

R | Russian J | Journal of A | Allergy

ISSN 1810-8830 (Print)
ISSN 2686-682X (Online)

Vol. 19 | Iss. 2 | 2022



R A A C I

RUSSIAN ASSOCIATION OF ALLERGOLOGY
AND CLINICAL IMMUNOLOGY



NRC INSTITUTE
OF IMMUNOLOGY
FMBA OF RUSSIA
FOUNDED IN 1983



Pharmarus Print Media



rusalljournal.ru

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

- www.rusalljournal.ru
- www.ural-press.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

- SCOPUS
- Russian Science Citation Index (RSCI)
- РИНЦ
- Ulrich's International Periodicals Directory
- NLM Catalog
- Google Scholar
- ВИНИТИ
- 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: *Е.А. Трухтанова*
Обложка: *Н.В. Вдовицына*

Журнал зарегистрирован

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

ISSN 2686-682X (Online)

ISSN 1810-8830 (Print)

Российский Аллергологический Журнал

Том 19 | Выпуск 2 | 2022

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Главный редактор

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

Заместитель главного редактора

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

Научные редакторы

Гущин Игорь Сергеевич, д.м.н., профессор, член-корр. РАН (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0002-4465-6509

Курбачёва 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
- Вишнева Елена Александровна, д.м.н. (Москва, Россия); ORCID: 0000-0001-7398-0562
- Гариб Виктория Фирзузовна, д.м.н., проф. (Вена, Австрия); ORCID: 0000-0003-3855-217X
- 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
- 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
- Ненашева Наталья Михайловна, д.м.н., проф. (Москва, Россия); ORCID: 0000-0002-3162-2510
- Новик Геннадий Айзикович, д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, Россия); ORCID: 0000-0002-7571-5460
- Пампура Александр Николаевич, д.м.н. (Москва, Россия); ORCID: 0000-0001-5039-8473
- Просокова 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
- Скороходкина Олеся Валерьевна, д.м.н., проф. (Казань, Россия); ORCID: 0000-0001-5793-5753
- Смолкин Юрий Соломонович, д.м.н., проф. (Москва, Россия); ORCID: 0000-0001-7876-6258
- Файзуллина Резеда Мансафовна, д.м.н., проф. (Уфа, Россия); ORCID: 0000-0002-9001-1437
- Хайтов Муса Рахимович, д.м.н., проф., член-корр. РАН (Москва, Россия); ORCID: 0000-0003-4961-9640
- Чурукина Элла Витальевна, к.м.н., доцент (Ростов-на-Дону, Россия); ORCID: 0000-0001-6407-6117
- Шогенова Мадина Суфьяновна, д.м.н. (Нальчик, Россия); ORCID: 0000-0001-8234-6977
- 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

- SCOPUS
- Russian Science Citation Index (RSCI)
- Ulrich's International Periodicals Directory
- NLM Catalog
- Google Scholar
- 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: *E.A. Trukhtanova*
Cover: *N.V. Vdovicina*

ISSN 2686-682X (Online)

ISSN 1810-8830 (Print)

Russian Journal of Allergy

Volume 19 | Issue 2 | 2022

QUARTERLY PEER-REVIEW MEDICAL ACADEMIC JOURNAL

Editor-in-Chief

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

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

Elena A. Vishneva, MD, Dr. Sci (Med) (Moscow, Russia); ORCID: 0000-0001-7398-0562

Viktoriya F. Garib, MD, Dr. Sci (Med), Professor (Vienna, Austria); ORCID: 0000-0003-3855-217X

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

Zhanat B. Ispaeva, 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 (Pauda, Italy); SCOPUS Author ID: 35611705000

Natalya M. Nenasheva, MD, Dr. Sci (Med), Professor (Moscow, Russia); ORCID: 0000-0002-3162-2510

Gennadiy A. Novik, MD, Dr. Sci (Med), Professor (Saint-Peterburg, Russia); ORCID: 0000-0002-7571-5460

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

Olesya V. Skorokhodkina, MD, Dr. Sci (Med), Professor (Kazan, Russia); ORCID: 0000-0001-5793-5753

Yury S. Smolkin, MD, Dr. Sci (Med), Professor (Moscow, Russia); ORCID: 0000-0001-7876-6258

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

Ella V. Churyukina, MD, Cand. Sci (Med), assist. prof. (Rostov on Don, Russia); ORCID: 0000-0001-6407-6117

Madina S. Shogenova, MD, Cand. Sci. (Med) (Nalchik, Russia); ORCID: 0000-0001-8234-6977

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

- К.С. Павлова, Д.С. Куличенко, О.М. Курбачёва, М.Е. Дынева, Н.И. Ильина*
Омализумаб в лечении сезонных обострений тяжёлого аллергического ринита 164

СИСТЕМАТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ

- В.Д. Прокопьева, М.М. Федотова, У.В. Коновалова, В.А. Дочкин, О.С. Федорова*
Распространённость и факторы риска пищевой аллергии у детей:
обзор эпидемиологических исследований 175

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

- Д.О. Тимошенко, К.С. Павлова, О.М. Курбачёва*
Аллергенспецифическая иммунотерапия и доказательства реальной клинической практики
(real-world evidence) 190

- И.Д. Шипунов, В.И. Купаев, А.В. Жестков*
Бронхиальная астма с точки зрения гликомики 201

- К.С. Павлова, Д.С. Куличенко, О.М. Курбачёва*
Комбинированная терапия аллергического ринита: эффективность, безопасность и влияние
на качество жизни 210

- Е.Е. Емельяшенков, С.Г. Макарова, А.П. Фисенко, Н.Н. Мурашкин, А.А. Галимова, О.А. Ерешко*
Проблемы длительного соблюдения элиминационных диет при пищевой аллергии у детей 222

- Д.Ш. Мачарадзе*
Влияние некоторых экспосомных факторов на функции филаггрина при атопическом дерматите. 234

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

 *Е.Р. Аравийская, А.Л. Бакулев, А.Г. Гаджигороева, О.Г. Елисютина, Р.М. Загртдинова, Д.В. Заславский, О.Р. Зиганшин, А.В. Игнатовский, М.М. Козан, Л.С. Круглова, О.И. Летяева, А.Н. Львов, Е.В. Матушевская, Т.В. Медведева, Н.Б. Мигачева, К.Н. Монахов, Н.Н. Мурашкин, О.Б. Немчанинова, Н.М. Ненашева, О.Ю. Олисова, О.В. Правдина, О.А. Притуло, М.Н. Репецкая, Н.В. Романова, А.В. Самцов, О.А. Сидоренко, Е.С. Снарская, Е.В. Соколовский, О.Б. Тамразова, Н.С. Татаурщикова, Е.С. Феденко, Н.В. Федотова, Н.В. Шартанова, Е.А. Шатохина, Л.А. Юсупова*

- Практические вопросы применения эмолентов, содержащих модуляторы филаггрина,
в ведении пациентов с атопическим дерматитом и ксерозом: резолюция Совета экспертов 245

СОДЕРЖАНИЕ



А.Л. Бакулев, Е.А. Вишнева, О.Г. Елисютина, Н.И. Ильина, А.Э. Карамова, М.М. Кохан, А.А. Кубанов, К.Н. Монахов, Л.С. Намазова-Баранова, Г.А. Новик, О.Ю. Олисова, В.А. Ревякина, Е.В. Соколовский, Е.С. Феденко, М.М. Хобейш

Резолюция Рабочего совещания экспертов по профилю «дерматология»: Возможности системной терапии атопического дерматита селективными иммунодепрессантами. 259

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

А.С. Прилуцкий, Ю.А. Лыгина

Отсроченная аллергическая реакция на употребление в пищу лимона 270



— в открытом доступе на сайте журнала

CONTENTS

ORIGINAL STUDY ARTICLES

- Ksenia S. Pavlova, Darya S. Kulichenko, Oksana M. Kurbacheva, Miramgul E. Dyneva, Natalia I. Ilina*
Omalizumab in the severe exacerbations of seasonal allergic rhinitis 164

SYSTEMATIC REVIEWS

- Valeriya D. Prokopyeva, Marina M. Fedotova, Uliana V. Konovalova, Vyacheslav A. Dochkin, Olga S. Fedorova*
Prevalence and risk factors for food allergy in children: a review of epidemiological studies. 175

REVIEWS

- Daria O. Timoshenko, Kseniya S. Pavlova, Oksana M. Kurbacheva*
Allergen-specific immunotherapy and real-world evidence 190

- Ivan D. Shipunov, Vitalii I. Kupaev, Alexander V. Zhestkov*
Bronchial asthma from the perspective of glycomics 201

- Kseniya S. Pavlova, Darya S. Kulichenko, Oksana M. Kurbacheva*
Combination therapy of allergic rhinitis: efficacy, safety and impact on quality of life 210

- Evgeny E. Emelyashenkov, Svetlana G. Makarova, Andrei P. Fisenko, Nikolay N. Murashkin, Albina A. Galimova, Oksana A. Ereshko*
The problems of long-term adherence to elimination diets in children with food allergies 222

- Dali Sh. Macharadze*
The effect of exposome factors on the functions of filaggrin functions in atopic dermatitis 234

CLINICAL PRACTICE GUIDELINES



- Elena R. Araviyskaya, Andrey L. Bakulev, Aida G. Gadzhigoroeva, Olga G. Elisyutina, Rizida M. Zagrdinova, Denis V. Zaslavsky, Oleg R. Ziganshin, Andrey V. Ignatovsky, Muza M. Kokhan, Larisa S. Kruglova, Olga I. Letyaeva, Andrey N. Lvov, Elena V. Matushevskaya, Tatiana V. Medvedeva, Natalia B. Migacheva, Konstantin N. Monakhov, Nikolay N. Murashkin, Olga B. Nemchaninova, Natalia M. Nenashcheva, Olga Yu. Olisova, Olga V. Pravdina, Olga A. Pritulo, Marina N. Repetskaya, Nadezhda V. Romanova, Alexey V. Samtsov, Olga A. Sidorenko, Elena S. Snarskaya, Evgeny V. Sokolovskiy, Olga B. Tamrazova, Natalia S. Tataurshchikova, Elena S. Fedenko, Natalia V. Fedotova, Natalia V. Shartanova, Eugenia A. Shatokhina, Luiza A. Yusupova*
Practical issues in the use of emollients containing filaggrin modulators in the management of patients with atopic dermatitis and xerosis: Resolution of the Expert board. 245

CONTENTS

 *Andrey L. Bakulev, Elena A. Vishneva, Olga G. Elisyutina, Natalya I. Ilyina, Arfenya E. Karamova, Muza M. Kokhan, Alexey A. Kubanov, Konstantin N. Monakhov, Leyla S. Namazova-Baranova, Gennadiy A. Novik, Olga Yu. Olishova, Vera A. Revyakina, Evgeny V. Sokolovskiy, Elena S. Fedenko, Marianna M. Khobeysh*

Resolution of the Working Meeting of Experts in “Dermatology”: Possibilities of systemic therapy of atopic dermatitis with selective immunosuppressants 259

CASE REPORTS

Aleksandr S. Prilutskiy, Yulya A. Lygina

Delayed allergic reaction to eating lemon. 270

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1539>

Омализумаб в лечении сезонных обострений тяжёлого аллергического ринита

К.С. Павлова, Д.С. Куличенко, О.М. Курбачёва, М.Е. Дынева, Н.И. Ильина

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

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Согласно федеральным клиническим рекомендациям, пациентам с тяжёлым персистирующим течением аллергического ринита и/или тяжёлым обострением и при неэффективности фармакотерапии 3-й линии (антигистаминные препараты, антагонисты лейкотриеновых рецепторов, назальные кортикостероиды) рекомендуется рассмотреть вопрос о назначении омализумаба, при этом нет практических рекомендаций по схемам и продолжительности терапии омализумабом при тяжёлом обострении сезонного аллергического ринита.

Цель — проведение терапии омализумабом пациентам с тяжёлым обострением аллергического ринита в сезон цветения причинно-значимых аллергенов для оценки эффективности, определения оптимального режима и продолжительности лечения.

Материалы и методы. В открытое наблюдательное несравнительное проспективное одноцентровое исследование были отобраны 10 взрослых пациентов с тяжёлым обострением сезонного аллергического ринита, вызванного пыльцой берёзы. Все они получали 3-ю линию терапии в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями и имели неполный контроль либо его отсутствие: TNSS (общая оценка назальных симптомов) ≥ 2 . Всем пациентам был назначен омализумаб, при этом доза и режим введения препарата подобраны в соответствии с инструкцией и учётом общего уровня IgE и веса пациента. Все пациенты ежедневно заполняли дневники выраженности симптомов и потребности в симптоматической терапии. В качестве первичной конечной точки выбрано уменьшение среднего балла комбинированной шкалы симптомов и медикаментов (Combined Medical and Symptom Score, CMSS).

Результаты. Дополнительное назначение омализумаба к ранее проводимой терапии позволило улучшить контроль над симптомами аллергического ринита у всех пациентов и уменьшить объём фармакотерапии (Δ TNSS 1,8 [95% ДИ 1,56–2,04]; $p < 0,001$, и Δ CMSS 2,12 [95% ДИ 1,74–2,5]; $p < 0,001$, к седьмому дню от первого введения омализумаба; Δ TNSS 2,53 [95% ДИ 2,05–3,01]; $p < 0,0001$, и Δ CMSS 5,22 [95% ДИ 4,74–5,7]; $p < 0,001$, к 4-й нед соответственно). Отмечено, что реализация эффекта омализумаба происходит в течение некоторого времени (от 3 до 7 дней). Поскольку в нашем исследовании продолжительность сезона не превышала 1 мес, нам удалось достичь полного контроля аллергического ринита у всех пациентов с помощью терапии омализумабом с небольшой (1–2) кратностью инъекций. Во время исследования никаких побочных эффектов не зарегистрировано.

Заключение. Назначение омализумаба пациентам с тяжёлым обострением аллергического ринита позволяет достичь полного контроля над симптомами заболевания. Учитывая механизм действия, омализумаб следует вводить по крайней мере за неделю до ожидаемого сезона пыления причинно-значимых растений пациентам с тяжёлым течением (согласно анамнестическим данным о предыдущих сезонах), которые не провели своевременно аллергенспецифическую иммунотерапию, и продолжать лечение до окончания сезона пыления причинно-значимых аллергенов.

Ключевые слова: аллергический ринит; АР; омализумаб.

Как цитировать

Павлова К.С., Куличенко Д.С., Курбачёва О.М., Дынева М.Е., Ильина Н.И. Омализумаб в лечении сезонных обострений тяжёлого аллергического ринита // Российский аллергологический журнал. 2022. Т. 19, № 2. С. 164–174. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1539>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1539>

Omalizumab in the severe exacerbations of seasonal allergic rhinitis

Ksenia S. Pavlova, Darya S. Kulichenko, Oksana M. Kurbacheva, Miramgul E. Dyneva, Natalia I. Ilina

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

ABSTRACT

BACKGROUND: According to the Federal Clinical Guidelines, patients with severe persistent allergic rhinitis and/or severe exacerbation who failed to respond to third-line pharmacotherapy (antihistamines, leukotriene receptor antagonists, nasal corticosteroids) are advised to consider the administration of omalizumab. However, there is a lack of practical recommendations guiding the regimens and duration of the omalizumab therapy in the severe exacerbation of seasonal allergic rhinitis.

AIMS: To assess the efficacy of omalizumab additional therapy in patients with severe exacerbation of allergic rhinitis during the pollen season, and to determine the optimal regimen and duration of treatment.

MATERIALS AND METHODS: This is an open observational uncontrolled prospective single-center study. 10 adult patients with severe exacerbation of seasonal allergic rhinitis due to birch pollen were selected for the study. All of them received the third-line of therapy according to Federal Clinical Guidelines and had absence or incomplete control: Total nasal symptom score ≥ 2 . All of them were treated with omalizumab. The dose and regime were prescribed according to instructions that took into account the overall IgE level, as well as the patient's weight. Daily symptom diaries and the need for rescue medication levels were evaluated. The primary endpoint had a decrease in the Combined Medical and Symptom Score mean.

RESULTS: The additional omalizumab treatment improved allergic rhinitis control for all patients and also reduced the rescue medication (Δ TNSS 1.8 [95% CI 1.56–2.04]; $p < 0.001$, and Δ CMSS 2.12 [95% CI 1.74–2.5]; $p < 0.001$, by the end of 1 week after the first omalizumab injection; Δ TNSS 2.53 [95% CI 2.05–3.01]; $p < 0.0001$, and Δ CMSS 5.22 [95% CI 4.74–5.7]; $p < 0.001$, by the end of four weeks, respectively). It was noted that the omalizumab effect realization occurs for some time (3–7 days). Due to short-season pollen for birch (1–2 months), the duration of treatment in our study did not exceed one month, so we managed to achieve complete control over the symptoms in all patients by the omalizumab with a small multiplicity of injections (1–2 injections). No adverse events were registered during the study.

CONCLUSION: Omalizumab additional therapy in patients with severe exacerbation of allergic rhinitis allows control of all symptoms. Taking into account the mechanism of its action, omalizumab should be administered at least a week before the expected pollen season in patients with severe exacerbation (according to the previous seasons) who did not complete their allergen-specific immunotherapy on time, and continue therapy till the end of the pollen season.

Keywords: allergic rhinitis; AR; omalizumab.

To cite this article

Pavlova KS, Kulichenko DS, Kurbacheva OM, Dyneva ME, Ilina NI. Omalizumab in the severe exacerbations of seasonal allergic rhinitis. *Russian Journal of Allergy*. 2022;19(2):164–174. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1539>

BACKGROUND

Allergic rhinitis (AR) is one of the most common diseases in allergology and otolaryngology, characterized by IgE-mediated inflammation of the nasal mucosa (develops after exposure to an allergen) and characteristic symptoms (nasal congestion, sneezing, nasal itching and rhinorrhea), which are often accompanied by eye symptoms (lacrimation, redness, and itching) and are considered a risk factor for asthma development. Despite the fact that AR is not a life-threatening disease, it has significant impact on the patient's quality of life due to sleep disturbance, impaired work productivity, and school performance.

According to international manuals and federal clinical guidelines, basic principles of AR treatment include drug therapy, elimination measures, and allergen-specific immunotherapy (ASIT) [1, 2]. Among the pharmacological agents, non-sedative systemic antihistamines, intranasal corticosteroids, and leukotriene receptor antagonists are distinguished, through the use of which control over the symptoms is achieved in most cases. Despite the accumulated experience of ASIT effective use and high level of evidence base on its effectiveness, in practice no more than 10% of patients receive indicated treatment due to the delayed visit to a specialist, inventory shortage of allergens, relatively high ASIT costs, and other reasons [3]. With severe exacerbation, which is most characteristic to patients with pollen sensitization, achieving control over AR symptoms using standard pharmacotherapy is not always possible. In such cases, prescribing systemic corticosteroids can be necessary, but considering the wide range of their side effects and restrictions on their use, limiting the treatment to a short term is advisable [1]. Despite the specifically indicated nonuse of systemic corticosteroids for AR treatment, doctors and even patients themselves oftentimes continue this practice during annual seasonal exacerbations.

The last decades have been devoted to the discovery and study of the biological effects of monoclonal antibodies, which have undergone a global transformation from objects of scientific research to one of the most modern and effective medicines for the treatment of patients with various pathologies. Researchers continue to study the efficacy and safety of new biologics, as well as previously known genetically engineered biologics in order to expand the range of therapeutic indications.

Considering the central role of immunoglobulin E (IgE) in the AR pathogenesis, the use of anti-IgE monoclonal antibodies in this disease seems to be the most appropriate. To date, a longstanding practice of effective omalizumab use in the treatment of severe atopic asthma and urticaria has been sustained. Data from 11 randomized clinical trials and meta-analysis on omalizumab use in AR have become the basis for expanding the indications (and updating the instructions) for its appointment and inclusion in federal clinical guidelines for AR [1, 4–6]. Thus, in patients with severe

persistent AR and/or severe exacerbation, as well as with treatment failure of drugs used at the third stage of therapy (systemic antihistamines, leukotriene receptor antagonists, nasal corticosteroids), considering the administration of omalizumab is recommended in order to reduce the severity of all AR symptoms and reduce the need for symptomatic treatment drugs [1].

By reducing the level of circulating free IgE, omalizumab prevents IgE from binding to high-affinity FcεR1 and low-affinity FcεR2 receptors, preventing the release of mediators from mast cells and basophils when stimulated by a specific allergen. Anti-IgE antibodies do not bind to IgE already attached to FcεR1 and therefore are unable to initiate the activation of mast cells or basophils [7]. By reducing FcεR1 expression on dendritic cells, omalizumab can inhibit antigen (allergen) processing and its presentation to T-cells. Therefore, this may prevent their differentiation into Th2 cells, suppress the activation of Th2 lymphocytes, and lead to a decreased production of Th2 cytokines. Thus, omalizumab may act on the early and late phases of the allergic response [7, 8].

One of the first publications on the use of omalizumab in seasonal AR treatment was a double-blind, placebo-controlled study by T.B. Casale et al. (1997) [9], which included 240 patients, randomized to the appropriate treatment groups: placebo, 120 µg of omalizumab subcutaneously, 150 µg intravenously, and 500 µg intravenously 3 times 4 weeks before the expected start of ragweed blooming and during the pollen season. The effect in reducing the severity of AR symptoms was achieved in those cases where suppression of free IgE to a normal level was observed, which could be predicted by considering the initial concentration of blood serum IgE when determining the therapeutic dose of omalizumab [9].

Another double-blind, placebo-controlled study that assessed the effectiveness of omalizumab in seasonal AR was conducted by K. Okubo et al. (2006) [4]. The study included 100 children who are allergic to Japanese cedar pollen. The choice of dose and the schedule of omalizumab administration were made considering the initial IgE level and the patient's weight and were amounting to 150–375 mg every 2 or 4 weeks. The first injection was made 4 weeks before the expected start of the Japanese cedar pollen season, and then the treatment continued for 12 weeks. Decreased free IgE level correlated with decreased nasal symptoms severity, decreased nasal hyperreactivity, and decreased need for medications [4].

In a study by S. Tsabouri et al. (2014), a meta-analysis of omalizumab efficacy and safety in AR [5], 11 studies involving 2,870 patients of different ages (including children 6–11 years old, adolescents 12–17 years old, and adults) were selected. The dose and schedule of administration in most studies were selected considering total IgE baseline level and the patient's weight. Overall, a statistically significant reduction was observed in the severity of daily nasal symptoms

(-0.67 [95% CI -1.3 to -0.31], $p < 0.0001$) and a reduction in need for symptomatic treatment (-0.22 [95% CI -0.39 to -0.05], $p = 0.01$). No statistically significant difference was observed in the occurrence of any adverse events (relative risk 1.06 [95% CI 0.94 to 1.19]; I^2 , 55%), which generally shows that omalizumab therapy has high safety profile [5].

In another meta-analysis of the efficacy and safety of omalizumab in AR, conducted by C. Yu et al. (2020) [6], 16 double-blind placebo-controlled studies published from 2000 to 2019, involving 3,458 patients (1,931 patients in the active treatment group and 1,520 in the placebo group) were selected. A statistically significant difference in favor of omalizumab was demonstrated in the following aspects: reduction in severity of daily nasal symptoms (-0.443 [95% CI -0.538 to -0.347], $p < 0.001$), severity of eye symptoms (-0.385 [95% CI -0.5 to -0.369], $p < 0.001$), need for symptomatic therapy (-0.421 [95% CI -0.591 to -0.251]; $p < 0.001$), improvement in quality of life measured using Rhinoconjunctivitis-Specific Quality of Life Questionnaire (RQLQ) (-0.286 [95% CI -0.418 to -0.154], $p < 0.001$), and overall score (odds ratio 1.435 [95% CI 1.303–1.582], $p < 0.001$) [6].

Despite the results of placebo-controlled studies on omalizumab efficacy in AR and the possibility of its administration in AR, according to updated instructions for use and directions in federal clinical guidelines, no practical recommendations were presented on schedules and duration of omalizumab therapy for severe exacerbation of seasonal AR.

Aim of the study: This study aims to conduct omalizumab treatment in patients with severe exacerbation of AR during the pollen season of causative allergens to evaluate its

effectiveness and determine the optimal schedule and duration of treatment.

MATERIALS AND METHODS

Study design

An open, observational, noncomparative, prospective, single-center study was conducted. The study was performed without a control group by comparing dependent samples (before-after analysis).

Eligibility criteria

The study included 10 patients with severe exacerbation of AR caused by the pollen season of causative allergens, with sensitization to tree pollen allergens, including birch pollen allergens. All included patients demonstrated ineffectiveness of previous combined therapy with antihistamines, antileukotriene drugs, and intranasal corticosteroids. The Total Nasal Symptom Score (TNSS) score was ≥ 2 . All patients were observed for a long time in the clinic of NRC "Institute of Immunology" FMBA of Russia and presented the results of previous allergological examination, which confirmed tree/birch pollen allergen sensitization.

Prior to the study, oral and written consent to participate in this observational study (subject information form and informed consent) was obtained from the patients. The criteria were previously developed considering the normative documentation OST 420511-99 Rules for conducting high-quality clinical trials in the Russian Federation, FL-61 "On Medicine Circulation" and the clinical trial protocol (Table 1).

Table 1. Inclusion/exclusion criteria

<i>Inclusion criteria:</i>
Patient informed written consent for participation in clinical trials
Patients of both sexes over 18 years of age
History of allergic rhinitis for at least 2 years
Confirmed sensitization to tree/birch pollen allergens
The need for symptomatic therapy with three or more drugs (stage 3 therapy, according to federal clinical guidelines)
Insufficient effect of ongoing symptomatic treatment (average TNSS score ≥ 2)
<i>Exclusion criteria:</i>
Symptoms of respiratory viral infections at the time of participation in the study
Parasitic infection within the last 6 months
Pulmonary tuberculosis (active and inactive forms)
Oncopathology
Pregnancy, lactation
Presence of other respiratory diseases or acute conditions that can significantly affect the result of the study
Patient's unwillingness to participate in the study
Participation in other clinical trials at the time of inclusion

Terms and conditions

The study was conducted based on the NRC "Institute of Immunology" FMBA of a Russian clinic (Moscow).

Study duration

Data collection and data analysis were conducted from April 08, 2021, to July 01, 2021.

Description of medical intervention

After obtaining the signed informed consent and in case of preliminary compliance with the inclusion criteria, patients underwent physical (anthropometry, auscultation), clinical laboratory (clinical blood test, total immunoglobulin E in blood), and instrumental (spirometry) examination. All patients were consulted and examined by an otolaryngologist, which was followed by an endoscopic examination of the nasal cavity and nasopharynx.

During the first visit, clinical laboratory examination data (clinical blood test with differential leukocyte count, total IgE level to determine the dose and regimen of omalizumab treatment), TNSS, and the need for symptomatic treatment drugs, including respiratory function, have been evaluated. At this visit, patients were examined by an otorhinolaryngologist (nasal endoscopy). All patients were given diaries for daily completion. The next day after receiving the examination results, the drug (omalizumab) was administered. After the procedure, it was necessary to be under observation in the department for 2 hours.

At control visits after 1 week (visit 2), 2 weeks (visit 3), 3 weeks (visit 4), and 4 weeks (visit 5), the study physician checked the completion of daily diaries and evaluated rhinitis symptom control and the possibility of symptomatic treatment reduction.

During the fifth visit (4 weeks after treatment started), patients underwent complete physical examination similar to that performed during the first visit (results of instrumental examination, clinical blood test with differential leukocyte count, respiratory function test, otorhinolaryngological examination using nasal endoscopy were evaluated), and questionnaires' scores were analyzed.

All patients were treated with omalizumab (Xolair, Novartis Pharma Stein AG, Switzerland). The selection of omalizumab schedule and dose was performed considering the total IgE level and the patient's weight according to the instructions for use, while treatment duration depended on the duration of seasonal exacerbation.

To assess treatment safety, all adverse events that developed during the study were recorded, considering patient's subjective complaints and physical and laboratory examination data.

Primary outcome of the study

The primary endpoint was a change (reduction) in the mean combined medical and symptom score (CMSS), which

is the sum of mean TNSS and the need for symptomatic treatment (medical score, MS).

Additional study outcomes

The reduced need for systemic corticosteroids; severity of conjunctival symptoms; impact on such aspects of quality of life as sleep disturbance, work productivity, and activity impairment; and physical examination results (endoscopic examination) were evaluated in this study. Visual analogue scale (VAS) was used as an additional tool to evaluate AR control [1]. Key area of focus was the timing of clinical effect onset, and as a criterion for assessing clinically significant difference, a change in mean CMSS and VAS scores by 50% from baseline was recognized.

Subgroup analysis was not performed due to the small sample size.

Outcome registration methods

All of the patients have completed the daily VAS score and diaries, which assessed severity of nasal symptoms (TNSS), the need for symptomatic treatment medications (MS), severity of conjunctival symptoms, sleep disturbance, work productivity, and activity impairment. At each evaluation visit, the doctor analyzed completed diaries and questionnaires with assessment of the possibility of changing (reducing) symptomatic treatment and collected data on adverse events.

At the beginning of the study and at control visit 4 weeks after the start of omalizumab therapy, patients underwent clinical blood test with differential leukocyte count, respiratory function test, and otorhinolaryngological examination using nasal endoscopy.

Ethical review

The study was approved by the local ethics committee of NRC "Institute of Immunology" FMBA of Russia, Protocol No. 6, dated April 7, 2021.

Statistical analysis

Due to the small percentage of extremely severe seasonal AR in the population and the high cost of omalizumab, preliminary sample calculation was not possible.

Statistical analysis of actual data was performed using statistical software package Statistica 12.0. Quantitative and ordinal values are presented as Me [q25–q75], where Me is the sample median, q25–q75 is the interquartile range (q25 is 25% quartile, q75 is 75% quartile), and Min–Max are the minimum and maximum values.

Questionnaire data (TNSS, MS, CMSS, VAS) at various control points within the same type of targeted therapy (omalizumab) were compared using Friedman test and adjusted for Dunn's multiplicity; differences were considered statistically significant at $p \leq 0.05$. The results are presented in the form of summary tables and graphs.

RESULTS

Objects (participants) of the study

The study involved 10 patients with severe exacerbation of seasonal AR and sensitization to tree pollen allergens, including birch pollen allergens.

When evaluating the anamnestic data, women were found to predominate in the study (6; 60%). Median age of patients was 37.4 [30.0; 45.0] years. The average duration of the disease was 5.5 [4.0; 8.0] years (from 2 to 9 years). Of associated allergic diseases, 4 (40%) patients suffered from allergic conjunctivitis; 1 (10%) patient had well-controlled atopic asthma (he received a combination of budesonide/formoterol as basic anti-asthma therapy). During spirometry, no signs of bronchial obstruction were recorded in any of the patients.

During clinical-laboratory examination, the total IgE level in blood serum of patients was found to be 326.5 [220.1; 389.9] IU/ml. All study participants received AR therapy according to the domestic and international consensus documents [1, 2]. Due to severe and uncontrolled course of AR, 6 patients received courses of systemic corticosteroids. It should be noted that patients with AR were monitored regarding compliance.

Schedule and dose of omalizumab was selected considering the total IgE level and patient's weight, and treatment duration depended on the duration of the seasonal exacerbation (Table 2).

Primary results of the study

All of the patients who completed the study reported significant reduction in severity of disease symptoms during omalizumab treatment. As a result of the study, it was shown that omalizumab was shown to suppress the intensity of rhinorrhea, nasal congestion, sneezing, nasal itching, and post-nasal drip (Table 3). As the condition improved, patients underwent a gradual decrease of symptomatic treatment,

which was reflected in the MS and CMSS scales. Upon assessing the total VAS score, its value in all patients was found to be 9.0 [8.0; 10.0] before therapy and 5.0 [4.0; 6.0] 1 week after the start of omalizumab treatment.

It is worth emphasizing that improvement was already observed and recorded 1 week after the start of treatment, and this trend persisted during the next 3 weeks of observation.

According to TNSS and CMSS questionnaires, AR symptom score in patients receiving omalizumab for 4 weeks significantly decreased after 1 week (1.0 [0.9; 1.2], $p=0.0002$; 2.25 [2.0; 2.55], $p=0.0001$, respectively) compared with the data before treatment was started (figure). Regarding the need for symptomatic treatment (MS), statistically significant changes were noted only after 2 weeks of omalizumab treatment (0.15 [0.1; 0.58], $p=0.0001$).

At subsequent control points (after 3 and 4 weeks), an improvement in patients' condition was observed, which was reflected in the absence of symptoms in all 10 patients (see figure).

Additional study results

During endoscopic examination of the nasal cavity in AR patients, before omalizumab treatment was started, pronounced edema of the mucous membrane, causing enlargement of the nasal concha and narrowing of the nasal passages, uneven pale color of the mucosa with a cyanotic tinge, and large amount of serous or seromucosal discharge, which corresponded to an exacerbation of AR, was noted. At repeated endoscopic examination 4 weeks after the start of omalizumab treatment, all patients showed reduction in edema of the nasal concha, widening of the nasal passages, decreased amount of discharge, and normalization of color, which confirmed the restoration of nasal breathing in connection with biological therapy. The severity of these changes corresponded to a decrease in the intensity of the main AR symptoms and the changes in TNSS, MS, and CMSS.

Table 2. Dose and schedule of omalizumab administration

Patient	Dose and schedule of administration	Appearance of clinical effect from the first injection
Patient № 1	150 mg once every 4 weeks	on the 6th day
Patient № 2	450 mg once every 4 weeks	on the 3rd day
Patient № 3	600 mg once every 4 weeks	on the 5th day
Patient № 4	300 mg once every 4 weeks	on the 3rd day
Patient № 5	450 mg once every 4 weeks	on the 7th day
Patient № 6	300 mg once every 4 weeks	on the 5th day
Patient № 7	600 mg once every 2 weeks	on the 3rd day
Patient № 8	450 mg once every 4 weeks	on the 6th day
Patient № 9	300 mg once every 4 weeks	on the 5th day
Patient № 10	450 mg once every 4 weeks	on the 5th day

Note: * According to subjective patient's assessment and physical examination data.

Table 3. Change from baseline in allergic rhinitis and conjunctivitis symptom due to omalizumab treatment (n=10)

Symptom	Time from start of treatment				
	Before treatment	After 1 week	After 2 weeks	After 3 weeks	After 4 weeks
Total Nasal Symptom Score (TNSS)					
Sneezing	2,8 [2,63; 2,88]	1,0 [0,6; 1,1]*	0,6 [0,2; 0,81]*	0 [0; 0]*	0 [0; 0]*
Rhinorrhea	2,51 [2,43; 2,67]	1,0 [0,9; 1,2]*	0,4 [0,0; 0,61]*	0 [0; 0]*	0 [0; 0]*
Nasal congestion	2,67 [2,55; 2,78]	1,57 [1,1; 1,88]*	0,3 [0,0; 0,4]*	0 [0; 0]*	0 [0; 0]*
Nasal itching	2,9 [2,73; 2,99]	1,2 [0,9; 1,21]*	0,1 [0,0; 0,1]*	0 [0; 0]*	0 [0; 0]*
Severity of conjunctival symptoms assessment					
Redness of the eyes	2,7 [2,59; 2,8]	0,25 [0,1; 0,5]*	0,13 [0,0; 0,18]*	0 [0; 0]*	0 [0; 0]*
Lacrimation	2,48 [2,33; 2,56]	0,14 [0,0; 0,19]*	0,1 [0,0; 0,1]*	0 [0; 0]*	0 [0; 0]*
Assessment of the impact of symptoms on quality of life					
Sleep disturbance	2,7 [2,63; 2,8]	1,1 [0,7; 1,2]*	0 [0; 0]*	0 [0; 0]*	0 [0; 0]*
Daily activity impairment	2,61 [2,55; 2,89]	1,5 [1,1; 1,7]*	0 [0; 0]*	0 [0; 0]*	0 [0; 0]*
Impaired work productivity and learning ability	2,44 [2,34; 2,53]	1,0 [0,48; 1,1]*	0 [0; 0]*	0 [0; 0]*	0 [0; 0]*
Visual analogue scale (VAS)	9,0 [8,0; 10,0]	5,0 [4,0; 6,0]*	2,0 [1,0; 2,0]*	0 [0; 0]*	0 [0; 0]*
Need for medical symptomatic therapy (MS)	2,50 [2,23; 2,67]	1,91 [1,45; 1,99]	0,15 [0,0; 0,58]*	0 [0; 0]*	0 [0; 0]*

Note: * Regarding data prior to the start of omalizumab treatment. These results are presented as Me [Min–Max].

Adverse events

During the entire follow-up period, no adverse events were registered in any of the patients, which indicated a good safety profile of omalizumab.

DISCUSSION

Summary of the primary result of the study

The results of our open observational noncomparative study showed that omalizumab administration to patients with severe exacerbation of seasonal AR and insufficient effectiveness of third-line drugs (antihistamines, leukotriene receptor antagonists, nasal corticosteroids) leads to control of all AR symptoms, decreased need for symptomatic treatment, including systemic corticosteroids, and improved quality of life.

Discussion of the primary result of the study

The results of our study are consistent with previously published data from prior randomized clinical trials, in

which omalizumab efficacy in AR patients was determined by reduced nasal symptom severity, improved quality of life, and reduced use of antihistamines. Consistent data on its clinical benefit were obtained for both patients with seasonal and year-round AR. Despite the proven efficacy of omalizumab in AR, its high cost does not allow the drug to be widely used in routine clinical practice. Study protocols published previously have suggested long-term use of omalizumab for both year-round and seasonal AR (4 months or more), which increased the cost of treatment. Medical standard for managing AR patients in the Russian Federation includes prescribing omalizumab in severe cases; however, at present, this diagnostic-related group has not yet been identified, which allows prescribing omalizumab at the expense of compulsory medical insurance funds. In order to save both patient's personal funds and resources of the regional/federal fund, optimizing the protocol for prescribing omalizumab is necessary, considering the results of additional clinical trials.

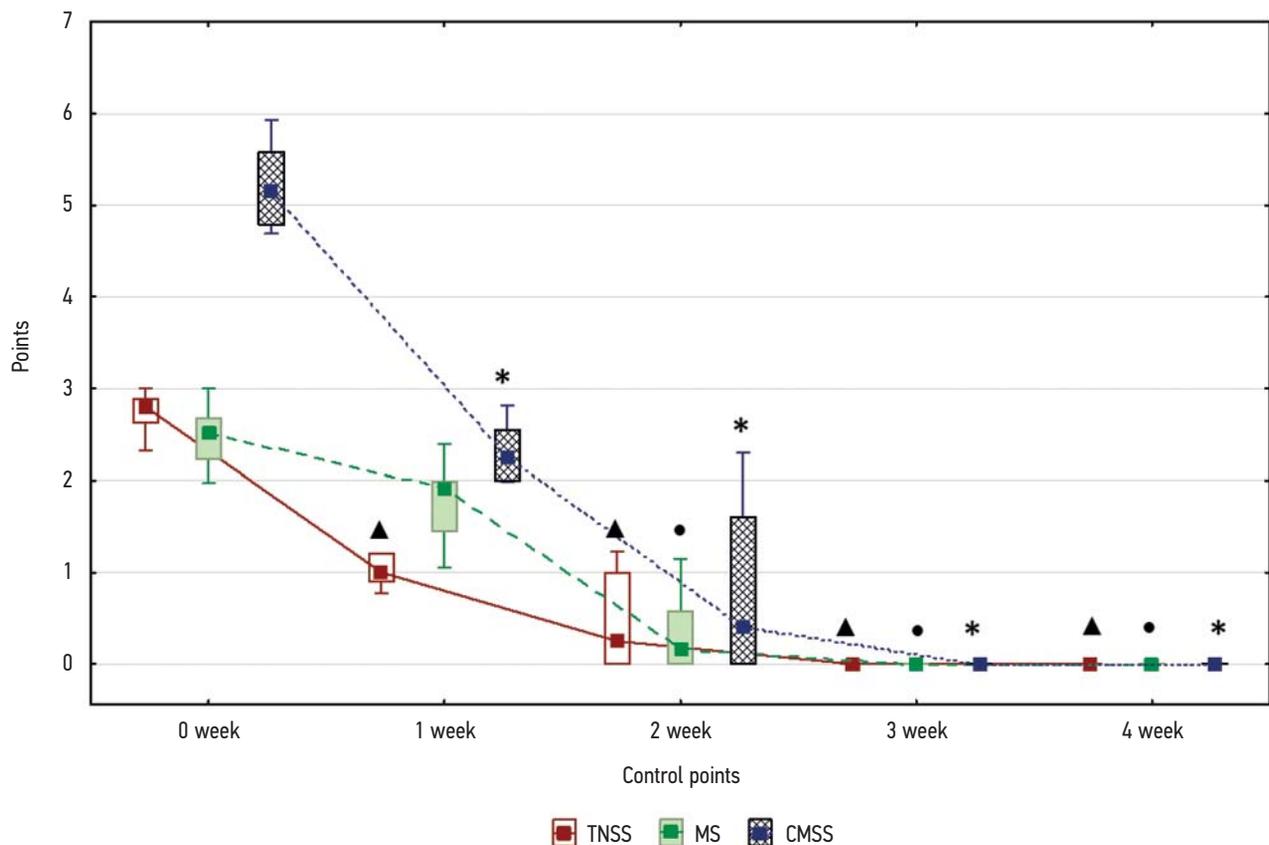


Fig. Change from baseline in Total Nasal Symptom Score (TNSS), medical score (MS), combined medical and symptom score (CMSS) due to omalizumab treatment, $n=10$.

Note: *, regarding CMSS data prior to omalizumab treatment; •, regarding MS data prior to omalizumab treatment; ▲, regarding TNSS data prior to omalizumab treatment. TNSS, Total Nasal Symptom Score; MS, medical score; CMSS, combined medical and symptom score. Data were described as Me [Q25%; Q75%] and Min–Max. Differences were considered statistically significant at $p \leq 0.05$.

Our study showed that this drug can be administered directly before pollen season of causative allergen plants, and duration of therapy can be calculated based on the duration of blooming season. Attempts to save money by reducing the dose of omalizumab (for example, choosing a universal dose and treatment regimen for all patients, as in urticaria) will lead to a decrease in clinical efficacy, as has been demonstrated in early studies: dose-dependent effect of omalizumab is realized when free IgE binding is maximized. By prescribing dose of omalizumab and treatment regimen individually, depending on body weight and initial (before the first administration of omalizumab) total IgE level, as in our study, meeting this condition is possible with high probability.

In our research at the start of omalizumab treatment, all patients already had signs of severe exacerbation; however, we were able to achieve control over AR symptoms in a fairly short time (3–7 days) with a persistent effect over the next 3–4 weeks. This indicates a new possibility of managing patients with seasonal AR as the alternative to the old and unsafe method of some doctors — injection of prolonged forms of systemic corticosteroids (such as Diprosan, Kenalog, etc.) during the seasonal AR exacerbation. The use of systemic corticosteroids, unlike omalizumab, is fraught with a high

risk of variety of side effects. During this study, no adverse events with omalizumab have been recorded. Although the total number of administered doses of the drug in this study was limited due to the small sample size and short duration of the study, considering the results of randomized clinical trials and many years of experience of omalizumab use in routine practice, we can say that this drug has a high safety profile.

Seasonal allergic manifestations, in addition to rhinoconjunctival symptoms, are often associated with asthma exacerbation, while the course of asthma itself may be exclusively seasonal, but due to its severity, it may require the use of systemic corticosteroids. Given the efficacy of omalizumab in patients with moderate to severe asthma, based on the results of numerous randomized clinical trials, the clinical benefit of prescribing omalizumab in this situation is obvious not only in terms of AR but also asthma symptoms.

Study limitations

The main limitation of our study is the small sample size of study participants, which cannot be adequately considered representative. The small number of study participants is determined, on the one hand, by low percentage of patients with extremely severe AR and ineffectiveness of the third line

of pharmacotherapy (no more than 5% in the population) [1], on the other hand, by high cost of the drug (considering the fact that at present, the cost of AR treatment is not covered by public funding).

CONCLUSION

As a result of open observational clinical study on the use of omalizumab by patients with severe AR exacerbation due to pollen season of causative allergens, it was shown that administration of the drug was shown to help lower the severity of all AR symptoms, reduce the need for symptomatic treatment drugs, and improve quality of life. Improvement was noted already by the end of the first week from the start of therapy, and this trend continued during the next 3 weeks of observation. Implementation of omalizumab effect occurs over some time (from 3 to 7 days), so administering the drug at least a week before the expected pollen season of causative allergens to patients with expected severe exacerbation (according to the results of previous seasons, to patients that did not receive timely full-fledged ASIT courses) and continuing treatment during the entire pollen season are recommended.

In the course of our study, no adverse events were registered with omalizumab, which corresponds to scientific literature and clinical data on the use of the drug in asthma and urticaria and indicates a high safety profile of therapy.

According to scientific literature, in patients with severe AR, using omalizumab is recommended for a course of at least 3 months. Our study included patients with sensitization to tree pollen allergens, which are characterized by short period of intense blooming (1–2 months). Schedule and dose of omalizumab was selected considering the total IgE level and the patient's weight, and the duration of treatment did not exceed 1 month. Thus, with omalizumab treatment, we managed to achieve complete control over the symptoms in all 10 patients with severe AR with small injection frequency.

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. K.S. Pavlova — analysis of literary sources, study concept and design writing and editing the article; D.S. Kulichenko — data collection, data processing, preparation, writing the article; O.M. Kurbacheva — study concept and design, editing an article; M.E. Dyneva — data processing, statistical analysis; N.I. Ilina — editing an article.

REFERENCES

1. Clinical recommendations. Allergic rhinitis. Moscow: Russian Association of Allergologists and Clinical Immunologists; 2020. 84 p. (In Russ).
2. Wise SK, Lin SY, Toskala E, et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: allergic rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2018;8(2):108–352. doi: 10.1002/alr.22073
3. Pawankar R, Holgate ST, Canonica GW. The World Allergy Organization White Book on Allergy. 2013 Updates. Available from: <https://www.worldallergy.org/wao-white-book-on-allergy>. Accessed: 15.04.2022.
4. Okubo K, Ogino S, Nagakura T, Ishikawa T. Omalizumab is effective and safe in the treatment of Japanese cedar pollen-induced seasonal allergic rhinitis. *Allergol Int.* 2006;55(4):379–386. doi: 10.2332/allergolint.55.379
5. Tsabouri S, Tseretopoulou X, Priftis K, Ntzani EE. Omalizumab for the treatment of inadequately controlled allergic rhinitis: a systematic

- review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2(3):332–340.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2014.02.001
6. Yu C, Wang K, Cui X, et al. Clinical efficacy and safety of omalizumab in the treatment of allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Rhinol Allergy.* 2020;34(2):196–208. doi: 10.1177/1945892419884774
7. Holgate S, Casale T, Wenzel S, et al. The anti-inflammatory effects of omalizumab confirm the central role of IgE in allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115(3):459–465. doi: 10.1016/j.jaci.2004.11.053
8. Beck LA, Marcotte GV, MacGlashan D, et al. Omalizumab-induced reductions in mast cell Fcεpsilon RI expression and function. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114(3):527–530. doi: 10.1016/j.jaci.2004.06.032
9. Casale TB, Bernstein IL, Busse WW, et al. Use of an anti-IgE humanized monoclonal antibody in ragweed-induced allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;100:110–21. doi: 10.1016/S0091-6749(97)70202-1

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Клинические рекомендации. Аллергический ринит. Москва: Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, 2020. 84 с.
2. Wise S.K., Lin S.Y., Toskala E., et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: allergic rhinitis // *Int Forum Allergy Rhinol.* 2018. Vol. 8, N 2. P. 108–352. doi: 10.1002/alr.22073

3. Pawankar R., Holgate S.T., Canonica G.W. The World Allergy Organization White Book on Allergy. 2013 Updates. Режим доступа: <https://www.worldallergy.org/wao-white-book-on-allergy>. Дата обращения: 15.04.2022.
4. Okubo K., Ogino S., Nagakura T., Ishikawa T. Omalizumab is effective and safe in the treatment of Japanese cedar pollen-

induced seasonal allergic rhinitis // *Allergol Int.* 2006. Vol. 55, N 4. P. 379–386. doi: 10.2332/allergolint.55.379

5. Tsabouri S., Tseretopoulou X., Priftis K., Ntzani E.E. Omalizumab for the treatment of inadequately controlled allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials // *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014. Vol. 2, N 3. P. 332–340.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2014.02.001

6. Yu C., Wang K., Cui X., et al. Clinical efficacy and safety of omalizumab in the treatment of allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials // *Am J Rhinol Allergy.* 2020. Vol. 34, N 2. P. 196–208. doi: 10.1177/1945892419884774

7. Holgate S., Casale T., Wenzel S., et al. The anti-inflammatory effects of omalizumab confirm the central role of IgE in allergic inflammation // *J Allergy Clin Immunol.* 2005. Vol. 115, N 3. P. 459–65. doi: 10.1016/j.jaci.2004.11.053

8. Beck L.A., Marcotte G.V., MacGlashan D., et al. Omalizumab-induced reductions in mast cell FcεR1 expression and function // *J Allergy Clin Immunol.* 2004. Vol. 114, N 3. P. 527–530. doi: 10.1016/j.jaci.2004.06.032

9. Casale T.B., Bernstein I.L., Busse W.W., et al. Use of an anti-IgE humanized monoclonal antibody in ragweed-induced allergic rhinitis // *J Allergy Clin Immunol.* 1997. Vol. 100. P. 110–121. doi: 10.1016/S0091-6749(97)70202-1

AUTHORS' INFO

* **Ksenia S. Pavlova**, MD, Cand. Sci. (Med.);
address: 24 Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4164-4094>;
eLibrary SPIN: 7593-0838; e-mail: ksenimedical@gmail.com

Darya S. Kulichenko;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7375-1759>;
eLibrary SPIN: 2036-0430; e-mail: darya.mdinaradze@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

Miramgul E. Dyneva, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1965-8446>;
eLibrary SPIN: 9504-0251; e-mail: amanturliva.miramgul@mail.ru

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

ОБ АВТОРАХ

* **Павлова Ксения Сергеевна**, к.м.н.;
адрес: Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 24;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4164-4094>;
eLibrary SPIN: 7593-0838; e-mail: ksenimedical@gmail.com

Куличенко Дарья Семеновна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7375-1759>;
eLibrary SPIN: 2036-0430; e-mail: darya.mdinaradze@yandex.ru

Курбачёва Оксана Михайловна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3250-0694>;
eLibrary SPIN: 5698-6436; e-mail: kurbacheva@gmail.com

Дынева Мирамгуль Есенгельдыевна, к.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1965-8446>;
eLibrary SPIN: 9504-0251; e-mail: amanturliva.miramgul@mail.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

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1531>

Распространённость и факторы риска пищевой аллергии у детей: обзор эпидемиологических исследований

В.Д. Прокопьева, М.М. Федотова, У.В. Коновалова, В.А. Дочкин, О.С. Федорова

Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Пищевая аллергия — актуальная проблема педиатрической практики. В последние десятилетия отмечены рост распространённости и увеличение числа тяжёлых случаев пищевой аллергии.

Цель — оценить распространённость пищевой аллергии, а также изучить роль наследственных и внешнесредовых факторов в развитии пищевой аллергии у детей по данным эпидемиологических когортных и одномоментных исследований.

Материалы и методы. Проведён систематический обзор эпидемиологических когортных и одномоментных исследований по изучению факторов развития и распространённости пищевой аллергии, опубликованных в период с 1 января 2000 г. по 31 декабря 2021 г.

Результаты. Обзор позволил обобщить и систематизировать накопленные общемировые научные данные о пищевой аллергии. Анализ эпидемиологических исследований продемонстрировал значительную распространённость пищевой аллергии и отразил закономерности её естественного течения: наиболее высокие показатели отмечены среди детей раннего возраста, а к школьному возрасту распространённость симптомов и подтверждённой пищевой аллергии постепенно снижается. На основании эпидемиологических данных основными факторами риска пищевой аллергии являются наследственная предрасположенность и внешнесредовые факторы, модифицирующие микробное окружение.

Заключение. Необходимы дальнейшие исследования генетических маркеров пищевой аллергии и изучение роли микробиотических факторов в реализации наследственной предрасположенности к аллергическим заболеваниям.

Ключевые слова: пищевая аллергия; распространённость; факторы риска; дети.

Как цитировать

Прокопьева В.Д., Федотова М.М., Коновалова У.В., Дочкин В.А., Федорова О.С. Распространённость и факторы риска пищевой аллергии у детей: обзор эпидемиологических исследований // *Российский аллергологический журнал*. 2022. Т. 19, № 2. С. 175–189. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1531>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1531>

Prevalence and risk factors for food allergy in children: a review of epidemiological studies

Valeriya D. Prokopyeva, Marina M. Fedotova, Uliana V. Konovalova, Vyacheslav A. Dochkin, Olga S. Fedorova

Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: Food allergy is an actual problem in pediatric practice. In recent decades, there has been an increase in the prevalence of food allergies, as well as an increase in the number of severe cases.

AIM: To assess the prevalence of food allergy and the role of hereditary and environmental factors in food allergy development in children according to epidemiological cohorts and cross-sectional studies.

MATERIALS AND METHODS: A systematic review of epidemiological cohorts and cross-sectional studies published between January 1, 2000 and December 31, 2021, was conducted. This review investigated the developmental factors and prevalence of food allergy.

RESULTS: This review made it possible to generalize and systematize the accumulated worldwide scientific data on food allergy. An analysis of epidemiological studies revealed a significant prevalence of food allergy, which reflected the natural course of the disease; the highest rates were found among young children, and by school age, the prevalence of symptoms and confirmed food allergy is gradually decreasing. Based on epidemiological data, the main risk factors for food allergy are hereditary predisposition and environmental factors that modify the microbial environment.

CONCLUSION: It is necessary to further study the genetic markers of food allergy, as well as the role of microbiotic factors in the implementation of hereditary predisposition to allergic diseases.

Keywords: food allergy; prevalence; risk factors; children.

To cite this article

Prokopyeva VD, Fedotova MM, Konovalova UV, Dochkin VA, Fedorova OS. Prevalence and risk factors for food allergy in children: a review of epidemiological studies. *Russian Journal of Allergy*. 2022;19(2):175–189. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1531>

BACKGROUND

Food allergy (FA) is one of the main public health problems, which is associated with the prevalence of this pathology, high risk of developing anaphylactic reactions in addition to FA, and a decrease in patients' quality of life in general [1]. According to a number of studies, FA prevalence is growing rapidly, approaching 6.5% (5% of adults and 8% of children) of the general population [2]. Economic damage due to this pathology exceeds 25 billion dollars per year, which is a significant problem for the society [1, 3, 4]. The development of allergic diseases and FA in particular is determined by hereditary predisposition, which is realized in the process of ontogenesis under the influence of several trigger factors [2, 5, 6]. Food allergen sensitization is formed in the first months of a child's life through the interaction of food antigen proteins with the intestinal lymphoid system [7]. Generally, FA represents the debut of atopic march with subsequent development of diseases including atopic dermatitis, bronchial asthma, and allergic rhinitis in later years [2, 5]. To understand the patterns of FA development, which is a milestone in the development of allergic diseases, and to explore the current scientific trends in this area, an objective assessment of this pathology's prevalence and an analysis of the factors associated with its development are necessary.

OBJECTIVES AND ALGORITHMS OF THE REVIEW

This review aims to assess the prevalence of FA and to study the role of hereditary and environmental factors in FA development in children according to epidemiological cohort and cross-sectional studies.

Data sources

An analysis of scientific publications presenting the results of epidemiological cohort and cross-sectional studies aimed at investigating FA prevalence, as well as the factors influencing its occurrence, was performed. The research was conducted using database search engines PubMed and eLibrary. The review presents original articles published from January 1, 2000, to December 31, 2021.

The analysis was performed according to the following algorithm:

Stage 1. Publications on the study of FA prevalence and factors influencing its occurrence in children were initially searched. Keywords used for the search include "children's cohort study," "food allergy," "children's cross-sectional study," and "prevalence of food allergy." At this stage, 2,462 articles were obtained, selected during the initial search using keywords and titles (Fig. 1).

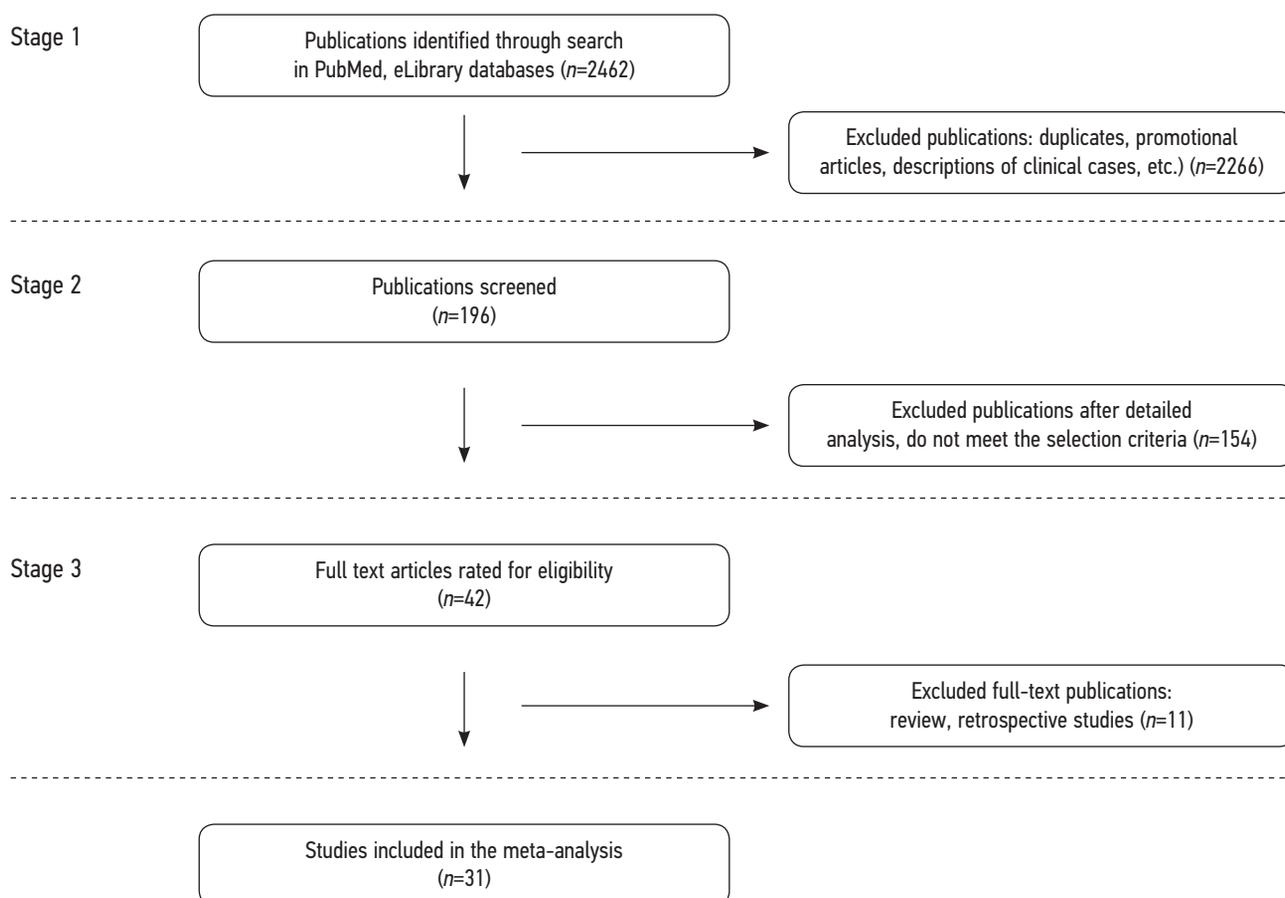


Fig. Database search algorithm.

Stage 2. Abstracts of publications obtained during the initial search were analyzed, and 2,266 papers that did not contain data on FA prevalence and/or factors of its development, as well as review articles, were excluded from the review. During the second stage, 196 publications were selected for further analysis.

Stage 3. The authors conducted a detailed analysis of the full text of 196 publications after removing duplicates. Review publications, retrospective studies, comparative clinical studies, etc., were excluded at this stage.

Based on the results of the third stage, 31 publications with data on 15 cohort and 16 cross-sectional epidemiological studies were selected for review preparation. The mandatory criteria for inclusion of articles in the final analysis included availability of the full text version of the article; comprehensiveness of the study design, including sample characteristics, selection criteria, and age of participants; and methods of FA diagnostics. Firstly, data availability on the prevalence of FA symptoms and/or the prevalence of FA, confirmed by allergological examination (skin allergy testing and assessment of specific IgE in blood serum), had been assessed in the articles. Selected studies evaluated the available data on the influence of hereditary and various environmental factors (antibiotics use, smoking, socioeconomic status, living conditions, etc.) that affect FA development (see figure).

PREVALENCE OF FOOD ALLERGY

This review presents an analysis of the epidemiological studies' results ($n=31$), including cohort prospective and cross-sectional studies conducted in the 1989–2018 period. In the course of these studies, children were monitored from birth or from the age of the first clinical manifestations. In prospective cohort studies, follow-up ranged from 6 months to 6 years. Cross-sectional studies were performed in different age groups [8, 9]. The review includes four studies performed in Russia within the limits of cross-sectional epidemiological projects (Tables 1, 2). The largest cohorts were observed in the EuroPrevall study, which sample size exceeded 30,000 children [20] (see Tables 1, 2).

The presence of allergic sensitization in children (the level of specific IgE, positive skin prick tests with most common food allergens) combined with clinical manifestations of FA was used as an FA diagnostic criteria. In some papers, authors studied only the prevalence of FA symptoms based on interview results. Noting that authors primarily assessed sensitization to food allergens of the "big eight," which has the greatest clinical significance, is important. However, due to traditional food preferences in different countries, significant geographical differences were observed in the prevalence of food allergens, such as, for example, allergies to peanuts or tropical fruits and seafood [39–41].

According to the conducted study, the prevalence of FA symptoms varies significantly depending on the age of patients and evaluation criteria. Before the age of 2–3 years,

food-related symptoms occur in more than 1/3 of children [11, 12, 23, 37]. Significantly, the development of reactions within 2–4 hours after eating food is recorded much less frequently: most commonly, approximately in 5% of subjects or less (see Tables 1, 2) [25, 31].

A number of studies have revealed a regular decrease in FA symptoms during the first six years of a child's life [6, 37]. In a United States study ($n=1387$), the prevalence of FA symptoms in children in a continuous sample during the first 4 months was 36.2%; by 12 months, it was 24.8% [11]. However, persistent symptoms of FA from birth to the age of 6 years were detected only in 3.7% of children from the total cohort [11].

Data on the prevalence of IgE-mediated allergies also vary significantly depending on the age of children and the region of residence. To confirm the presence of IgE-mediated sensitization to food allergens, using skin prick tests with food allergens and determining the level of specific IgE in blood serum by enzyme immunoassay (ELISA) are currently recommended [42–44]. It is important to note that FA prevalence rates peak during the first 2 years of life and then decline as tolerance to certain foods develops [14, 16, 17, 34]. In a number of studies, authors estimated the FA prevalence in children from birth up to 3 years of age [15, 18, 27, 45]. At the age of 1–2 years, confirmed FA varies within 13%–18% [14, 15]. In a study in Korea ($n=16,749$), according to the results of observation, FA in the first year of life was 15.1% with a further decrease by 6 years of age to 3.3%, which is associated with the development of food tolerance [25]. With age, the indicators decrease, and according to study results, by the age of 3–4 years, FA is detected in 3%–7% of the examined children [12, 14, 16, 17, 22, 34]. A study in Taiwan ($n=186$) showed that FA, confirmed by skin prick tests and assessment of specific IgE level, was registered in more than 1/3 of cases by the age of 4 years. The lowest prevalence (<2%) in this age group was found in studies in South Africa and Finland (see Tables 1, 2) [9, 34, 32].

For school age children, the highest prevalence was shown in an Australian study [28]; the lowest is in Russia (according to the results of two studies, it barely exceeds 1%) (see Tables 1, 2) [35, 38].

In nondomestic clinical practice, the gold standard for FA diagnostics is a double-blind placebo-controlled test. Notably, this diagnostic method is used infrequently, which is primarily due to the complexity of performing this type of diagnostics and the risk of adverse reactions [46, 47]. This review includes three studies performed using this method [19, 21, 30]. According to obtained results, FA prevalence rates also vary depending on age: The highest rates were registered among children under 5 years of age (see Tables 1, 2). It is significant that only in 1/3 of children with sensitization (according to IgE assessment), FA was confirmed (according to placebo-controlled tests) [19]. The lowest prevalence of FA was registered by the age of 15 years in a Turkish study ($n=10,096$) [30].

Table 1. Prevalence of food allergy and its development factors according to cohort prospective research (n=15)

Author, year of publication	Country, year of study	Sample size, age	Food allergy diagnostic criteria*	Allergens	Prevalence rate**	Food allergy development factors***
Joseph et al., 2016 [10]	USA, 2003–2009	n=590 0–6 years	EIA sIgE (IgE >0,35 kU/l) SPT (>3 mm) Interview	Peanut CMP Chicken egg	8,8%	African population (OR 1,80; 95% CI 1,22–2,65; p=0,003)
Mathias et al., 2019 [11]	USA, 2005–2012	n=1387 0–6 years	Interview	CMP Wheat	23,6% — symptoms	Mixed feeding (OR 1,54; 95% CI 1,04–2,29) Formula feeding (OR 1,34; 95% CI 0,89–2,02) Prenatal smoking of the mother (OR 2,97; 95% CI 1,53–5,79)
Simons et al., 2019 [12]	Canada, 2008–2012	n=2669 0–3 years	Interview SPT (>3 mm)	Peanut CMP Chicken egg	7,1%	Introduction of peanuts after 12 months (OR 2,38; 95% CI 1,39–4,07)
Gao et al., 2019 [13]	China, 2015	n=976 0–1 year	Interview	Chicken egg	22,1% — symptoms	Positive family history of allergies (OR 2,45; 95% CI 1,75–3,42) Seafood intake during pregnancy (OR 1,73; 95% CI 1,12–2,67) Antibiotics use during pregnancy (OR 1,76; 95% CI 1,12–2,76)
Chiu et al., 2020 [14]	Taiwan, 2007–2011	n=186 0–4 years	EIA sIgE (IgE >0,35 kU/l) Interview (ISAAC questionnaire)	Chicken egg CMP	13,4%	-
Hua et al., 2017 [15]	Taiwan, 2012–2014	n=272 0–1 year	EIA sIgE (IgE >0,35 kU/l) Interview	Peanut Egg yolk CMP Fish	13,6%	Avoidance of egg white and egg yolk (OR 1,41; 95% CI 1,11–1,79; p=0,002)
Jonsson et al., 2017 [16]	Sweden, 2005–2008	n=65 0–3 years	EIA sIgE (IgE >0,35 kU/l) Interview	Seafood Fish	3%	Formula feeding (OR 1,32; 95% CI 1,13–1,68; p=0,002)
Tham et al., 2018 [17]	Singapore, 2009–2013	n=1152 0–1 years	EIA sIgE (IgE >0,35 kU/l) Interview (ISAAC questionnaire) SPT (>3 mm)	Seafood Chicken egg Hazelnut	2,9%	Use of corticosteroids at the age of 3, 6, and 12 months ↑ the risk of FA at the age of 12 months Formula feeding (OR 28,96; 95% CI 7,84–10,7; p <0,001)

Table 1. Ending

Author, year of publication	Country, year of study	Sample size, age	Food allergy diagnostic criteria*	Allergens	Prevalence rate**	Food allergy development factors***
Nwaru et al., 2011 [18]	Finland, 1994–1999	n=1018 0–5 years	EIA sIgE (IgE >0,35 kU/l) Interview (ISAAC questionnaire)	Chicken egg Wheat Fish CMP	1,8%	Intake of oils and unsaturated fatty acids during lactation (OR 3,69; 95% CI 1,51–9,02; p <0,01)
Dogruel et al., 2016 [19]	Turkey, 2010–2015	n=1377 0–5 years	Interview SPT (>3 mm) Double-blind placebo-controlled trial	Chicken egg white Soy Fish Wheat Peanut	2,4%	Male (OR 1,7; 95% CI 0,9–3,7; p <0,01)
Schoemaker et al., 2015 [20]	Germany, Poland, Spain, Italy, Greece, Netherlands, 2005–2009	n=12 049 0–2 years	EIA sIgE (IgE >0,35 kU/l) Interview	CMP	1%	-
Clausen et al., 2018 [21]	Island, 2005–2008	n=1341 0–2,5 years	EIA sIgE (IgE >0,35 kU/l) Interview Double-blind placebo-controlled trial	Chicken egg Nuts Fish CMP	3,3%	Vitamin D intake during pregnancy and the first year of life (OR 0,51; 95% CI 0,32–0,82)
Venkataraman et al., 2018 [8]	Isle of Wight (England) 1989–2007	n=1456 0–18 years	EIA sIgE (IgE >0,35 kU/l) SPT (>3 mm) Interview	Wheat Seafood Peanut CMP	At 12 months — 5,3% At 4 years — 5% At 18 years — 4%	-
Venter et al., 2021 [22]	USA, 2009–2014	n=1410 0–5 years	Interview (ISAAC questionnaire)	CMP	2,46% — symptoms at 2 years 1,3% — symptoms at 5 years	Maternal smoking during pregnancy (OR 1,63; 95% CI 1,08–2,46) First child (OR 1,50; 95% CI 1,14–1,97)
Treueva, 2014 [23]	Russia	n=355 2 years	Interview	-	45,7% — symptoms in children at 1 years 36,9% — symptoms in children at 2 years	-

Note: Here and in Table. 2:

* Diagnostic methods: EIA, Enzyme Immunoassay; SPT, skin prick test; sIgE, specific immunoglobulin E; ISAAC questionnaire (International Study of Asthma and Allergy in Childhood).

** Prevalence of symptoms and confirmed food allergy.

*** Medical statistics indexes: OR (odds ratio); 95% CI (confidence interval), 95%; p, significance level

FA, food allergy; CMP, cow's milk protein.

Table 2. Prevalence of food allergy and factors of its development according to cross-sectional studies (n=16)

Author, year of publication	Country, year of study	Sample size, age	Food allergy diagnostic criteria*	Allergens	Prevalence rate**	Food allergy development factors***
Ziyab et al., 2019 [24]	Kuwait, 2016–2018	n=3738 11–14 years	Interview (ISAAC questionnaire)	-	4,1%	Female (OR 1,44; 95% CI 1,04–1,99) Weight deficit (OR 2,13; 95% CI 1,16–3,93) Obesity (OR 1,93; 95% CI 1,28–2,90) Delivery by cesarean section (OR 1,42; 95% CI 1,05–2,16) Contact with pets in infancy (OR 3,33; 95% CI 1,92–5,79) FA in parents (OR 2,75; 95% CI 2,01–3,76)
Gupta et al., 2018 [9]	USA, 2015–2016	n=38 408 0–18 years	Interview EIA sIgE (lgE >0,35 kU/l) SPT (>3 mm)	Nuts Seafood Fish Soy Wheat Peanut	7,6%	-
Park et al., 2014 [25]	Korea, 2011	n=16 749 0–6 years	Interview	Chicken egg CMP Nuts	3,3% — symptoms	-
Wang et al., 2018 [26]	Mongolia, China, 2015	n=4441 1–2 years	Interview (≥1 symptom of FA in the last year)	Seafood Chicken egg Mango Peach CMP	18% — symptoms	Higher education (OR 1,45; 95% CI 1,56–2,0) Urban lifestyle (OR 1,58; 95% CI 1,222–2,051) High family income (OR 1,3; 95% CI 1,34–2,97) Positive family history of allergies (OR 2,24; 95% CI 1,917–2,626)

Table 2. Continuation

Author, year of publication	Country, year of study	Sample size, age	Food allergy diagnostic criteria*	Allergens	Prevalence rate**	Food allergy development factors***
Sha et al., 2019 [27]	China, 2010	n=13 073 0–14 years	Interview EIA sIgE (IgE >0,35 kU/l) SPT (>3 mm)	Egg CMP	3,2%	Male (OR 1,56; 95% CI 1,5–2,34)
Sasaki et al., 2018 [28]	Australia, 2011–2014	n=9815 10–14 years	Interview EIA sIgE (IgE >0,35 kU/l) SPT (>3 mm)	Nuts Peanut Fruits (kiwi, banana, peach)	4,5%	Positive family history of allergies (OR 4,5; 95% CI 3,9–5,1)
Le et al., 2018 [29]	Vietnam, 2016	n=8620 2–6 years	Interview	Fish Seafood Beef Chicken egg CMP	8,4% — symptoms	-
Kaya et al., 2013 [30]	Turkey, 2011	n=10 096 11–15 years	Interview EIA sIgE (IgE >0,35 kU/l) SPT (>3 mm) Double-blind placebo-controlled test	Peanut, nuts Kiwi	0,15%	Positive family history of allergies (OR 11,3; 95% CI 10,7–11,9)
Kim et al., 2017 [31]	Korea, 2015	n=29 842 6–17 years	Interview	Chicken egg CMP Beef Nuts, peanut	15,5% — symptoms	-
Wu et al., 2012 [32]	Taiwan, 2004	n=30 018 3–18 years	Interview EIA sIgE (IgE >0,35 kU/l) SPT (>3 mm)	Seafood Mango CMP Chicken egg	3,4% — symptoms in 3 years	-

Table 2. Ending

Author, year of publication	Country, year of study	Sample size, age	Food allergy diagnostic criteria*	Allergens	Prevalence rate**	Food allergy development factors***
Hoyos-Bachilloglu et al., 2014 [33]	Chile, 2011–2012	n=455 7–18 years	Interview	Walnut, peanut Chicken egg Avocado Banana	5,5% — symptoms	Positive family history (OR 1,32; 95% CI 1,34–1,83)
Basera et al., 2015 [34]	RSA, 2013–2014	n=512 1–3 years	Interview SPT (>3 mm)	Chicken egg Peanut Soy Fish Seafood	12,3% — symptoms 1,4% — FA	-
Li et al., 2019 [35]	Russia, India, China, (EuroPrevall), 2009	n=35 549 6–11 years	Interview EIA sIgE (IgE >0,35 kU/l)	Chicken egg CMP Fish Seafood	Hong Kong — 1,5% Russia — 0,87% Guangzhou — 0,21% Shaoguan — 0,69% India — 0,14%	Urban lifestyle
Botha et al., 2018 [36]	RSA, 2013–2016	n=1185 1–3 years	Interview SPT (>3 mm)	Chicken egg Walnut, peanut Soy Fish Wheat	2,5%	Urban lifestyle (OR 2,5; 95% CI 1,6–3,3)
Bulatova, 2014 [37]	Russia	n=2463 3–17 years	Interview EIA Total and sIgE (IgE >0,35 kU/l)	CMP Chicken egg white	38,9% — symptoms	-
Fedorova, 2010 [38]	Russia	n=12 813 7–10 years	Interview SPT (>3 mm) EIA sIgE (IgE >0,35 kU/l)	CMP Chicken egg Fish, shrimps Peanut, hazelnut, walnut Soy Wheat et al.	1,2% — FA 38,9% — symptoms	-

FACTORS AFFECTING THE DEVELOPMENT OF FOOD ALLERGY IN CHILDREN

In the course of prospective and cross-sectional studies, the most significant risk factor for the development of FA development was revealed to be positive allergic history (see Tables 1, 2). A number of studies have convincingly shown that allergic diseases in parents is the main factor determining FA development [13, 19, 23, 24, 28, 30, 33]. Epidemiological statistics confirms the fact that the pathophysiology of FA development is a complex interaction of genetic and environmental factors [48]. Simultaneously, most of the factors that are statistically significantly associated with FA development in one way or another were noted to modify the microbiotic composition of the body and the environment. Thus, for example, cesarean section delivery is associated with a higher risk of developing FA. This phenomenon is associated with the fact that the child, without passing through the birth canal, does not come into contact with the natural microbiota of the mother, which leads to disturbances in the formation of the newborn's digestive tract microbiota and subsequent changes in the local immune response to food allergens [49–51]. One study showed ($n=3738$) that children delivered via cesarean section were almost 1.5 times more likely to develop FA than those delivered vaginally [28].

One of the common risk factors affecting the development of allergic diseases in older age is the lack of breastfeeding during the first year of life [11, 23, 16, 17, 52]. For example, 10%–15% of children with FA symptoms were shown to have not been breastfed during the neonatal period [11]. Another study ($n=65$) found that exclusive breastfeeding was a significant protective factor in children only up to 1 month of age [16].

According to the “hygienic hypothesis,” a decrease in the microbial load on the body increases the risk of developing allergic diseases and atopy [53]. For example, the risk factors for the development of allergic diseases have been to include living in an urban environment, frequent hygiene procedures, and cleaning, while the protective factors include living in a rural area and the presence of pets and older children in the family [24, 35, 36, 53]. Significantly, high social status of the family and the mother and father's higher education are also associated with a higher risk of developing FA [26, 38].

In addition to the factors that modify the microbial composition of the body and the environment, studies also revealed the characteristic of the specific region of residence as a protective factor [10, 24, 38]. For example, in Iceland, which is a country with northern climate, the authors found that earlier introduction of fish and vitamin D into the diet of a child is accompanied by lower prevalence rates of allergic diseases at an older age. Moreover, FA incidence was determined to be significantly lower in children who received fish and fish oil [21].

A large-scale epidemiological study conducted in Russia ($n=12,813$) showed that living in rural areas with high levels of endemic helminth infection *Opisthorchis felinus* is associated with reduced risk of developing FA compared to that of an urban sample. The data obtained are explained by the modulating effect of helminth infections, and, particularly, *Opisthorchis felinus*, on the immune response [38].

A study [10] ($n=590$) showed that sensitization to food allergens, confirmed by allergy skin testing (cow's milk protein, 22.6%; chicken egg, 17.8%), is 3 times more common in African American children than those in the Caucasian race. This fact is most likely explained by the characteristics of skin reactivity in people of different races than by the characteristics of immune response [10, 54].

Significant factors positively associated with FA development also include infectious diseases suffered by the mother during pregnancy, smoking, and poor nutrition of the pregnant and lactating mothers [11, 13, 17, 22, 29]. The relationship between excessive weight gain in the mother and subsequent development of allergic diseases in the fetus has been described [24, 55].

A number of studies have registered that taking medications during pregnancy, most often antibiotics, subsequently increases the risk of developing FA in a child [13, 17]. The authors attribute this fact to the antibiotics' ability to disrupt bacterial colonization, which in turn can cause immunopathological reactions in fetus [56].

Various data on risk factors are of great practical importance, being a scientific basis for preventive measures, including the formation of risk groups and population-based preventive measures, as well as theoretical significance of understanding the foundations of FA development and choosing further areas of scientific research.

CONCLUSION

This review made generalizing and systematizing the accumulated worldwide scientific data on FA possible. A significant prevalence of this pathology has been demonstrated worldwide. Epidemiological studies also demonstrated the patterns of FA natural course: the highest rates were noted among young children, and by school age, the prevalence of both symptoms and confirmed FA in children gradually decreases.

Based on the obtained epidemiological data, analysis of various aspects of FA development was performed. The leading factor determining the development of hypersensitivity to food allergens is hereditary burden of allergic diseases. Genetic predisposition to FA, confirmed by a series of epidemiological studies, dictates the need for deep analysis of this pathology's hereditary nature. Currently, there is an active search for genetic markers of FA based on genome-wide association study of individuals suffering from this pathology. Studying FA markers is a necessary component of personalized preventive approach.

In addition to its genetic predisposition, FA development is influenced by a number of external factors. Among the diversity of various environmental prerequisites for FA development, studied in the framework of this review, factors that modify the microbiotic composition of the body and the environment are of leading importance. Particularly, cesarean section delivery and formula feeding have been shown to be associated with higher risk of FA development. Similar observations were recorded with respect to such factors as urban lifestyle, high social status, and higher education of parents. These factors to some extent affect the composition of the body's microbial environment. In this regard, in recent years, the current scientific trend is the study of microbiotic aspects of FA development. For example, currently studies on the role of various microbiotic communities in the process of realizing the genetic risk of developing allergic diseases and FA in particular are gaining more and more interest.

Thus, this review generalizing the accumulated large-scale data on the prevalence of FA prevalence possible. The data obtained during the analysis on the factors of FA development are the necessary theoretical basis for the

formation of risk groups and planning of preventive measures. Epidemiological data on the conditions for allergic pathology development also determine the direction of further scientific research in relation to the fundamental principles of FA development.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. The study was supported by the Russian Science Foundation grant No. 22-25-00741.

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

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. V.D. Prokopenko — literature review, collection and analysis of literary sources, preparation and writing of the text; M.M. Fedotova — literature review, editing and writing the text; W.V. Kononova, V.A. Dochkin — literature review, collection and analysis of literary sources, editing and writing the text; O.S. Fedorova — concept formulation, text editing.

REFERENCES

- Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al. EAACI Food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy*. 2014;69(8):1008–1025. doi: 10.1111/all.12429
- Renz H, Allen KD, Sicherer SH, et al. Food allergy. *Nature Reviews Dis Primers*. 2018;4:17098. doi: 10.1038/nrdp.2017.98
- Loh W, Tang ML. The epidemiology of food allergy in the global context. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(9):2043. doi: 10.3390/ijerph15092043
- Namazova-Baranova LS. Allergy in children: from theory to practice. Moscow: Union of Pediatricians of Russia; 2018–2019. (In Russ).
- Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: a review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(1):41–58. doi: 10.1016/j.jaci.2017.11.003
- Lopes JP, Sicherer S. Food allergy: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and treatment. *Curr Opin Immunol*. 2020;66:57–64. doi: 10.1016/j.coi.2020.03.014
- Revyakina VA. The problem of food allergy at the present stage. *Questions Nutrition*. 2020;89(4):186–192. (In Russ). doi: 10.24411/0042-8833-2020-10052
- Venkataraman D, Erlewyn-Lajeunesse M, Kurukulaaratchy RJ, et al. Prevalence and Longitudinal Trends of Food Allergy During Childhood and Adolescence: results of the isle of wight birth cohort study. *Clin Exp Allergy*. 2018;48(4):394–402. doi: 10.1111/cea.13088
- Gupta RS, Warren CM, Smith BM, et al. The public health impact of parent-reported childhood food allergies in the United States. *Pediatrics*. 2018;142(6):e20181235. doi: 10.1542/peds.2018-1235
- Joseph CL, Zoratti EM, Ownby DR, et al. Exploring racial differences in IgE-mediated food allergy in the WHEALS birth cohort. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016;116(3):219–224.e1. doi: 10.1016/j.anai.2015.12.019
- Mathias JG, Zhang H, Soto-Ramirez N, Karmaus W. The association of infant feeding patterns with food allergy symptoms and food allergy in early childhood. *Int Breastfeed J*. 2019;14:43. doi: 10.1186/s13006-019-0241-x
- Simons E, Balshaw R, Lefebvre DL, et al. Timing of introduction, sensitization and allergy to highly-allergenic foods at age 3 years in a general-population Canadian cohort. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;8(1):166–175.e10. doi: 10.1016/j.jaip.2019.09.039
- Gao X, Yan Y, Zeng G, et al. Influence of prenatal and early-life exposures on food allergy and eczema in infancy: a birth cohort study. *BMC Pediatrics*. 2019;19(1):239. doi: 10.1186/s12887-019-1623-3
- Chiu CY, Yang CH, Su KW, et al. Early-onset eczema is associated with increased milk sensitization and risk of rhinitis and asthma in early childhood. *J Microbiol Immunol Infect*. 2020;53(6):1008–1013. doi: 10.1016/j.jmii.2019.04.007
- Hua MC, Yao TC, Chen CC, et al. Introduction of various allergenic foods during infancy reduces risk of IgE sensitization at age 12 months: a birth cohort study. *Pediatr Res*. 2017;82(5):733–740. doi: 10.1038/pr.2017.174
- Jonsson K, Barman M, Brekke HK, et al. Late introduction of fish and eggs is associated with increased risk of allergy development — results from the FARMFLORA birth cohort. *Food Nutr Res*. 2017;61(1):1393306. doi: 10.1080/16546628.2017.1393306
- Tham EH, Lee BW, Chan YH, et al. Low food allergy prevalence despite delayed introduction of allergenic foods — data from the GUSTO cohort. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(2):466–475.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2017.06.001
- Nwaru BI, Erkkola M, Ahonen S, et al. Maternal diet during lactation and allergic sensitization in the offspring at age of 5. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011;22(3):334–341. doi: 10.1111/j.1399-3038.2010.01114.x

19. Doğruel D, Bingöl G, Altıntaş DU, et al. Clinical features of food allergy during the 1st year of life: the ADAPAR birth cohort study. *Int Arch Allergy Immunol*. 2016;169(3):171–180. doi: 10.1159/000444639
20. Schoemaker AA, Sprikkelman AB, Grimshaw KE, et al. Incidence and natural history of challenge-proven cow's milk allergy in European children — EuroPrevall birth cohort. *Allergy*. 2015;70(8):963–972. doi: 10.1111/all.12630
21. Clausen M, Jonasson K, Keil T, et al. Fish oil in infancy protects against food allergy in Iceland — Results from a birth cohort study. *Allergy*. 2018;73(6):1305–1312. doi: 10.1111/all.13385
22. Venter C, Michaela PP, Katherine AS, et al. Incidence and timing of offspring asthma, wheeze, allergic rhinitis, atopic dermatitis, and food allergy and association with maternal history of asthma and allergic rhinitis. *World Allergy Organ J*. 2021;14(3):100526. doi: 10.1016/j.waojou.2021.100526
23. Treneva MS, Moonblit DB, Ivannikov NY, et al. The prevalence of atopic dermatitis and reactions to food in Moscow children aged 2 years. *Pediatrics*. 2014;93(3):11–13. (In Russ).
24. Ziyab AH. Prevalence of food allergy among schoolchildren in Kuwait and its association with the coexistence and severity of asthma, rhinitis, and eczema: A cross-sectional study. *World Allergy Organization J*. 2019;12(4):100024. doi: 10.1016/j.waojou.2019.100024
25. Park M, Kim D, Ahn K, et al. Prevalence of immediate-type food allergy in early childhood in seoul. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2014;6(2):131–136. doi: 10.4168/air.2014.6.2.131
26. Wang XY, Zhuang Y, Ma TT, et al. Prevalence of self-reported food allergy in six regions of inner Mongolia, Northern China: a population-based survey. *Med Sci Monitor*. 2018;24:1902–1911. doi: 10.12659/MSM.908365
27. Sha L, Shao M, Liu C, et al. A cross-sectional study of the prevalence of food allergies among children younger than ages 14 years in a Beijing urban region. *Allergy Asthma Proc*. 2019;40(1):e1–e7. doi: 10.2500/aap.2019.40.4193
28. Sasaki M, Kopli JJ, Dharmage SC, et al. Prevalence of clinic-defined food allergy in early adolescence: the SchoolNuts study. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(1):391–398.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2017.05.041
29. Le TK, Nguyen HN, Vu TL, et al. A cross-sectional, population-based study on the prevalence of food allergies among children in two different socio-economic regions of Vietnam. *Pediatr Allergy Immunol*. 2019;30(3):348–355. doi: 10.1111/pai.13022
30. Kaya A, Erkoçoğlu M, Civelek E, et al. Prevalence of confirmed IgE-mediated food allergy among adolescents in Turkey. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013;24(5):456–462. doi: 10.1111/pai.12097
31. Kim M, Lee JY, Jeon H, et al. Prevalence of immediate-type food allergy in Korean schoolchildren in 2015: a nationwide, population-based study. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2017;9(5):410–416. doi: 10.4168/air.2017.9.5.410
32. Wu TC, Tsai TC, Huang CF, et al. Prevalence of food allergy in Taiwan: a questionnaire-based survey. *Int Med J*. 2012;42(12):1310–1315. doi: 10.1111/j.1445-5994.2012.02820.x
33. Hoyos-Bachiloglou R, Ivanovic-Zivic D, Álvarez J, et al. Prevalence of parent-reported immediate hypersensitivity food allergy in Chilean school-aged children. *Allergol Immunopathol*. 2014;42(6):527–532. doi: 10.1016/j.aller.2013.09.006
34. Basera W, Botha M, Gray CL, et al. The South African food sensitisation and food allergy population-based study of IgE-mediated food allergy: validity, safety, and acceptability. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015;115(2):113–119. doi: 10.1016/j.anai.2015.06.003
35. Li J, Ogorodova LM, Mahesh PA, et al. Comparative study of food allergies in children from China, India and Russia: the EuroPrevall-INCO surveys. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019; 8(4):1349–1358.e16. doi: 10.1016/j.jaip.2019.11.042
36. Botha M, Basera W, Facey-Thomas HE, et al. Rural and urban food allergy prevalence from the South African food allergy study (Saffa). *J Allergy Clin Immunol*. 2018;43(2):662–668.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2018.07.023
37. Bulatova EM, Boytsova EA, Shabalov AM. The prevalence of food intolerance and food allergy in children St. Petersburg. *Pediatrics*. 2014;93(3):14–19. (In Russ).
38. Fedorova OS. Prevalence of food allergy in children in the global focus of opisthorchiasis. *Bulletin Siberian Med*. 2010;9(5):102–107. (In Russ). doi: 10.20538/1682-0363-2010-5-102-107
39. Simon D, Cianferoni A, Spergel JM, et al. Eosinophilic esophagitis is characterized by a non-IgE-mediated food hypersensitivity. *Allergy*. 2016;71(5):611–620. doi: 10.1111/all.12846
40. Agache I, Akdis CA, Chivato T, et al. EAACI white paper on research, innovation and quality care. *European Academy of Allergy & Clinical Immunology*; 2019.
41. Gupta RS, Warren CM, Smith BM, et al. Prevalence and severity of food allergies among US adults. *JAMA Network Open*. 2019; 2(1):e185630. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.5630
42. Revyakina VA, Gamaleeva AV. Prevention of food allergies in children at risk of developing atopy. *Attending Physician*. 2006;(1):15–21.
43. Henzgen M, Vieths S, Rees I, et al. Nahrungsmittelallergien durch immunologische Kreuzreaktionen. *Allergologie*. 2005;28(5):177–190. doi: 10.5414/ALP28177
44. Gaspar-Margues J, Carreiro- Martins P, Papoila AL, et al. Food allergy and anaphylaxis in infants and preschool age children. *Clinical Pediatrics (Phila)*. 2014;53(7):652–657. doi: 10.1177/0009922814527502
45. Leung AS, Wong GW, Tang ML. Food allergy in the developing world. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(1):76–78. doi: 10.1016/j.jaci.2017.11.008
46. Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Haitian MR, et al. Food allergies in children. Methodical leadership. Moscow: *Pediatr*; 2021. 160 p. (In Russ).
47. Makarova SG, Namazova-Baranova LS, Vishneva EA, et al. Topical issues of food allergy diagnosis in pediatric practice. *Bulletin Russ Academy Med Sci*. 2015;(1):41–46. (In Russ).
48. Kanchan K, Clay S, Irizar H, et al. Current insights into the genetics of food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(1):15–28. doi: 10.1016/j.jaci.2020.10.039
49. Marrs T, Bruce KD, Logan K. Is there an association between microbial exposure and food allergy? A systematic review. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013;24(4):311–320.e8. doi: 10.1111/pai.12064.
50. Qi C, Zhou J, Tu H, et al. Lactation-dependent vertical transmission of natural probiotics from the mother to the infant gut through breast milk. *Food Funct*. 2022;13(1):304–315. doi: 10.1039/d1fo03131g
51. Dunlop JH, Keet CA. Epidemiology of food allergy. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2018;38(1):13–25. doi: 10.1016/j.iac.2017.09.002
52. Hu Y, Chen Y, Liu S, et al. Breastfeeding duration modified the effects of neonatal and familial risk factors on childhood asthma and allergy: a population-based study. *Respir Res*. 2021;22(1):41. doi: 10.1186/s12931-021-01644-9
53. WHO recommendations on postnatal care of the mother and newborn. Geneva: World Health Organization; 2014.

Available from: https://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/postnatal-care-recommendations/en/. Accessed: 15.04.2022.

54. Owora AH, Zhang Y. Childhood wheeze trajectory-specific risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020;32(1):34–50. doi: 10.1111/pai.13313

55. Heine RG. Preventing atopy and allergic disease. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser.* 2014;78:141–153. doi: 10.1159/000354954

56. Gray LE, Ponsonby AL, Collier F, et al. Deserters on the atopic march: risk factors, immune profile and clinical outcomes of food sensitized-tolerant infants. *Allergy.* 2020;75(6):1404–1413. doi: 10.1111/all.14159

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al. EAACI Food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy // *Allergy.* 2014. Vol. 69, N 8. P. 1008–1025. doi: 10.1111/all.12429

2. Renz H., Allen K.D., Sicherer S.H., et al. Food allergy // *Nature Reviews Dis Primers.* 2018. Vol. 4. P. 17098. doi: 10.1038/nrdp.2017.98

3. Loh W., Tang M.L. The epidemiology of food allergy in the global context // *Int J Environ Res Public Health.* 2018. Vol. 15, N 9. P. 2043. doi: 10.3390/ijerph15092043

4. Намазова-Баранова Л.С. Аллергия у детей: от теории к практике. Москва: Союз педиатров России, 2018–2019.

5. Sicherer S.H., Sampson H.A. Food allergy: a review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management // *J Allergy Clin Immunol.* 2018. Vol. 141, N 1. P. 41–58. doi: 10.1016/j.jaci.2017.11.003

6. Lopes J.P., Sicherer S. Food allergy: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and treatment // *Curr Opin Immunol.* 2020. Vol. 66. P. 57–64. doi: 10.1016/j.coi.2020.03.014

7. Ревякина В.А. Проблема пищевой аллергии на современном этапе // *Вопросы питания.* 2020. Т. 89, № 4. С. 186–192. doi: 10.24411/0042-8833-2020-10052

8. Venkataraman D., Erlewyn-Lajeunesse M., Kurukulaaratchy R.J., et al. Prevalence and longitudinal trends of food allergy during childhood and adolescence: results of the Isle of Wight birth cohort study // *Clin Exp Allergy.* 2018. Vol. 48, N 4. P. 394–402. doi: 10.1111/cea.13088

9. Gupta R.S., Warren C.M., Smith B.M., et al. The public health impact of parent-reported childhood food allergies in the United States // *Pediatrics.* 2018. Vol. 142, N 6. P. e20181235. doi: 10.1542/peds.2018-1235

10. Joseph C.L., Zoratti E.M., Ownby D.R., et al. Exploring racial differences in IgE-mediated food allergy in the WHEALS birth cohort // *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016. Vol. 116, N 3. P. 219–224.e1. doi: 10.1016/j.anai.2015.12.019

11. Mathias J.G., Zhang H., Soto-Ramirez N., Karmaus W. The association of infant feeding patterns with food allergy symptoms and food allergy in early childhood // *Int Breastfeed J.* 2019. Vol. 14. P. 43. doi: 10.1186/s13006-019-0241-x

12. Simons E., Balshaw R., Lefebvre D.L., et al. Timing of introduction, sensitization and allergy to highly-allergenic foods at age 3 years in a general-population Canadian cohort // *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019. Vol. 8, N 1. P. 166–175.e10. doi: 10.1016/j.jaip.2019.09.039

13. Gao X., Yan Y., Zeng G., et al. Influence of prenatal and early-life exposures on food allergy and eczema in infancy: a birth cohort study // *BMC Pediatrics.* 2019. Vol. 19, N 1. P. 239. doi: 10.1186/s12887-019-1623-3

14. Chiu C.Y., Yang C.H., Su K.W., et al. Early-onset eczema is associated with increased milk sensitization and risk of rhinitis

and asthma in early childhood // *J Microbiol Immunol Infect.* 2020. Vol. 53, N 6. P. 1008–1013. doi: 10.1016/j.jmii.2019.04.007

15. Hua M.C., Yao T.C., Chen C.C., et al. Introduction of various allergenic foods during infancy reduces risk of IgE sensitization at age 12 months: a birth cohort study // *Pediatr Res.* 2017. Vol. 82, N 5. P. 733–740. doi: 10.1038/pr.2017.174

16. Jonsson K., Barman M., Brekke H.K., et al. Late introduction of fish and eggs is associated with increased risk of allergy development — results from the FARMFLORA birth cohort // *Food Nutr Res.* 2017. Vol. 61, N 1. P. 1393306. doi: 10.1080/16546628.2017.1393306

17. Tham E.H., Lee B.W., Chan Y.H., et al. Low food allergy prevalence despite delayed introduction of allergenic foods — data from the GUSTO cohort // *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018. Vol. 6, N 2. P. 466–475.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2017.06.001

18. Nwaru B.I., Erkkola M., Ahonen S., et al. Maternal diet during lactation and allergic sensitization in the offspring at age of 5 // *Pediatr Allergy Immunol.* 2011. Vol. 22, N 3. P. 334–341. doi: 10.1111/j.1399-3038.2010.01114.x

19. Doğruel D., Bingöl G., Altıntaş D.U., et al. Clinical features of food allergy during the 1st year of life: the ADAPAR birth cohort study // *Int Arch Allergy Immunol.* 2016. Vol. 169, N 3. P. 171–180. doi: 10.1159/000444639

20. Schoemaker A.A., Sprinkelman A.B., Grimshaw K.E., et al. Incidence and natural history of challenge-proven cow's milk allergy in European children — EuroPrevall birth cohort // *Allergy.* 2015. Vol. 70, N 8. P. 963–972. doi: 10.1111/all.12630

21. Clausen M., Jonasson K., Keil T., et al. Fish oil in infancy protects against food allergy in Iceland — Results from a birth cohort study // *Allergy.* 2018. Vol. 73, N 6. P. 1305–1312. doi: 10.1111/all.13385

22. Venter C., Michaela P.P., Katherine A.S., et al. Incidence and timing of offspring asthma, wheeze, allergic rhinitis, atopic dermatitis, and food allergy and association with maternal history of asthma and allergic rhinitis // *World Allergy Organ J.* 2021. Vol. 14, N 3. P. 100526. doi: 10.1016/j.waojou.2021.100526

23. Тренева М.С., Мунблит Д.Б., Иванников Н.Ю., и др. Распространенность atopического дерматита и реакций на пищевые продукты у московских детей в возрасте 2 лет // *Педиатрия.* 2014. Т. 93, № 3. С. 11–13.

24. Ziyab A.H. Prevalence of food allergy among schoolchildren in Kuwait and its association with the coexistence and severity of asthma, rhinitis, and eczema: a cross-sectional study // *World Allergy Organization J.* 2019. Vol. 12, N 4. P. 100024. doi: 10.1016/j.waojou.2019.100024

25. Park M., Kim D., Ahn K., et al. Prevalence of immediate-type food allergy in early childhood in Seoul // *Allergy Asthma Immunol Res.* 2014. Vol. 6, N 2. P. 131–136. doi: 10.4168/air.2014.6.2.131

26. Wang X.Y., Zhuang Y., Ma T.T., et al. Prevalence of self-reported food allergy in six regions of inner Mongolia, Northern China: a population-based survey // *Med Sci Monitor*. 2018. Vol. 24. P. 1902–1911. doi: 10.12659/MSM.908365
27. Sha L., Shao M., Liu C., et al. A cross-sectional study of the prevalence of food allergies among children younger than ages 14 years in a Beijing urban region // *Allergy Asthma Proc*. 2019. Vol. 40, N 1. P. e1–e7. doi: 10.2500/aap.2019.40.4193
28. Sasaki M., Kopli J.J., Dharmage S.C., et al. Prevalence of clinic-defined food allergy in early adolescence: the SchoolNuts study // *J Allergy Clin Immunol*. 2018. Vol. 141, N 1. P. 391–398.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2017.05.041
29. Le T.K., Nguyen H.N., Vu T.L., et al. A cross-sectional, population-based study on the prevalence of food allergies among children in two different socio-economic regions of Vietnam // *Pediatr Allergy Immunol*. 2019. Vol. 30, N 3. P. 348–355. doi: 10.1111/pai.13022
30. Kaya A., Erkoçoğlu M., Civelek E., et al. Prevalence of confirmed IgE-mediated food allergy among adolescents in Turkey // *Pediatr Allergy Immunol*. 2013. Vol. 24, N 5. P. 456–462. doi: 10.1111/pai.12097
31. Kim M., Lee J.Y., Jeon H., et al. Prevalence of immediate-type food allergy in Korean schoolchildren in 2015: a nationwide, population-based study // *Allergy Asthma Immunol Res*. 2017. Vol. 9, N 5. P. 410–416. doi: 10.4168/aaair.2017.9.5.410
32. Wu T.C., Tsai T.C., Huang C.F., et al. Prevalence of food allergy in Taiwan: a questionnaire-based survey // *Int Med J*. 2012. Vol. 42, N 12. P. 1310–1315. doi: 10.1111/j.1445-5994.2012.02820.x
33. Hoyos-Bachilloglu R., Ivanovic-Zuvic D., Álvarez J., et al. Prevalence of parent-reported immediate hypersensitivity food allergy in Chilean school-aged children // *Allergol Immunopathol*. 2014. Vol. 42, N 6. P. 527–532. doi: 10.1016/j.aller.2013.09.006
34. Basera W., Botha M., Gray C.L., et al. The South African food sensitisation and food allergy population-based study of IgE-mediated food allergy: validity, safety, and acceptability // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015. Vol. 115, N 2. P. 113–119. doi: 10.1016/j.anai.2015.06.003
35. Li J., Ogorodova L.M., Mahesh P.A., et al. Comparative study of food allergies in children from China, India and Russia: the EuroPrevall-INCO surveys // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019. Vol. 8, N 4. P. 1349–1358.e16. doi: 10.1016/j.jaip.2019.11.042
36. Botha M., Basera W., Facey-Thomas H.E., et al. Rural and urban food allergy prevalence from the South African food allergy study (Saffa) // *J Allergy Clin Immunol*. 2018. Vol. 43, N 2. P. 662–668.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2018.07.023
37. Булатова Е.М., Бойцова Е.А., Шабалов А.М. Распространенность пищевой непереносимости и пищевой аллергии у детей Санкт-Петербурга // *Педиатрия*. 2014. Т. 93, № 3. С. 14–20.
38. Федорова О.С. Распространенность пищевой аллергии у детей в мировом очаге описторхоза // *Бюллетень Сибирской медицины*. 2010. Т. 9, № 5. С. 102–107. doi: 10.20538/1682-0363-2010-5-102-107
39. Simon D., Cianferoni A., Spergel J.M., et al. Eosinophilic esophagitis is characterized by a non-IgE-mediated food hypersensitivity // *Allergy*. 2016. Vol. 71, N 5. P. 611–620. doi: 10.1111/all.12846
40. Agache I., Akdis C.A., Chivato T., et al. EAACI white paper on research, innovation and quality care. European Academy of Allergy & Clinical Immunology, 2019.
41. Gupta R.S., Warren C.M., Smith B.M., et al. Prevalence and severity of food allergies among US adults // *JAMA Network Open*. 2019. Vol. 2, N 1. P. e185630. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.5630
42. Ревякина В.А., Гамалева А.В. Профилактика пищевой аллергии у детей с риском развития атопии // *Лечащий врач*. 2006. № 1. С. 15–21.
43. Henzgen M., Vieths S., Rees I., et al. Nahrungsmittelallergien durch immunologische Kreuzreaktionen // *Allergologie*. 2005. Vol. 28, N 5. P. 177–190. doi: 10.5414/ALP28177
44. Gaspar-Margues J., Carreiro-Martins P., Papoila A.L., et al. Food allergy and anaphylaxis in infants and preschool age children // *Clinical Pediatrics (Phila)*. 2014. Vol. 53, N 7. P. 652–657. doi: 10.1177/0009922814527502
45. Leung A.S., Wong G.W., Tang M.L. Food allergy in the developing world // *J Allergy Clin Immunol*. 2018. Vol. 141, N 1. P. 76–78. doi: 10.1016/j.jaci.2017.11.008
46. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Хаитов М.Р., и др. Пищевая аллергия у детей. Методическое руководство. Москва: Педиатр, 2021. 160 с.
47. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Вишнева Е.А., и др. Актуальные вопросы диагностики пищевой аллергии в педиатрической практике // *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2015. № 1. С. 41–46.
48. Kanchan K., Clay S., Irizar H., et al. Current insights into the genetics of food allergy // *J Allergy Clin Immunol*. 2021. Vol. 147, N 1. P. 15–28. doi: 10.1016/j.jaci.2020.10.039
49. Marrs T., Bruce K.D., Logan K. Is there an association between microbial exposure and food allergy? A systematic review // *Pediatr Allergy Immunol*. 2013. Vol. 24, N 4. P. 311–320.e8. doi: 10.1111/pai.12064
50. Qi C., Zhou J., Tu H., et al. Lactation-dependent vertical transmission of natural probiotics from the mother to the infant gut through breast milk // *Food Funct*. 2022. Vol. 13, N 1. P. 304–315. doi: 10.1039/d1fo03131g
51. Dunlop J.H., Keet C.A. Epidemiology of food allergy // *Immunol Allergy Clin North Am*. 2018. Vol. 38, N 1. P. 13–25. doi: 10.1016/j.jiac.2017.09.002
52. Hu Y., Chen Y., Liu S., et al. Breastfeeding duration modified the effects of neonatal and familial risk factors on childhood asthma and allergy: a population-based study // *Respir Res*. 2021. Vol. 22, N 1. P. 41. doi: 10.1186/s12931-021-01644-9
53. WHO recommendations on postnatal care of the mother and newborn. Geneva: World Health Organization, 2014. Режим доступа: https://www.who.int/mater_nal_child_adolescent/documents/postnatal-care-recommendations/en/. Дата обращения: 15.04.2022.
54. Owora A.H., Zhang Y. Childhood wheeze trajectory-specific risk factors: a systematic review and meta-analysis // *Pediatr Allergy Immunol*. 2020. Vol. 32, N 1. P. 34–50. doi: 10.1111/pai.13313
55. Heine R.G. Preventing atopy and allergic disease // *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*. 2014. Vol. 78. P. 141–153. doi: 10.1159/000354954
56. Gray L.E., Ponsonby A.L., Collier F., et al. Deserters on the atopic march: risk factors, immune profile and clinical outcomes of food sensitized-tolerant infants // *Allergy*. 2020. Vol. 75, N 6. P. 1404–1413. doi: 10.1111/all.14159

AUTHORS' INFO

* **Valeriya D. Prokopyeva**, Assistant Lecturer;
address: 2, Moscovski Trakt, Tomsk, 634050, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0728-5825>;
eLibrary SPIN: 1072-4300;
e-mail: valeriya.d.prokopyeva@gmail.com

Marina M. Fedotova, MD, Assistant Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7655-7911>;
eLibrary SPIN: 1488-8189; e-mail: fedotova.letter@gmail.com

Uliana V. Konovalova, Assistant Lecturer;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3495-0832>;
eLibrary SPIN: 2301-5750; e-mail: uliaka007@gmail.com

Vyacheslav A. Dochkin, MD;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2050-3444>;
eLibrary SPIN: 7595-5116; e-mail: slavadochkin@mail.ru

Olga S. Fedorova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7130-9609>;
eLibrary SPIN: 5285-4593;
e-mail: olga.sergeevna.fedorova@gmail.com

ОБ АВТОРАХ

* **Прокопьева Валерия Дмитриевна**, ассистент;
адрес: Россия, 634050, Томск, Московский тракт, д. 2;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0728-5825>;
eLibrary SPIN: 1072-4300;
e-mail: valeriya.d.prokopyeva@gmail.com

Федотова Марина Михайловна, доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7655-7911>;
eLibrary SPIN: 1488-8189; e-mail: fedotova.letter@gmail.com

Конвалова Ульяна Вениаминовна, ассистент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3495-0832>;
eLibrary SPIN: 2301-5750; e-mail: uliaka007@gmail.com

Дочкин Вячеслав Александрович;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2050-3444>;
eLibrary SPIN: 7595-5116; e-mail: slavadochkin@mail.ru

Федорова Ольга Сергеевна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7130-9609>;
eLibrary SPIN: 5285-4593;
e-mail: olga.sergeevna.fedorova@gmail.com

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1535>

Аллергенспецифическая иммунотерапия и доказательства реальной клинической практики (real-world evidence)

Д.О. Тимошенко, К.С. Павлова, О.М. Курбачёва

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

АННОТАЦИЯ

Аллергенспецифическая иммунотерапия является основным методом патогенетического лечения IgE-зависимых аллергических заболеваний, широко применяемым в клинической практике. Полученный в результате рандомизированных плацебоконтролируемых исследований большой объём данных об эффективности аллергенспецифической иммунотерапии оставляет, тем не менее, открытыми некоторые вопросы её применения в рутинной практической деятельности. Ответы на эти вопросы могут быть получены с использованием доказательств реальной клинической практики (real-world evidence, RWE).

При проведении RWE-исследований аллергенспецифической иммунотерапии необходимы соблюдение строгой методологии, многофакторный анализ имеющихся данных, а также применение статистических методов, снижающих риск систематических ошибок. В настоящее время наиболее масштабным и всеобъемлющим является исследование REACT, в которое было включено более 90 тыс. пациентов с аллергическим ринитом из Германии. В ходе исследования использовался метод статистической корректировки — сопоставление показателей предрасположенности, в результате чего сравниваемые группы пациентов были однородными, а данные, полученные в исследовании, — репрезентативными. В исследовании REACT были получены результаты, имеющие принципиальное значение для клинической практики и системы здравоохранения, показавшие, что аллергенспецифическая иммунотерапия приводит к устойчивому и долгосрочному снижению использования препаратов, назначаемых пациентам с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой, улучшению контроля бронхиальной астмы, а также профилактирует развитие обострений и респираторных инфекций у пациентов с бронхиальной астмой.

REACT является примером RWE-исследования надлежащего качества со строгой методологией и репрезентативными результатами.

Дальнейшее изучение данных реальной клинической практики в соответствии с высокими стандартами качества может не только подтверждать доказательства, полученные в рандомизированных исследованиях, но и быть источником новых доказательств эффективности и безопасности применения аллергенспецифической иммунотерапии в рутинной практике.

Ключевые слова: аллергенспецифическая иммунотерапия; АСИТ; аллергический ринит; АР; бронхиальная астма; БА; данные реальной клинической практики; доказательства реальной клинической практики; эффективность аллергенспецифической иммунотерапии.

Как цитировать

Тимошенко Д.О., Павлова К.С., Курбачёва О.М. Аллергенспецифическая иммунотерапия и доказательства реальной клинической практики (real-world evidence) // *Российский аллергологический журнал*. 2022. Т. 19, № 2. С. 190–200. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1535>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1535>

Allergen-specific immunotherapy and real-world evidence

Daria O. Timoshenko, Kseniya S. Pavlova, Oksana M. Kurbacheva

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

ABSTRACT

Allergen immunotherapy is the most common method of treating IgE-dependent allergic disorders in clinical practice. Despite the enormous amount of data from randomized placebo-controlled trials on allergen immunotherapy efficacy, a lot of questions regarding the efficacy of allergen immunotherapy in practice remain unanswered. These questions can be answered using real-world evidence.

In conducting real-world evidence investigations of allergen immunotherapy, it is necessary to follow a strict methodology and perform a multivariate analysis of the available data. The use of statistical methods reduces the risk of bias. The REACT study, which included more than 90,000 patients with allergic rhinitis from Germany, is currently the largest and the most comprehensive real-world evidence study of allergen immunotherapy. To ensure comparable groups and representative data, a propensity score match statistical adjustment procedure was applied. The REACT study provided results of fundamental clinical and public health significance: the allergen immunotherapy leads to a sustained and long-term reduction in drug prescription in patients with allergic rhinitis and asthma, improved control of asthma, and also prevents the development of exacerbations and respiratory infections in asthma patients.

The REACT study is a good quality real-world evidence study with strict methodology and representative results.

Further high-quality standard studies of real-world data may not only confirm the randomized trial evidence but also may become a source of new evidence of the efficacy and safety of allergen immunotherapy in clinical practice.

Keywords: allergen immunotherapy; allergic rhinitis; asthma; real-world data; real-world evidence; allergen immunotherapy efficacy.

To cite this article

Timoshenko DO, Pavlova KS, Kurbacheva OM. Allergen-specific immunotherapy and real-world evidence. *Russian Journal of Allergy*. 2022;19(2):190–200. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1535>

ВВЕДЕНИЕ

Аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) в настоящее время остаётся единственным патогенетически обоснованным методом лечения IgE-опосредованных аллергических заболеваний. АСИТ не только способствует снижению выраженности симптомов заболевания, но и предотвращает его прогрессирование, а также препятствует расширению спектра сенсibilизации, в связи с чем АСИТ является методом выбора в лечении многих аллергических заболеваний [1].

По мере развития медицинской науки и концепций доказательной медицины подходы к изучению АСИТ и подтверждению эффективности препаратов для АСИТ менялись. Эффективность АСИТ впервые была продемонстрирована L. Noon и соавт. в 1911 г. [2] как успешный результат эксперимента, в ходе которого экстракт аллергена из пыльцы тимотефевки подкожно вводился пациентам с «сенной лихорадкой», что в свою очередь приводило к снижению сенсibilизации у данных пациентов. В настоящее время оценивая эффективность того или иного препарата, принято говорить о качестве соответствующих доказательств. Согласно шкале уровней доказательности, разработанной Оксфордским центром доказательной медицины, высший уровень доказательности имеют систематические обзоры гомогенных рандомизированных плацебоконтролируемых исследований (РКИ) и отдельные РКИ с узким доверительным интервалом [3]. В 1964 г. A. Frankland и соавт. [4] выполнили первое РКИ подкожной АСИТ, а в 1986 г. G.K. Scadding и соавт. [5] провели РКИ, продемонстрировавшее эффективность сублингвальной АСИТ. К настоящему времени проведён ряд масштабных РКИ, показавших высокую эффективность и безопасность различных препаратов для АСИТ, а также их болезнью-модифицирующий эффект [1, 6].

Несмотря на то что РКИ являются золотым стандартом и дают убедительные доказательства эффекта того или иного лекарственного препарата, их результаты зачастую невозможно воспроизвести в условиях реальной клинической практики. РКИ имеют в своей основе ряд жёстких критериев включения и исключения пациентов. В рутинной клинической практике популяции пациентов гетерогенны как по статусу основного заболевания, так и по наличию сопутствующей патологии (как правило, в РКИ включаются пациенты без сопутствующих заболеваний), что не учитывается при проведении РКИ в «идеальных» условиях. РКИ, имея строгий протокол, обязывающий пациентов принимать препарат регулярно и своевременно, не учитывают и тот факт, что в реальной практике многие пациенты могут быть в меньшей степени привержены лечению, в то время как комплаенс пациента играет ключевую роль в проведении АСИТ. Более того, РКИ имеют ограниченный срок наблюдения, регламентированный протоколом исследования, в связи с чем не может быть оценена долгосрочная эффективность терапии, которая

имеет принципиальное значение для формирования доказательной базы эффективности АСИТ. В свою очередь на выполнение систематических обзоров РКИ по АСИТ могут влиять такие факторы, как использование различных аллергенов в различных дозировках, неоднородные популяции пациентов, вариабельность экспозиции аллергенов в окружающей среде, использование для оценки эффективности АСИТ различных шкал [7].

ДААННЫЕ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ И СОВОКУПНОСТЬ ИХ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ

В связи с вышеописанными ограничениями РКИ особое значение в изучении эффективности АСИТ приобрели данные реальной клинической практики (real-world data, RWD) и совокупность их доказательств (real-world evidence, RWE).

RWD — это данные, относящиеся к состоянию здоровья пациента и/или оказанию медицинской помощи, собираемые из различных источников в ходе реальной клинической практики. Данные RWD могут быть получены из следующих источников:

- РКИ (данные РКИ легли в основу первичных доказательств эффективности и безопасности применения препаратов, а субанализ баз данных может стать источником дополнительной информации);
- система здравоохранения (данные формируются на различных уровнях системы здравоохранения, например в лечебно-профилактических учреждениях и в их электронных медицинских картах, в страховых компаниях, лабораториях, регистрах пациентов, в аптеках);
- пациент (данные создаются непосредственно пациентом или просто здоровым человеком: сообщения в социальных сетях, в приложениях для ввода данных о здоровье);
- медицинские девайсы персонального использования (данные формируются на устройствах, предназначены для оценки изменений показателей у одного конкретного человека, например глюкометры, тонометры, системы непрерывного мониторинга, фитнес-браслеты, смарт-часы) [8].

RWE, в свою очередь, представляют собой совокупность клинических доказательств использования и потенциальных преимуществ или рисков медицинского продукта (препарата), полученных на основе анализа RWD. RWE получают с помощью исследований различного дизайна и методов анализа с использованием как первичных данных, полученных в ходе рутинной клинической практики, так и вторичных данных, уже полученных и содержащихся в базах данных [9].

RWE в контексте АСИТ может ответить на ряд вопросов, остающихся открытыми, несмотря на накопленные данные РКИ:

- 1) можно ли экстраполировать результаты РКИ для более широких гетерогенных популяций пациентов, которым будет проводиться лечение в условиях рутинной клинической деятельности практикующими врачами;
- 2) является ли эффект АСИТ устойчивым и долгосрочным, т.е. сохраняется ли он за пределами ограниченного периода наблюдения в РКИ;
- 3) может ли АСИТ способствовать установлению долгосрочного контроля бронхиальной астмы за пределами периода наблюдения в РКИ;
- 4) имеются ли доказательства, подтверждающие гипотезы о дополнительных эффектах АСИТ, например снижении риска возникновения инфекций дыхательных путей у пациентов, получающих АСИТ.

В настоящее время RWE рассматривается как важный потенциальный источник для восполнения недостающих знаний об эффективности АСИТ в ежедневной клинической практике. Использование RWE совместно с данными, полученными в РКИ, может дать наиболее широкое представление об эффективности АСИТ и её влиянии на различные аспекты в рутинной практике, в том числе экономические.

Несмотря на вышеупомянутые перспективы, которые открывает перед научным сообществом RWE, существует ряд факторов, о которых необходимо помнить при их оценке. Так, изучение нерандомизированных данных в RWE может приводить к появлению систематических ошибок и спутывающих переменных, в результате чего возможно установление ложных корреляций [10]. В связи с этим при проведении RWE-исследований обязательным является выполнение статистических корректировок, включающих в себя различные формы техник логистической регрессии и сопоставляющие методы, такие как сопоставление показателей предрасположенности.

Говоря об RWE-исследованиях АСИТ, важно отметить, что ретроспективные исследования RWE пациентов с аллергическим ринитом (АР) в качестве показателя эффективности АСИТ часто используют данные о назначении симптоматических препаратов. Такой подход может приводить к возникновению ошибок в связи с тем, что во многих странах симптоматическая терапия АР осуществляется безрецептурными препаратами, в частности антигистаминными и антилейкотриеновыми, интраназальными глюкокортикостероидами (ГКС). Отпуск безрецептурных препаратов не фиксируется в базах данных страховых компаний, что может привести к потенциально искусственному низкому числу использования симптоматических медикаментов. Назначение симптоматической терапии, в свою очередь, не тождественно использованию симптоматической терапии: в базах данных фиксируется только тот факт, забрал ли пациент назначенное ему лекарство или нет, но не фиксируется, принимал ли пациент лекарство.

Оценка влияния АСИТ на бронхиальную астму (БА), наоборот, может быть успешно изучена в RWE-исследованиях. Во-первых, могут быть обнаружены клинически значимые

исходы, такие как коды диагнозов обострений БА, госпитализаций по поводу астмы в электронных медицинских записях или данных страховых компаний. Во-вторых, противоастматические препараты в большинстве стран менее доступны для безрецептурной продажи, чем симптоматическая терапия АР, что делает частоту их назначений адекватным показателем эффективности АСИТ при БА.

Другим важным аспектом в проведении RWE-исследований в аллергологии является необходимость сравнения подобного с подобным. Во многих базах данных не фиксируются результаты диагностических тестов, что означает отсутствие информации о спектре сенсибилизации пациента. В то время как большинство баз данных фиксируют, каким аллергеном проводится АСИТ, неполные данные о сенсибилизации пациента означают, что формирование группы контроля на основании наличия конкретной аллергии часто не представляется возможным. Другой проблемой при включении пациентов в группу контроля является сложность оценки тяжести АР на основании доступной в базах данных информации. В RWE-исследованиях степень тяжести АР возможно оценить только с помощью «суррогатных» критериев, таких как наличие сопутствующих заболеваний (в т.ч. полипозного риносинусита), объём назначаемой терапии, что может не коррелировать с объективными данными.

Наличие спутывающих переменных и погрешностей отбора имеет место как при формировании групп пациентов, которым проводилась или не проводилась АСИТ, так и при выделении групп пациентов, которым АСИТ проводилась тем или иным способом. Например, считается, что сублингвальный способ проведения АСИТ является предпочтительным в педиатрической практике, в то же время в некоторых странах ввиду наличия различных социальных программ более доступной является подкожная АСИТ независимо от возраста. В связи с этим при формировании групп пациентов, которым проводилась сублингвальная или подкожная АСИТ, группы могут быть заведомо неоднородными по возрасту. Именно поэтому при планировании RWE-исследований важно чётко описывать входные параметры, характеризующие группы пациентов по возрасту, исходному статусу, проводимому методу лечения и др. [10].

В связи с вышеизложенными факторами, которые могут привести к получению ложных данных в RWE-исследованиях, необходимым стало создание системы оценки качества этих исследований. В то время как для оценки РКИ давно существуют различные системы оценок и чек-листов, к настоящему времени существовало лишь несколько инструментов для оценки RWE. В 2019 г. был разработан опросник, помогающий оценить актуальность и достоверность проспективных и ретроспективных наблюдательных исследований, который впоследствии был принят Группой респираторной эффективности (Respiratory Effectiveness Group, REG). Совместно с Европейской академией аллергии и клинической иммунологии (European

Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI) на основании вышеуказанного опросника был разработан унифицированный инструмент оценки RWE — RELEVANT (REal Life EVIDence Assessment Tool), который представляет собой простой в использовании чек-лист, позволяющий оценить качество опубликованных доказательств в рутинной клинической практике [11]. Этот инструмент помогает информировать о проведении и отчётности исследований, а также определять качество RWE для принятия решений в практической деятельности врача. Предполагается, что широкое использование этого инструмента поможет повысить качество RWE и позволит применять данные в создании рекомендаций и руководств.

RWE-ИССЛЕДОВАНИЯ АЛЛЕРГЕНСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ

К настоящему времени опубликованы результаты ряда RWE-исследований АСИТ. U. Wahn и соавт. [12] провели ретроспективный когортный анализ немецкой лонгитюдной базы данных рецептов на лекарственные препараты, назначаемые пациентам с АР и/или БА, обусловленных аллергией на пыльцу берёзы. Они продемонстрировали высокую эффективность АСИТ в течение 6 лет после прекращения лечения за счёт значительного снижения частоты использования лекарств от АР и атопической БА. Исследование подобного дизайна было также проведено M. Jutel и соавт. [13], которые исследовали эффективность АСИТ аллергоидами при лечении АР и/или БА, обусловленных сенсibilизацией к аллергенам клещей домашней пыли. Авторы выявили, что число рецептов на лекарственные препараты, выписанные по поводу АР и БА пациентам, получавшим АСИТ, значительно меньше в сравнении с пациентами контрольной группы (59,7 против 10,8%). Отмечена также значительно более низкая вероятность развития БА у пациентов, получавших АСИТ, в течение периода наблюдения до 6 лет.

Более масштабным исследованием по расширению доказательной базы в реальной клинической практике стало исследование, проведённое группой экспертов в 2017 г. в Германии [14]. Используя ресурсы базы данных обращений и назначений в рамках государственной программы страхования, частного страхования и общенационального центра сбора данных из аптек, из общей популяции были отобраны две обширные когорты пациентов, наблюдавшихся с АР умеренной или тяжёлой степени течения с января 2008 по февраль 2016 г., получавших ($n=105\,069$) или не получавших ($n=15\,552\,229$) АСИТ. Из этих когорт были отобраны подгруппы с сенсibilизацией к аллергенам пыльцы злаковых трав, имеющих потребность в терапии интраназальными ГКС для лечения АР. В результате отбора группу активной терапии составили около 3000 человек, которые в 2009–2012 гг. получали сублингвальную АСИТ

аллергенами пыльцы злаковых трав. Контрольную группу составили пациенты, получавшие стандартную терапию ($n=71\,275$). В 2008 г. была проведена оценка степени тяжести течения АР и БА, объёма фармакотерапии (предындексный период). Контроль АР отслеживался на основании количества назначений стандартных препаратов по поводу АР: интраназальных ГКС, местных или системных антигистаминных препаратов, офтальмологических ГКС и комбинированных офтальмологических ГКС/антибиотиков. Контроль БА косвенно отслеживался на основании количества назначений противоастматических препаратов: короткодействующих бета-2 агонистов (КДБА), ингаляционных ГКС (ИГКС), ИГКС + длительно действующих бета-2 агонистов (ДДБА), системных ГКС, метилксантинов и антилейкотриеновых препаратов. По завершении активного лечения (2012 год) оценивали динамику назначений стандартных препаратов по поводу АР и медикаментозной терапии по поводу БА в сравнении с предындексным периодом, периодами лечения и после него. Оценивали также впервые выявленные случаи развития БА в течение активного периода (2009–2012) и после прекращения лечения (исходно БА встречалась в 21% случаев в обеих группах). Результаты исследования показали, что проведение сублингвальной АСИТ приводит к улучшению течения АР и уменьшению потребности в фармакотерапии АР и БА на 20%, снижению частоты развития БА на 30% во время периода активного лечения и на 40% по окончании сублингвальной АСИТ в сравнении с контрольной группой. Показано также долгосрочное сохранение контроля АР и БА после прекращения сублингвальной АСИТ. Полученные результаты продемонстрировали возможность трансляции результатов клинических исследований в реальную клиническую практику и необходимость лучшего информирования и доступности АСИТ на уровне национальных программ.

Данные описанного исследования были высоко оценены EAACI и упомянуты в руководстве по АСИТ, однако имелось указание, что они имеют лишь дополняющее значение (не подтверждающее), так как исследования не являлись рандомизированными и имели высокий риск систематических ошибок. Для подтверждения полученных результатов требуется проведение других качественных РКИ и RWE-исследований [15]. В целом использование баз данных назначений медикаментов может приводить к большому числу ошибок, в связи с тем что в таком случае диагноз пациента определяется только в соответствии с назначенной ему терапией. Более информативным и безопасным представляется использование баз данных, содержащих не только информацию о назначении медикаментов, но и данные об установленных диагнозах, а также амбулаторных визитах и стационарных случаях.

Наиболее полным и всеобъемлющим на сегодняшний день RWE-исследованием, рассматривающим влияние АСИТ на АР и БА, является исследование REACT (Real world effectiveness in allergy immunotherapy), проведённое при поддержке компании ALK, результаты

которого в 2021 г. были опубликованы в журнале *The Lancet Regional Health-Europe*. REACT представляет собой часть беспрецедентной программы REWEAL, целью которой является объединение реальных данных из независимых источников о пациентах, получающих АСИТ в разных странах мира.

REACT — это ретроспективное когортное исследование с использованием высокоточного статистического метода — сопоставления показателей предрасположенности [16]. Целью данного исследования стала оценка долгосрочной эффективности АСИТ при лечении АР и БА в условиях реальной клинической практики. В исследовании REACT использовались анонимные данные за период 2007–2017 гг. из базы данных фонда медицинского страхования Германии *Betriebskrankenkasse* (ВКК), включавшие в себя рецепты на лекарственные препараты, подтверждённые коды диагнозов, госпитализации, визиты к специалистам и листы нетрудоспособности. Следует отметить, что фонд страхования ВКК охватывает до 90% населения Германии, таким образом, в ходе исследования были проанализированы данные более чем 5,9 млн пациентов. Важно также подчеркнуть, что в исследовании оценивались только данные из вышеупомянутых источников и не учитывались данные объективного осмотра, инструментального и лабораторного обследований. Ключевым критерием включения для всех пациентов было наличие кода диагноза АР, а для когорты пациентов, получавших АСИТ, требовалось не менее двух назначений АСИТ (кроме терапии аллергенами ядов перепончатокрылых) в течение первого

года наблюдения. Исходно в группу пациентов, которым была проведена АСИТ, было отобрано 47 440 пациентов, в группу контроля (пациенты с АР, которым не проводилась АСИТ) — 1 003 332. Чтобы обеспечить надлежащую базу для сравнения, субъекты из группы АСИТ и группы контроля были оценены с использованием статистического метода коррективы (сопоставление показателей предрасположенности), необходимого для минимизации систематических ошибок. На основании различных демографических и клинических параметров группы пациентов были сбалансированы относительно вероятности назначения АСИТ. С целью продемонстрировать важность сопоставления показателей предрасположенности были описаны характеристики пациентов с АР до и после сравнения. Так, пациенты, которым была проведена АСИТ, были моложе, имели большую коморбидность и медикаментозную нагрузку (табл. 1) [17]. Значительные различия в показателях между пациентами с АР, которым была/не была проведена АСИТ, подчёркивают важность обеспечения надлежащей базы для сравнения в исследованиях эффективности в рутинной практике с использованием таких надёжных статистических методов, как сопоставление показателей предрасположенности, с целью минимизации риска возникновения спутывающих переменных и систематических ошибок. После сопоставления основную когорту составили 92 048 пациентов (в группу АСИТ и группу контроля было включено по 46 024 пациента).

С целью оценки влияния АСИТ на БА из группы АСИТ и группы контроля основной когорты были выделены

Таблица 1. Характеристика пациентов с аллергическим ринитом до и после сопоставления (адаптировано из постерного доклада на конгрессе EAACI-2021 В. Fritzscheing и соавт. [17])

Table 1. Characteristics of patients with allergic rhinitis before and after matching (adapted from congress EAACI-2021 poster presentation В. Fritzscheing et al. [17])

Ключевые переменные	До сопоставления		После сопоставления	
	Пациенты с АР, которым проводилась АСИТ, % (n=46 069)	Пациенты с АР, которым не проводилась АСИТ, % (n=1 003 332)	Пациенты с АР, которым проводилась АСИТ, % (n=46 024)	Пациенты с АР, которым не проводилась АСИТ, % (n=46 024)
Возраст, лет:				
• дети (<12)	17	9	17	16
• подростки (12–17)	15	8	15	15
• взрослые (18+)	68	83	68	69
Коморбидность:				
• БА	37	18	37	37
• АтД	13	8	13	13
• конъюнктивит	11	3	11	11
Медикаментозная нагрузка (назначения/пациент):				
• назначения по АР	1,1	0,35	1,10	1,09
• назначения по БА	1,02	0,53	1,02	1,02

Примечание. АР — аллергический ринит; АСИТ — аллергенспецифическая иммунотерапия; БА — бронхиальная астма; АтД — атопический дерматит.

Note: АР — allergic rhinitis; АСИТ — allergen-specific immunotherapy; БА — bronchial asthma; АтД — atopic dermatitis.

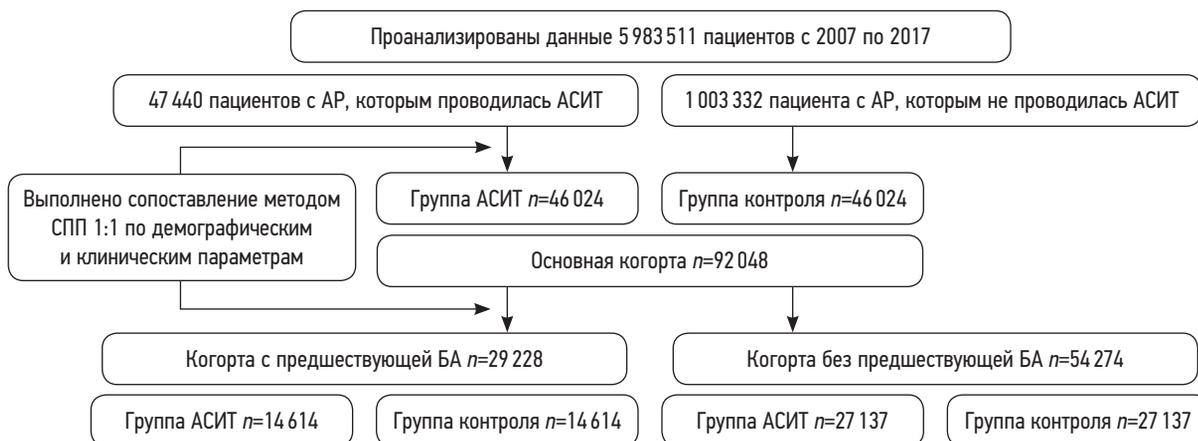


Рис. 1. Исследование REACT: схема отбора пациентов.

Примечание. AP — аллергический ринит; БА — бронхиальная астма; АСИТ — аллергенспецифическая иммунотерапия; СПП — сопоставление показателей предрасположенности.

Fig. 1. REACT study patient selection scheme.

Note: AAP — allergic rhinitis; БА — bronchial asthma; АСИТ — allergen-specific immunotherapy; СПП — comparison of predisposition indicators.

пациенты, имеющие БА до начала АСИТ. Получившиеся две подгруппы сравнивали друг с другом методом сопоставления показателей предрасположенности, после чего в подгруппы вошли по 14 614 пациентов (всего когорту пациентов с предшествующей БА составили 29 228 пациентов). Таким образом, в исследовании было сформировано три когорты пациентов — основная и пациенты с/без БА на момент начала АСИТ, в свою очередь каждая из когорт подразделялась на группу АСИТ и группу контроля (рис. 1).

После проведения отбора и сопоставления информация о пациентах оценивалась отдельно по каждому году наблюдения, при этом максимальный период наблюдения составил 9 лет. В качестве показателей первичных исходов были проанализированы назначения по АР, которые включали в себя антигистаминные препараты, интраназальные ГКС и фиксированные комбинации интраназальных антигистаминных препаратов/интраназальные ГКС.

Показателями вторичных исходов были определены назначения по БА, тяжёлые обострения БА, изменения в ступенях терапии БА. Изменение ступеней терапии БА оценивалось по объёму назначаемой базисной терапии в соответствии с руководством GINA (Global Initiative for Asthma): оценивалось назначение ИГКС, ИГКС/ДДБА, антилейкотриеновых препаратов, ДДБА, длительно действующих антихолинергиков (ДДАХ), генно-инженерных биологических препаратов, ДДБА/ДДАХ. Отдельно оценивалось использование КДБА. Обострения БА идентифицировались как приём оральных ГКС, госпитализация с кодом диагноза БА, астматический статус. В когорте без предшествующей БА показателем вторичного исхода также являлся дебют БА. Другими параметрами, оцениваемыми в данном исследовании, стали использование ресурсов здравоохранения, затраты на медицинскую помощь, листы нетрудоспособности, а также инфекции дыхательных путей.

В ходе проведённого анализа были продемонстрированы важные результаты для клинической практики. Так, было показано, что проведение АСИТ ассоциировано с долгосрочным устойчивым снижением числа назначений медикаментов по поводу АР с тенденцией сохранения эффекта до 9 лет. Общее снижение в частоте назначений было сопоставимым для всех классов препаратов и более выраженным для антигистаминных препаратов в сравнении с интраназальными ГКС (рис. 2).

Важная роль АСИТ в терапии БА также наглядно продемонстрирована: применение АСИТ было ассоциировано

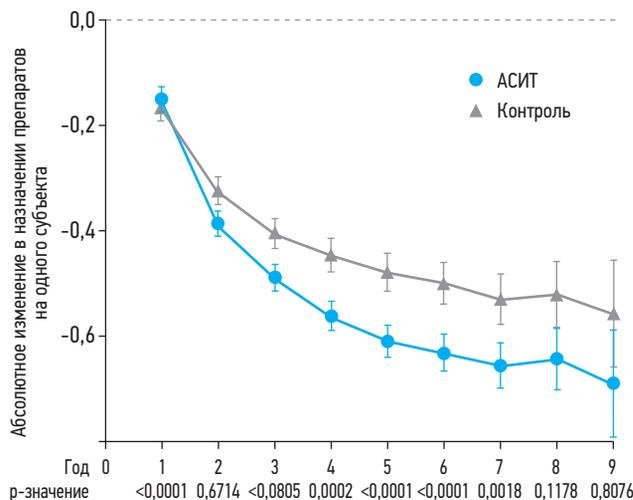


Рис. 2. Исследование REACT: изменения среднего значения показателя назначения/пациент за годы наблюдения относительно предыдущего года у пациентов с аллергическим ринитом (адаптировано из В. Fritzsching и соавт. [16]).

Примечание. АСИТ — аллергенспецифическая иммунотерапия.

Fig. 2. REACT: changes in the average prescribing/patient score over the years of follow-up relative to the pre-index year in patients with allergic rhinitis (adapted from В. Fritzsching et al. [16]).

Note: АСИТ — allergen-specific immunotherapy.

со снижением числа назначений препаратов экстренной помощи и базисной терапии БА, что, предположительно, связано с улучшением контроля астмы (различия между группой АСИТ и группой контроля в назначениях при БА были в основном обусловлены назначением КДБА и ИГКС/ДДБА). Показано также, что у пациентов, получавших АСИТ, с большей вероятностью снижалась ступень базисной терапии БА (рис. 3).

Кроме того, в данном исследовании продемонстрировано, что пациенты с БА, получавшие АСИТ, с меньшей вероятностью могли испытать тяжёлое обострение БА (рис. 4).

Более того, в результате исследования было показано снижение частоты заболеваемости пневмонией и частоты госпитализаций у пациентов с предшествующей БА, получавших АСИТ (рис. 5).

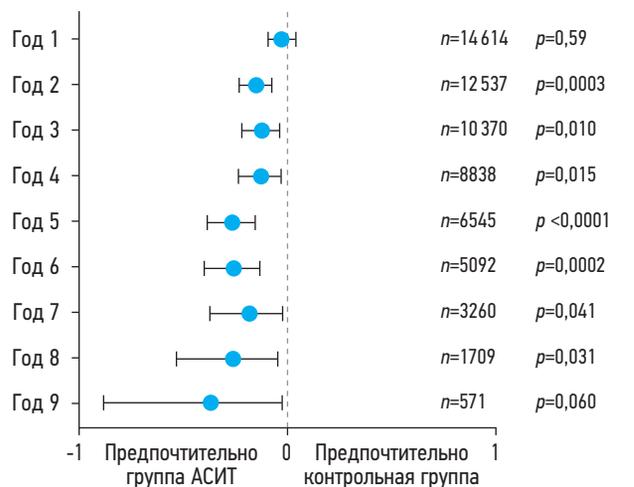
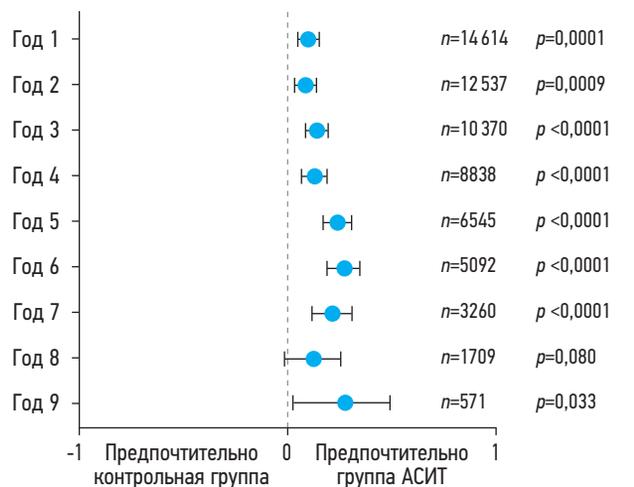


Рис. 3. Исследование REACT: отношение шансов и 95% доверительный интервал для показателя вероятности снижения ступени терапии бронхиальной астмы за годы наблюдения относительно предындексного года (адаптировано из В. Fritzsching и соавт. [16]).

Рис. 4. Исследование REACT: отношение шансов и 95% доверительный интервал для показателя вероятности испытать тяжёлое обострение бронхиальной астмы за годы наблюдения (адаптировано из В. Fritzsching и соавт. [16]).

Fig. 3. REACT: odds ratio and 95% confidence interval of stepping down in asthma treatment step compared to pre-index year over follow-up years (adapted from В. Fritzsching et al. [16]).

Fig. 4. REACT: odds ratio and 95% confidence interval of severe asthma exacerbation over follow-up years (adapted from В. Fritzsching et al. [16]).

Note: АСИТ — allergen-specific immunotherapy.

Note: АСИТ — allergen-specific immunotherapy.

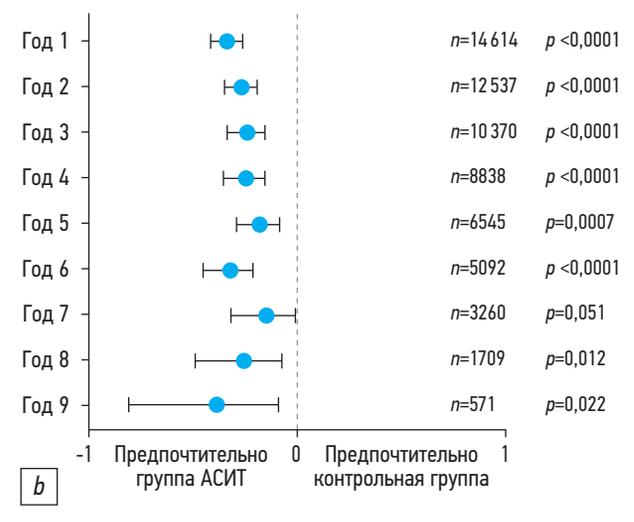
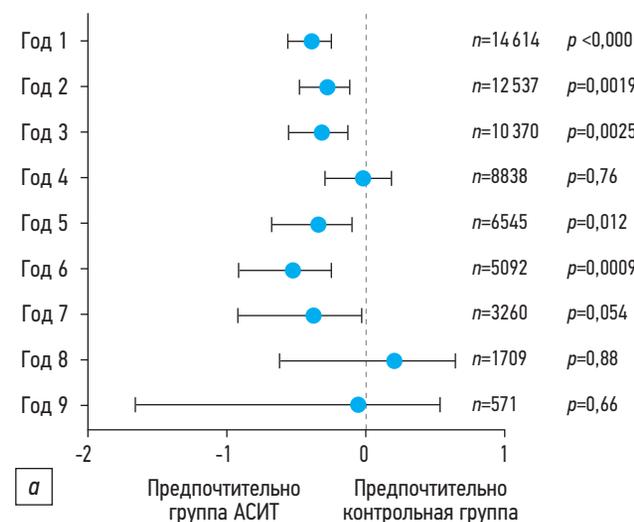


Рис. 5. Исследование REACT: отношение шансов и 95% доверительный интервал для диагноза пневмонии у пациентов с предшествующей бронхиальной астмой за годы наблюдения (а); для госпитализации у пациентов с предшествующей бронхиальной астмой за годы наблюдения (б) (адаптировано из В. Fritzsching и соавт. [16]).

Примечание. АСИТ — аллергенспецифическая иммунотерапия.

Fig. 5. REACT: odds ratio and 95% confidence interval of pneumonia diagnosis in patients with pre-existing asthma over follow-up years (a); of inpatient hospitalizations in patients with pre-existing asthma over follow-up years (b) (adapted from В. Fritzsching et al. [16]).

Note: АСИТ — allergen-specific immunotherapy.

Таблица 2. Изменения в длительности пребывания в стационаре и расходах на стационарное лечение у пациентов основной когорты на 3, 5 и 9-м году наблюдения относительно предыдущего года

Table 2. Changes in length of inpatient stay and inpatient hospital costs in patients of the main cohorts during 3, 5 and 9 years of follow-up relative to the pre-index year

Год	Длительность пребывания в стационаре, среднее число дней		Изменение относительно предыдущего года, 95% ДИ		АСИТ против контроля, <i>p</i>	Изменение суммы затраченных средств на стационарное лечение (EUR) относительно предыдущего года, 95% ДИ		АСИТ против контроля, <i>p</i>
	Группа АСИТ	Группа контроля	Группа АСИТ	Группа контроля		Группа АСИТ	Группа контроля	
3-й	0,92±6,24	1,26±8,41	0,20 (0,11; 0,28)	0,38 (0,27; 0,49)	<0,0001	120 (91; 148)	189 (148; 229)	<0,0001
5-й	0,95±6,30	1,49±9,03	0,24 (0,13; 0,35)	0,64 (0,49; 0,78)	<0,0001	178 (121; 234)	270 (223; 316)	0,0002
9-й	0,87±4,86	1,29±5,87	0,08 (-0,23; 0,39)	0,54 (0,22; 0,85)	0,066	237 (85; 388)	295 (194; 396)	0,6889

Примечание. АСИТ — аллергенспецифическая иммунотерапия; ДИ — доверительный интервал.

Note: АСИТ — allergen-specific immunotherapy; ДИ — confidence interval.

Получены также данные, имеющие принципиальное значение для системы здравоохранения и её экономических аспектов: показано, что длительность пребывания в стационаре, а также сумма затраченных средств на стационарное лечение в течение длительного периода наблюдения была меньше у пациентов, получавших АСИТ (табл. 2).

Таким образом, исследование REACT продемонстрировало, что АСИТ приводит к устойчивому и долгосрочному снижению использования препаратов, назначаемых по поводу АР и БА, улучшению контроля над симптомами БА, а также является профилактирующим фактором обострений и респираторных инфекций у пациентов с БА [16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время методологическим комитетом ЕААСИ был проведён систематический обзор наблюдательных исследований АСИТ, целью которого стал не только поиск надёжных RWE-исследований, результаты которых могут дополнить результаты РКИ, но и заключение по оптимальному дизайну для RWE-исследований АСИТ.

Исследование REACT, являясь примером качественного RWE-исследования АСИТ с выверенным протоколом и прозрачными результатами, наглядно демонстрирует, что исследования рутинной клинической практики могут не только подтверждать результаты, полученные в РКИ, но и дополнять их новыми данными.

Соблюдение строгой методологии RWE-исследований с использованием статистических методов, таких как сопоставление показателей предрасположенности, позволяет экстраполировать полученные результаты

на генеральную совокупность пациентов, что может сделать нерандомизированные исследования ценным источником доказательств для клинической практики и системы здравоохранения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа проведена при поддержке компании ALK.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие других конфликтов интересов, связанных с проведением поисково-аналитической работы и публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: Д.О. Тимошенко, К.С. Павлова — поиск и анализ литературных источников, написание текста статьи и подготовка к публикации; О.М. Курбачёва — анализ литературных данных, редактирование рукописи.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This study was supported by ALK.

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

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. D.O. Timoshenko, K.S. Pavlova — search and analysis of literary sources, writing the text and preparation for publication; O.M. Kurbacheva — analysis of literary sources and editing an article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Федеральные клинические рекомендации по проведению аллергенспецифической иммунотерапии. Москва: Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, 2013. 13 с.
2. Noon L., Cantab B.C., Eng F.R. Prophylactic inoculation against hay fever // *Lancet*. 1911. Vol. 177. P. 1572–1573. doi: 10.1016/S0140-6736(00)78276-6
3. Howick J., Chalmers I., Glasziou P., et al. The 2011 Oxford CEBM Levels of Evidence. Режим доступа: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/ocebml-levels-of-evidence>. Дата обращения: 25.04.2022.
4. Frankland A. Preseasonal injection treatment in hay fever using aqueous extracts // *Int Arch Allergy Appl Immunol*. 1965. Vol. 28, N 1. P. 1–11. doi: 10.1159/000229629
5. Scadding G.K., Brostoff J. Low dose sublingual therapy in patients with allergic rhinitis due to house dust mite // *Clin Allergy*. 1986. Vol. 16, N 5. P. 483–491. doi: 10.1111/j.1365-2222.1986.tb01983.x
6. Canonica G.W., Cox L., Pawankar R., et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update // *World Allergy Organ J*. 2014. Vol. 7, N 1. P. 6. doi: 10.1186/1939-4551-7-6
7. Paoletti G., Di Bona D., Chu D.K., et al. Allergen immunotherapy: the growing role of observational and randomized trial “Real-World Evidence” // *Allergy*. 2021. Vol. 76, N 9. P. 2663–2672. doi: 10.1111/all.14773
8. Солодовников А.Г., Сорокина Е.Ю., Гольдина Т.А. Данные рутинной практики (real-world data): от планирования к анализу // *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2020. Т. 41, № 3. С. 9–16. doi: 10.17116/medtech2020410319
9. Гольдина Т.А., Колбин А.С., Белоусов Д.Ю., Боровская В.Г. Обзор исследований реальной клинической практики // *Качественная Клиническая Практика*. 2021. № 1. С. 56–63. doi: 10.37489/2588-0519-2021-1-56-63
10. Fritzsching B., Contoli M., Porsbjerg C., et al. Real-world evidence: methods for assessing long-term health and effectiveness of allergy immunotherapy // *J Allergy Clin Immunology*. 2022. Vol. 149, N 3. P. 881–883. doi: 10.1016/j.jaci.2021.12.781
11. Campbell J.D., Perry R., Papadopoulos N.G., et al. The REal Life Evidence Assessment Tool (RELEVANT): development of a novel quality assurance asset to rate observational comparative effectiveness research studies // *Clin Translational Allergy*. 2019. Vol. 9, N 1. P. 21. doi: 10.1186/s13601-019-0256-9
12. Wahn U., Bachert C., Heinrich J., et al. Real-world benefits of allergen immunotherapy for birch pollen-associated allergic rhinitis and asthma // *Allergy*. 2019. Vol. 74, N 3. P. 594–604. doi: 10.1111/all.13598
13. Jutel M., Brüggjenjürgen B., Richter H., Vogelberg C. Real-world evidence of subcutaneous allergoid immunotherapy in house dust mite-induced allergic rhinitis and asthma // *Allergy*. 2020. Vol. 75, N 8. P. 2050–2058. doi: 10.1111/all.14240
14. Zielen S., Devillier P., Heinrich J., et al. Sublingual immunotherapy provides long-term relief in allergic rhinitis and reduces the risk of asthma: a retrospective, real-world database analysis // *Allergy*. 2017. Vol. 73, N 1. P. 165–177. doi: 10.1111/all.13213
15. Roberts G., Pfaar O., Akdis C.A., et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: allergic rhinoconjunctivitis // *Allergy*. 2018. Vol. 73, N 4. P. 765–798. doi: 10.1111/all.13317
16. Fritzsching B., Contoli M., Porsbjerg C., et al. Long-term real-world effectiveness of allergy immunotherapy in patients with allergic rhinitis and asthma: Results from the REACT study, a retrospective cohort study // *Lancet Reg Health Eur*. 2021. Vol. 13. P. 100275. doi: 10.1016/j.lanepe.2021.100275
17. Fritzsching B., Contoli M., Porsbjerg C., et al. Real-world effectiveness studies in allergy immunotherapy: high scientific standards and robust methodology are needed // *Allergy*. 2021. Vol. 76, N s110. P. 25. doi: 10.1111/all.15095
18. Di Bona D., Paoletti G., Chu D.K., et al. Allergen immunotherapy for respiratory allergy: quality appraisal of observational comparative effectiveness studies using the REal Life Evidence Assessment Tool. An EAACI methodology committee analysis // *Clin Transl Allergy*. 2021. Vol. 11, N 4. P. e12033. doi: 10.1002/ctt2.12033

REFERENCES

1. Federal clinical guidelines for allergen-specific immunotherapy. Moscow: Russian Association of Allergologists and Clinical Immunologists; 2013. 13 p. (In Russ).
2. Noon L, Cantab BC, Eng FR. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet*. 1911;177:1572–1573. doi: 10.1016/S0140-6736(00)78276-6
3. Howick J, Chalmers I, Glasziou P, et al. The 2011 Oxford CEBM Levels of Evidence. Available from: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/ocebml-levels-of-evidence>. Accessed: 25.04.2022.
4. Frankland A. Preseasonal injection treatment in hay fever using aqueous extracts. *Int Arch Allergy Appl Immunol*. 1965;28(1):1–11. doi: 10.1159/000229629
5. Scadding GK, Brostoff J. Low dose sublingual therapy in patients with allergic rhinitis due to house dust mite. *Clin Allergy*. 1986;16(5):483–491. doi: 10.1111/j.1365-2222.1986.tb01983.x
6. Canonica GW, Cox L, Pawankar R, et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update. *World Allergy Organ J*. 2014;7(1):6. doi: 10.1186/1939-4551-7-6
7. Paoletti G, Di Bona D, Chu DK, et al. Allergen immunotherapy: the growing role of observational and randomized trial “Real-World Evidence”. *Allergy*. 2021;76(9):2663–2672. doi: 10.1111/all.14773
8. Solodovnikov AG, Sorokina EY, Goldina TA. Real-world data: from planning to analysis. *Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2020;(3):9–16. (In Russ). doi: 10.17116/medtech2020410319
9. Goldina TA, Kolbin AS, Belousov DY, Borovskaya VG. Review of real-world data study. *High-Quality Clinical Practice*. 2021;(1):56–63. (In Russ). doi: 10.37489/2588-0519-2021-1-56-63
10. Fritzsching B, Contoli M, Porsbjerg C, et al. Real-world evidence: methods for assessing long-term health and effectiveness of allergy immunotherapy. *J Allergy Clin Immunology*. 2022;149(3):881–883. doi: 10.1016/j.jaci.2021.12.781

11. Campbell JD, Perry R, Papadopoulos NG, et al. The REal Life Evidence Assessment Tool (RELEVANT): development of a novel quality assurance asset to rate observational comparative effectiveness research studies. *Clin Translational Allergy*. 2019;9(1):21. doi: 10.1186/s13601-019-0256-9
12. Wahn U, Bachert C, Heinrich J, et al. Real-world benefits of allergen immunotherapy for birch pollen-associated allergic rhinitis and asthma. *Allergy*. 2019;74(3):594–604. doi: 10.1111/all.13598
13. Jutel M, Brügggenjürgen B, Richter H, Vogelberg C. Real-world evidence of subcutaneous allergoid immunotherapy in house dust mite-induced allergic rhinitis and asthma. *Allergy*. 2020; 75(8): 2050–2058. doi: 10.1111/all.14240
14. Zielen S, Devillier P, Heinrich J, et al. Sublingual immunotherapy provides long-term relief in allergic rhinitis and reduces the risk of asthma: a retrospective, real-world database analysis. *Allergy*. 2017;73(1):165–177. doi: 10.1111/all.13213
15. Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy*. 2018;73(4): 765–798. doi: 10.1111/all.13317
16. Fritzsching B, Contoli M, Porsbjerg C, et al. Long-term real-world effectiveness of allergy immunotherapy in patients with allergic rhinitis and asthma: Results from the REACT study, a retrospective cohort study. *Lancet Reg Health Eur*. 2021;13:100275. doi: 10.1016/j.lanepe.2021.100275
17. Fritzsching B, Contoli M, Porsbjerg C, et al. Real-world effectiveness studies in allergy immunotherapy: high scientific standards and robust methodology are needed. *Allergy*. 2021; 76(s110):25. doi: 10.1111/all.15095
18. Di Bona D, Paoletti G, Chu DK, et al. Allergen immunotherapy for respiratory allergy: quality appraisal of observational comparative effectiveness studies using the REal Life Evidence Assessment Tool. An EAACI methodology committee analysis. *Clin Transl Allergy*. 2021;11(4):e12033. doi: 10.1002/ctt2.12033

ОБ АВТОРАХ

*** Тимошенко Дарья Олеговна;**

адрес: Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 24;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7585-1390>;
eLibrary SPIN: 2714-0906; e-mail: d.o.timoshenko@gmail.com

Павлова Ксения Сергеевна, к.м.н.;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4164-4094>;
eLibrary SPIN: 7593-0838; e-mail: ksenimedical@gmail.com

Курбачёва Оксана Михайловна, д.м.н., профессор;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3250-0694>;
eLibrary SPIN: 5698-6436; e-mail: kurbacheva@gmail.com

AUTHORS' INFO

*** Daria O. Timoshenko, MD;**

address: 24 Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russia;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7585-1390>;
eLibrary SPIN: 2714-0906; e-mail: d.o.timoshenko@gmail.com

Ksenia S. Pavlova, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4164-4094>;
eLibrary SPIN: 7593-0838; e-mail: ksenimedical@gmail.com

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

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1513>

Бронхиальная астма с точки зрения гликомики

И.Д. Шипунов, В.И. Купаев, А.В. Жестков

Самарский государственный медицинский университет, Самара, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Бронхиальная астма — широко распространённое заболевание, которое с каждым годом всё дороже обходится медицинской и финансовой системам развитых стран. Растущее бремя бронхиальной астмы обуславливает необходимость поиска наиболее эффективных методов диагностики и лечения различных, в том числе и относительно редких фенотипов данного заболевания.

С этой точки зрения гликомика является одним из самых интересных и перспективных направлений медицины. Данная отрасль изучает различные углеводные соединения и их роль в развитии заболеваний.

В контексте бронхиальной астмы представляют интерес мембранные рецепторы к конечным продуктам гликирования (RAGE) и их растворимые варианты. Помимо этого, ключевую роль в принципиально новых методах терапии могут играть иммуноглобулиноподобные лектины, связывающие сиаловую кислоту (Siglec): воздействуя на них можно добиться снижения провоспалительной активности иммунокомпетентных клеток и протекции стенок бронхов. Наконец, практически неизученными остаются N- и O-гликаны, потенциально способные играть роль не только в диагностике и верификации бронхиальной астмы, но и в изменении аллергенности отдельных молекул. N-гликаны интересуют учёных не только в диагностическом контексте, но и в роли молекул, воздействуя на которые можно снизить аллергенность, например, яичного белка вакцин.

Гликомика и гликопротеомика — современные, активно развивающиеся разделы медицинской науки, которые открывают новые перспективы в ведении пациентов с заболеваниями многих органов и систем, включая заболевания респираторного тракта в целом и бронхиальной астмы в частности. Несмотря на взрывной характер развития гликонауки, представления об участии изучаемых ею молекул в патогенезе заболеваний дыхательной системы только начинают формироваться.

Ключевые слова: гликомика; бронхиальная астма; рецепторы к конечным продуктам гликирования (RAGE); Siglec; N-гликаны.

Как цитировать

Шипунов И.Д., Купаев В.И., Жестков А.В. Бронхиальная астма с точки зрения гликомики // *Российский аллергологический журнал*. 2022. Т. 19, № 2. С. 201–209. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1513>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1513>

Bronchial asthma from the perspective of glycomics

Ivan D. Shipunov, Vitalii I. Kupaev, Alexander V. Zhestkov

Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

ABSTRACT

Bronchial asthma is a widespread disease that is becoming increasingly costly to the medical and financial systems of many countries with each passing year. The rising prevalence of bronchial asthma necessitates a search for the most efficient diagnostic and treatment strategies for various asthma phenotypes, including some that are relatively uncommon.

From this point of view, glycomics appears to be one of the most interesting and perspective branches of medicine. This research area studies various carbohydrate complexes and their roles in the development of various diseases.

Researchers are interested in the study of the receptors for advanced glycation end products and their soluble variants with regard to bronchial asthma. Furthermore, sialic acid-binding immunoglobulin-type lectins (Siglecs) may play a vital role in the principal novel strategies of the treatment. By affecting Siglecs, a decrease in the proinflammatory activity of immunocompetent cells results, and the bronchial walls are protected. Finally, N- and O-glycans remain almost unresearched. These molecules, on the other hand, have the potential to play a significant role not only in the diagnosis and confirmation of asthma but also in the allergenicity of various molecules. Scientists are interested in N-glycans, not only in the diagnostic context but also in their role as a molecule that can reduce allergenicity, for example, egg white vaccines.

Glycomics and glycoproteomics are cutting-edge disciplines of medical science that are opening up new perspectives in the management of patients with diseases of various organs and systems, including diseases of the respiratory tract in general and bronchial asthma in particular. Despite the fast-paced nature of the development of glycoscience, theories about the role of the molecules investigated in the pathophysiology of respiratory disorders are only beginning to emerge.

Keywords: glycomics; bronchial asthma; receptor for advanced glycation end products; Siglec; N-glycans.

To cite this article

Shipunov ID, Kupaev VI, Zhestkov AV. Bronchial asthma from the perspective of glycomics. *Russian Journal of Allergy*. 2022;19(2):201–209.

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1513>

INTRODUCTION

Bronchial asthma is one of the most widespread noncommunicable diseases affecting more than 330 million people worldwide. The average asthma prevalence is about 4.3% with significant cross-country variations, from 0.2% in the People's Republic of China to 21% in Australia [1]. Patients with asthma annually cost the US budget of \$56 billion according to medical and economic studies. The costs of managing such patients with asthma, as well as their number, are steadily increasing not only in the United States but also throughout the world [2]. The growing burden of asthma necessitates the search for more effective methods of screening, diagnosis, and treatment of the disease.

Glycomics and glycoproteomics are modern actively developing branches of medical science that open new prospects of identifying patients with diseases of various organs and systems, including respiratory tract diseases in general and asthma in particular [3]. Despite the explosive nature of the glycoscience development, concepts about the molecules involvement under glycoscience study in the respiratory tract diseases pathogenesis are just beginning to form.

This review reflects current ideas about the carbohydrates effects and their interactions with biomolecules on the asthma development as well as the potential for using molecules of interest as diagnostic biomarkers and therapeutic targets.

RAGE AND THEIR LIGANDS ROLE IN THE ASTHMA DEVELOPMENT

Glycation or nonenzymatic glycosylation is a reaction between reducing carbohydrates (glucose, fructose, etc.) and free amino groups of proteins, lipids, and nucleic acids of a living organism, proceeding without the enzymes participation. Glycation is a particular Maillard reaction case.

Membrane-bound receptors for advanced glycation end products (mRAGE) are surface proteins from the immunoglobulin superfamily capable of binding a wide range of ligands. These receptors are expressed in various tissues, both in the healthy population and in patients suffering from various diseases. In the lungs, however, an initially higher mRAGE level was found, which is localized mainly in type I alveolocytes. Apparently, in healthy people, these receptors perform not only homeostatic functions but also a number of other functions that have not been reliably determined [4, 5].

The receptors for advanced glycation end products (RAGEs) bind a wide range of ligands, including proteins calprotectin (S100A8/A9), calgranulin C (S100A12), and high-mobility group protein B1 (HMGB1). These molecules play an important role in the allergic asthma pathogenesis [6–8].

Amphoterin (HMGB1) is a nuclear nonhistone protein widely present in the tissues of the lungs, brain, liver, heart, etc. [9]. It has been established that amphoterin is involved in the diseases pathogenesis accompanied by chronic

inflammation (especially respiratory system diseases) [10]. Elevated HMGB1 levels are recorded in the sputum of patients with severe asthma. Apparently, this protein, through RAGE, can contribute to the allergic inflammation development of the upper respiratory tract, participating in the eosinophils migration. In addition, the HMGB1 level directly correlates with the tumor necrosis factor alpha (TNF- α) level and interleukins 5 and 13 (IL-5 and IL-13) in sputum [7].

The S100 proteins are calcium-binding proteins with low molecular weight. The calgranulin A (S100A8) and calgranulin B (S100A9) exist as homodimers for an extremely short time, quickly combining into the S100A8/A9 complex. Expressed on the neutrophils and monocytes surfaces as a calcium receptor, S100A8/A9 is involved in cytoskeleton changes and in arachidonic acid metabolisms, taking a significant part in the inflammatory response [11].

The S100A8/A9 complex is the main neutrophil cytosolic protein [8]. It has antimicrobial activity and has been found to directly correlate with the asthma severity. Thus, an elevated S100A8/A9 complex level is associated with severe, uncontrolled asthma course and can be used as biomarker to predict response to therapy [8].

In addition, calgranulin C (S100A12), interacting with RAGE, enhances mast cell degranulation and IgE-mediated inflammatory response in the lungs. The S100A12 and eosinophils levels expressing this protein are higher in the sputum of patients with asthma compared to healthy people [12].

Further studies on the RAGE interaction with the designated ligands are needed. Potentially, these data can open up a fundamentally new approach to asthma therapy through the correction of the described molecules' interaction intensity.

The RAGE role in asthma pathogenesis remains largely unclear. Apparently, mRAGE is one of the key mediators of respiratory tract hypersensitivity, increased mucus secretion, and bronchial wall remodeling in laboratory mice [13]. In addition, in animal models of ovalbumin-induced asthma, mRAGEs were found to be involved in ovalbumin-induced airway inflammation, which is adopted in this study as a human asthma model. This involvement is realized through the Th2-immune inflammation activation, pro-inflammatory cytokines stimulation (IL-5, IL-13, and TNF- α) synthesis of [14].

It is important to note that, in addition to membrane RAGE, researchers have detected soluble RAGE (sRAGE) in the blood [15–18]. A number of studies have found that sRAGE level is inversely correlated with the amount of eosinophils, IgE, and pro-inflammatory cytokines in sputum in both adults and children [15, 16]. Apparently, this receptor functions as a "trap"-binding mRAGE ligands and thus preventing their pro-inflammatory activities [17]. The HMGB1 expression inhibition in the lungs, which occurs with the sRAGE participation, mainly contributes to decrease in RAGE activities [15]. In addition, this soluble receptor helps to reduce the IL-17 secretion [17]. Regarding the IL-17 levels,

an inverse synthesis correlation with the vitamin D level in the blood seems to be significant, which indicates this vitamin's anti-inflammatory role in asthma [18]. It appears that along with the effect on targets studied by glycoscience, the vitamin D levels correction may be important in the comprehensive asthma treatment.

In addition, sRAGE is inversely correlated with the neutrophilic airway infiltration severity and disease severity [19, 20]. Thus, local exposure to sRAGE can lead to decrease in asthma intensity through various effector pathways, opening up new possibilities for pathogenetic asthma therapy [15, 16, 19, 20].

Chinese researchers have identified characteristic haplotypes of genes encoding RAGE that increase the risk of developing asthma and chronic obstructive pulmonary diseases [21]. This study, however, was conducted among the Hanzu ethnic group living in the northeastern part of China. Therefore, further study of this issue in a larger sample of patients is necessary. In general, the issue of gene polymorphisms coding RAGE in the asthma development and course is studied insufficiently.

MODERN CONCEPTS OF THE SIGLEC ROLE IN THE BRONCHIAL ASTHMA PATHOGENESIS AND MANAGEMENT

Siglec (sialic-acid-binding immunoglobulin-like lectins are immunoglobulin-like lectins-binding sialic acid) is a molecules family mainly expressed on immunocompetent cells. Apparently, Siglec has an inhibitory effect on the cells expressing them, reducing the oxidative stress and inflammation intensities [22].

In the pathogenesis of asthma eosinophils, basophils, and mast cells, the action of which is activated through T-lymphocytes and IgE-mediated sensitization takes a significant part [23]. Ultimately, the most important role is played by eosinophils. The lifespan of which is prolonged in the pro-inflammatory factors (IL-3, IL-5, and granulocyte-macrophage colony-forming unit) presence in their microenvironment [24, 25]. In order to reduce the eosinophils life span in the focus, as well as the migration intensity, IL-5 inhibitors (mepolizumab, reslizumab, and IL-5R inhibitor benralizumab) can be used [24, 25]. In addition, antibodies, which activate the Siglec-8 protein which interacts with sialic acids, cause eosinophils and mast cells apoptosis, reducing the allergic inflammation intensity [24, 25].

The result of a number of studies confirming that the apoptosis intensity caused by Siglec-8 activation increases in the IL-5 presence is remarkable, which, on the contrary, usually prolongs eosinophils lifespan [26, 27]. Probably, this dependence may determine the rationale for the combined use of biological drugs that inhibit IL-5 and activate Siglec-8 in patients with severe eosinophilia; however, such treatment regimens have yet to be studied in detail.

It is important to note that the Siglec-8 expression level does not correlate with the absolute eosinophils number and the disease severity [28]. This fact may indicate that for the treatment with new drugs activating Siglec-8, determining the disease severity and the eosinophilia severity does not matter.

The Siglec-F, a molecule similar in expression pattern and ligands to human Siglec-8, was identified in laboratory mice. These data make it possible to determine that the aforementioned molecules have similar roles [29]. Genetic studies in allergic lung disease models showed that mice deficient in ST3Gal-3 (beta-galactoside alpha-2,3-sialyltransferase 3) protein had significantly higher eosinophilic airway inflammation levels. This pattern was associated with a lack of sialylated ligands to Siglec-F, resulting to a low eosinophil apoptosis intensity [30, 31]. It is likely that the presence of this gene's orthologue in humans may be the key to predicting the asthma severity.

Research in this direction is already underway. Thus, in the gene encoding Siglec-8, two single-nucleotide polymorphism variants, rs36498 and rs6509541 that apparently affect the Siglec-8 expression level, plasma IgE level, and the risk of developing asthma were found [32, 33].

The Siglec-8, among other things, is expressed on mast cells but does not induce their apoptosis. It exerts its inhibitory effect on these cells through inhibition of the FcεRI-dependent release of histamine and prostaglandin D2, as well as the calcium ions flow and bronchial contraction [34, 35].

Despite the eosinophils and basophils significant role in the asthma development, neutrophils should not be overlooked. Noneosinophilic asthma is characterized by local neutrophilic inflammation [8]. The complexity of managing patients with this asthma phenotype lies in the weak response to inhaled glucocorticosteroids with the pronounced systemic effects development from their use, in particular, an increase in the neutrophils number in the peripheral blood [36]. Diagnosis and treatment of noneosinophilic asthma constitute a substantial problem that is often patients are confined to take high inhaled or systemic glucocorticoids doses, which are long-acting beta-blockers [37, 38]. Such treatment regimens naturally lead to the development of serious side effects.

Within this framework, the use of Siglec-9 activating drugs seems promising in this group of patients with asthma. These molecules are expressed mainly on the neutrophils and monocytes surface and to a lesser extent on the natural killer cells membranes [39, 40]. The use of monoclonal antibodies that activate Siglec-9 leads to neutrophil apoptosis [40]. This group of drugs can potentially become the drug of choice in patients with severe non-eosinophilic asthma where neutrophils play a major role in inflammation.

Overall, the part of Siglec as targets for novel asthma therapies remains to be explored. However, it is clear from the available data that the potential of these molecules as targets for therapeutic intervention cannot be overestimated.

N-GLYCANS AND BRONCHIAL ASTHMA

The N-glycans are complex carbohydrates covalently attached to the protein by N-glycosidic bonds through asparagine residues. In mammals, the N-glycans biosynthesis is the most complicated, but it has been studied to a sufficient extent [41].

It has been determined that N-glycans expressed on the cell surface take part in the neutrophils and eosinophils migration to the allergic inflammation focus [42]. In addition, the epithelial glycoprotein MUC4 β expression with a high N-glycosylation (sialylation) level is increased in patients with Th2-associated asthma [43]. At the same time, IgG N-glycans galactosylation plays a key role in the complexes inhibition formed by these immunoglobulins, which has anti-inflammatory effect in many pathological conditions and diseases, including allergic asthma [44].

Not only human N-glycans are of great interest. Many exoallergens have carbohydrate epitopes that provoke an immune response in humans [45–49]. For example, terminal carbohydrates removal from the N-acetylglucosamine structure of ovalbumin was found to reduce IgE hypersensitivity and Th2 immune response in sensitized mice [45, 46]. More than 150 different compositions of N-glycans were discovered in the venom and tissues of honey bee (*Apis mellifera*) larvae [49].

It is known that allergic asthma is the most common asthma phenotype, frequently associated with the exoallergens presence [50]. In this regard, the abovementioned studies of the allergen effects on N-glycome are of particular interest.

Thus, despite the increasing attention to N-glycome changes in patients with respiratory diseases, there is very little data on the role of such changes in the asthma pathogenesis.

Besides N-glycans, mammalian organisms contain O-glycans, which are extracellular proteins with attached serine or threonine residues [51]. The O-glycans definition and characterization are made complex by the lack of multipurpose enzymes for spectrometric and fluorescent analysis, as well as heterogeneity of these molecules group and a common glycan core absence [52]. Therefore, there is

practically no data on the O-glycans role in the respiratory system diseases pathogenesis at the moment.

CONCLUSION

Glycomics is a relatively new and rapidly developing branch of medical science. Modern data indicate that molecules in the glycoscience area of interest play a crucial part in the diseases pathogenesis of many organs and systems. In this regard, it seems promising to use the glycomics achievements for asthma diagnosis, risk verification, and treatment.

For example, mRAGE, when activated, potentiates allergic airway inflammation by increasing the granulocytes activity and by the pro-inflammatory cytokines synthesis. On the contrary, soluble RAGE has anti-inflammatory effect, apparently by trapping RAGE ligands and preventing their association with mRAGE.

Siglec and mainly Siglec-8 and Siglec-9 are of particular interest in the context of asthma treatment since, when activated, they induce immunocompetent cells apoptosis and also have some protective effects on respiratory tract tissues.

Finally, N-glycans are of interest to scientists not only in relationship to diagnostics but also as molecules that, being manipulated, can reduce the allergenicity of, for instance, egg protein of vaccines.

Thus, the glycomics achievements can potentially have a significant impact on the allergic diseases course in general and asthma in particular.

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

Authors' contribution. I.D. Shipunov — conceptualization, methodology, collection and analysis of the literature sources, writing and editing of the review; V.I. Kupaev — conceptualization, methodology, collection and analysis of the literature sources, editing of the review; A.V. Zhestkov — conceptualization, methodology, formal analysis, editing of the review. 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.

REFERENCES

1. Papi A, Brightling C, Pedersen SE, Reddel HK. Asthma. *Lancet*. 2018;391(10122):783–800. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33311-1
2. Loftus PA, Wise SK. Epidemiology and economic burden of asthma. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2015;5(Suppl 1):S7–10. doi: 10.1002/alr.21547
3. Thaysen-Andersen M, Kolarich D, Packer NH. Glycomics & glycoproteomics: from analytics to function. *Mol Omics*. 2021;17(1):8–10. doi: 10.1039/d0mo90019b
4. Buckley ST, Ehrhardt C. The receptor for advanced glycation end products (RAGE) and the lung. *J Biomed Biotechnol*. 2010;2010:917108. doi: 10.1155/2010/917108
5. Neeper M, Schmidt AM, Brett J, et al. Cloning and expression of a cell surface receptor for advanced glycosylation end products of proteins. *J Biol Chem*. 1992;267(21):14998–15004.
6. Brandt EB, Lewkowich IP. RAGE-induced asthma: a role for the receptor for advanced glycation end products in promoting allergic airway disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;144(3):651–653. doi: 10.1016/j.jaci.2019.06.012
7. Shim EJ, Chun E, Lee HS, et al. The role of high-mobility group box-1 (HMGB1) in the pathogenesis of asthma. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(6):958–965. doi: 10.1111/j.1365-2222.2012.03998.x

8. Lee YG, Hong J, Lee PH, et al. Serum calprotectin is a potential marker in patients with asthma. *J Korean Med Sci*. 2020;35(43):e362. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e362
9. Qu L, Chen C, Chen Y, et al. High-mobility group box 1 (HMGB1) and autophagy in Acute Lung Injury (ALI): a review. *Med Sci Monit*. 2019;25:1828–1837. doi: 10.12659/MSM.912867
10. Imbalzano E, Quartuccio S, Di Salvo EP, et al. Association between HMGB1 and asthma: a literature review. *Clin Mol Allergy*. 2017;15:12. doi: 10.1186/s12948-017-0068-1
11. Wang S, Song R, Wang Z, et al. S100A8/A9 in Inflammation. *Front Immunol*. 2018;9:1298. doi: 10.3389/fimmu.2018.01298
12. Yang Z, Yan WX, Cai H, et al. S100A12 provokes mast cell activation: a potential amplification pathway in asthma and innate immunity. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(1):106–114. doi: 10.1016/j.jaci.2006.08.021
13. Milutinovic PS, Alcorn JF, Englert JM, et al. The receptor for advanced glycation end products is a central mediator of asthma pathogenesis. *Am J Pathol*. 2012;181(4):1215–1225. doi: 10.1016/j.ajpath.2012.06.031
14. Akirav EM, Henegariu O, Preston-Hurlburt P, et al. The receptor for advanced glycation end products (RAGE) affects T cell differentiation in OVA induced asthma. *PLoS One*. 2014;9(4):e95678. doi: 10.1371/journal.pone.0095678
15. Zhang F, Su X, Huang G, et al. sRAGE alleviates neutrophilic asthma by blocking HMGB1/RAGE signalling in airway dendritic cells. *Sci Rep*. 2017;7(1):14268. doi: 10.1038/s41598-017-14667-4
16. Patregnani JT, Brooks BA, Chorvinsky E, Pillai DK. High BAL sRAGE is associated with low serum eosinophils and IgE in children with asthma. *Children (Basel)*. 2020;7(9):110. doi: 10.3390/children7090110
17. Yonchuk JG, Silverman EK, Bowler RP, et al. Circulating soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE) as a biomarker of emphysema and the RAGE axis in the lung. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(7):785–792. doi: 10.1164/rccm.201501-0137PP
18. Kupaev VI, Nurdina MS, Limareva LV. Vitamin D deficiency as a risk factor of uncontrolled asthma. *Pulmonologiya*. 2017;27(5):624–628. (In Russ). doi: 10.18093/0869-0189-2017-27-5-624-628
19. Sukkar MB, Wood LG, Tooze M, et al. Soluble RAGE is deficient in neutrophilic asthma and COPD. *Eur Respir J*. 2012;39(3):721–729. doi: 10.1183/09031936.00022011
20. Lyu Y, Zhao H, Ye Y, et al. Decreased soluble RAGE in neutrophilic asthma is correlated with disease severity and RAGE G82S variants. *Mol Med Rep*. 2018;17(3):4131–4137. doi: 10.3892/mmr.2017.8302
21. Niu H, Niu W, Yu T, et al. Association of RAGE gene multiple variants with the risk for COPD and asthma in northern Han Chinese. *Aging (Albany NY)*. 2019;11(10):3220–3237. doi: 10.18632/aging.101975
22. Bordon Y. Inflammation: Live long and prosper with Siglecs. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(5):266–267. doi: 10.1038/nri3851
23. Balmalova IP, Sepiashvili RI, Sepiashvili YR, Malova ES. Pathogenesis of bronchial asthma and genetic prognosis of its development. *J Microbiol Epidemiol Immunobiol*. 2014;3:60–67. (In Russ).
24. Ilmarinen P, Kankaanranta H. Eosinophil apoptosis as a therapeutic target in allergic asthma. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2014;114(1):109–117. doi: 10.1111/bcpt.12163
25. Kiwamoto T, Kawasaki N, Paulson JC, Bochner BS. Siglec-8 as a drugable target to treat eosinophil and mast cell-associated conditions. *Pharmacol Ther*. 2012;135(3):327–336. doi: 10.1016/j.pharmthera.2012.06.005
26. Kano G, Almanan M, Bochner BS, Zimmermann N. Mechanism of Siglec-8-mediated cell death in IL-5-activated eosinophils: role for reactive oxygen species-enhanced MEK/ERK activation. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(2):437–445. doi: 10.1016/j.jaci.2013.03.024
27. Nutku-Bilir E, Hudson SA, Bochner BS. Interleukin-5 priming of human eosinophils alters siglec-8 mediated apoptosis pathways. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2008;38(1):121–124. doi: 10.1165/rcmb.2007-0154OC
28. Legrand F, Cao Y, Wechsler JB, et al. Sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin (Siglec) 8 in patients with eosinophilic disorders: Receptor expression and targeting using chimeric antibodies. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(6):2227–2237.e10. doi: 10.1016/j.jaci.2018.10.066
29. Farid SS, Mirshafiey A, Razavi A. Siglec-8 and Siglec-F, the new therapeutic targets in asthma. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2012;34(5):721–726. doi: 10.3109/08923973.2011.589453
30. Kiwamoto T, Brummet ME, Wu F, et al. Mice deficient in the St3gal3 gene product α 2,3 sialyltransferase (ST3Gal-III) exhibit enhanced allergic eosinophilic airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(1):240–247.e1-3. doi: 10.1016/j.jaci.2013.05.018
31. Suzukawa M, Miller M, Rosenthal P, et al. Sialyltransferase ST3Gal-III regulates Siglec-F ligand formation and eosinophilic lung inflammation in mice. *J Immunol*. 2013;190(12):5939–5948. doi: 10.4049/jimmunol.1203455
32. Sajay-Asbaghi M, Sadeghi-Shabestrai M, Monfaredan A, et al. Promoter region single nucleotide polymorphism of *siglec-8* gene associates with susceptibility to allergic asthma. *Per Med*. 2020;17(3):195–201. doi: 10.2217/pme-2018-0080
33. Gao PS, Shimizu K, Grant AV, et al. Polymorphisms in the sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin-8 (Siglec-8) gene are associated with susceptibility to asthma. *Eur J Hum Genet*. 2010;18(6):713–719. doi: 10.1038/ejhg.2009.239
34. Yokoi H, Choi OH, Hubbard W, et al. Inhibition of Fcepsilon RI-dependent mediator release and calcium flux from human mast cells by sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin 8 engagement. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(2):499–505.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2007.10.004
35. Schanin J, Gebremeskel S, Korver W, et al. A monoclonal antibody to Siglec-8 suppresses non-allergic airway inflammation and inhibits IgE-independent mast cell activation. *Mucosal Immunol*. 2021;14(2):366–376. doi: 10.1038/s41385-020-00336-9
36. Esteban-Gorgojo I, Antolín-Américo D, Domínguez-Ortega J, Quirce S. Non-eosinophilic asthma: current perspectives. *J Asthma Allergy*. 2018;11:267–281. doi: 10.2147/JAA.S153097
37. Jones TL, Neville DM, Chauhan AJ. Diagnosis and treatment of severe asthma: a phenotype-based approach. *Clin Med (Lond)*. 2018;18(Suppl 2):s36–s40. doi: 10.7861/clinmedicine.18-2-s36
38. Chung KF. Diagnosis and management of severe asthma. *Semin Respir Crit Care Med*. 2018;39(1):91–99. doi: 10.1055/s-0037-1607391
39. Von Gunten S, Yousefi S, Seitz M, et al. Siglec-9 transduces apoptotic and nonapoptotic death signals into neutrophils depending on the proinflammatory cytokine environment. *Blood*. 2005;106(4):1423–1431. doi: 10.1182/blood-2004-10-4112
40. Chen Z, Bai FF, Han L, et al. Targeting neutrophils in severe asthma via Siglec-9. *Int Arch Allergy Immunol*. 2018;175(1-2):5–15. doi: 10.1159/000484873
41. Varki A, Cummings RD, Esko JD, et al. Essentials of Glycobiology [Internet]. 3rd ed. Cold Spring Harbor (NY): Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2015–2017.

42. Bahaie NS, Kang BN, Frenzel EM, et al. N-Glycans differentially regulate eosinophil and neutrophil recruitment during allergic airway inflammation. *J Biol Chem*. 2011;286(44):38231–38241. doi: 10.1074/jbc.M111.279554
43. Zhou X, Kinlough CL, Hughey RP, et al. Sialylation of MUC4β N-glycans by ST6GAL1 orchestrates human airway epithelial cell differentiation associated with type-2 inflammation. *JCI Insight*. 2019;4(5):e122475. doi: 10.1172/jci.insight.122475
44. Karsten CM, Pandey MK, Figge J, et al. Anti-inflammatory activity of IgG1 mediated by Fc galactosylation and association of FcγRIIB and dectin-1. *Nat Med*. 2012;18(9):1401–1406. doi: 10.1038/nm.2862
45. Hwang HS, Kim JY, Park H, et al. Cleavage of the terminal N-acetylglucosamine of egg-white ovalbumin N-glycans significantly reduces IgE production and Th2 cytokine secretion. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014;450(4):1247–1254. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.06.101
46. Park HY, Yoon TJ, Kim HH, et al. Changes in the antigenicity and allergenicity of ovalbumin in chicken egg white by N-acetylglucosaminidase. *Food Chem*. 2017;217:342–345. doi: 10.1016/j.foodchem.2016.08.112
47. Malandain H. IgE-reactive carbohydrate epitopes--classification, cross-reactivity, and clinical impact. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2005;37(4):122–128.
48. Malandain H, Giroux F, Cano Y. The influence of carbohydrate structures present in common allergen sources on specific IgE results. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2007;39(7):216–220.
49. Hykollari A, Malzl D, Stanton R, et al. Tissue-specific glycosylation in the honeybee: Analysis of the N-glycomes of *Apis mellifera* larvae and venom. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*. 2019;1863(11):129409. doi: 10.1016/j.bbagen.2019.08.002
50. Schatz M, Rosenwasser L. The allergic asthma phenotype. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(6):645–648; quiz 649. doi: 10.1016/j.jaip.2014.09.004
51. Peter-Katalinić J. Methods in enzymology: O-glycosylation of proteins. *Methods Enzymol*. 2005;405:139–171. doi: 10.1016/S0076-6879(05)05007-X
52. Wilkinson H, Saldo R. Current methods for the characterization of O-Glycans. *J Proteome Res*. 2020;19(10):3890–3905. doi: 10.1021/acs.jproteome.0c00435

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Papi A., Brightling C., Pedersen S.E., Reddel H.K. Asthma // *Lancet*. 2018. Vol. 391, N 10122. P. 783–800. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33311-1
2. Loftus P.A., Wise S.K. Epidemiology and economic burden of asthma // *Int Forum Allergy Rhinol*. 2015. Vol. 5, Suppl 1. P. S7–10. doi: 10.1002/alr.21547
3. Thaysen-Andersen M., Kolarich D., Packer N.H. Glycomics & glycoproteomics: from analytics to function // *Mol Omics*. 2021. Vol. 17, N 1. P. 8–10. doi: 10.1039/d0mo90019b
4. Buckley S.T., Ehrhardt C. The receptor for advanced glycation end products (RAGE) and the lung // *J Biomed Biotechnol*. 2010. Vol. 2010. P. 917108. doi: 10.1155/2010/917108
5. Neepfer M., Schmidt A.M., Brett J., et al. Cloning and expression of a cell surface receptor for advanced glycosylation end products of proteins // *J Biol Chem*. 1992. Vol. 267, N 21. P. 14998–15004.
6. Brandt E.B., Lewkowich I.P. RAGE-induced asthma: a role for the receptor for advanced glycation end products in promoting allergic airway disease // *J Allergy Clin Immunol*. 2019. Vol. 144, N 3. P. 651–653. doi: 10.1016/j.jaci.2019.06.012
7. Shim E.J., Chun E., Lee H.S., et al. The role of high-mobility group box-1 (HMGB1) in the pathogenesis of asthma // *Clin Exp Allergy*. 2012. Vol. 42, N 6. P. 958–965. doi: 10.1111/j.1365-2222.2012.03998.x
8. Lee Y.G., Hong J., Lee P.H., et al. Serum calprotectin is a potential marker in patients with asthma // *J Korean Med Sci*. 2020. Vol. 35, N 43. P. e362. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e362
9. Qu L., Chen C., Chen Y., et al. High-Mobility Group Box 1 (HMGB1) and autophagy in Acute Lung Injury (ALI): a review // *Med Sci Monit*. 2019. Vol. 25. P. 1828–1837. doi: 10.12659/MSM.912867
10. Imbalzano E., Quartuccio S., Di Salvo E., et al. Association between HMGB1 and asthma: a literature review // *Clin Mol Allergy*. 2017. Vol. 15. P. 12. doi: 10.1186/s12948-017-0068-1
11. Wang S., Song R., Wang Z., et al. S100A8/A9 in Inflammation // *Front Immunol*. 2018. Vol. 9. P. 1298. doi: 10.3389/fimmu.2018.01298
12. Yang Z., Yan W.X., Cai H., et al. S100A8/A9 in Inflammation. S100A12 provokes mast cell activation: a potential amplification pathway in asthma and innate immunity // *J Allergy Clin Immunol*. 2007. Vol. 119, N 1. P. 106–114. doi: 10.1016/j.jaci.2006.08.021
13. Milutinovic P.S., Alcorn J.F., Englert J.M., et al. The receptor for advanced glycation end products is a central mediator of asthma pathogenesis // *Am J Pathol*. 2012. Vol. 181, N 4. P. 1215–1225. doi: 10.1016/j.ajpath.2012.06.031
14. Akirav E.M., Henegariu O., Preston-Hurlburt P., et al. The receptor for advanced glycation end products (RAGE) affects T cell differentiation in OVA induced asthma // *PLoS One*. 2014. Vol. 9, N 4. P. e95678. doi: 10.1371/journal.pone.0095678
15. Zhang F., Su X., Huang G., et al. sRAGE alleviates neutrophilic asthma by blocking HMGB1/RAGE signalling in airway dendritic cells // *Sci Rep*. 2017. Vol. 7, N 1. P. 14268. doi: 10.1038/s41598-017-14667-4
16. Patregnani J.T., Brooks B.A., Chorvinsky E., Pillai D.K. High BAL sRAGE is associated with low serum eosinophils and IgE in children with asthma // *Children (Basel)*. 2020. Vol. 7, N 9. P. 110. doi: 10.3390/children7090110
17. Yonchuk J.G., Silverman E.K., Bowler R.P., et al. Circulating soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE) as a biomarker of emphysema and the RAGE axis in the lung // *Am J Respir Crit Care Med*. 2015. Vol. 192, N 7. P. 785–792. doi: 10.1164/rccm.201501-0137PP
18. Купаев В.И., Нурдина М.С., Лимарева Л.В. Дефицит витамина D как фактор риска неконтролируемого течения бронхиальной астмы // *Пульмонология*. 2017. Т. 27, № 5. С. 624–628. doi: 10.18093/0869-0189-2017-27-5-624-628
19. Sukkar M.B., Wood L.G., Tooze M., et al. Soluble RAGE is deficient in neutrophilic asthma and COPD // *Eur Respir J*. 2012. Vol. 39, N 3. P. 721–729. doi: 10.1183/09031936.00022011
20. Lyu Y., Zhao H., Ye Y., et al. Decreased soluble RAGE in neutrophilic asthma is correlated with disease severity and RAGE G82S variants // *Mol Med Rep*. 2018. Vol. 17, N 3. P. 4131–4137. doi: 10.3892/mmr.2017.8302
21. Niu H., Niu W., Yu T., et al. Association of RAGE gene multiple variants with the risk for COPD and asthma in northern Han Chinese // *Aging (Albany NY)*. 2019. Vol. 11, N 10. P. 3220–3237. doi: 10.18632/aging.101975
22. Bordon Y. Inflammation: live long and prosper with Siglecs // *Nat Rev Immunol*. 2015. Vol. 15, N 5. P. 266–267. doi: 10.1038/nri3851

23. Балмасова И.П., Сепиашвили Р.И., Сепиашвили Ю.П., Мало-ва Е.С. Патогенез бронхиальной астмы и генетический прогноз ее развития // Журнал микробиологии, эпидемиологии и имму-нобиологии. 2014. № 3. С. 60–67.
24. Ilmarinen P., Kankaanranta H. Eosinophil apoptosis as a therapeutic target in allergic asthma // *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2014. Vol. 114, N 1. P. 109–117. doi: 10.1111/bcpt.12163
25. Kiwamoto T., Kawasaki N., Paulson J.C., Bochner B.S. Siglec-8 as a drugable target to treat eosinophil and mast cell-associated conditions // *Pharmacol Ther*. 2012. Vol. 135, N 3. P. 327–336. doi: 10.1016/j.pharmthera.2012.06.005
26. Kano G., Almanan M., Bochner B.S., Zimmermann N. Mechanism of Siglec-8-mediated cell death in IL-5-activated eosinophils: role for reactive oxygen species-enhanced MEK/ERK activation // *J Allergy Clin Immunol*. 2013. Vol. 132, N 2. P. 437–445. doi: 10.1016/j.jaci.2013.03.024
27. Nutku-Bilir E., Hudson S.A., Bochner B.S. Interleukin-5 priming of human eosinophils alters siglec-8 mediated apoptosis pathways // *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2008. Vol. 38, N 1. P. 121–124. doi: 10.1165/rcmb.2007-01540C
28. Legrand F., Cao Y., Wechsler J.B., et al. Sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin (Siglec) 8 in patients with eosinophilic disorders: Receptor expression and targeting using chimeric antibodies // *J Allergy Clin Immunol*. 2019. Vol. 143, N 6. P. 2227–2237.e10. doi: 10.1016/j.jaci.2018.10.066
29. Farid S.S., Mirshafiey A., Razavi A. Siglec-8 and Siglec-F, the new therapeutic targets in asthma // *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2012. Vol. 34, N 5. P. 721–726. doi: 10.3109/08923973.2011.589453
30. Kiwamoto T., Brummet M.E., Wu F., et al. Mice deficient in the St3gal3 gene product α 2,3 sialyltransferase (ST3Gal-III) exhibit enhanced allergic eosinophilic airway inflammation // *J Allergy Clin Immunol*. 2014. Vol. 133, N 1. P. 240–247.e1-3. doi: 10.1016/j.jaci.2013.05.018
31. Suzukawa M., Miller M., Rosenthal P., et al. Sialyltransferase ST3Gal-III regulates Siglec-F ligand formation and eosinophilic lung inflammation in mice // *J Immunol*. 2013. Vol. 190, N 12. P. 5939–5948. doi: 10.4049/jimmunol.1203455
32. Sajay-Asbaghi M., Sadeghi-Shabestrai M., Monfaredan A., et al. Promoter region single nucleotide polymorphism of *siglec-8* gene associates with susceptibility to allergic asthma // *Per Med*. 2020. Vol. 17, N 3. P. 195–201. doi: 10.2217/pme-2018-0080
33. Gao P.S., Shimizu K., Grant A.V., et al. Polymorphisms in the sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin-8 (Siglec-8) gene are associated with susceptibility to asthma // *Eur J Hum Genet*. 2010. Vol. 18, N 6. P. 713–719. doi: 10.1038/ejhg.2009.239
34. Yokoi H., Choi O.H., Hubbard W., et al. Inhibition of Fc ϵ s1-dependent mediator release and calcium flux from human mast cells by sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin 8 engagement // *J Allergy Clin Immunol*. 2008. Vol. 121, N 2. P. 499–505.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2007.10.004
35. Schanin J., Gebremeskel S., Korver W., et al. A monoclonal antibody to Siglec-8 suppresses non-allergic airway inflammation and inhibits IgE-independent mast cell activation // *Mucosal Immunol*. 2021. Vol. 14, N 2. P. 366–376. doi: 10.1038/s41385-020-00336-9
36. Esteban-Gorgojo I., Antolín-Amérigo D., Domínguez-Ortega J., Quirce S. Non-eosinophilic asthma: current perspectives // *J Asthma Allergy*. 2018. Vol. 11. P. 267–281. doi: 10.2147/JAA.S153097
37. Jones T.L., Neville D.M., Chauhan A.J. Diagnosis and treatment of severe asthma: a phenotype-based approach // *Clin Med (Lond)*. 2018. Vol. 18, Suppl 2. P. s36–s40. doi: 10.7861/clinmedicine.18-2-s36
38. Chung K.F. Diagnosis and management of severe asthma // *Semin Respir Crit Care Med*. 2018. Vol. 39, N 1. P. 91–99. doi: 10.1055/s-0037-1607391
39. Von Gunten S., Yousefi S., Seitz M., et al. Siglec-9 transduces apoptotic and nonapoptotic death signals into neutrophils depending on the proinflammatory cytokine environment // *Blood*. 2005. Vol. 106, N 4. P. 1423–1431. doi: 10.1182/blood-2004-10-4112
40. Chen Z., Bai F.F., Han L., et al. Targeting neutrophils in severe asthma via Siglec-9 // *Int Arch Allergy Immunol*. 2018. Vol. 175, N 1-2. P. 5–15. doi: 10.1159/000484873
41. Varki A., Cummings R.D., Esko J.D., et al. *Essentials of Glycobiology* [Internet]. 3rd ed. Cold Spring Harbor (NY): Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2015–2017.
42. Bahaie N.S., Kang B.N., Frenzel E.M., et al. N-Glycans differentially regulate eosinophil and neutrophil recruitment during allergic airway inflammation // *J Biol Chem*. 2011. Vol. 286, N 44. P. 38231–38241. doi: 10.1074/jbc.M111.279554
43. Zhou X., Kinlough C.L., Hughey R.P., et al. Sialylation of MUC4 β N-glycans by ST6GAL1 orchestrates human airway epithelial cell differentiation associated with type-2 inflammation // *JCI Insight*. 2019. Vol. 4, N 5. P. e122475. doi: 10.1172/jci.insight.122475
44. Karsten C.M., Pandey M.K., Figge J., et al. Anti-inflammatory activity of IgG1 mediated by Fc galactosylation and association of Fc γ RIIB and dectin-1 // *Nat Med*. 2012. Vol. 18, N 9. P. 1401–1406. doi: 10.1038/nm.2862
45. Hwang H.S., Kim J.Y., Park H., et al. Cleavage of the terminal N-acetylglucosamine of egg-white ovalbumin N-glycans significantly reduces IgE production and Th2 cytokine secretion // *Biochem Biophys Res Commun*. 2014. Vol. 450, N 4. P. 1247–1254. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.06.101
46. Park H.Y., Yoon T.J., Kim H.H., et al. Changes in the antigenicity and allergenicity of ovalbumin in chicken egg white by N-acetylglucosaminidase // *Food Chem*. 2017. Vol. 217. P. 342–345. doi: 10.1016/j.foodchem.2016.08.112
47. Malandain H. IgE-reactive carbohydrate epitopes—classification, cross-reactivity, and clinical impact // *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2005. Vol. 37, N 4. P. 122–128.
48. Malandain H., Giroux F., Cano Y. The influence of carbohydrate structures present in common allergen sources on specific IgE results // *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2007. Vol. 39, N 7. P. 216–220.
49. Hykollari A., Malzl D., Stanton R., et al. Tissue-specific glycosylation in the honeybee: Analysis of the N-glycomes of *Apis mellifera* larvae and venom // *Biochim Biophys Acta Gen Subj*. 2019. Vol. 1863, N 11. P. 129409. doi: 10.1016/j.bbagen.2019.08.002
50. Schatz M., Rosenwasser L. The allergic asthma phenotype // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014. Vol. 2, N 6. P. 645–648; quiz 649. doi: 10.1016/j.jaip.2014.09.004
51. Peter-Katalinić J. Methods in enzymology: O-glycosylation of proteins // *Methods Enzymol*. 2005. Vol. 405. P. 139–171. doi: 10.1016/S0076-6879(05)05007-X
52. Wilkinson H., Saldova R. Current methods for the characterization of O-Glycans // *J Proteome Res*. 2020. Vol. 19, N 10. P. 3890–3905. doi: 10.1021/acs.jproteome.0c00435

AUTHORS' INFO

*** Ivan D. Shipunov, MD;**

address: 89 Dm. Чапаевская street, 443099, Samara, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0674-7191>;
eLibrary SPIN: 9661-9652; e-mail: ivan.shipunov0323@gmail.com

Vitalii I. Kupaev, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2639-0003>;
eLibrary SPIN: 1458-5872; e-mail: vk1964sam@rambler.ru

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3960-830X>;
eLibrary SPIN: 2765-9617; e-mail: avzhestkov2015@yandex.ru

ОБ АВТОРАХ

*** Шипунов Иван Дмитриевич;**

адрес: Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, д. 89;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0674-7191>;
eLibrary SPIN: 9661-9652; e-mail: ivan.shipunov0323@gmail.com

Купаев Виталий Иванович, д.м.н., профессор;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2639-0003>;
eLibrary SPIN: 1458-5872; e-mail: vk1964sam@rambler.ru

Жестков Александр Викторович, д.м.н., профессор;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3960-830X>;
eLibrary SPIN: 2765-9617; e-mail: avzhestkov2015@yandex.ru

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1540>

Комбинированная терапия аллергического ринита: эффективность, безопасность и влияние на качество жизни

К.С. Павлова, Д.С. Куличенко, О.М. Курбачёва

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

АННОТАЦИЯ

В настоящее время аллергический ринит является одним из самых распространённых аллергических заболеваний, значимость которого часто недооценивается как врачами, так и самими пациентами, что приводит к утяжелению его проявлений, снижению физической, профессиональной и социальной активности, нарушению сна и ухудшению качества жизни.

Несмотря на наличие современных фармакологических средств, уровень контроля над симптомами аллергического ринита в рутинной клинической практике остаётся низким. Не видя быстрого результата от применения интраназальных глюкокортикостероидов, обеспечивающих противовоспалительное и патогенетически обоснованное действие, пациенты отказываются от них в пользу быстродействующих сосудосуживающих препаратов, что приводит к хронизации процесса и развитию нежелательных явлений. Применение комбинированных интраназальных глюкокортикостероидов и антигистаминных средств с взаимодополняющим действием на основные этапы патогенеза аллергического воспаления позволяет быстро достигать лучшего контроля над симптомами аллергического ринита и повышает приверженность к терапии.

В данном обзоре представлены результаты клинических исследований и ключевые характеристики нового комбинированного назального спрея, подтвердившего высокую эффективность и хороший профиль безопасности входящих в него фиксированных доз олопатадина и мометазона. Использование фиксированной комбинации олопатадина и мометазона обеспечивает быстрый эффект в отношении назальных и глазных симптомов у пациентов с аллергическим ринитом, что в конечном итоге приводит к повышению качества жизни.

Ключевые слова: аллергический ринит; интраназальные глюкокортикостероиды; мометазон; интраназальные антигистаминные препараты; олопатадин; назальный спрей; комбинированные назальные препараты; качество жизни.

Как цитировать

Павлова К.С., Куличенко Д.С., Курбачёва О.М. Комбинированная терапия аллергического ринита: эффективность, безопасность и влияние на качество жизни // *Российский аллергологический журнал*. 2022. Т. 19, № 2. С. 210–221. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1540>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1540>

Combination therapy of allergic rhinitis: efficacy, safety and impact on quality of life

Kseniya S. Pavlova, Darya S. Kulichenko, Oksana M. Kurbacheva

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

ABSTRACT

Currently, allergic rhinitis is one of the most common allergic diseases, and its significance is often underestimated by both doctors and patients, resulting in increased severity, decreased physical, professional, and social activity, sleep disturbance, and the impairment of the quality of life.

Despite modern drug availability, the control level over allergic rhinitis symptoms in routine clinical practice remains low. Patients who do not receive a quick result from using intranasal glucocorticosteroids, which have anti-inflammatory and pathogenetic properties, prefer fast-acting decongestants instead, which can lead to chronization and adverse events. The use of intranasal glucocorticosteroids and antihistamines combination, which have additive effects on the key pathogenesis stages of allergic inflammation, allows for rapid treatment of the most severe rhinitis symptoms and can improve adherence to therapy. This review presents the results of clinical studies and key characteristics of the new nasal spray of the olopatadine and mometasone fixed combination, confirming the high efficacy and good safety profile of olopatadine + mometasone. The administration of olopatadine and mometasone fixed combination provides rapid relief from nasal and ocular symptoms in patients with allergic rhinitis, ultimately leading to an improvement in the quality of life.

Keywords: allergic rhinitis; intranasal corticosteroids; mometasone furoate; intranasal antihistamines; olopatadine hydrochloride; nasal spray; combined nasal spray; quality of life.

To cite this article

Pavlova KS, Kulichenko DS, Kurbacheva OM. Combination therapy of allergic rhinitis: efficacy, safety and impact on quality of life. *Russian Journal of Allergy*. 2022;19(2):210–221. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1540>

ВВЕДЕНИЕ

Аллергический ринит (АР) представляет собой IgE-опосредованное аллергическое заболевание, симптомы которого возникают после контакта с причинно-значимым аллергеном [1]. Такие симптомы АР, как постоянная заложенность носа, ежедневная ринорея, и многие другие беспокоящие пациентов жалобы способствуют их невротизации, снижению физической, профессиональной и социальной активности, вызывают нарушение сна и понижают качество жизни (КЖ) [1–4]. Помимо классических симптомов АР нередко отмечаются общее недомогание, головная боль, боль в ухе, снижение слуха, нарушение обоняния, носовые кровотечения, першение в горле, кашель, глазные симптомы. АР часто сочетается с другими аллергическими заболеваниями, такими как аллергический конъюнктивит, бронхиальная астма (БА), atopический дерматит.

АР не является жизнеугрожающим состоянием, и его значимость часто недооценивается ни врачами, ни самими пациентами: длительное время они не обращаются к специалистам, не обследуются, используют фармакологические препараты, предлагаемые провизорами в аптеках или по рекомендациям знакомых, занимаются самолечением, что приводит к хронизации аллергического воспаления и утяжелению симптомов.

АР является фактом риска развития БА. У 25–35% пациентов с АР со временем развивается БА, а из пациентов с БА 85% (в случае atopической формы БА — до 99%) имеют АР [5]. Обострение АР приводит к ухудшению течения БА, что обуславливает необходимость достижения контроля как над симптомами БА, так и АР.

Несмотря на наличие современных способов диагностики и лечения данной патологии, уровень контроля АР

в клинической практике остаётся низким [3, 4]. Согласно федеральным клиническим рекомендациям по АР, конечной целью терапии является достижение полного контроля над симптомами заболевания, для оценки которого рекомендуется использовать визуальную аналоговую шкалу (рис. 1) [1]. Данный инструмент оценки состояния пациента часто используется в клинических исследованиях наряду с оценкой выраженности симптомов, потребности в медикаментах симптоматической терапии и оценкой КЖ.

ПОНЯТИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ, СВЯЗАННОГО СО ЗДОРОВЬЕМ

Понятие КЖ было введено в 1977 г. и в настоящее время активно используется в медицине.

КЖ — это интегральная характеристика физического, психологического, эмоционального и социального функционирования пациента, основанная на его субъективном восприятии [6]. В современной зарубежной медицине широкое распространение получил термин «КЖ, связанное со здоровьем». Согласно определению Всемирной организации здравоохранения, «здоровье — это состояние полного физического, психического и социального благополучия, а не только отсутствие болезней или физических дефектов». В связи с этим КЖ, связанное со здоровьем, является одним из ключевых понятий в современной медицине, позволяющих понять глубокий многоплановый анализ физиологических, психологических, эмоциональных и социальных проблем пациента [7].

Для концепции КЖ характерны три следующих признака: многомерность, изменяемость во времени и участие пациента в оценке своего состояния [7]. Понятие КЖ является многофакторным и включает в себя



Рис. 1. Визуальная аналоговая шкала аллергического ринита.

Fig. 1. Visual analog scale allergic rhinitis.

медицинские, психологические и социально-экономические аспекты. Под медицинскими аспектами КЖ понимается влияние самого заболевания, его симптомов и признаков; ограничение функциональной способности, наступающее в результате заболевания, а также влияние лечения на повседневную жизнедеятельность пациента. Под психологическими аспектами понимают субъективное отношение человека к своему здоровью, степень адаптации пациента к болезни и возможность выполнения им привычных функций, соответствующих его социально-экономическому положению [7, 8].

Исследование КЖ является неотъемлемой частью в комплексе мероприятий при испытании, регистрации и внедрении лекарственных препаратов [7]. При испытании новых препаратов, предназначенных для лечения хронических заболеваний, оценка КЖ проводится наряду с традиционными клиническими исследованиями. В тех случаях, когда заболевание не имеет чётких количественных клинических маркеров, КЖ может оказаться ведущим критерием, на основании которого выносится суждение об эффективности препарата и возможности его регистрации. Сравнительный анализ КЖ при применении сходных лекарственных препаратов может дать дополнительную информацию о качестве препарата и избежать появления на рынке низкосортных лекарств, не влияющих на КЖ больного или ухудшающих его.

Большое значение в медицине имеет оценка КЖ на индивидуальном уровне. Так, изучение КЖ пациента до начала лечения и в процессе терапии позволяет получить исключительно ценную многомерную информацию об индивидуальной реакции человека на болезнь и проводить терапию. Анализ КЖ при планировании программы лечения и в ходе её осуществления является важным компонентом индивидуального подхода и помогает врачу следовать известному принципу клинической медицины «лечить не болезнь, а пациента» [6].

В 1991 г. учёными E. Juniper и G. Guyatt был разработан первый опросник для оценки КЖ у пациентов с назальными и глазными симптомами (Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire, RQLQ) [9]. Опросник состоит из 28 вопросов, которые сгруппированы в 7 доменов, включая ограничение активности (работа, учеба, вождение автомобиля, спорт и т.д.), сон (трудности с засыпанием, ночные пробуждения, плохое качество сна), назальные симптомы (заложенность носа, чихание, ринорея, зуд в носу), глазные симптомы (слезотечение, зуд и покраснение глаз), общие симптомы (головная боль, усталость, сниженная продуктивность, плохая концентрация внимания и т.д.), практические проблемы (необходимость сморкаться, вытирать нос, носить с собой платочки/салфетки) и эмоциональную функцию (раздражительность, фрустрация, беспокойство, неловкость по поводу назальных/глазных симптомов). Пациент даёт оценку по каждому домену по шкале от 0 (не беспокоит) до 6 (резко выраженные

нарушения). Таким образом, наименьшее значение индекса КЖ соответствует лучшему состоянию пациента и наоборот. На основании исследований рассчитывают средний индекс общего КЖ и индексы по каждому домену [8–14]. RQLQ часто используется в рандомизированных клинических исследованиях для оценки КЖ пациента с АР [10].

ЛЕЧЕНИЕ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

Лечение пациентов с АР направлено на контроль симптомов заболевания и уменьшение воспаления, что, в конечном счёте, должно приводить к улучшению самочувствия пациента [1, 15]. В некоторых случаях элиминация аллергенов может снизить выраженность симптомов у пациентов, но это сложно достичь в отношении пыльцевых и грибковых аллергенов [1, 7]. Принципы терапии АР основаны на ступенчатом подходе, предполагающем назначение медикаментов в зависимости от продолжительности и тяжести симптомов (табл. 1) [1, 16].

Согласно федеральным законам «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» по вопросам клинических рекомендаций и «О внесении изменений в статью 40 Федерального закона «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» от 25.12.2018 № 489-ФЗ¹, основой для оказания медицинской помощи являются клинические рекомендации, содержащие основанную на научных доказательствах структурированную информацию по вопросам профилактики, диагностики, лечения и реабилитации. Федеральные клинические рекомендации по АР [1] были разработаны Российской ассоциацией аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ) совместно с Национальной медицинской ассоциацией оториноларингологов (НМАО) и Союзом педиатров России (СПР) в 2020 г. и одобрены Научно-практическим советом МЗ РФ (в настоящее время размещены в рубрикаторе клинических рекомендаций на сайте МЗ РФ). Рекомендации составлены с учётом мирового опыта ведения пациентов с данной нозологией, результатов масштабных международных клинических исследований и позиций доказательной медицины.

К основным фармакологическим средствам, назначаемым для терапии АР, относятся антигистаминные препараты (местного и/или системного действия без седативного эффекта), интраназальные глюкокортикостероиды (инГКС) и антагонисты лейкотриеновых рецепторов [1, 16–18].

Важнейшим медиатором аллергической реакции является гистамин, а антигистаминные препараты, селективно блокирующие H₁-тип рецепторов, способны предотвращать и уменьшать выраженность симптомов. При АР в различных ситуациях необходимо рассмотреть целесообразность назначения антигистаминных препаратов

¹ Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_314269/. Дата обращения: 15.04.2022.

Таблица 1. Ступенчатый подход к терапии аллергического ринита

Table 1. Stepwise approach for allergic rhinitis management

Иммунотерапия (аллергенспецифическая иммунотерапия)			
Контроль факторов внешней среды (элиминационные мероприятия)			
Фармакотерапия для контроля симптомов			
1-я ступень	2-я ступень	3-я ступень	4-я ступень (лечение только специалистом)
Один из: <ul style="list-style-type: none"> • нсН₁-АГ • инАГ • кромоглициевая кислота (назальный препарат) • АЛР 	Один из: <ul style="list-style-type: none"> • инГКС (предпочтительно) • нсН₁-АГ • инАГ • АЛР 	Комбинация инГКС с одним или более из: <ul style="list-style-type: none"> • нсН₁-АГ • инАГ • АЛР 	<ul style="list-style-type: none"> • Рассмотреть терапию тяжёлого аллергического ринита омализумабом • Рассмотреть хирургическое лечение сопутствующей патологии
Препараты скорой помощи			
Адреномиметики коротким курсом			Глюкокортикоиды (системного действия, пероральные)
Перепроверить диагноз и/или приверженность лечению либо влияние сопутствующих заболеваний и/или анатомических аномалий, прежде чем увеличивать терапию (step-up)			

Примечание. нсН₁-АГ — антигистаминные средства системного действия без седативного эффекта (последнего поколения); инАГ — интраназальные антигистаминные препараты; АЛР — антагонисты лейкотриеновых рецепторов; инГКС — интраназальные глюкокортикостероиды (кортикостероиды для местного, назального применения, код по АТХ R01AD).

Note: нсН₁-АГ — non-sedative systemic H₁ antihistamine (second generation); инАГ — intranasal antihistamines; АЛР — leukotriene receptor antagonists; инГКС — intranasal corticosteroids (corticosteroids for topical, nasal application, ATC code R01AD).

системного действия [19]. Высокая эффективность, наличие дополнительной противовоспалительной активности, отсутствие или наличие слабовыраженных побочных эффектов, возможность однократного приёма в сутки, наличие жидких (сироп, капли) форм для перорального применения, позволяющих легко дозировать препарат при назначении в педиатрической практике, а также отсутствие значимых лекарственных взаимодействий решают вопрос выбора в пользу системных антигистаминных препаратов последнего поколения.

Применение препаратов местного действия оправдано при локальном процессе. Разовые дозы этой группы лекарственных средств несравненно ниже тех, которые потребовались бы для системного использования [19]. Высокая местная эффективность, низкая биодоступность и, как результат, хороший профиль безопасности определяют предпочтение в выборе местных антигистаминных препаратов при лечении АР, что особенно важно для пациентов с тяжёлой сопутствующей соматической патологией. Основным нежелательным побочным эффектом антигистаминных препаратов местного действия является чувство раздражения, которое выражено в разной степени у лекарственных средств этой группы [18, 19].

Интраназальные антигистаминные препараты (АГ) могут назначаться в качестве монотерапии и в комбинации с другими препаратами. Данный класс препаратов

характеризует быстрое начало действия (в течение первых 30 мин) и высокий профиль безопасности. К наиболее частым побочным эффектам можно отнести раздражение и сухость слизистой оболочки полости носа [16].

ИнГКС обладают универсальным противовоспалительным действием и являются основным средством терапии АР, превосходят по силе действия антигистаминные средства системного действия и кромоглициевую кислоту (назальный препарат), а за счёт выраженного противоаллергического, противовоспалительного и сосудосуживающего действия эффективно уменьшают выраженность таких симптомов, как заложенность носа, зуд, чихание и ринорея [20–23]. Современные инГКС обладают высоким профилем безопасности [1, 16, 24]. К побочным эффектам, характерным для всего класса инГКС, можно отнести сухость слизистой оболочки, носовые кровотечения. С целью профилактики нежелательных реакций рекомендуется проводить обучение пациента правильной технике применения назальных средств [20, 25–27].

Комбинация инГКС и интраназальных АГ используется на 2-й и 3-й ступенях терапии АР [1, 16, 28]. Преимущество комбинированной терапии лежит во взаимодополняющем действии на ключевые моменты патогенеза с целью достижения дополнительного эффекта и снижения риска нежелательных эффектов [16]. Использование фиксированной комбинации в одном флаконе позволяет пациенту

почувствовать быстрое облегчение благодаря АГ, что повышает приверженность к терапии, и одновременно получить поддерживающую дозу инГКС, что улучшает контроль над заболеванием [29–31].

В настоящее время безопасность и эффективность инГКС в отношении симптомов АР, а также их позитивное влияние на КЖ пациентов с данной патологией доказана, поэтому современные исследования направлены по большей части на оценку эффективности комбинации инГКС с другими лекарственными средствами в сравнении с их применением в монотерапии. Во многих подобных исследованиях критерием оценки эффективности является показатель КЖ.

Одним из препаратов, содержащих инГКС и интраназальный АГ, является назальный спрей комбинации олопатадина и мометазона в фиксированных дозах (Риалтрис, Glenmark Pharmaceuticals, Ltd., Индия), который зарегистрирован в РФ для лечения симптомов, связанных с АР, у пациентов от 12 лет и старше [32]. Противопоказаниями к применению данного препарата являются стандартные, относящиеся к данным классам лекарственных средств повышенная чувствительность к компонентам; недавнее оперативное вмешательство или травма носа с повреждением слизистой оболочки носовой полости (до заживления раны); наличие нелеченной местной инфекции с вовлечением в процесс слизистой оболочки носовой полости (например, вызванной *Herpes simplex*); беременность, период грудного вскармливания; детский возраст до 12 лет [17].

Олопатадин является селективным антагонистом гистаминовых H_1 -рецепторов, который стабилизирует тучные клетки, предотвращая высвобождение гистамина и других медиаторов воспаления. Он подавляет реакции гиперчувствительности немедленного типа I и не оказывает значительного воздействия на альфа-адренергические, дофаминовые и мускариновые рецепторы 1-го и 2-го типа.

Мометазон представляет собой глюкокортикостероид для интраназального применения с противовоспалительными свойствами в дозах, которые не являются системно активными. Мометазон обладает противовос-

палительной активностью как в ранней, так и поздней фазе аллергических реакций и проявляет своё действие в отношении широкого круга воспалительных клеток и медиаторов [32].

БЕЗОПАСНОСТЬ, ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ВЛИЯНИЕ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ ОЛОПАТАДИНА И МОМЕТАЗОНА У ПАЦИЕНТОВ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ В КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

В исследованиях в условиях провокационной камеры эффективность комбинации олопатадина и мометазона в фиксированных дозах у пациентов с сезонным АР была зарегистрирована в течение первых 10 мин. Отмечено существенное снижение общего балла шкалы назальных симптомов по сравнению с исходным уровнем и относительно группы плацебо ($p=0,02$) [33].

Безопасность назального спрея, содержащего олопатадин и мометазон, была оценена у 3062 пациентов с сезонным АР и у 593 — с круглогодичным АР. По результатам данных исследований показано, что комбинация олопатадина и мометазона в фиксированных дозах хорошо переносится, имеет относительно низкую частоту носовых кровотечений и нарушений вкуса, что является важным побочным эффектом для пациентов [34].

В сравнительном исследовании комбинации олопатадин + мометазон с препаратами, содержащими только олопатадин или мометазон, и плацебо наиболее часто были зарегистрированы такие нежелательные явления, как расстройство вкуса, носовое кровотечение и дискомфорт в носу (табл. 2) [35].

В другом плацебоконтролируемом исследовании, в котором принял участие 601 пациент, общая частота нежелательных явлений в активной группе не превышала такую в группе плацебо. Лишь 0,5% пациентов, получавших

Таблица 2. Частота нежелательных явлений в исследованиях комбинированного (олопатадин + мометазон) назального спрея в сравнении с монотерапией и плацебо

Table 2. Frequency of adverse events in studies combined (olopatadine + mometasone) nasal spray compared to monotherapy and placebo

Нежелательные явления	Исследуемый препарат			
	Олопатадин + мометазон (n=789), %	Олопатадин (n=751), %	Мометазон (n=746), %	Плацебо (n=776), %
Потеря вкуса	3,0	2,1	0,0	0,3
Носовые кровотечения	1,0	1,5	0,8	0,6
Дискомфорт в носу	1,0	0,3	0,5	0,8

комбинированную терапию, отметили появление носового кровотечения. Случаев тяжёлого носового кровотечения не зарегистрировано ни в одной группе лечения, а эндоскопическое обследование носа не выявило дефектов слизистой оболочки носа [33].

Проведено три краткосрочных исследования (GSP 301-201, GSP301-301, GSP301-304) комбинированного назального спрея олопатадин + мометазон с целью оценки эффективности и безопасности у пациентов с сезонным АР.

Краткосрочные исследования имели сходный дизайн и представляли собой рандомизированные многоцентровые двойные слепые плацебоконтролируемые исследования продолжительностью 2 нед, в которых приняли участие пациенты с сезонным АР в возрасте от 12 лет и старше.

Оценка эффективности проводилась с помощью общего балла шкалы назальных симптомов (Total Nasal Symptom Score, TNSS), который учитывает четыре основных симптома АР (ринорея, заложенность носа, чихание, зуд в носу) по категориальной шкале от 0 до 3 (0 — отсутствует, 1 — лёгкая, 2 — умеренная, 3 — тяжёлая), а также общего балла шкалы глазных симптомов (Total Ocular Symptom Score, TOSS) и опросника КЖ (RQLQ). Учитывалось также время начала действия препарата и развитие нежелательных явлений.

GSP 301-201. В 2019 г. С.Р. Andrews с соавт. [36] провели вторую фазу двойного слепого исследования в параллельных группах. В исследование было включено 1111 пациентов, страдающих сезонным АР, которые были рандомизированы на 5 групп. В течение 14 дней пациенты первой группы получали олопатадин + мометазон (олопатадин 665 мг и мометазон 25 мг) 2 раза/день, пациенты второй группы — олопатадин + мометазон (олопатадин 665 мг и мометазона 50 мг) 1 раз/день, пациенты третьей группы получали в качестве лечения монотерапию олопатадином (665 мг) 2 или 1 раз/сут, пациенты четвёртой группы — монотерапию мометазоном (25 мг 2 раза/сут или 50 мг 1 раз/сут), пациенты пятой группы получали плацебо. В результате проведённого исследования зафиксировано, что комбинированное применение олопатадина и мометазона 2 раза/день обеспечивало клинически и статистически значимое улучшение TNSS по сравнению с плацебо ($p < 0,001$), монотерапией олопатадина 2 раза/день ($p = 0,049$) или мометазона ($p = 0,004$). Частота нежелательных явлений, развившихся в группах во время лечения, составила 10,8; 9,5; 15,6; 9,4 и 8,2% соответственно [36].

Применение комбинации олопатадина и мометазона 2 и 1 раз/день обеспечило значительное и клинически значимое улучшение общего КЖ ($p < 0,001$) и отдельных показателей по всем 7 доменам ($p < 0,01$) в сравнении с плацебо. Данное преимущество также было отмечено у комбинации олопатадина и мометазона в сравнении с монотерапией олопатадином или мометазоном [36].

GSP 301-301. В 2019 г. F.C. Hampel с соавт. [37] провели двойное слепое рандомизированное исследование

среди 1180 пациентов с сезонным АР в возрасте старше 12 лет. Все участники были разделены на 4 группы и в течение 14 дней дважды в день получали олопатадин 665 мкг + мометазон 25 мкг в первой группе, олопатадин 665 мкг — во второй, мометазон 25 мкг — в третьей, плацебо — в четвёртой [37].

По результатам данного исследования в группе олопатадин + мометазон зафиксировано значительное уменьшение выраженности назальных симптомов по сравнению с плацебо (Δ TNSS $-0,98$ [95% ДИ от $-1,38$ до $-0,57$]; $p = 0,001$) и монотерапией олопатадином (Δ TNSS $-0,61$ [95% ДИ от $-1,01$ до $-0,21$]; $p = 0,003$) и приблизилось к статистически значимому в сравнении с монотерапией мометазоном (Δ TNSS $-0,39$ [95% ДИ от $-0,79$ до $0,01$]; $p = 0,059$). Начало действия комбинированного препарата олопатадин + мометазон наблюдалось в течение 15 мин и сохранялось в период исследуемого времени. Доля пациентов с возникшими на фоне лечения нежелательными явлениями, получавших олопатадин + мометазон, олопатадин, мометазон и плацебо, составила 12,9; 12,5; 7,1 и 9,4% соответственно [37].

Лечение комбинацией олопатадина и мометазона привело к значительному улучшению общих показателей RQLQ от исходного уровня до 15-го дня по сравнению с плацебо ($p < 0,001$) и монотерапией ($p = 0,011$). Исследуемый препарат также значительно улучшил все семь отдельных показателей (активность, сон, общие симптомы, назальные симптомы, глазные симптомы, практические проблемы и эмоциональные реакции) по сравнению с плацебо ($p < 0,05$). Монотерапия мометазоном обеспечила значительное улучшение общих показателей по сравнению с плацебо ($p = 0,035$), тогда как изменения при применении олопатадина по сравнению с плацебо не достигли статистической значимости ($p = 0,166$) [37].

GSP 301-304. В 2018 г. G.N. Gross с колл. [38] также оценивали эффективность и безопасность комбинации олопатадина и мометазона. В исследовании приняло участие 1176 пациентов с сезонным АР в возрасте старше 12 лет. Все участники были рандомизированы в соотношении 1:1:1:1 для приёма в течение 14 сут 2 раза/день комбинации олопатадина и мометазона, олопатадина, мометазона или плацебо соответственно [38].

Олопатадин + мометазон обеспечил статистически и клинически значимое улучшение TNSS по сравнению с плацебо ($p < 0,001$), олопатадином ($p = 0,03$) и мометазоном ($p = 0,001$). Кроме того, комбинация значительно улучшала общие глазные симптомы, отдельные назальные и глазные симптомы, а также КЖ по сравнению с плацебо ($p = 0,001$). Начало действия комбинированного препарата олопатадин + мометазон наблюдалось в течение 15 мин от первого применения и сохранялось в течение всего курса лечения. В ходе исследования наиболее часто регистрируемыми нежелательными явлениями были дискомфорт в носу, потеря вкуса и носовые кровотечения,

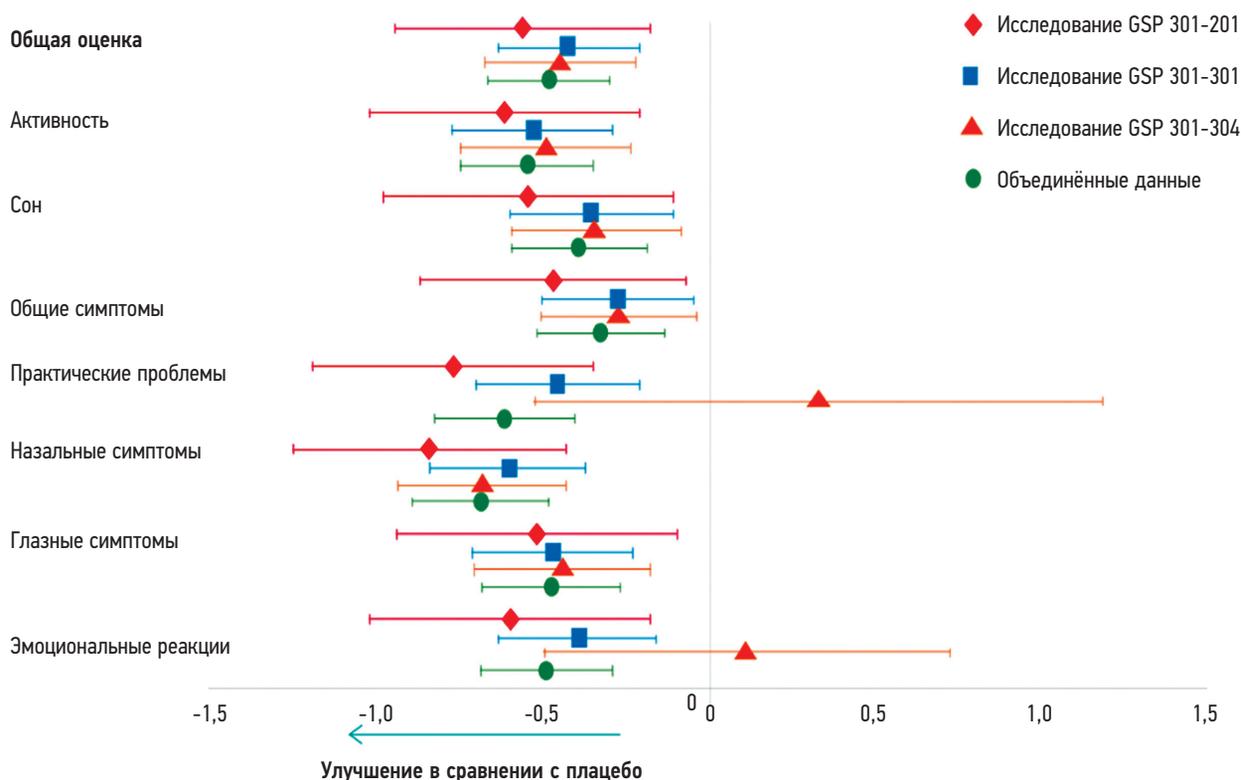


Рис. 2. Среднее изменение баллов от исходного уровня до 15-го дня по шкале RQLQ(s) при применении комбинированного (олопатадин + мометазон) назального спрея по сравнению с плацебо.

Fig. 2. Mean change in scores from baseline to day 15 on the RQLQ(s) scale with combined (olopatadine + mometasone) nasal spray compared with placebo.

которые равномерно были представлены во всех группах и составили в целом 15,6; 12,6; 9,6 и 9,5% для групп олопатадин + мометазон, олопатадин, мометазон и плацебо соответственно [38].

В данном исследовании при применении комбинации олопатадин + мометазон было зарегистрировано значительное и статистически значимое улучшение суммарного балла оценки RQLQ от исходного уровня в сравнении с группами плацебо и олопатадина ($p < 0,001$ и $p = 0,009$ соответственно). Данная тенденция сохранялась и при оценке отдельных показателей КЖ по всем 7 доменам [38].

Во всех трёх клинических исследованиях исследуемая комбинация продемонстрировала высокую эффективность в отношении назальных и глазных симптомов сезонного АР по сравнению с группой плацебо и монотерапией олопатадином или мометазоном (рис. 2). Для комбинации олопатадин + мометазон было отмечено быстрое начало действия (15 мин), а эффект сохранялся в течение всего периода лечения. Лечение комбинацией олопатадин + мометазон привело к большему снижению общей балльной оценки RQLQ по сравнению с исходным уровнем и группой плацебо, что свидетельствовало об улучшении КЖ пациентов в процессе лечения (см. рис. 2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Новый препарат фиксированной комбинации олопатадина и мометазона в виде назального спрея сочетает в себе быстродействующий интраназальный антигистаминный препарат с интраназальным кортикостероидом длительного действия и показан для лечения АР у пациентов от 12 лет и старше.

В проведённых исследованиях показано, что с применением комбинации олопатадина и мометазона возможно быстрое достижение полного контроля над всеми симптомами АР с минимальным риском развития побочных эффектов и, как следствие, улучшение качества жизни пациента. Назначение комбинированного препарата «в одном флаконе» гарантирует лучшую приверженность к терапии по сравнению с применением двух однокомпонентных препаратов, а также высокую эффективность и удовлетворённость результатами лечения как врача, так и пациента.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа и подготовка публикации проведены при поддержке компании Glenmark.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с проведённой поисково-аналитической работой и публикацией настоящей статьи. Сотрудники компании Glenmark не влияли на отбор источников информации, их анализ и интерпретацию, формирование заключения.

Вклад авторов. К.С. Павлова — анализ литературных источников, написание и редактирование статьи; Д.С. Куличенко — сбор и анализ литературных источников, подготовка, написание статьи; О.М. Курбачёва — анализ литературных данных и редактирование статьи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This article was supported by Glenmark.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests. Glenmark employees did not influence the selection of information sources, their analysis and interpretation, the formation of a conclusion.

Authors' contribution. K.S. Pavlova — analysis of literary sources, writing and editing the article; D.S. Kulichenko — search and analysis of literary sources, preparation, writing the article; O.M. Kurbacheva — analysis of literary sources and 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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению аллергического ринита. Москва: Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов. Союз педиатров России, 2020. 114 с.
2. Bauchau V., Durham S.R. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe // *Eur Respir J.* 2004. Vol. 24, N 5. P. 758–764. doi: 10.1183/09031936.04.00013904
3. Bousquet P.J., Bachert C., Canonica G.W., et al. Uncontrolled allergic rhinitis during treatment and its impact on quality of life: a cluster randomized trial // *J Allergy Clin Immunol.* 2010. Vol. 126, N 3. P. 666–668. doi: 10.1016/j.jaci.2010.06.034
4. Asher M.I., Montefort S., Björkstén B., et al; ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys // *Lancet.* 2006. Vol. 368, N 9537. P. 733–743. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69283-0
5. Bousquet J., Schünemann H.J., Togias A., et al. Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma Working Group. Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence // *J Allergy Clin Immunol.* 2020. Vol. 145, N 1. P. 70–80.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2019.06.049
6. Новик А.А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. Санкт-Петербург: Нева, 2002. 315 с.
7. Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A.A., et al.; World Health Organization; GA(2)LEN; AllerGen. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen) // *Allergy.* 2008. Vol. 63, Suppl. 86. P. 8–160. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x
8. Juniper E.F., Thompson A.K., Roberts J.N. Can the standard gamble and rating scale be used to measure quality of life in rinoconjunctivitis? Comparison with the RQLQ and SF-36 // *Allergy.* 2002. Vol. 57, N 3. P. 201–206. doi: 10.1034/j.1398-9995.2002.103306.x
9. Juniper E.F., Guyatt G.H. Development and testing of a new measure of health status for clinical trials in rhinoconjunctivitis //

- Clin Exp Allergy.* 1991. Vol. 21, N 1. P. 77–83. doi: 10.1111/j.1365-2222.1991.tb00807.x
10. Blaiss MS. Cognitive, social, and economic costs of allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 2000. Vol. 21, N 1. P.7–13. doi: 10.2500/108854100778248953
11. Cleland J.A., Mike T. and David B.P. "Pharmacoeconomics of asthma treatment. Expert Opinion on Pharmacotherapy. 2003. Vol. 4, P.311-318. doi:10.1517/14656566.4.3.311
12. Juniper E.F. Measuring health-related quality of life in rhinitis // *J Allergy Clin Immunol.* 1997. Vol. 99, N 2. P. 742–749. doi: 10.1016/s0091-6749(97)90000-2
13. Juniper E.F., Guyatt G.H., Griffith L.E., et al. Interpretation of rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire data // *J Allergy Clin Immunol.* 1996. Vol. 98, N 4. P. 843–845. doi: 10.1016/s0091-6749(96)70135-5
14. Thompson A.K., Juniper E., Meltzer E.O. Quality of life in patients with allergic rhinitis // *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2000. Vol. 85, N 5. P. 338–347. doi: 10.1016/S1081-1206(10)62543-4
15. Uzzaman A., Metcalfe D.D., Komarow H.D. Acoustic rhinometry in the practice of allergy // *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006. Vol. 97, N 6. P. 745–751. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60964-7
16. Jutel M., Agache I., Bonini S., et al. International consensus on allergy immunotherapy // *J Allergy Clin Immunol.* 2015. Vol. 136, N 3. P. 556–568. doi: 10.1016/j.jaci.2015.04.047
17. Bousquet J., Schünemann H.J., Hellings P.W., et al.; MACVIA clinical decision algorithm in adolescents and adults with allergic rhinitis // *J Allergy Clin Immunol.* 2016. Vol. 138, N 2. P. 367–374.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2016.03.025
18. Akdis C., Jutel M., Akdis M. Regulatory effects of histamine and histamine receptor expression in human allergic immune responses // *Chem Immunol Allergy.* 2008. Vol. 94. P. 67–82. doi: 10.1159/000154858
19. Sher E.R., Ross J.A. Intranasal corticosteroids: the role of patient preference and satisfaction // *Allergy Asthma Proc.* 2014. Vol. 35, N 1. P. 24–33. doi: 10.2500/aap.2014.35.3725
20. Al Sayyad J.J., Fedorowicz Z., Alhashimi D., et al. Topical nasal steroids for intermittent and persistent allergic rhinitis in children // *Cochrane Database Syst Rev.* 2007. Vol. 2007, N 1. P. CD003163. doi: 10.1002/14651858.CD003163.pub4

21. Penagos M., Compalati E., Tarantini F., et al. Efficacy of mometasone furoate nasal spray in the treatment of allergic rhinitis. Meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trials // *Allergy*. 2008. Vol. 63, N 10. P. 1280–1291. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01808.x
22. Rodrigo G.J., Neffen H. Efficacy of fluticasone furoate nasal spray vs. placebo for the treatment of ocular and nasal symptoms of allergic rhinitis: a systematic review // *Clin Exp Allergy*. 2011. Vol. 41, N 2. P. 160–170. doi: 10.1111/j.1365-2222.2010.03654.x
23. Yáñez A., Rodrigo G.J. Intranasal corticosteroids versus topical H1 receptor antagonists for the treatment of allergic rhinitis: a systematic review with meta-analysis // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002. Vol. 89, N 5. P. 479–484. doi: 10.1016/S1081-1206(10)62085-6
24. Bielory L., Chun Y., Bielory B.P., et al. Impact of mometasone furoate nasal spray on individual ocular symptoms of allergic rhinitis: a meta-analysis // *Allergy*. 2011. Vol. 66, N 5. P. 686–693. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02543.x
25. Watson W.T., Becker A.B., Simons F.E. Treatment of allergic rhinitis with intranasal corticosteroids in patients with mild asthma: effect on lower airway responsiveness // *J Allergy Clin Immunol*. 1993. Vol. 91, N 1, Pt. 1. P. 97–101. doi: 10.1016/0091-6749(93)90301-u
26. Debbaneh P.M., Bareiss A.K., Wise S.K., et al. Intranasal azelastine and fluticasone as combination therapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis // *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019. Vol. 161, N 3. P. 412–418. doi: 10.1177/0194599819841883
27. Roberts G., Pfaar O., Akdis C.A., et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis // *Allergy*. 2018. Vol. 73, N 4. P. 765–798. doi: 10.1111/all.13317
28. Meltzer E.O., Farrar J.R., Sennett C. Findings from an online survey assessing the burden and management of seasonal allergic rhinoconjunctivitis in US Patients // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017. Vol. 5, N 3. P. 779–789.e6. doi: 10.1016/j.jaip.2016.10.010
29. Valovirta E., Myrseth S.E., Palkonen S. The voice of the patients: allergic rhinitis is not a trivial disease // *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2008. Vol. 8, N 1. P. 1–9. doi: 10.1097/ACI.0b013e3282f3f42f
30. Brozek J.L., Bousquet J., Baena-Cagnani C.E., et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2017 revision // *J Allergy Clin Immunol*. 2017. Vol. 140, N 4. P. 950–958. doi: 10.1016/j.jaci.2017.03.050
31. Meltzer E.O., Wallace D., Dykewicz M., et al. Minimal clinically important difference (mcid) in allergic rhinitis: agency for healthcare research and quality or anchor-based thresholds? // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016. Vol. 4, N 4. P. 682–688.e6. doi: 10.1016/j.jaip.2016.02.006
32. Tohidinik H.R., Mallah N., Takkouche B. History of allergic rhinitis and risk of asthma; a systematic review and meta-analysis // *World Allergy Organ J*. 2019. Vol. 12, N 10. P. 100069. doi: 10.1016/j.waojou.2019.100069
33. Segall N., Prenner B., Lumry W., et al. Long-term safety and efficacy of olopatadine-mometasone combination nasal spray in patients with perennial allergic rhinitis // *Allergy Asthma Proc*. 2019. Vol. 40, N 5. P. 301–310. doi: 10.2500/aap.2019.40.4233
34. Patel P., Salapatek A.M., Tantry S.K. Effect of olopatadine-mometasone combination nasal spray on seasonal allergic rhinitis symptoms in an environmental exposure chamber study // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019. Vol. 122, N 2. P. 160–166.e1. doi: 10.1016/j.anai.2018.10.011
35. Patel P., Salapatek A.M., Talluri R.S., et al. Pharmacokinetics of intranasal mometasone in the fixed-dose combination GSP301 versus two monotherapy intranasal mometasone formulations // *Allergy Asthma Proc*. 2018. Vol. 39, N 4. P. 232–239. doi: 10.2500/aap.2018.39.4134
36. Andrews C.P., Mohar D., Salhi Y., et al. Efficacy and safety of twice-daily and once-daily olopatadine-mometasone combination nasal spray for seasonal allergic rhinitis // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020. Vol. 124, N 2. P. 171–178.e2. doi: 10.1016/j.anai.2019.11.007
37. Hampel F.C., Pedinoff A.J., Jacobs R.L., et al. Olopatadine-mometasone combination nasal spray: Evaluation of efficacy and safety in patients with seasonal allergic rhinitis // *Allergy Asthma Proc*. 2019. Vol. 40, N 4. P. 261–272. doi: 10.2500/aap.2019.40.4223
38. Gross G.N., Berman G., Amar N.J., et al. Efficacy and safety of olopatadine-mometasone combination nasal spray for the treatment of seasonal allergic rhinitis // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019. Vol. 122, N 6. P. 630–638.e3. doi: 10.1016/j.anai.2019.03.017

REFERENCES

1. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of allergic rhinitis. Moscow: Russian Association of Allergists and Clinical Immunologists. National Medical Association of Otorhinolaryngologists. Union of Pediatricians of Russia; 2020. 114 p. (In Russ).
2. Bauchau V, Durham SR. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. *Eur Respir J*. 2004;24(5):758–764. doi: 10.1183/09031936.04.00013904
3. Bousquet PJ, Bachert C, Canonica GW, et al. Uncontrolled allergic rhinitis during treatment and its impact on quality of life: a cluster randomized trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(3):666–668. doi: 10.1016/j.jaci.2010.06.034
4. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, et al.; ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*. 2006;368(9537):733–743. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69283-0
5. Bousquet J, Schünemann HJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma Working Group. Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(1):70–80.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2019.06.049
6. Novik AA. Guidelines for the study of quality of life in medicine. Saint-Petersburg: Neva; 2002. 315 p. (In Russ).
7. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. World Health Organization; GA(2)LEN; AllerGen. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization,

GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008;63(Suppl 86):8–160. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x

8. Juniper EF, Thompson AK, Roberts JN. Can the standard gamble and rating scale be used to measure quality of life in rhinoconjunctivitis? Comparison with the RQLQ and SF-36. *Allergy*. 2002;57(3):201–206. doi: 10.1034/j.1398-9995.2002.103306.x

9. Juniper EF, Guyatt GH. Development and testing of a new measure of health status for clinical trials in rhinoconjunctivitis. *Clin Exp Allergy*. 1991;21(1):77–83. doi: 10.1111/j.1365-2222.1991.tb00807.x

10. Blaiss MS. Cognitive, social, and economic costs of allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*. 2000;21(1):7–13. doi: 10.2500/108854100778248953

11. Cleland J.A., Mike T. and David B.P. Pharmacoeconomics of asthma treatment. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2003;4: 311–318. doi:10.1517/14656566.4.3.311

12. Juniper EF. Measuring health-related quality of life in rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;99(2):742–749. doi: 10.1016/s0091-6749(97)90000-2

13. Juniper EF, Guyatt GH, Griffith LE, et al. Interpretation of rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire data. *J Allergy Clin Immunol*. 1996;98(4):843–845. doi: 10.1016/s0091-6749(96)70135-5

14. Thompson AK, Juniper E, Meltzer EO. Quality of life in patients with allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2000;85(5): 338–347. doi: 10.1016/S1081-1206(10)62543-4

15. Uzzaman A, Metcalfe DD, Komarow HD. Acoustic rhinometry in the practice of allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;97(6): 745–751. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60964-7

16. Jutel M, Agache I, Bonini S, et al. International consensus on allergy immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(3): 556–568. doi: 10.1016/j.jaci.2015.04.047

17. Bousquet J, Schünemann HJ, Hellings PW, et al.; MACVIA clinical decision algorithm in adolescents and adults with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(2):367–374.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2016.03.025

18. Akdis C, Jutel M, Akdis M. Regulatory effects of histamine and histamine receptor expression in human allergic immune responses. *Chem Immunol Allergy*. 2008;94:67–82. doi: 10.1159/000154858

19. Sher ER, Ross JA. Intranasal corticosteroids: the role of patient preference and satisfaction. *Allergy Asthma Proc*. 2014;35(1):24–33. doi: 10.2500/aap.2014.35.3725

20. Al Sayyad JJ, Fedorowicz Z, Alhashimi D, et al. Topical nasal steroids for intermittent and persistent allergic rhinitis in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;2007(1):CD003163. doi: 10.1002/14651858.CD003163.pub4

21. Penagos M, Compalati E, Tarantini F, et al. Efficacy of mometasone furoate nasal spray in the treatment of allergic rhinitis. Meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trials. *Allergy*. 2008;63(10):1280–1291. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01808.x

22. Rodrigo GJ, Neffen H. Efficacy of fluticasone furoate nasal spray vs. placebo for the treatment of ocular and nasal symptoms of allergic rhinitis: a systematic review. *Clin Exp Allergy*. 2011;41(2):160–170. doi: 10.1111/j.1365-2222.2010.03654.x

23. Yáñez A, Rodrigo GJ. Intranasal corticosteroids versus topical H1 receptor antagonists for the treatment of allergic rhinitis: a systematic review with meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002;89(5):479–484. doi: 10.1016/S1081-1206(10)62085-6

24. Bielory L, Chun Y, Bielory BP, et al. Impact of mometasone furoate nasal spray on individual ocular symptoms of allergic rhinitis: a meta-analysis. *Allergy*. 2011;66(5):686–693. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02543.x

25. Watson WT, Becker AB, Simons FE. Treatment of allergic rhinitis with intranasal corticosteroids in patients with mild asthma: effect on lower airway responsiveness. *J Allergy Clin Immunol*. 1993;91(1 Pt 1): 97–101. doi: 10.1016/0091-6749(93)90301-u

26. Debbaneh PM, Bareiss AK, Wise SK, et al. Intranasal azelastine and fluticasone as combination therapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019;161(3):412–418. doi: 10.1177/0194599819841883

27. Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy*. 2018;73(4): 765–798. doi: 10.1111/all.13317

28. Meltzer EO, Farrar JR, Sennett C. Findings from an online survey assessing the burden and management of seasonal allergic rhinoconjunctivitis in US Patients. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(3):779–789.e6. doi: 10.1016/j.jaip.2016.10.010

29. Valovirta E, Myrseth SE, Palkonen S. The voice of the patients: allergic rhinitis is not a trivial disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2008;8(1):1–9. doi: 10.1097/ACI.0b013e3282f3f42f

30. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2017 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(4):950–958. doi: 10.1016/j.jaci.2017.03.050

31. Meltzer EO, Wallace D, Dykewicz M, et al. Minimal clinically important difference (mcid) in allergic rhinitis: agency for healthcare research and quality or anchor-based thresholds? *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(4):682–688.e6. doi: 10.1016/j.jaip.2016.02.006

32. Tohidinik HR, Mallah N, Takkouche B. History of allergic rhinitis and risk of asthma; a systematic review and meta-analysis. *World Allergy Organ J*. 2019;12(10):100069. doi: 10.1016/j.waojou.2019.100069

33. Segall N, Prenner B, Lumry W, et al. Long-term safety and efficacy of olopatadine-mometasone combination nasal spray in patients with perennial allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*. 2019;40(5):301–310. doi: 10.2500/aap.2019.40.4233

34. Patel P, Salapatek AM, Tantry SK. Effect of olopatadine-mometasone combination nasal spray on seasonal allergic rhinitis symptoms in an environmental exposure chamber study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;122(2):160–166.e1. doi: 10.1016/j.anai.2018.10.011

35. Patel P, Salapatek AM, Talluri RS, et al. Pharmacokinetics of intranasal mometasone in the fixed-dose combination GSP301 versus two monotherapy intranasal mometasone formulations. *Allergy Asthma Proc*. 2018;39(3):232–239. doi: 10.2500/aap.2018.39.4134

36. Andrews CP, Mohar D, Salhi Y, et al. Efficacy and safety of twice-daily and once-daily olopatadine-mometasone combination nasal spray for seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;124(2):171–178.e2. doi: 10.1016/j.anai.2019.11.007

37. Hampel FC, Pedinoff AJ, Jacobs RL, et al. Olopatadine-mometasone combination nasal spray: Evaluation of efficacy and safety in patients with seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*. 2019;40(4):261–272. doi: 10.2500/aap.2019.40.4223

38. Gross GN, Berman G, Amar NJ, et al. Efficacy and safety of olopatadine-mometasone combination nasal spray for the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019; 122(6):630–638.e3. doi: 10.1016/j.anai.2019.03.017

ОБ АВТОРАХ

* **Павлова Ксения Сергеевна**, к.м.н.;
адрес: Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 24;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4164-4094>;
eLibrary SPIN: 7593-0838; e-mail: ksenimedical@gmail.com

Куличенко Дарья Семеновна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7375-1759>;
eLibrary SPIN: 2036-0430; e-mail: darya.mdinaradze@yandex.ru

Курбачёва Оксана Михайловна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3250-0694>;
eLibrary SPIN: 5698-6436; e-mail: kurbacheva@gmail.com

AUTHORS' INFO

* **Ksenia S. Pavlova**, MD, Cand. Sci. (Med.);
address: 24 Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4164-4094>;
eLibrary SPIN: 7593-0838; e-mail: ksenimedical@gmail.com

Darya S. Kulichenko;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7375-1759>;
eLibrary SPIN: 2036-0430; e-mail: darya.mdinaradze@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

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1515>

Проблемы длительного соблюдения элиминационных диет при пищевой аллергии у детей

Е.Е. Емельяшенков¹, С.Г. Макарова^{1, 2}, А.П. Фисенко¹, Н.Н. Мурашкин^{1, 3, 4},
А.А. Галимова¹, О.А. Ерешко¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация

³ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

⁴ Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

В последние годы всё больше внимания уделяют проблеме контроля и поддержания нутритивного статуса у пациентов с пищевой аллергией, находящихся на элиминационной диете. Высокая эффективность данного метода лечения сопряжена с риском дефицита нутриентов в питании, нарушением физического развития и пищевого поведения ребёнка из-за возможного длительного исключения важных групп продуктов без адекватной замены.

В обзоре рассматриваются проблемы нарушения физического развития детей с пищевой аллергией вследствие недостаточного поступления микронутриентов (витаминов, жирных кислот), в том числе такие особенности поведения, как искажение пищевых и вкусовых предпочтений, пищевая неophobia. Изучены вопросы, связанные с выбором искусственной смеси для детей первого года жизни, коррекцией рациона путём дотации микронутриентов у детей старше одного года, а также результаты исследований качества жизни как детей, находящихся на элиминационных диетах, так и их семей.

При назначении элиминационной диеты врач должен вести постоянный мониторинг рациона ребёнка и показателей его физического развития. Необходимо планировать рацион с учётом возраста ребёнка, его потребности в нутриентах и их возможного дефицита, а также определять необходимую и достаточную длительность диеты.

Ключевые слова: диетология; педиатрия; пищевая аллергия; аллергия на белки коровьего молока; нутритивный статус; качество жизни.

Как цитировать

Емельяшенков Е.Е., Макарова С.Г., Фисенко А.П., Мурашкин Н.Н., Галимова А.А., Ерешко О.А. Проблемы длительного соблюдения элиминационных диет при пищевой аллергии у детей // *Российский аллергологический журнал*. 2022. Т. 19, № 2. С. 222–233. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1515>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1515>

The problems of long-term adherence to elimination diets in children with food allergies

Evgeny E. Emelyashenkov¹, Svetlana G. Makarova^{1, 2}, Andrei P. Fisenko¹,
Nikolay N. Murashkin^{1, 3, 4}, Albina A. Galimova¹, Oksana A. Ereshko¹

¹ National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation

² Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

³ First Sechenov Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

⁴ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

In recent years, the challenge of the control and maintenance of nutritional status in patients on an elimination diet for food allergies has got a lot of attention. Due to the possibility of long-term elimination of important food groups without adequate replacement, the high efficiency of this treatment method has been linked with the risk of nutritional deficiency, impaired physical growth, and eating behavior disorders in children. This review takes into account physical growth disorders in children with food allergies due to insufficient intake of micronutrients (vitamins, fatty acids), as well as such behavioral disorders as a distortion of food and taste preferences and food neophobia. We also discuss the problems of artificial mixture choice in children who are in their first year of life, correction of the diet in children over one year of age with micronutrient supplementation, as well as the results of studies on the quality of life of both children with elimination diets and people from their families.

When prescribing an elimination diet, the doctor must constantly monitor the diet and growth indices of the child. It is necessary to take into account the child's age, his nutritional requirements, and possible deficiencies of nutrients while planning the diet, as well as determine the necessary and sufficient diet duration.

Keywords: dietology; pediatrics; food allergy; cow's milk protein allergy; nutritional status; quality of life.

To cite this article

Emelyashenkov EE, Makarova SG, Fisenko AP, Murashkin NN, Galimova AA, Ereshko OA. The problems of long-term adherence to elimination diets in children with food allergies. *Russian Journal of Allergy*. 2022;19(2):222–233. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1515>

АКТУАЛЬНОСТЬ

Основным методом лечения пищевой аллергии в настоящее время является элиминационная диета. Согласно рекомендациям Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI), для установления оптимальных сроков элиминационной диеты необходим регулярный мониторинг с проведением провокационной пробы [1]. Обследования проводятся не реже чем один раз в 6–12 мес; исключение составляют пациенты с тяжёлой или жизненно угрожающей симптоматикой, которым обследования могут проводиться раз в 18 мес и реже. При устойчивых положительных результатах провокационных проб и высокой IgE-опосредованной сенсибилизации длительность элиминационной диеты увеличивают [1].

При планировании элиминационной диеты необходимо учитывать возможность формирования толерантности к аллергенам в определённом возрасте ребёнка. Так, толерантность к белку коровьего молока (БКМ) — одному из наиболее значимых пищевых аллергенов раннего возраста — может сформироваться относительно рано. Возраст формирования толерантности к БКМ у пациентов с аллергией к молоку, развившейся на первом году жизни, зависит от формы пищевой аллергии. При IgE-опосредованной пищевой аллергии толерантность к молочным белкам может быть достигнута к пятилетнему возрасту у 74% пациентов [2]. При не-IgE-опосредованной форме толерантность к пятилетнему возрасту могут сформировать до 100% детей [3, 4]. По данным отечественного проспективного когортного исследования [5], формирование толерантности к концу второго года жизни отмечено у 50%, к 5 годам — у 63% детей; при этом среди детей, сформировавших толерантность, преобладала не-IgE-опосредованная форма пищевой аллергии. У детей с не-IgE-опосредованной аллергией к БКМ потенциально провоцирующие продукты разрешается вводить в рацион только после отрицательного результата открытой провокационной пробы [6]. При наличии жизнеугрожающих состояний в анамнезе провокационные пробы рекомендуется проводить с условиях стационара [6]. При IgE-опосредованной форме пищевой аллергии для прогнозирования результатов провокационной пробы рекомендовано повторное определение аллергенспецифических IgE в крови [6].

Назначение и продолжительность элиминационной диеты должны быть строго обоснованы, рацион должен быть составлен в соответствии с возрастными потребностями ребёнка в энергетической ценности пищи, макро- и микронутриентах. Необходимость этого продиктована тем, что длительное следование необходимым ограничениям при несбалансированном рационе сопряжено с нарушением физического развития и пищевого поведения ребёнка [1, 6]. Происходит это как из-за элиминации ключевых групп продуктов, так и нарушения формирования у ребёнка модели пищевого поведения [1, 6, 7].

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ДЛИТЕЛЬНОЙ ЭЛИМИНАЦИОННОЙ ДИЕТЫ

Нарушения физического развития

Ряд клинических исследований указывает на отставание в физическом развитии детей с пищевой аллергией, в особенности при длительном соблюдении элиминационной диеты [8–10]. По некоторым данным, от 7 до 19% детей с пищевой аллергией (до 25% при аллергии на БКМ) имеют задержку роста (показатель рост-возраст <-2 SD) [11, 12]. Тем не менее важно понимать, что не только диета влияет на нутритивный статус ребёнка с пищевой аллергией. Механизм влияния непосредственно самого заболевания, а также сопутствующих атопических заболеваний на физическое развитие изучается: в ряде исследований в числе вероятных причин замедления физического развития указана повышенная потребность в микронутриентах за счёт массивного поражения кожных покровов [12, 13]. Имеет также значение фактор хронического воспаления: установлена корреляция между снижением параметров физического развития и повышенным синтезом цитокинов, в частности интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли- α [12]. Анализ, проведённый в работе R. Meuer и соавт. [13], показал, что краткосрочная элиминационная диета может положительно влиять на показатели нутритивного статуса, в то же время исключение нескольких групп продуктов на срок от одного года и более угрожает снижением темпов физического развития за счёт недостатка макро- и микронутриентов [9]. Это отражено и в клинических рекомендациях [1, 6]. В обзоре исследований физического развития детей с пищевой аллергией R. Meuer [14] собраны данные исследований, в которых установлено, что степень отставания имеет обратную зависимость от числа исключённых продуктов [15]. Выявлена также связь между снижением показателей нутритивного статуса и неполным восполнением поступления микронутриентов при исключении определённых продуктов из рациона [9]. Наиболее часто отмечалась недостаточность витамина D и кальция, играющих важную роль в правильном физическом развитии ребёнка [15]. У детей с пищевой аллергией по сравнению с контрольной группой отмечалось также большее количество проблем, связанных с кормлением, таких как возникновение специфических вкусовых предпочтений и пищевой неофобии [16]. Авторы анализа делают вывод, что ведение ребёнка с пищевой аллергией, находящегося на длительной элиминационной диете, требует мониторинга показателей физического развития, составления сбалансированного рациона и консультирования психологом [14].

В 2019 г. проведено международное наблюдательное исследование с участием 430 пациентов в возрасте от 8 до 23 мес, согласно которому соблюдение безмолочной диеты в сравнении с диетой с исключением других

продуктов ассоциировалось с более низким индексом массы тела [17]. Более низкие показатели роста и индекса массы тела отмечались у пациентов со смешанной IgE- и не-IgE-опосредованной аллергией на БКМ по сравнению с IgE-опосредованной формой. Дети с не-IgE-опосредованной пищевой аллергией на прочие пищевые продукты также имели более низкую массу тела и рост. Наличие сопутствующих атопических заболеваний — атопического дерматита, бронхиальной астмы и аллергического ринита — не было связано со значительным влиянием на нутритивный статус детей [17]. Ещё в одном исследовании [18] было выявлено, что отставание в физическом развитии более характерно для пациентов с частично сформированной или несформированной толерантностью к БКМ.

Таким образом, в нарушение показателей физического развития детей с пищевой аллергией вносят свой вклад не только непосредственно элиминация определённых продуктов, но также само заболевание и несбалансированный состав рациона.

Нарушения пищевого поведения

Длительная элиминационная диета и исключение определённых продуктов из рациона способны оказывать влияние на психологическое состояние ребёнка. По данным литературы, в спектр отклонений могут входить апатия, повышенная возбудимость и субъективная усталость [19]. Более того, могут формироваться определённые особенности пищевого поведения [20]. Известными являются формирование особенных пищевых и вкусовых предпочтений (например, формирование приверженности к горькому вкусу при длительной безмолочной диете в раннем возрасте) [21, 22] и пищевая неофобия — негативная реакция ребёнка при введении в рацион новых продуктов, а также отторжение ребёнком продуктов со сложной текстурой или требующих долгого пережёвывания при исключении большого количества продуктов в раннем возрасте [23, 24]. В этой связи длительная элиминационная диета может потребовать консультации психолога не только для непосредственной поддержки ребёнка, но и для помощи семье пациента в создании благоприятной психологической атмосферы в доме [24, 25].

В вышеупомянутом наблюдательном исследовании, включавшем анализ нутритивного статуса пациентов всех возрастных групп, наиболее выраженные отклонения в потреблении основных макро- и микронутриентов и показателях физического развития отмечались у детей старшей возрастной группы [20]. Одной из причин этого могут быть психологические особенности подростков, в частности формирование определённых, свойственных подростковому возрасту пищевых предпочтений, затрудняющих соблюдение диеты [25]. По этой причине у подростков необходимо сформировать заинтересованность в самостоятельном контроле соблюдения диеты, подробно

объясняя механизм формирования патологии, возможные последствия отклонения от диеты для каждого пациента и важность строгого самоконтроля. Подростку может быть предложен более удобный график приёма пищи в течение дня и по возможности расширен рацион за счёт введения исключённых продуктов, не являющихся установленными провоцирующими аллергенами. Всё это важно подкрепить благоприятной психологической атмосферой в семье [25].

Снижение качества жизни

В наблюдательном исследовании R.X. Foong и соавт. [24] у детей с не-IgE-опосредованной пищевой аллергией были худшие оценки физического компонента качества жизни, чем у детей с IgE-опосредованной пищевой аллергией, а также более низкие оценки эмоционального функционирования, чем у детей с функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта. Качество жизни в целом снижалось больше у детей с большим количеством симптомов и большим количеством исключённых продуктов. Более того, по результатам наблюдательного исследования R. Meyer и соавт. [26], у детей с IgE- и не-IgE-опосредованной пищевой аллергией преобладающие изменения в параметрах различались. Обращает на себя внимание то, что дети с аллергией на БКМ имели более низкое качество жизни по сравнению с детьми с пищевой аллергией к другим продуктам [27, 28]. Одним из наиболее частых клинических проявлений пищевой аллергии является атопический дерматит. Известно, что при среднетяжёлом и тяжёлом течении этого заболевания качество жизни может пострадать больше, чем при псориазе, бронхиальной астме или сахарном диабете [28]. Из всего этого можно сделать вывод, что при длительной элиминационной диете необходимо учитывать форму пищевой аллергии и её влияние на различные аспекты жизни ребёнка, иметь убедительное обоснование для исключения из рациона питания той или иной группы продуктов, а также контролировать течение сопутствующих заболеваний. Кроме того, необходимо принимать во внимание, что излишняя обеспокоенность родителей может негативно отразиться на качестве жизни ребёнка. В наблюдательном исследовании S. Lianne и соавт. [29] родителям, испытывавшим тревожность, ассоциированную с пищевой аллергией у их детей, были присущи преувеличенная субъективная оценка тяжести симптомов и излишняя настороженность, страх при недостаточно быстром получении результатов при соблюдении диеты либо при неоднозначных результатах диагностики заболевания. Между увеличением интенсивности таких ощущений у родителей и качеством жизни ребёнка была выявлена отрицательная корреляция.

Известно, что не только дети, но и родители больных детей имеют худшее качество жизни по сравнению со здоровыми детьми и их родителями [26–28]. Поскольку эффективность элиминационной диеты во многом зависит от контроля и поддержки со стороны родителей,

при планировании длительного изменения рациона следует учитывать влияние заболевания на качество жизни всех членов семьи [26, 27].

Одним из инструментов для оценки и контроля психологического состояния как пациентов, страдающих пищевой аллергией, так и окружающих их людей являются специальные опросники качества жизни. В зависимости от состава вопросов они также позволяют оценить влияние заболевания на социальные отношения человека, удобство повседневной жизни и возможность саморазвития. Так, опросник FLIP (The Food hypersensitivity family impact), используемый при консультировании детей в возрасте от 6 мес до 7 лет, позволяет провести оценку качества жизни всей семьи ребёнка с пищевой аллергией [30]. Вопросы данного инструмента разделяются на три группы, которые характеризуют различные аспекты жизни ребёнка: питание, эмоции и здоровье, повседневную жизнь. Валидация русскоязычной версии FLIP была проведена в рамках наблюдательного исследования в Национальном медицинском исследовательском центре здоровья детей в 2015 г. и включала анкетирование родителей или законных представителей 131 ребёнка в возрасте до 18 мес [31]. У всех пациентов имела место подтверждённая аллергия на БКМ. Длительность элиминационной диеты к моменту начала исследования у 53% детей составляла >6 мес, у 40% — 3–6 мес, у 7% — <3 мес. Установлено, что качество жизни зависело от длительности грудного вскармливания, длительности и структуры элиминационной диеты, а также строгости её соблюдения, проводимой фармако-терапии, тяжести симптомов, количества диагностических мероприятий и комплаентности родителей. Показано также, что ведущими факторами, определявшими снижение качества жизни, стали непродолжительное грудное вскармливание, длительность и строгость элиминационной диеты, количество исключённых групп продуктов из питания ребёнка и/или матери, длительность фармако-терапии и количество диагностических мероприятий [31]. Интересно, что, несмотря на необходимость соблюдения элиминационной диеты матерью при пищевой аллергии у ребёнка, более продолжительное грудное вскармливание ассоциировалось с более высоким качеством жизни семьи [31].

МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ РАЦИОНА

Выбор детской смеси

Для детей первого года жизни с пищевой аллергией, не получающих грудного вскармливания, большое значение имеет выбор искусственной смеси. Все лечебные смеси — как смеси на основе высокогидролизованного молочного белка, так и смеси на основе аминокислот — имеют сбалансированный состав, соответствующий требованиям к искусственным детским смесям и полностью обеспечивающий потребности ребёнка первых месяцев

жизни в макро- и микронутриентах [20, 32]. Тем не менее D.J. Hill и соавт. [33] в систематическом обзоре отмечают преимущество (в отношении сохранения темпов роста) использования аминокислотных смесей по сравнению со смесями на основе высокогидролизованного белка у детей с аллергией на БКМ. В более позднем наблюдательном исследовании J. Vanderhoof и соавт. [34] у детей с недостаточным клиническим эффектом при применении смеси на основе высокогидролизованного белка было отмечено также значительное ускорение прибавки массы тела на фоне использования смесей на основе аминокислот.

При задержке физического развития у детей с аллергией на БКМ методические рекомендации Национального института здравоохранения и клинического мастерства Великобритании (National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE) [35], а также Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition) [36] рекомендуют использование аминокислотных смесей, эффективность которых при применении с самого начала или при недостаточной эффективности смеси на основе высокогидролизованного белка подтверждена рядом исследований. Более того, применение аминокислотных смесей рекомендуется при назначении диагностической элиминационной диеты как при IgE-, так и не-IgE-опосредованной аллергии на БКМ [32, 37]. Задержка физического развития у ребёнка с аллергией на БКМ при применении смесей на основе высокогидролизованного белка может являться показанием для перевода на аминокислотную смесь даже при разрешении симптомов пищевой аллергии [32, 38].

Обеспечение макро- и микронутриентами

При соблюдении элиминационных диет, в особенности детьми с множественной пищевой аллергией, должны быть учтены риски развития дефицита различных макро- и микронутриентов. Результаты ряда наблюдательных исследований выявили прямую корреляцию между выраженностью дефицита микронутриентов и длительностью элиминационной диеты [39, 40]. В этой связи у детей в возрасте старше 1 года необходимо проводить тщательный анализ исключённых групп продуктов для коррекции элиминационной диеты по энергетической ценности и по оценке риска развития дефицита значимых нутриентов (таблица) [20, 41]. Необходимость этого продиктована тем, что составы неспецифической гипоаллергенной диеты, а также различных рационов с элиминацией определённых продуктов характеризуются значительным снижением (на 50% от нормы потребления и ниже) содержания витаминов А и Е даже при исключении минимального количества продуктов [42]. Дефицит белка в рационе отмечен у 25% пациентов, тогда как избыток углеводов — у 29%. Только у 12% пациентов на элиминационной диете рацион соответствовал возрастным потребностям в макро- и микронутриентах. При анализе

Таблица. Продукты, наиболее часто исключаемые из гипоаллергенных диет больных atopическим дерматитом и пищевой аллергией, и возникающий при этом дефицит нутриентов (с использованием данных [20, 42])

Table. Foods most often excluded from hypoallergenic diets in patients with atopic dermatitis and food allergy, and resulting nutrient deficiencies (using data from [20, 42])

Продукты	Возможный дефицит нутриентов
Молочные продукты: молоко, творог, сыр, кисломолочные продукты	Животный белок, витамины А, D, В ₂ , кальций
Рыба и морепродукты	Животный белок; витамины А, D; витамины группы В, ω-3 полиненасыщенные жирные кислоты, йод, цинк
Куриные яйца	Животный белок, жиры, фосфолипиды, витамины А, В ₁ , В ₂ , В ₁₂ , С, D, Е
Глютенсодержащие продукты (каши, макаронные и кондитерские изделия, хлеб)	Растительный белок, селен, витамины группы В, токоферол
Цитрусовые, яркоокрашенные овощи и фрукты	Каротиноиды, аскорбиновая кислота, пищевые волокна

данных 300 пациентов с atopическим дерматитом выявлено, что только 4% из них были адекватно обеспечены всеми необходимыми витаминами. При этом более 80% пациентов проявляли симптомы недостаточности витаминов А (сухость кожи, ломкость и истерченность ногтей, тусклость волос), В₂ (глоссит, трещины языка, хейлоз) и В₆ (глоссит, ухудшение памяти, раздражительность). Установлена также положительная корреляция между обеспеченностью витаминами и продолжительностью atopического дерматита: при длительности заболевания более 4 лет снижение исследуемых витаминов выявлялось у 65% пациентов, при длительности от 1 до 3 лет — у 36,2% [42]. И, кроме того, показана эффективность включения витаминно-минеральных комплексов в комплексную терапию atopического дерматита у детей [42].

На первом году жизни коррекция белкового компонента рациона достигается за счёт искусственной смеси и компенсаторного увеличения объёма мясного прикорма при необходимости [43]. Детям в возрасте старше одного года в рацион можно ввести различные виды мяса (телятина, кролик, индейка), не вызывающие аллергические реакции у ребёнка. Начиная со второго полугодия жизни и у детей старше года в качестве смесей второй линии может использоваться питание на основе изолята соевого белка [33, 41, 43]. Преимуществом дополнительного использования детских специализированных смесей у детей старше года является возможность дотации не только макро-, но и микронутриентов.

Дефицит кальция, ассоциированный с высоким риском развития остеопороза [42, 44], часто является следствием исключения молока и молочных продуктов из рациона [42, 44]. В наблюдательном исследовании R.M. Boaventura и соавт. [45] было выявлено, что дети с пищевой аллергией потребляют существенно меньше кальция и липидов, чем здоровые дети, что в 70% случаев приводит к снижению уровня ретинола (у 26%), бета-каротина (у 59%), ликопина (у 48%) и 25(OH)D. Следовательно, при составлении рациона ребёнку, находящемуся на безмолочной диете, необходимо обеспечить достаточное поступление

кальция и витамина D как за счёт продуктов, так и витаминно-минеральных комплексов и дополнительной дотации витамина D.

О важности оптимального обеспечения витаминами (в частности, витамином D) детей с пищевой аллергией говорят результаты наблюдательного исследования E. Oren и соавт. [46], согласно которым сниженная концентрация 25(OH)D в крови у таких пациентов ассоциирована с высоким риском развития atopического дерматита. Другие наблюдательные исследования подтверждают эту связь [47, 48]. Стоит отметить, что у детей с множественной сенсibilизацией к пищевым аллергенам низкая обеспеченность витамином D отмечается чаще, что уже может говорить о негативном влиянии диетического фактора [49]. В систематическом обзоре A. Fissinger и соавт. [50] сниженная концентрация 25(OH)D отмечена также у детей с эозинофильным эзофагитом. Однако авторы не связывают этот результат с введением элиминационной диеты, так как у многих детей он наблюдался ещё до изменения рациона.

Длительное исключение рыбы и морепродуктов из рациона питания детей может привести к недостаточности полиненасыщенных жирных кислот класса ω-3 [51]. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты осуществляют важную структурную функцию, поскольку входят в состав всех клеточных мембран и присутствуют в больших количествах в нервных клетках и сетчатке, участвуют в модулировании воспалительных и иммунных процессов за счёт участия в синтезе простагландинов. Докозагексаеновая кислота обладает противовоспалительным эффектом за счёт подавления синтеза простагландина E2 и провоспалительных цитокинов [36, 37].

Для саплементации ω-3 полиненасыщенных жирных кислот используют специальные нутрицевтики, произведённые на основе одноклеточных водорослей или рыбьего жира [51, 52]. Имеются данные, что это способствует снижению тяжести симптомов пищевой аллергии и риска развития сопутствующих заболеваний, в частности atopического дерматита и бронхиальной астмы [53].

Обеспеченность микронутриентами детей первого года жизни достигается за счёт использования искусственных смесей, а в дальнейшем — при помощи витаминно-минеральных комплексов. Детям со сниженным нутритивным статусом целесообразно продолжать использовать специализированные продукты питания на основе высокогидролизованного молочного белка или аминокислот. Высокая эффективность витаминно-минеральных комплексов для достижения обеспеченности микронутриентами детей с пищевой аллергией подтверждена в ряде наблюдательных исследований [54, 55], в том числе отечественных [20, 42]. Хорошая переносимость подобных комплексов показана даже у детей с множественной пищевой аллергией: их назначение позволило добиться быстрой компенсации дефицита селена у детей на фоне элиминационной диетотерапии [20]. У детей в возрасте 7–9 лет с бронхиальной астмой, аллергическим ринитом, крапивницей и/или атопическим дерматитом отмечена высокая эффективность напитка, обогащённого витаминами А, С, D, E, витаминами группы В, фолиевой и пантотеновой кислотами, железом и йодом [56]. Показаны также переносимость и эффективность комплексного препарата, содержащего два антиоксидантных фактора — селен и витамин Е [20]. Назначение комплексных витаминных препаратов в лечении детей с атопическим дерматитом эффективно как в отношении более быстрого купирования симптомов, так и поддержания длительной ремиссии заболевания [42]. У детей с пищевой аллергией в более поздних наблюдательных исследованиях показана нормализация микронутриентного статуса за счёт оптимального поступления таких микронутриентов, как кальций, цинк и селен [57, 58].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Элиминационные диеты остаются до настоящего времени основой успешного ведения детей с пищевой аллергией. Однако само назначение диеты и её продолжительность должны быть строго обоснованы. При назначении элиминационной диеты врач должен действовать исключительно на основе индивидуального подхода и учитывать множество факторов, таких как форма заболевания, наличие клинических реакций на пищевые аллергены и неспецифические пищевые триггеры, количество исключённых групп продуктов, тяжесть симптомов, потребность ребёнка в микронутриентах, формирование толерантности к пищевым аллергенам и психологическая атмосфера в семье.

Исключение из рациона пищевых продуктов, содержащих аллергены, вызывающих у ребёнка тяжёлые или даже фатальные реакции, остаётся необходимым и приоритетным условием при формировании рациона и должно соблюдаться независимо от длительности диеты. Тем не менее во избежание отставания в физическом развитии и дефицита важных микронутриентов врач

должен контролировать адекватность рациона, постепенно расширять диету за счёт переносимых продуктов. Расширение рациона позволяет лучше контролировать поступление микронутриентов и снижать возможную нагрузку на психологическое состояние ребёнка.

При необходимости длительного соблюдения диеты врач должен проводить регулярный мониторинг массовых показателей ребёнка на фоне введённых ограничений, контролировать адекватность рациона в зависимости от возраста и обеспечить организм ребёнка необходимыми микронутриентами.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Конфликт интересов. Н.Н. Мурашкин — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Jansen, Eli Lilly, Novartis; получение гонораров за научное консультирование от компаний Galderna, Pierre Fabre, Bayer, Leofarma, Pfizer, AbbVie, Amryt Pharma, ООО «Зелдис-Фарма». Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: Е.Е. Емельяшенок — сбор и обработка материала, написание текста, редактирование; С.Г. Макарова — сбор и обработка материала, планирование структуры статьи, редактирование; А.П. Фисенко, Н.Н. Мурашкин — планирование структуры текста, редактирование; А.А. Галимова, О.А. Ерешко — написание текста, редактирование.

ADDITIONAL INFORMATION

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

Competing interests. N.N. Murashkin — obtains research grants from pharmaceutical companies Jansen, Eli Lilly, Novartis; receives scientific consulting fees from companies Galderna, Pierre Fabre, Bayer, Leofarma, Pfizer, AbbVie, Amryt Pharma, LTD «Zeldis-Pharma». The other authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. E.E. Emelyashenkov — collection and processing of data, writing the text, editing; S.G. Makarova — collecting and processing of data, planning the structure of the article, editing; A.P. Fisenko, N.N. Murashkin — planning the structure of the text, editing; A.A. Galimova, O.A. Ereshko — text writing, editing.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Muraro A., Werfel T., Hoffmann-Sommergruber K., et al.; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy // *Allergy*. 2014. Vol. 69, N 8. P. 1008–1025. doi: 10.1111/all.12429
2. Saarinen K.M., Pelkonen A.S., Makela M.J., Savilahti E. Clinical course and prognosis of cow's milk allergy are dependent on milk-specific IgE status // *J Allergy Clin Immunol*. 2005. Vol. 116, N 4. P. 869–875. doi: 10.1016/j.jaci.2005.06.018
3. Savilahti E.M., Savilahti E. Development of natural tolerance and induced desensitization in cow's milk allergy // *Pediatr Allergy Immunol*. 2013. Vol. 24, N 2. P. 114–121. doi: 10.1111/pai.12004
4. Schoemaker A.A., Sprikkelman A.B., Grimshaw K.E., et al. Incidence and natural history of challenge-proven cow's milk allergy in European children — EuroPrevall birth cohort // *Allergy* 2015. Vol. 70, N 8. P. 963–972. doi: 10.1111/all.12630
5. Макарова С.Г., Галимова А.А., Фисенко А.П., и др. Маркеры персистенции аллергии к белкам коровьего молока: результаты 5-летнего наблюдения // *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского* 2020. Т. 99, № 2. С. 88–95. doi: 10.24110/0031-403X-2020-99-2-88-95
6. Диагностика и лечение аллергии к белкам коровьего молока у детей грудного и раннего возраста: практические рекомендации / под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой, Т.Э. Боровик, С.Г. Макаровой. Москва: ПедиатрЪ, 2014. 48 с.
7. Pavić I., Kolaček S. Growth of children with food allergy // *Horm Res Paediatr*. 2017. Vol. 88, N 1. P. 91–100. doi: 10.1159/000462973
8. Jhamnani R.D., Levin S., Rasooly M., et al. Impact of food allergy on the growth of children with moderate severe atopic dermatitis // *J Allergy Clin Immunol*. 2018. Vol. 141, N 4. P. 1526–1529.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2017.11.056
9. Tuokkola J., Luukkainen P., Nevalainen J., et al. Eliminating cows' milk, but not wheat, barley or rye, increases the risk of growth deceleration and nutritional inadequacies // *Acta Paediatr*. 2017. Vol. 106, N 7. P. 1142–1149. doi: 10.1111/apa.13846
10. Mehta H., Ramesh M., Feuille E., et al. Growth comparison in children with and without food allergies in different demographic populations // *J Pediatr*. 2014. Vol. 165, N 4. P. 842–848. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.06.003
11. Sova C., Feuling M.B., Baumler M., et al. Systematic review of nutrient intake and growth in children with multiple IgE-mediated food allergies // *Nutr Clin Pract*. 2013. Vol. 28, N 6. P. 669–675. doi: 10.1177/0884533613505870
12. Beck C., Koplín J., Dharmage S., et al. Persistent food allergy and food allergy coexistent with eczema is associated with reduced growth in the first 4 years of life // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016. Vol. 4, N 2. P. 248–256.e3. doi: 10.1016/j.jaip.2015.08.009
13. Meyer R., De Koker C., Dzubiak R., et al. The impact of the elimination diet on growth and nutrient intake in children with food protein induced gastrointestinal allergies // *Clin Transl Allergy*. 2016. N 6. P. 25. doi: 10.1186/s13601-016-0115-x
14. Meyer R. Nutritional disorders resulting from food allergy in children // *Pediatric Allergy Immunology*. 2018. Vol. 29, N 7. P. 689–704. doi: 10.1111/pai.12960
15. Flammarion S., Santos C., Guimber D., et al. Diet and nutritional status of children with food allergies // *Pediatr Allergy Immunol*. 2011. Vol. 22, N 2. P. 161–165. doi: 10.1111/j.1399-3038.2010.01028.x
16. Chatchatee P., Vlieg-Boerstra B.J., Groetch M., et al. International survey on growth indices and impacting factors in children with food allergies // *J Hum Nutr Diet*. 2019. Vol. 32, N 2. P. 175–184. doi: 10.1111/jhn.12610
17. Maslin K., Grundy J., Glasbey G., et al. Cows' milk exclusion diet during infancy: is there a long-term effect on children's eating behaviour and food preferences? // *Pediatr Allergy Immunol*. 2016. Vol. 27, N 2. P. 141–146. doi: 10.1111/pai.12513
18. Галимова А.А., Емельяшников Е.Е., Макарова С.Г., и др. Состояние здоровья и показатели физического развития детей с аллергией на белки коровьего молока в зависимости от формирования пищевой толерантности // *Медицинский алфавит*. 2020. № 24. С. 33–37. doi: 10.33667/2078-5631-2020-24-33-37
19. Уголев Д.А. Пищевые предпочтения (анализ проблемы с позиций адекватного питания и трофологии) // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2001. Т. 9, № 4. С. 52–63.
20. Макарова С.Г. Обоснование и оценка эффективности диетотерапии при пищевой аллергии у детей в различные возрастные периоды: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Москва, 2008. 38 с.
21. Maslin K., Grimshaw K., Oliver E., et al. Taste preference, food neophobia and nutritional intake in children consuming a cows' milk exclusion diet: a prospective study // *J Hum Nutr Diet*. 2016. Vol. 29, N 6. P. 786–796. doi: 10.1111/jhn.12387
22. Harris G., Mason S. Are there sensitive periods for food acceptance in infancy? // *Curr Nutr Rep*. 2017. Vol. 6, N 2. P. 190–196. doi: 10.1007/s13668-017-0203-0
23. Hatzmann J., Heymans H.S., Ferrer-i-Carbonell A., et al. Hidden consequences of success in pediatrics: parental health-related quality of life—results from the Care Project // *Pediatrics*. 2008. Vol. 122, N 5. P. 1030–1038. doi: 10.1542/peds.2008-0582
24. Foong R.X., Meyer R., Godwin H., et al. Parental perception of their child's quality of life in children with non-immunoglobulin-E-mediated gastrointestinal allergies // *Pediatr Allergy Immunol*. 2017. Vol. 28, N 3. P. 251–256. doi: 10.1111/pai.12689
25. Roberts G., Vazquez-Ortiz M., Knibb R., et al. EAACI Guidelines on the effective transition of adolescents and young adults with allergy and asthma // *Allergy*. 2020. Vol. 75, N 11. P. 2734–2752. doi: 10.1111/all.14459
26. Meyer R., Godwin H., Dziubak R., et al. The impact on quality of life on families of children on an elimination diet for Non-immunoglobulin E mediated gastrointestinal food allergies // *World Allergy Organ J*. 2017. Vol. 10, N 1. P. 8. doi: 10.1186/s40413-016-0139-7
27. Howe L., Franxman T., Teich E., Greenhawt M. What affects quality of life among caregivers of food allergic children? // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014. Vol. 113, N 2. P. 69–74. doi: 10.1016/j.anai.2014.04.016
28. Warren C.M., Gupta R.S., Sohn M.W., et al. Differences in empowerment and quality of life among parents of children with food allergy // *Ann Allergy Asthma Immunology*. 2015. Vol. 114, N 2. P. 117–125. doi: 10.1016/j.anai.2014.10.025
29. Lianne S., Sharon T., Elaine H., Edmond S.C. Current tools measuring anxiety in parents of food-allergic children are inadequate // *Pediatr Allergy Immunol*. 2020. Vol. 31, N 6. P. 678–685. doi: 10.1111/pai.13260

- 30.** Mikkelsen A., Borres M.P., Bjorkelund C., et al. The Food hypersensitivity familyImpact (FLIP) questionnaire — development and first results // *Pediatr Allergy Immunol.* 2013. Vol. 24, N 6. P. 574–581. doi: 10.1111/pai.12105
- 31.** Петровская М.И., Намазова-Баранова Л.С., Винярская И.В., Макарова С.Г. Лингвистическая ратификация и оценка психометрических свойств русскоязычной версии специализированного вопросника flip для оценки качества жизни членов семьи ребенка с пищевой аллергией: первые результаты // *Педиатрическая фармакология.* 2015. Т. 12, № 6. С. 651–656. doi: 10.15690/pf.v12i6.1488
- 32.** Методическое руководство по применению аминокислотных смесей / под ред. Л.С. Намазовой-Барановой; Союз педиатров России. Москва: ПедиатрЪ, 2020. 104 с.
- 33.** Hill D.J., Murch S.H., Rafferty K., et al. The efficacy of amino acid-based formulas in relieving the symptoms of cow's milk allergy: a systematic review // *Clin Exp Allergy.* 2007. Vol. 37, N 6. P. 808–822. doi: 10.1111/j.1365-2222.2007.02724.x
- 34.** Vanderhoof J., Moore N., de Boissieu D. Evaluation of an amino acid-based formula in infants not responding to extensively hydrolyzed protein formula // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016. Vol. 63, N 5. P. 531–533. doi: 10.1097/MPG.0000000000001374
- 35.** NICE clinical guideline 116. Food allergy in children and young people. Diagnosis and assessment of food allergy in children and young people in primary care and community settings. National Institute for Health and Clinical Excellence, 2011. Режим доступа: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg116/evidence/full-guideline-136470061>. Дата обращения: 25.04.2022.
- 36.** Koletzko S., Niggemann B., Arato A., et al. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012. Vol. 55, N 2. P. 221–229. doi: 10.1097/MPG.0b013e31825c9482
- 37.** Sicherer S.H., Noone S.A., Koerner C.B., et al. Hypoallergenicity and efficacy of an amino acid-based formula in children with cow's milk and multiple food hypersensitivities // *J Pediatr.* 2001. Vol. 138, N 5. P. 688–693. doi: 10.1067/mpd.2001.113007
- 38.** Meyer R., Groetch M., Venter C. When should infants with cow's milk protein allergy use an amino acid formula? A practical guide // *J Allergy Clin Immunology.* 2018. Vol. 6, N 2. P. 383–399. doi: 10.1016/j.jaip.2017.09.003
- 39.** Christie L., Hine R.J., Parker J.G., Burks W. Food allergies in children affect nutrient intake and growth // *J Am Diet Assoc.* 2002. Vol. 102, N 11. P. 1648–1651. doi: 10.1016/s0002-8223(02)90351-2
- 40.** Noimark L., Cox H.E. Nutritional problems related to food allergy in childhood // *Pediatr Allergy Immunol.* 2008. Vol. 19, N 2. P. 188–195. doi: 10.1111/j.1399-3038.2007.00700.x
- 41.** Fox A.T., Du T.G., Lang A., Lack G. Food allergy as a risk factor for nutritional rickets // *Pediatr Allergy Immunol.* 2004. Vol. 15, N 6. P. 566–569. doi: 10.1111/j.1399-3038.2004.00158.x
- 42.** Баранник В.А. Клинико-биохимическое обоснование коррекции витаминной недостаточности у детей с атопическим дерматитом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2012. 29 с.
- 43.** Пищевая аллергия. Клинические рекомендации. Москва: Союз педиатров России, 2018. 50 с.
- 44.** Meyer R., de Koker C., Dziubak R., et al. Dietary elimination of children with food protein induced gastrointestinal allergy — micronutrient adequacy with and without a hypoallergenic formula? // *ClinTransl Allergy.* 2014. Vol. 4, N 1. P. 31. doi: 10.1186/2045-7022-4-31
- 45.** Boaventura R.M., Mendonça R.B., Fonseca F.A., et al. Nutritional status and food intake of children with cow's milk allergy // *Allergol Immunopathol (Madr).* 2019. Vol. 47, N 6. P. 544–550. doi: 10.1016/j.aller.2019.03.003
- 46.** Oren E., Banerji A., Camargo C.A. Vitamin D and atopic disorders in an obese population screened for vitamin D deficiency // *J Allergy Clin Immunol.* 2008. Vol. 121, N 2. P. 533–534. doi: 10.1016/j.jaci.2007.11.005
- 47.** Di Filippo P., Scaparrotta A., Rapino D., et al. Vitamin D supplementation modulates the immune system and improves atopic dermatitis in children // *Arch Allergy Immunol.* 2015. Vol. 166, N 2. P. 91–96. doi: 10.1159/000371350
- 48.** Wang S.S., Hon K.L., Kong A.P., et al. Vitamin D deficiency is associated with diagnosis and severity of childhood atopic dermatitis // *Pediatr Allergy Immunol.* 2014. Vol. 25, N 1. P. 30–35. doi: 10.1111/pai.12167
- 49.** Baek J.H., Shin Y.H., Chung I.H., et al. The link between serum vitamin D level, sensitization to food allergens, and the severity of atopic dermatitis in infancy // *J Pediatr.* 2014. Vol. 165, N 4. P. 849–854. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.06.058
- 50.** Fissinger A., Mages K.C., Solomon A.B. Vitamin deficiencies in pediatric eosinophilic esophagitis: a systematic review // *Pediatr Allergy Immunol.* 2020. Vol. 31, N 7. P. 835–840. doi: 10.1111/pai.13297
- 51.** Paassilta M., Kuusela E., Korppi M., et al. Food allergy in small children carries a risk of essential fatty acid deficiency, as detected by elevated serum mead acid proportion of total fatty acids // *Lipids Health Dis.* 2014. Vol. 13. P. 180. doi: 10.1186/1476-511X-13-180
- 52.** Bjerragrd P., Mulvad G. The best of two worlds: how the Greenland Board of Nutrition has handled conflicting evidence about diet and health // *Int J Circumpolar Health.* 2012. Vol. 71. P. 18588. doi: 10.3402/ijch.v71i0.18588
- 53.** Miles E.A., Calder P.C. Can early omega-3 fatty acid exposure reduce risk of childhood allergic disease? // *Nutrients.* 2017. Vol. 9, N 7. P. 784. doi: 10.3390/nu9070784
- 54.** Russel F.D., Burgin-Maunders C.S. Distinguishing health benefits of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids // *Mar Drugs.* 2012. Vol. 10, N 11. P. 2535–2559. doi: 10.3390/md10112535
- 55.** Arterburn L.M., Oken H.A., Bailey Hall E., et al. Algal-oil capsules and cooked salmon: nutritionally equivalent sources of docosahexaenoic acid // *J Am Diet Assoc.* 2008. Vol. 108, N 7. P. 1204–1209. doi: 10.1016/j.jjada.2008.04.020.
- 56.** Tur J., Bibiloni M., Sureda A., Pons A. Dietary sources of omega 3 fatty acids: Public health risks and benefits // *British J Nutr.* 2012. Vol. 107, Suppl. 2. P. S23–52. doi: 10.1017/S0007114512001456
- 57.** Meyer R., de Koker C., Dziubak R., et al. A practical approach to vitamin and mineral supplementation in food allergic children // *Clin Translational Allergy.* 2015. Vol. 5, N 11. P. 10. doi: 10.1186/s13601-015-0054-y
- 58.** Ладодо К.С., Боровик Т.Э., Макарова С.Г., и др. Диетологическая профилактика анемии и гиповитаминоза у детей с аллергическими заболеваниями // *Педиатрическая фармакология.* 2006. Т. 3, № 3. С. 62–64. doi: 10.15690/pf.v12i5.1459

REFERENCES

1. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al.; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy*. 2014;69(8):1008–1025. doi: 10.1111/all.12429
2. Saarinen KM, Pelkonen AS, Makela MJ, Savilahti E. Clinical course and prognosis of cow's milk allergy are dependent on milk-specific IgE status. *J Allergy Clin Immunology*. 2005;116(4):869–875. doi: 10.1016/j.jaci.2005.06.018
3. Savilahti EM, Savilahti E. Development of natural tolerance and induced desensitization in cow's milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013;24(2):114–121. doi: 10.1111/pai.12004
4. Schoemaker AA, Sprikkelman AB, Grimshaw KE, et al. Incidence and natural history of challenge-proven cow's milk allergy in European children — EuroPrevall birth cohort. *Allergy*. 2015;70(8):963–972. doi: 10.1111/all.12630
5. Makarova SG, Galimova AA, Fisenko AP, et al. Markers of cow's milk allergy persistence: results of a 5-year follow-up. *Pediatrics J Named After G.N. Speransky*. 2020;99(2):88–95. (In Russ). doi: 10.24110/0031-403X-2020-99-2-88-95
6. Diagnosis and treatment of cow's milk protein allergy in infants and young children: practical recommendations. Ed. by A.A. Baranov, L.S. Namazova-Baranova, T.E. Borovik, S.G. Makarova. Moscow: *Pediatr*; 2014. 48 p. (In Russ).
7. Pavić I, Kolaček S. Growth of children with food allergy. *Horm Res Paediatr*. 2017;88(1):91–100. doi: 10.1159/000462973
8. Jhamnani RD, Levin S, Rasooly M, et al. Impact of food allergy on the growth of children with moderate severe atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(4):1526–1529.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2017.11.056
9. Tuokkola J, Luukkainen P, Nevalainen J, et al. Eliminating cows' milk, but not wheat, barley or rye, increases the risk of growth deceleration and nutritional inadequacies. *Acta Paediatr*. 2017;106(7):1142–1149. doi: 10.1111/apa.13846
10. Mehta H, Ramesh M, Feuille E, et al. Growth comparison in children with and without food allergies in different demographic populations. *J Pediatr*. 2014;165(4):842–848. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.06.003
11. Sova C, Feuling MB, Baumler M, et al. Systematic review of nutrient intake and growth in children with multiple IgE-mediated food allergies. *Nutr Clin Pract*. 2013;28(6):669–675. doi: 10.1177/0884533613505870
12. Beck C, Koplin J, Dharmage S, et al. Persistent food allergy and food allergy coexistent with eczema is associated with reduced growth in the first 4 years of life. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(2):248–256.e3. doi: 10.1016/j.jaip.2015.08.009
13. Meyer R, de Koker C, Dzubiak R, et al. The impact of the elimination diet on growth and nutrient intake in children with food protein induced gastrointestinal allergies. *Clin Transl Allergy*. 2016;6:25. doi: 10.1186/s13601-016-0115-x
14. Meyer R. Nutritional disorders resulting from food allergy in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018;29(7):689–704. doi: 10.1111/pai.12960
15. Flammarion S, Santos C, Guimber D, et al. Diet and nutritional status of children with food allergies. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011;22(2):161–165. doi: 10.1111/j.1399-3038.2010.01028.x
16. Chatchatee P, Vlieg-Boerstra BJ, Groetch M, et al. International survey on growth indices and impacting factors in children with food allergies. *J Hum Nutr Diet*. 2019;32(2):175–184. doi: 10.1111/jhn.12610
17. Maslin K, Grundy J, Glasbey G, et al. Cows' milk exclusion diet during infancy: is there a long-term effect on children's eating behaviour and food preferences? *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27(2):141–146. doi: 10.1111/pai.12513
18. Galimova AA, Emelyashenkov EE, Makarova SG, et al. Health and growth indices in children with cow's milk protein allergy depending on oral tolerance development. *Med Alfabet*. 2020;(24):33–37. (In Russ). doi: 10.33667/2078-5631-2020-24-33-37
19. Ugolev DA. Food preferences (analysis of the problem from the standpoint of adequate nutrition and trophology). *Russian J Gastroenterol Hepatology Coloproctology*. 2001;9(4):52–63. (In Russ).
20. Makarova SG. Substantiation and evaluation of the effectiveness of diet therapy for food allergies in children at different age periods [dissertation abstract]. Moscow; 2008. 38 p. (In Russ).
21. Maslin K, Grimshaw K, Oliver E, et al. Taste preference, food neophobia and nutritional intake in children consuming a cows' milk exclusion diet: a prospective study. *J Hum Nutr Diet*. 2016;29(6):786–796. doi: 10.1111/jhn.12387
22. Harris G, Mason S. Are there sensitive periods for food acceptance in infancy? *Curr Nutr Rep*. 2017;6(2):190–196. doi: 10.1007/s13668-017-0203-0
23. Hatzmann J, Heymans HS, Ferrer-i-Carbonell A, et al. Hidden consequences of success in pediatrics: parental health-related quality of life—results from the Care Project. *Pediatrics*. 2008;122(5):e1030–e1038. doi: 10.1542/peds.2008-0582
24. Foong RX, Meyer R, Godwin H, et al. Parental perception of their child's quality of life in children with non-immunoglobulin-E-mediated gastrointestinal allergies. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;28(3):251–256. doi: 10.1111/pai.12689
25. Roberts G, Vazquez-Ortiz M, Knibb R, et al. EAACI Guidelines on the effective transition of adolescents and young adults with allergy and asthma. *Allergy*. 2020;75(11):2734–2752. doi: 10.1111/all.14459
26. Meyer R, Godwin H, Dziubak R, et al. The impact on quality of life on families of children on an elimination diet for Non-immunoglobulin E mediated gastrointestinal food allergies. *World Allergy Organ J*. 2017;10(1):8. doi: 10.1186/s40413-016-0139-7
27. Howe L, Franxman T, Teich E, Greenhawt M. What affects quality of life among caregivers of food allergic children? *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;113(1):69–74.e2. doi: 10.1016/j.anai.2014.04.016
28. Warren CM, Gupta RS, Sohn MW, et al. Differences in empowerment and quality of life among parents of children with food allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015;114(2):117–125. doi: 10.1016/j.anai.2014.10.025
29. Lianne S, Sharon T, Elaine H, Edmond SC. Current tools measuring anxiety in parents of food-allergic children are inadequate. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020;31(6):678–685. doi: 10.1111/pai.13260
30. Mikkelsen A, Borres MP, Bjorkelund C, et al. The Food hypersensitivity famiLylmPact (FLIP) questionnaire — development and first results. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013;24(6):574–581. doi: 10.1111/pai.12105
31. Petrovskaya MI, Namazova-Baranova LS, Vinyarskaya IV, Makarova SG. Linguistic Ratification and Evaluation of Psychometric Properties of the Specialized FLIP Questionnaire in Russian for Assessing Quality of Life of a Food-Allergic Child's Family Members:

- the First Results. *Pediatric Pharmacology*. 2015;12(6):651–656. (In Russ). doi: 10.15690/pf.v12i6.1488
32. Methodical guidelines for the use of amino acid formula. Ed. by L.S. Namazova-Baranova. Russian Union of pediatricians. Moscow: Pediatr; 2020. 104 p. (In Russ).
33. Hill DJ, Murch SH, Rafferty K, et al. The efficacy of amino acid-based formulas in relieving the symptoms of cow's milk allergy: a systematic review. *Clin Exp Allergy*. 2007;37(6):808–822. doi: 10.1111/j.1365-2222.2007.02724.x
34. Vanderhoof J, Moore N, de Boissieu D. Evaluation of an amino acid-based formula in infants not responding to extensively hydrolyzed protein formula. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;63(5):531–533. doi: 10.1097/MPG.0000000000001374
35. NICE clinical guideline 116. Food allergy in children and young people. Diagnosis and assessment of food allergy in children and young people in primary care and community settings. National Institute for Health and Clinical Excellence; 2011. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg116/evidence/full-guideline-136470061>. Accessed: 25.04.2022.
36. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, et al. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55(2):221–229. doi: 10.1097/MPG.0b013e31825c9482
37. Sicherer SH, Noone SA, Koerner CB, et al. Hypoallergenicity and efficacy of an amino acid-based formula in children with cow's milk and multiple food hypersensitivities. *J Pediatr*. 2001;138(5):688–693. doi: 10.1067/mpd.2001.113007
38. Meyer R, Groetch M, Venter C. When should infants with cow's milk protein allergy use an amino acid formula? A practical guide. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(2):383–399. doi: 10.1016/j.jaip.2017.09.003
39. Christie L, Hine RJ, Parker JG, Burks W. Food allergies in children affect nutrient intake and growth. *J Am Diet Assoc*. 2002;102(11):1648–1651. doi: 10.1016/s0002-8223(02)90351-2
40. Noimark L, Cox HE. Nutritional problems related to food allergy in childhood. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008;19(2):188–195. doi: 10.1111/j.1399-3038.2007.00700.x
41. Fox AT, Du TG, Lang A, Lack G. Food allergy as a risk factor for nutritional rickets. *Pediatr Allergy Immunol*. 2004;15(6):566–569. doi: 10.1111/j.1399-3038.2004.00158.x
42. Barannik VA. Clinical and biochemical rationale for the correction of vitamin deficiency in children with atopic dermatitis [dissertation abstract]. Moscow; 2008. 29 p. (In Russ).
43. Food allergy. Clinical guidelines. Moscow: Russian Union of Pediatricians; 2018. 50 p. (In Russ).
44. Meyer R, de Koker C, Dziubak R, et al. Dietary elimination of children with food protein induced gastrointestinal allergy — micronutrient adequacy with and without a hypoallergenic formula? *Clin Transl Allergy*. 2014;4(1):31. doi: 10.1186/2045-7022-4-31
45. Boaventura RM, Mendonça RB, Fonseca FA, et al. Nutritional status and food intake of children with cow's milk allergy. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2019;47(6):544–550. doi: 10.1016/j.aller.2019.03.003
46. Oren E, Banerji A, Camargo CA. Vitamin D and atopic disorders in an obese population screened for vitamin D deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(2):533–534. doi: 10.1016/j.jaci.2007.11.005
47. Di Filippo P, Scaparrotta A, Rapino D, et al. Vitamin D supplementation modulates the immune system and improves atopic dermatitis in children. *Int Arch Allergy Immunol*. 2015;166(2):91–96. doi: 10.1159/000371350
48. Wang SS, Hon KL, Kong AP, et al. Vitamin D deficiency is associated with diagnosis and severity of childhood atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014;25(1):30–35. doi: 10.1111/pai.12167
49. Baek JH, Shin YH, Chung IH, et al. The link between serum vitamin D level, sensitization to food allergens, and the severity of atopic dermatitis in infancy. *J Pediatr*. 2014;165(4):849–854.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.06.058
50. Fissinger A, Mages KC, Solomon AB. Vitamin deficiencies in pediatric eosinophilic esophagitis: a systematic review. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020;31(7):835–840. doi: 10.1111/pai.13297
51. Paasilta M, Kuusela E, Korppi M, et al. Food allergy in small children carries a risk of essential fatty acid deficiency, as detected by elevated serum mead acid proportion of total fatty acids. *Lipids Health Dis*. 2014;13:180. doi: 10.1186/1476-511X-13-180
52. Bjerragrd P, Mulvad G. The best of two worlds: how the Greenland Board of Nutrition has handled conflicting evidence about diet and health. *Int J Circumpolar Health*. 2012;71:18588. doi: 10.3402/ijch.v71i0.18588
53. Miles EA, Calder PC. Can early omega-3 fatty acid exposure reduce risk of childhood allergic disease? *Nutrients*. 2017;9(7):784. doi: 10.3390/nu9070784
54. Russel FD, Burgin-Maunders CS. Distinguishing health benefits of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids. *Mar Drugs*. 2012;10(11):2535–2559. doi: 10.3390/md10112535
55. Arterburn LM, Oken HA, Bailey Hall E, et al. Algal-oil capsules and cooked salmon: nutritionally equivalent sources of docosahexaenoic acid. *Am Diet Assoc*. 2008;108(7):1204–1209. doi: 10.1016/j.jada.2008.04.020
56. Tur J, Bibiloni M, Sureda A, Pons A. Dietary sources of omega 3 fatty acids: public health risks and benefits. *Br J Nutr*. 2012;107(Suppl 2):S23–S52. doi: 10.1017/S0007114512001456
57. Meyer R, de Koker C, Dziubak R, et al. A practical approach to vitamin and mineral supplementation in food allergic children. *Clin Transl Allergy*. 2015;5(11):10. doi: 10.1186/s13601-015-0054-y
58. Ladodo KS, Borovik TE, Makarova SG, et al. The nutritional prophylaxis of anemia and hypovitaminosis in children with allergic diseases. *Pediatric Pharmacology*. 2006;3(3):62–64. (In Russ). doi: 10.15690/pf.v12i5.1459

ОБ АВТОРАХ

* **Емельяшников Евгений Евгеньевич**, аспирант;
адрес: Россия, 119991, Москва,
Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0995-4260>;
eLibrary SPIN: 7018-6434; e-mail: dkswdsman@mail.ru

AUTHORS' INFO

* **Evgeny E. Emelyashenkov**, Graduate Student;
address: 2, b. 1, Lomonosovsky prospekt,
Moscow, 119991, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0995-4260>;
eLibrary SPIN: 7018-6434; e-mail: dkswdsman@mail.ru

Макарова Светлана Геннадиевна, д.м.н., профессор;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3056-403X>;
eLibrary SPIN: 2094-2840; e-mail: sm27@yandex.ru

Фисенко Андрей Петрович, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8586-7946>;
eLibrary SPIN: 4397-6291; e-mail: fisenko.ap@nczd.ru

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

Галимова Альбина Альбертовна, м.н.с.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6701-3872>;
eLibrary SPIN: 2960-6185; e-mail: albina86@yandex.ru

Ерешко Оксана Александровна, к.м.н.;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1650-652X>;
eLibrary SPIN: 3893-9946; e-mail: ereshko.aa@nczd.ru

Svetlana G. Makarova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3056-403X>;
eLibrary SPIN: 2094-2840; e-mail: sm27@yandex.ru

Andrei P. Fisenko, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8586-7946>;
eLibrary SPIN: 4397-6291; e-mail: fisenko.ap@nczd.ru

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

Albina A. Galimova, MD, Junior Research Associate;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6701-3872>;
eLibrary SPIN: 2960-6185; e-mail: albina86@yandex.ru

Oksana A. Ereshko, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1650-652X>;
eLibrary SPIN: 3893-9946; e-mail: ereshko.aa@nczd.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1511>

Влияние некоторых экспосомных факторов на функции филаггина при atopическом дерматите

Д.Ш. Мачарадзе

Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Атопический дерматит — гетерогенное воспалительное заболевание кожи, на которое влияет множество внутренних (генетических) и внешних факторов. Взаимодействие между генетическими и факторами окружающей среды является сложным динамичным процессом. Эти факторы влияют друг на друга и могут быть взаимосвязанными.

В обзоре рассматриваются данные о филаггине и некоторых экспосомных факторах, влияющих на него.

Термин «экспосом» включает в себя понятие о влиянии внешних факторов на биологическую среду организма, диапазон которых достаточно разнообразен — от воздействия химических веществ, психосоциальных и физических факторов до связанных с ними биологических реакций на протяжении всей жизни человека.

В статье обсуждается связь генетической предрасположенности и мутаций филаггина, на которые потенциальное влияние оказывают дефекты кожного барьера, иммунный дисбаланс и разнообразные триггеры.

Рассматриваются также механизмы действия различных экспосомных факторов на филаггин при atopическом дерматите. Кроме того, факторы окружающей среды могут влиять на экспрессию различных генов и, соответственно, быть причиной эпигенетических изменений у больных atopическим дерматитом.

Изучение эпигенетических изменений имеет важное значение для уточнения молекулярных основ этого кожного заболевания и улучшения методов его терапии.

Ключевые слова: atopический дерматит; генетические факторы; филаггин; факторы риска; экспосом.

Как цитировать

Мачарадзе Д.Ш. Влияние некоторых экспосомных факторов на функции филаггина при atopическом дерматите // *Российский аллергологический журнал*. 2022. Т. 19, № 2. С. 234–244. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1511>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1511>

The effect of exposome factors on the functions of filaggrin functions in atopic dermatitis

Dali Sh. Macharadze

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Atopic dermatitis is a heterogeneous inflammatory skin disease, which is affected by many internal (genetic) and external factors. The interaction between genetic and environmental factors is a complex dynamic process. These factors affect each other and can be interrelated.

This article discusses data on filaggrin and some exposome factors affecting it.

The term "exposome" refers to the impact of external factors on the biological environment of the body. The impact range is varied and includes chemicals, psychosocial and physical factors, as well as associated biological reactions that occur throughout human life.

The article examines the link between filaggrin mutations and genetic predisposition, as well as how the defects of the skin barrier, immunological imbalance, and a variety of stimuli have a potential impact. The mechanisms of action of various factors on filaggrin in atopic dermatitis are also considered. Furthermore, environmental factors can influence the expression of various genes and, as a result, create epigenetic changes in patients with atopic dermatitis.

The study of epigenetic changes is critical for understanding the molecular bases of this skin disease and optimizing treatment strategies.

Keywords: atopic dermatitis; genetic factors; filaggrin; risk factors; exposome.

To cite this article

Macharadze DSh. The effect of exposome factors on the functions of filaggrin functions in atopic dermatitis. *Russian Journal of Allergy*. 2022;19(2):234–244. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1511>

ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АтД) — гетерогенное хроническое заболевание кожи, этиология которого включает сложную взаимосвязь между генами, иммунной системой и факторами окружающей среды [1–3].

Существенные различия в распространённости АтД среди пациентов схожего этнического состава и генетического происхождения в разных регионах и резкое увеличение заболеваемости за последние 30 лет подтверждают важность влияния внешних факторов [3, 4]. Действительно, несмотря на выявленные у больных АтД определённые генетические факторы риска, одних генетических мутаций недостаточно, чтобы вызвать развитие болезни. Установлено, что в патогенезе АтД определённую роль играет воздействие окружающей среды, её так называемые экспозомные факторы [3–5].

В термин «экспозом» входит понятие о воздействии внешних факторов на биологическую среду организма. Диапазон воздействия разнообразен и включает химические вещества, психосоциальные и физические факторы, а также связанные с ними биологические реакции на протяжении всей жизни человека, о чём свидетельствует прежде всего вариабельность распространённости АтД не только в разных странах, но и в пределах регионов одной страны. Так, для стран с низким экономическим

доходом характерны более низкие показатели распространённости заболевания по сравнению с урбанизированными районами развитых стран [1, 6].

Как возможное объяснение вариабельности распространённости АтД исследователи часто обсуждают гигиеническую гипотезу — обратную взаимосвязь в раннем детстве между атопией и воздействием микробов, эндотоксинов и некоторых инфекций; влияние экологических факторов риска, связанных с урбанизацией (городская среда); более высокий социально-экономический статус и уровень образования родителей/пациентов и др. [1, 4, 7]. В последнее время всё большее внимание исследователи уделяют изучению влияния микробиома кожи на здоровье человека, а также его роли в развитии АтД [8, 9].

В этиологии АтД важное значение придают взаимосвязи заболевания с такими триггерами, как аллергены (пищевые, ингаляционные, контактные), пот, различные цитокины и медиаторы нейровоспаления и т.п. [1, 10]. Поскольку у пациентов с АтД нарушена барьерная функция кожи, существует тенденция к развитию зуда и экзематозных поражений после её контакта с многочисленными внешними раздражителями (ирритантами). Описаны различные ирританты: химические (прежде всего хлорированная вода, мыло, отбеливатели и т.п.); физические (например, шерсть); биологические (аллергены, микробы) (табл. 1) [1, 7–12].

Таблица 1. Основные внешние факторы, участвующие в развитии атопического дерматита [12]

Table 1. Basic exogenous factors involved in development of atopic dermatitis [12]

Ирританты	Аллергены	Микробы
Нарушения правил режима и ухода за кожей	Клещи домашней пыли	<i>Staphylococcus aureus</i>
Мыло, шампунь	Эпидермис животных	<i>Malassezia furfur</i>
Раздражающая одежда (например, шерстяная), волосы	Пыльцевые	
Слюна (в младенчестве)	Пищевые	
	Контактные	
	Металлы:	
	• сульфат никеля	
	• хлорид кобальта	
	• дихромат калия	
	Ароматизаторы:	
	• смесь ароматизаторов	
	• перуанский бальзам	
	Консерванты:	
	• микст парабенов	
	• тиомерсал	
	• меркапто микс	
	• тиурам микс	
	• смесь дитиокарбаматов	
	Топические препараты:	
	• глюкокортикостероиды	
	• антибиотики	
	• эмоленты	
	• глазные капли	
	• косметические средства	
	• прочие химикаты (ланолин)	
Факторы окружающей среды (температура, влажность, сухая среда)		
Психологические расстройства		
Физическая нагрузка или психологический стресс		
Привычное расчёсывание кожи		

Среди последних стафилококковые суперантигены и специфические аллергены рассматриваются как наиболее важные триггеры АТД, особенно у детей [1].

В литературе широко обсуждается влияние на развитие АТД таких факторов, как уровень витамина D₃, грудное вскармливание, диета, наличие домашних животных, приём антибиотиков, контакт с табачным дымом, поллютантами и др., у беременных/кормящих мам и самих детей [10–12].

В данной статье обсуждаются последние данные о роли филагрина и влиянии на него некоторых экспосомных факторов при АТД.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РАЗВИТИЕ И ПРОЯВЛЕНИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Можно выделить внутренние (генетические) факторы, обуславливающие развитие АТД, и факторы окружающей среды (внешние), провоцирующие в основном обострение заболевания (см. табл. 1) [7–11]. Кроме того, оказалось, что факторы окружающей среды могут влиять на экспрессию различных генов и, соответственно, быть причиной эпигенетических изменений у больных АТД [13].

Предположительно, развитие АТД ассоциируется с двумя основными видами генов: ответственными за кожный барьер и врождённый/адаптивный иммунитет [1, 13]. В результате сложного взаимодействия генетических и внешних факторов развиваются нарушения баланса

Th₁/Th₂-иммунного ответа [1, 13]. Последние исследования подтверждают, что нарушения иммунного ответа и дефект барьерной функции кожи — взаимосвязанные и динамичные процессы, при которых генетические и эпигенетические причины приводят к изменению экспрессии и функций генов, связанных с АТД.

Механизмы взаимодействия генетических и иммунных нарушений с факторами окружающей среды при АТД сложны и не до конца ясны (табл. 2) [1, 11–13]. Одним из важнейших открытий, которое повлияло на понимание этих механизмов, стало открытие гена филагрина — ключевого белка кожного барьера, и особенно его роли в поддержании целостности эпидермиса не только при АТД, но и при пищевой и респираторной аллергии [13–15]. Известно, что в здоровой коже сохраняются целостность эпидермиса, а также минимальная физиологическая трансэпидермальная потеря воды, что обеспечивает адекватную защиту кожи от экзогенных и эндогенных воздействий. У больных с мутацией гена филагрина увеличивается трансэпидермальная потеря воды, а антигенпрезентирующие клетки эпидермиса взаимодействуют не только с аэроаллергенами окружающей среды (клещи домашней пыли, пыльца растений), но и пищевыми аллергенами, что приводит к развитию транскутанной сенсibilизации и является важным триггером обострения АТД [13, 16, 17]. Через нарушенный кожный барьер могут проникать также различные инфекционные агенты (грибы, вирусы, бактерии), что приводит к стимуляции антигенпрезентирующих клеток, Т- и В-клеток и запуску Th₂-типа

Таблица 2. Механизмы влияния некоторых факторов окружающей среды на эпидермальный барьер [11]

Table 2. Mechanisms of influence of some environmental factors on the skin epithelial barrier [11]

Факторы окружающей среды	Механизмы
Протеазы аллергенов	Вызывает не-IgE-опосредованные реакции через рецепторы, активируемые протеиназами Разрушают барьерные белки Увеличивает проницаемость эпителия
Моющие средства	Нарушают липидно-липидные и липидно-белковые взаимодействия в роговом слое Нарушают плотные контакты TJ (tight junction) путём расщепления окклюдина и замыкающего контакта ZO-1 (zonula occludens) Увеличивают межклеточную проницаемость Индукцируют Th ₂ -иммунный ответ за счёт увеличения IL-33 и TSLP (thymic stromal lymphopoietin)
Дизельные частицы PM 2,5 µm, PM 10 µm	Повреждают белки TJ (окклюдин, клаудин-1 и ZO-1) Подавляют экспрессию клаудина-1 в клетках дыхательных путей человека PM 2,5 µm подавляет уровни E-кадгерина (в мышинной модели) PM 10 µm и другие частицы вызывают снижение уровня окклюдина и его диссоциацию из ZO-1 Увеличивают количество реактивных оксигенных частиц в эпителиальных клетках Способствуют снижению цитокератина, филагрина и E-кадгерина
Наночастицы	Обладают сильным сродством к липидам и мембранам эпителия Нарушают целостность клеточных мембран Увеличивают межклеточную проницаемость Вызывают образование реактивных оксигенных частиц Вызывают гибель клеток (апоптоз, некроз)

иммунного ответа (см. табл. 2) [11, 13]. Кроме того, нарушение эпидермального барьера является важным фактором, способствующим в дальнейшем развитию атопического марша и аллергической мультиморбидности у больных АтД [11].

Хотя АтД считается многофакторным заболеванием с неясной этиологией, в качестве основных триггеров наибольший интерес вызывают инфекционные агенты (в частности, стафилококки) и аллергены [1, 11, 13].

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПРОЯВЛЕНИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Выделяют две группы основных генетических факторов риска развития АтД: семейную отягощённость атопическими заболеваниями и дефекты генов филаггрина [15].

Исследователи указывают на строгую корреляцию между наследственной отягощённостью аллергическими заболеваниями и развитием АтД в 75% случаев [15]. Если один или оба родителя страдают АтД, у ребёнка намного выше риск развития АтД, чем бронхиальной астмы и аллергического ринита. Следовательно, помимо склонности к атопии существуют генетические факторы, специфичные для АтД [15–17]. В недавно опубликованном исследовании S.T. Sigurdardottir и соавт. [18], включившим данные обследования 5572 детей (средний возраст 8,2 года; 51,8% мальчиков), было показано, что наличие аллергических заболеваний в семейном анамнезе оказывало влияние на развитие АтД (экземы) в меньшей степени, чем на развитие респираторных аллергических заболеваний, но сильно коррелировало с наличием множества аллергических заболеваний (мультиморбидностью) у таких пациентов.

Следующий важный генетический фактор, влияющий на развитие АтД, — это мутации гена филаггрина. Филаггрин образуется из белка профилаггрина, находящегося в зернистом слое эпидермиса, и объединяет структурные белки, необходимые для создания прочного барьерного матрикса и поддержания проницаемости эпидермального барьера. Было доказано, что мутация гена, приводящая к потере функции филаггрина (*FLG LoF*), приводит к снижению увлажнения кожи и делает её более восприимчивой к воздействию факторов окружающей среды, включая аллергены и патогены [19, 20].

Почти у всех носителей мутаций гена филаггрина АтД развивается в течение первых 2 лет жизни [21], в то время как дети с более поздним началом заболевания не имеют этих мутаций [22]. Вероятно, генетически детерминированный дефицит филаггрина у больных АтД, инфильтрация кожи Т-клетками (включая Th_1 , Th_2 , а также другие субпопуляции лимфоцитов — Th_{17} и Th_{22}) и сдвиг иммунного ответа в сторону Th_2 -типа воспаления приводят к нарушению целостности эпителиального барьера [12, 14, 20].

В свою очередь, нарушения иммунного ответа могут стать причиной вторичного дефицита филаггрина, который приводит к увеличению пенетрации аллергенов через кожу и развитию сенсибилизации, что объясняет повышенный риск возникновения бронхиальной астмы, аллергического ринита и пищевой аллергии у пациентов с АтД [23]. В большинстве исследований показана связь мутаций гена филаггрина с тяжёлой формой АтД [20–24]. Кроме того, такие пациенты с сопутствующей бронхиальной астмой чаще нуждаются в госпитализации и требуют высоких финансовых затрат на лекарственную терапию [25], однако в другой работе не обнаружена ассоциация тяжёлой формы АтД с мутацией гена филаггрина [26].

Хорошо известно, что пациенты с мутациями гена филаггрина особенно подвержены влиянию многих внешних факторов, оказывающих прямое повреждающее действие на роговой слой кожи, ускоряющих распад филаггрина или ингибирующих его активность. Так, жёсткость воды наиболее пагубно влияет на эпидермальный барьер за счёт высокого содержания карбоната кальция и повышения pH кожи, что способствует разрушению корнеодесмосом и активации сериновых протеаз аллергенов [14, 27]. Кроме того, содержащийся в моющих средствах лаурилсульфат натрия увеличивает активность протеаз, особенно у больных с мутациями гена филаггрина [28]. Другие факторы окружающей среды (изменение климата, ультрафиолетовые лучи, поллютанты, табачный дым, микробиом кожи и т.п.) также снижают экспрессию филаггрина, напрямую повреждают роговой слой кожи и тем самым могут способствовать развитию обострений АтД [1, 11, 12].

В последнее время модуляцию экспрессии филаггрина связывают с особенностями микробиома кожи [8, 9, 11–13]. Известно, что сразу после рождения микробиом эпидермиса кожи ребёнка меняется за счёт её быстрой колонизации, в частности стафилококками. При АтД у 90% пациентов кожа обсеменена *Staphylococcus aureus*, который выделяет факторы вирулентности и суперантигены, индуцирующие через Th_2 -клетки развитие зуда кожи, активацию Treg-клеток, продукцию и *de novo* синтез воспалительных цитокинов (TSLP, IL-25, IL-33), повреждение корнеодесмосом и т.п. [1, 29–32]. Кроме того, экспрессия цитокинов Th_2 -лимфоцитов активируется под действием протеаз *S. aureus*, а его токсин усиливает аллергическую реакцию путём активации тучных клеток [30, 31]. Помимо негативного воздействия на кожный барьер, Th_2 -воспаление ингибирует синтез антимикробных пептидов β -дефензина-2 и β -дефензина-3, что способствует увеличению колонизации кожи *S. aureus*. В свою очередь, *S. aureus* экспрессирует несколько молекул (в частности δ - и α -токсины), которые напрямую стимулируют тучные клетки и вызывают повышение уровня IgE. При этом у носителей мутаций гена филаггрина отмечается в 7 раз более высокий риск развития стафилококковой инфекции кожи [32].

В совокупности иммунные изменения могут вызвать приобретённый дефицит филаггрина, и наоборот, нулевые мутации гена филаггрина могут стимулировать иммунные нарушения [1, 8, 11–13]. Об этом свидетельствуют данные о повышении в коже больных АтД экспрессии Th₂-цитокинов (особенно IL-4 и IL-13), которые подавляют эпидермальные барьерные гены и экспрессию филаггрина в кератиноцитах [33, 34]. В то же время распад филаггрина до аминокислот может усиливаться в результате снижения гидратации рогового слоя кожи или длительного применения топических глюкокортикоидов [31–33].

В последнее время описан широкий спектр вариаций гена филаггрина, в том числе его уникальные варианты были обнаружены в разных этнических группах [23]. Однако лишь у 10–50% больных АтД подтверждаются мутации гена филаггрина [11, 20]. Кроме того, большинство детей с АтД имеют благоприятный прогноз течения заболевания и даже «перерастают» свою болезнь [34–37]. В связи с этим следует предположить, что помимо мутаций гена филаггрина в патогенезе АтД задействованы другие генетические факторы (нарушение иммунного ответа, изменённое количество копий гена филаггрина, его эпигенетическая модификация и др.). Кроме того, дефекты эпидермального барьера при АтД включают не только аномалии эпидермальной дифференцировки (филаггрин, лорикрин и др.), но и плотных соединений (клаудины), производных липидов (церамиды, холестерин, свободные жирные кислоты) и т.п.

На сегодняшний день исследователи указывают на различные варианты 81 гена, из которых предположительно 46 (по другим данным, до 70) могут быть связаны с АтД [19, 34–38]. Эти результаты получены с использованием в том числе современных технологий, включая полногеномное секвенирование.

Согласно последним исследованиям, пять основных групп генов вносят определённый вклад в патогенез АтД: одни кодируют эпидермальные структурные белки, барьерные ферменты и их ингибиторы, другие отвечают за регуляцию врождённого и адаптивного иммунного ответа (табл. 3) [19, 35, 37].

Известны также как минимум три синдрома, которые сопровождаются клиническими проявлениями АтД у детей и патогенез которых связан с другими (кроме филаггрина) мутациями генов эпидермального барьера: синдром Нетертона (вызванный мутацией в гене *SPINK5*), синдром гипериммуноглобулинемии Е (гипер-IgE) и недавно описанный так называемый синдром тяжёлого дерматита, аллергии и метаболического истощения (*severe dermatitis, allergies, and metabolic wasting, SAM syndrome*).

Для аутосомно-рецессивного заболевания — синдрома Нетертона — характерны тяжёлое течение АтД и высокий уровень общего IgE, врождённая ихтиозиформная эритродермия, IgE-опосредованная пищевая аллергия. Мутации в гене ингибитора протеазы серина (*SPINK5*), расположенного на хромосоме *5q31-32*, приводят к увеличению активности эпидермальных протеаз, что вызывает шелушение кожи ребёнка уже с первых дней жизни.

Таблица 3. Группы генов, ассоциированных с патогенезом atopического дерматита [37]

Table 3. Groups of genes associated with pathogenesis of atopical dermatitis [37]

Основные группы генов с известным вкладом в патогенез atopического дерматита	Примеры генов, вовлечённых в патогенез atopического дерматита
Гены эпидермального барьера	Филаггрин, филаггрин 2, горнерин Корнеодесмосомные гены (десмоглеин, десмоколлин) и гены плотного соединения (клаудины, окклюдины) Гены эпидермальных протеаз (калликреины, катепсины, каспаза-14) и их ингибиторы (<i>SPINK5</i> , цистатин А) <i>OVOL1</i> (овоподобный репрессор транскрипции) — фактор транскрипции, регулирующий экспрессию филаггрина
Гены, влияющие на механизмы врождённого иммунитета	<i>TLR1, TLR2, TLR4, TLR6, TLR9, TLR10, CD14, NOD1</i> и дефензины (<i>DEFB1</i>)
Гены, влияющие на механизмы адаптивного иммунитета	Гены субъединиц рецептора IgE (<i>FCεR1α</i>) Гены Th ₂ -ответа: <i>IL-4, IL-5, IL-13, IL2RA, IL-13RA, IL-5RA, TSLPR, IL-4R, IL-18, IL-31</i> Другие гены Th-лимфоцитов (<i>IL17A, TNFα, IL-22</i>) Гены Treg-лимфоцитов: <i>STAT-6, FOXP3, LRRC32</i>
Гены, кодирующие алармины, продуцируемые кератиноцитами	<i>IL-25, TSLP, IL-33</i>
Гены, регулирующие метилирование ДНК	<i>KIF3A</i>
Гены, регулирующие пути метаболизма витамина D	<i>CYP27A1, CYP2R1, VDR</i>

Характерны мигрирующие, серпигиозные, эритематозные чешуйчатые высыпания с зудом кожи, которые уменьшаются с возрастом; аномалия волос, так называемая «бамбуковая» дистрофия волос (*trichorrhexis invaginata*) — высокоспецифичный, но не обязательный признак, выявляемый при световой микроскопии: редкие, хрупкие обломанные в дистальной части стержня волосы; психомоторное отставание, аминоацидурия, гипоальбуминемия, иммунные нарушения и энтеропатия [6]. Вследствие дефектов эпидермального барьера характерны рецидивирующие бактериальные инфекции кожи, отмечаются также другие проявления аллергии: крапивница, ангионевротический отёк, повышенный уровень общего IgE. Диагноз подтверждают идентификацией мутации *SPINK5* путём секвенирования ДНК или по клиническим признакам.

Синдром гипер-IgE — первичный иммунодефицит, который характеризуется клинической триадой: АтД и рецидивирующими кожными стафилококковыми и лёгочными инфекциями, а также повышенным уровнем сывороточного общего IgE в раннем детстве (в дальнейшем он может снижаться). Различают два типа заболевания: аутосомно-доминантный синдром гипер-IgE (AD-HIES, или синдром Джоба), при котором больные имеют нарушения со стороны соединительной ткани, иммунной, скелетной и сосудистой систем; и три подтипа аутосомно-рецессивного синдрома (AR-HIES), которые характеризуются высоким уровнем общего IgE, рецидивирующими инфекциями лёгких и кожи, включая вирусные (контагиозный моллюск, герпетическая экзема, папилломатоз), поражением центральной нервной системы, пищевой аллергией, но без изменений опорно-двигательного аппарата, без бронхоэктазов и пневматоцеле. В дальнейшем они подразделяются на мутации генов *TYK2* и *DOCK8* (этиология третьего подтипа неясна).

Синдром тяжёлого дерматита, аллергии и метаболического истощения (SAM syndrome) — аутосомно-рецессивный генодерматоз, вызываемый различными мутациями гена десмоглеина-1 (*DSG1*) или десмоплакина (*DSP*), которые кодируют десмосомный кадгерин десмоглеин-1 и десмосомный белок десмоплакин [38]. Отсутствие экспрессии *DSG1* приводит к нарушению образования десмосом и, следовательно, нарушению функции эпидермального барьера; активации Th₂-иммунного ответа и выработке цитокинов, связанных с аллергией. Для заболевания характерны эритродермия в раннем возрасте, задержка физического развития, тяжёлая ладонно-подошвенная кератодермия, кератит, тяжёлые стафилококковые инфекции, гипогаммаглобулинемия с переменными показателями эозинофилов и уровня IgE (в сторону повышения), а также антител изотипа IgE к пищевым и ингаляционным аллергенам. Фокальная или диффузная кератодермия ладонно-подошвенной области может присутствовать даже у здоровых родственников с моноаллельной мутацией в гене *DSG1*.

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РАЗВИТИЕ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Несмотря на то, что лишь 40% больных имеют мутации гена филлагрина, именно у них отмечен особый фенотип, который связан с риском развития в будущем сопутствующих atopических заболеваний. Кроме того, АтД у таких пациентов начинается в более раннем возрасте, что предполагает тесную связь между взаимодействием генов и окружающей средой [35]. Данную концепцию подтверждает исследование S.P. Smieszek и соавт. [35], включающее 386 образцов полногеномного секвенирования, в котором обнаружена сильная корреляция между возрастом начала АтД и наличием всех обнаруженных вариантов мутаций гена *FLG LOF* у детей до 2 лет.

Анализ 147 различных биомаркеров сыворотки крови позволил J.L. Thijs и соавт. [39] выявить как минимум три различных подтипа АтД. Следовательно, не только иммунные нарушения являются основной причиной заболевания, но и пациенты с АтД имеют разные реакции на внешние факторы (экзогенные стимулы). Среди них больные с мутациями *FLG LOF* могут представлять особую когорту, в которой экспосомный подход позволит более эффективно контролировать течение АтД на ранних этапах и предотвратит развитие коморбидных заболеваний в будущем (атопический марш) [40].

Как известно, влияние внешних факторов на гены, не вызывающее изменение непосредственно самого генетического кода (т.е. ДНК-последовательности), изучает наука эпигенетика. В основном эпигенетические изменения могут регулировать экспрессию генов за счёт модификации гистоновых белков и их влияния на хроматин; метилирования цитозина и изменения транскрипции гена; образования некодирующих РНК, включая микро-РНК (*miRNA*), малых интерферирующих РНК (*siRNA*), длинных некодирующих РНК (*ln-RNA*) и PVI-взаимодействующих РНК (*piRNA*) [36, 37, 41].

Эпигеном больных АтД отличается от здоровых людей факторами, регулирующими гены, кодирующие структурные белки эпидермиса, и/или регулирующими иммунный ответ и воспалительные процессы (IL-4, IL-13, толл-подобные рецепторы и т.п.) [37]. Решающими регуляторами в развитии АтД считают метилирование ДНК и микро-РНК [36, 37, 40–43]. Установлено, что эти изменения могут иметь место в процессе эмбриогенеза, пре- и постнатальном периодах развития ребёнка и сохраняться постоянно или быть обратимыми.

На сегодняшний день описано много различных неспецифических, специфических и внутренних факторов, составляющих «экспосом» для АтД [42]. Идентифицировано большое количество механизмов, с помощью которых эпигенетические изменения могут регулировать

экспрессию генов. Их роль тщательно описана в недавних обзорах [36, 37, 40, 41, 43]. Однако следует признать, что причинную связь между действием определённых экспосомных факторов с риском развития АТД доказать не удалось [7]. Тем не менее более глубокое понимание роли факторов окружающей среды, вносящих вклад в патогенез АТД, позволит целенаправленно влиять на раннюю регуляцию иммунного ответа, аллергическую сенсibilизацию, нарушение микробиомы кожи и развитие в дальнейшем сопутствующих атопических заболеваний. Кроме того, изучение экспосомы позволит дополнить текущие знания об эндотипах АТД и улучшит персонализированный подход к лечению данного заболевания [37].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Какие именно факторы окружающей среды и генетические изменения участвуют в детерминации и проявлениях АТД, точно не ясно. Исследования подтверждают, что речь идёт о многих причинах, которые могут влиять на этиологию АТД и определяются не до конца известными экзогенными, клеточными и генетическими факторами. Хотя мутации гена филаггрина считаются сильным генетическим фактором риска, развитие АТД связано со многими причинами и сложными иммунными реакциями, которые различаются в зависимости от сроков начала заболевания, степени тяжести течения, экспозиции триггеров (инфекции, аллергены, стрессы, ирританты), ответа на терапию и т.п. Степень важности

каждого из факторов, триггера или причины отличаются у каждого пациента и зависят от возрастных групп. Их следует тщательно идентифицировать в каждом конкретном случае для достижения оптимального эффекта в лечении.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при проведении поисково-аналитической работы и написании статьи.

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад автора. Автор подтверждает соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (автор внёс существенный вклад в разработку концепции, проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочёл и одобрил финальную версию перед публикацией).

ADDITIONAL INFORMATION

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

Competing interests. The author declare that she has no competing interests.

Author's contribution. The author 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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bieber T. Atopic dermatitis // *N Engl J Med*. 2008. Vol. 358, N 14. P. 1483–1494. doi: 10.1056/NEJMra074081
2. Abuabara K., You Y., Margolis D.J., et al. Genetic ancestry does not explain increased atopic dermatitis susceptibility or worse disease control among African American subjects in 2 large US cohorts // *J Allergy Clin Immunol*. 2020. Vol. 145, N 1. P. 192–198. doi: 10.1016/j.jaci.2019.06.044
3. Flohr C., Mann J. New insights into the epidemiology of childhood atopic dermatitis // *Allergy*. 2014. Vol. 69, N 1. P. 3–16. doi: 10.1111/all.12270
4. Hugg T., Ruotsalainen R., Jaakkola M.S., et al. Comparison of allergic diseases, symptoms and respiratory infections between Finnish and Russian school children // *Eur J Epidemiol*. 2008. Vol. 23, N 2. P. 123–133. doi: 10.1007/s10654-007-9217-z
5. Miller G., Jones D. The nature of nurture: refining the definition of the exposome // *Toxicol Sci*. 2014. Vol. 137, N 1. P. 1–2. doi: 10.1093/toxsci/kft251
6. Odhiambo J.A., Williams H.C., Clayton T.O., et al.; ISAAC Phase Three Study Group. Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC Phase Three // *J Allergy Clin Immunol*. 2009. Vol. 124, N 6. P. 1251–1258. doi: 10.1016/j.jaci.2009.10.009
7. Wegienka G., Zoratti E., Cole J. The role of the early-life environment in the development of allergic disease // *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015. Vol. 35, N 1. P. 1–17. doi: 10.1016/j.jiac.2014.09.002
8. Edslev S., Agner T., Andersen P. Skin microbiome in atopic dermatitis // *Acta Derm Venereol*. 2020. Vol. 100, N 12. P. adv00164. doi: 10.2340/00015555-3514
9. Kong H., Oh J., Deming C., et al. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis // *Genome Res*. 2012. Vol. 22, N 5. P. 850–859. doi: 10.1101/gr.131029.111
10. Silverberg N.B. A practical overview of pediatric atopic dermatitis, part 2: triggers and grading // *Cutis*. 2016. Vol. 97, N 5. P. 326–329.
11. Celebi Sözen Z., Cevhertas L., Nadeau K., et al. Environmental factors in epithelial barrier dysfunction // *J Allergy Clin Immunol*. 2020. Vol. 145, N 6. P. 1517–1528. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.024
12. 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
13. Sroka-Tomaszewska J., Trzeciak M. Molecular mechanisms of atopic dermatitis pathogenesis // *Int J Mol Sci*. 2021. Vol. 22, N 8. P. 4130. doi: 10.3390/ijms22084130

14. Katayama I., Aihara M., Ohya Y., et al; Japanese Society of Allergology. Japanese guidelines for atopic dermatitis 2017 // *Allergol Int.* 2017. Vol. 66, N 2. P. 230–247. doi: 10.1016/j.alit.2016.12.003
15. Elmose C., Thomsen S.F. Twin studies of atopic dermatitis: interpretations and applications in the filaggrin era // *J Allergy (Cairo)*. 2015. Vol. 2015. P. 902359. doi: 10.1155/2015/902359
16. Barnes K.C. An update on the genetics of atopic dermatitis: scratching the surface in 2009 // *J Allergy Clin Immunol.* 2010. Vol. 125, N 1. P. 16–29. doi: 10.1016/j.jaci.2009.11.008
17. Ring J., Alomar A., Bieber T., et al.; European Dermatology Forum (EDF); European Academy of Dermatology and Venereology (EADV); European Federation of Allergy (EFA); European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD); European Society of Pediatric Dermatology (ESPD); Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN). Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part I // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012. Vol. 26, N 8. P. 1045–1060. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04635
18. Sigurdardottir S.T., Jonasson K., Clausen M., et al. Prevalence and early-life risk factors of school-age allergic multimorbidity: the EuroPrevall-iFAAM birth cohort // *Allergy*. 2021. Vol. 76, N 9. P. 2855–2865. doi: 10.1111/all.14857
19. Sandilands A., Sutherland C., Irvine A.D., McLean W.H. Filaggrin in the frontline: role in skin barrier function and disease // *J Cell Sci.* 2009. Vol. 122, Pt. 9. P. 1285–1294. doi: 10.1242/jcs.033969
20. Drislane C., Irvine A.D. The role of filaggrin in atopic dermatitis and allergic disease // *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020. Vol. 124, N 1. P. 36–43. doi: 10.1016/j.anai.2019.10.008
21. Bisgaard H., Simpson A., Palmer C.N., et al. Gene-environment interaction in the onset of eczema in infancy: filaggrin loss-of-function mutations enhanced by neonatal cat exposure // *PLoS Med.* 2008. Vol. 5, N 6. P. e131. doi: 10.1371/journal.pmed.0050131
22. Rupnik H., Rijavec M., Korosec P. Filaggrin loss-of-function mutations are not associated with atopic dermatitis that develops in late childhood or adulthood // *Br J Dermatol.* 2015. Vol. 172, N 2. P. 455–461. doi: 10.1111/bjd.13477
23. Rodríguez E., Baurecht H., Herberich E., et al. Meta-analysis of filaggrin polymorphisms in eczema and asthma: robust risk factors in atopic disease // *J Allergy Clin Immunol.* 2009. Vol. 123, N 6. P. 1361–1370. doi: 10.1016/j.jaci.2009.03.036
24. Morar N., Cookson W.O., Harper J.L., Moffatt M.F. Filaggrin mutations in children with severe atopic dermatitis // *J Invest Dermatol.* 2007. Vol. 127, N 7. P. 1667–1672. doi: 10.1038/sj.jid.5700739
25. Soares P., Fidler K., Felton J., et al. Individuals with filaggrin-related eczema and asthma have increased long-term medication and hospital admission costs // *Br J Dermatol.* 2018. Vol. 179, N 3. P. 717–723. doi: 10.1111/bjd.16720
26. Ballardini N., Kull I., Söderhäll C., et al. Eczema severity in preadolescent children and its relation to sex, filaggrin mutations, asthma, rhinitis, aggravating factors and topical treatment: a report from the BAMSE birth cohort // *Br J Dermatol.* 2013. Vol. 168, N 3. P. 588–594. doi: 10.1111/bjd.12196
27. Engebretsen K., Kezic S., Jakasa I., et al. Effect of atopic skin stressors on natural moisturizing factors and cytokines in healthy adult epidermis // *Br J Dermatol.* 2018. Vol. 179, N 3. P. 679–688. doi: 10.1111/bjd.16487
28. Danby S., Brown K., Wigley A., et al. The effect of water hardness on surfactant deposition after washing and subsequent skin irritation in atopic dermatitis patients and healthy control subjects // *J Invest Dermatol.* 2018. Vol. 138, N 1. P. 68–77. doi: 10.1016/j.jid.2017.08.037
29. Clausen M., Edslev S., Andersen P., et al. Staphylococcus aureus colonization in atopic eczema and its association with filaggrin gene mutations // *Br J Dermatol.* 2017. Vol. 177, N 5. P. 1394–1400. doi: 10.1111/bjd.15470
30. Nakatsuji T., Chen T.H., Two A.M., et al. Staphylococcus aureus exploits epidermal barrier defects in atopic dermatitis to trigger cytokine expression // *J Invest Dermatol.* 2016. Vol. 136, N 11. P. 2192–2200. doi: 10.1111/bjd.15470
31. Nakamura Y., Oscherwitz J., Cease K.B., et al. Staphylococcus delta-toxin induces allergic skin disease by activating mast cells // *Nature*. 2013. Vol. 503, N 7476. P. 397–401. doi: 10.1038/nature12655
32. Miajlovic H., Fallon P.G., Irvine A.D., Foster T.J. Effect of filaggrin breakdown products on growth of and protein expression by Staphylococcus aureus // *J Allergy Clin Immunol.* 2010. Vol. 126, N 6. P. 1184–1190. doi: 10.1016/j.jaci.2010.09.015
33. Khayyira A., Rosdina A., Irianti M., Malik A. Simultaneous profiling and cultivation of the skin microbiome of healthy young adult skin for the development of therapeutic agents // *Heliyon*. 2020. Vol. 6, N 4. P. e03700. doi: 10.1016/j.jaci.2010.09.015
34. Illi S., von Mutius E., Lau S., et al.; Multicenter Allergy Study Group. 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
35. Smieszek S.P., Welsh S., Xiao C., et al. Correlation of age-of-onset of Atopic Dermatitis with Filaggrin loss-of-function variant status // *Sci Rep.* 2020. Vol. 10, N 1. P. 2721. doi: 10.1038/s41598-020-59627-7
36. Bin L., Leung D. Genetic and epigenetic studies of atopic dermatitis // *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2016. Vol. 12. P. 52. doi: 10.1186/s13223-016-0158-5
37. Nedoszytko B., Reszka E., Gutowska-Owsiak D., et al. Genetic and epigenetic aspects of atopic dermatitis // *Int J Mol Sci.* 2020. Vol. 21, N 18. P. 6484. doi: 10.3390/ijms21186484
38. Samuelov L., Sarig O., Harmon R.M., et al. Desmoglein 1 deficiency results in severe dermatitis, multiple allergies and metabolic wasting // *Nat Genet.* 2013. Vol. 45, N 10. P. 1244–1248. doi: 10.1038/ng.2739
39. Thijs J.L., Strickland I., Bruijnzeel-Koomen C., et al. Serum biomarker profiles suggest that atopic dermatitis is a systemic disease // *J Allergy Clin Immunol.* 2018. Vol. 141, N 4. P. 1523–1526. doi: 10.1016/j.jaci.2017.12.991
40. Stefanovic N., Flohr C., Irvine A.D. The exposome in atopic dermatitis // *Allergy*. 2020. Vol. 75, N 1. P. 63–74. doi: 10.1111/all.13946
41. Yu X., Wang M., Li L., et al. MicroRNAs in atopic dermatitis: a systematic review // *J Cell Mol Med.* 2020. Vol. 24, N 11. P. 5966–5972. doi: 10.1111/jcm
42. Genuneit J., Seibold A.M., Apfelbacher C.J., et al. Overview of systematic reviews in allergy epidemiology // *Allergy*. 2017. Vol. 72, N 6. P. 849–856. doi: 10.1111/all.13123
43. Schmidt A.D., de Strong C. Current understanding of epigenetics in atopic dermatitis // *Exp Dermatol.* 2021. Vol. 30, N 8. P. 1150–1155. doi: 10.1111/exd.14392

REFERENCES

1. Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2008;358(14):1483–1494. doi: 10.1056/NEJMra074081
2. Abuabara K, You Y, Margolis DJ, et al. Genetic ancestry does not explain increased atopic dermatitis susceptibility or worse disease control among African American subjects in 2 large US cohorts. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(1):192–198. doi: 10.1016/j.jaci.2019.06.044
3. Flohr C, Mann J. New insights into the epidemiology of childhood atopic dermatitis. *Allergy.* 2014;69(1):3–16. doi: 10.1111/all.12270
4. Hugg T, Ruotsalainen R, Jaakkola MS, et al. Comparison of allergic diseases, symptoms and respiratory infections between Finnish and Russian school children. *Eur J Epidemiol.* 2008;23(2):123–133. doi: 10.1007/s10654-007-9217-z
5. Miller G, Jones D. The nature of nurture: refining the definition of the exposome. *Toxicol Sci.* 2014;137(1):1–2. doi: 10.1093/toxsci/kft251
6. Odhiambo JA, Williams HC, Clayton TO, et al.; ISAAC Phase Three Study Group. Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC Phase Three. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(6):1251–1258. doi: 10.1016/j.jaci.2009.10.009
7. Wegienka G, Zoratti E, Cole J. The role of the early-life environment in the development of allergic disease. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015;35(1):1–17. doi: 10.1016/j.iac.2014.09.002
8. Edslev S, Agner T, Andersen P. Skin microbiome in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol.* 2020;100(12):adv00164. doi: 10.2340/00015555-3514
9. Kong H, Oh J, Deming C, et al. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res.* 2012;22(5):850–859. doi: 10.1101/gr.131029.111
10. Silverberg NB. A practical overview of pediatric atopic dermatitis, part 2: triggers and grading. *Cutis.* 2016;97(5):326–329.
11. Celebi Sözen Z, Cevhertas L, Nadeau K, et al. Environmental factors in epithelial barrier dysfunction. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(6):1517–1528. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.024
12. 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
13. Sroka-Tomaszewska J, Trzeciak M. Molecular mechanisms of atopic dermatitis pathogenesis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(8):4130. doi: 10.3390/ijms22084130
14. Katayama I, Aihara M, Ohya Y, et al.; Japanese Society of Allergology. Japanese guidelines for atopic dermatitis 2017. *Allergol Int.* 2017;66(2):230–247. doi: 10.1016/j.alit.2016.12.003
15. Elmore C, Thomsen SF. Twin studies of atopic dermatitis: interpretations and applications in the filaggrin era. *J Allergy (Cairo).* 2015;2015:902359. doi: 10.1155/2015/902359
16. Barnes KC. An update on the genetics of atopic dermatitis: scratching the surface in 2009. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(1):16–29. doi: 10.1016/j.jaci.2009.11.008
17. Ring J, Alomar A, Bieber T, et al.; European Dermatology Forum (EDF); European Academy of Dermatology and Venereology (EADV); European Federation of Allergy (EFA); European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD); European Society of Pediatric Dermatology (ESPD); Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN). Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26(8):1045–1060. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04635
18. Sigurdardottir ST, Jonasson K, Clausen M, et al. Prevalence and early-life risk factors of school-age allergic multimorbidity: The EuroPrevall-iFAAM birth cohort. *Allergy.* 2021;76(9):2855–2865. doi: 10.1111/all.14857
19. Sandilands A, Sutherland C, Irvine AD, McLean WH. Filaggrin in the frontline: role in skin barrier function and disease. *J Cell Sci.* 2009;122(Pt 9):1285–1294. doi: 10.1242/jcs.033969
20. Drislane C, Irvine AD. The role of filaggrin in atopic dermatitis and allergic disease. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020;124(1):36–43. doi: 10.1016/j.anaai.2019.10.008
21. Bisgaard H, Simpson A, Palmer CN, et al. Gene-environment interaction in the onset of eczema in infancy: filaggrin loss-of-function mutations enhanced by neonatal cat exposure. *PLoS Med.* 2008;5(6):e131. doi: 10.1371/journal.pmed.0050131
22. Rupnik H, Rijavec M, Korosec P. Filaggrin loss-of-function mutations are not associated with atopic dermatitis that develops in late childhood or adulthood. *Br J Dermatol.* 2015;172(2):455–461. doi: 10.1111/bjd.13477
23. Rodríguez E, Baurecht H, Herberich E, et al. Meta-analysis of filaggrin polymorphisms in eczema and asthma: robust risk factors in atopic disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(6):1361–1370. doi: 10.1016/j.jaci.2009.03.036
24. Morar N, Cookson WO, Harper JI, Moffatt MF. Filaggrin mutations in children with severe atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2007;127(7):1667–1672. doi: 10.1038/sj.jid.5700739
25. Soares P, Fidler K, Felton J, et al. Individuals with filaggrin-related eczema and asthma have increased long-term medication and hospital admission costs. *Br J Dermatol.* 2018;179(3):717–723. doi: 10.1111/bjd.16720
26. Ballardini N, Kull I, Söderhäll C, et al. Eczema severity in preadolescent children and its relation to sex, filaggrin mutations, asthma, rhinitis, aggravating factors and topical treatment: a report from the BAMSE birth cohort. *Br J Dermatol.* 2013;168(3):588–594. doi: 10.1111/bjd.12196
27. Engebretsen K, Kezic S, Jakasa I, et al. Effect of atopic skin stressors on natural moisturizing factors and cytokines in healthy adult epidermis. *Br J Dermatol.* 2018;179(3):679–688. doi: 10.1111/bjd.16487
28. Danby S, Brown K, Wigley A, et al. The effect of water hardness on surfactant deposition after washing and subsequent skin irritation in atopic dermatitis patients and healthy control subjects. *J Invest Dermatol.* 2018;138(1):68–77. doi: 10.1016/j.jid.2017.08.037
29. Clausen M, Edslev S, Andersen P, et al. Staphylococcus aureus colonization in atopic eczema and its association with filaggrin gene mutations. *Br J Dermatol.* 2017;177(5):1394–1400. doi: 10.1111/bjd.15470
30. Nakatsuji T, Chen TH, Two AM, et al. Staphylococcus aureus exploits epidermal barrier defects in atopic dermatitis to trigger cytokine expression. *J Invest Dermatol.* 2016;136(11):2192–2200. doi: 10.1111/bjd.15470
31. Nakamura Y, Oscherwitz J, Cease KB, et al. Staphylococcus delta-toxin induces allergic skin disease by activating mast cells. *Nature.* 2013;503(7476):397–401. doi: 10.1038/nature12655
32. Mijalovic H, Fallon PG, Irvine AD, Foster TJ. Effect of filaggrin breakdown products on growth of and protein expression by Staphylococcus aureus. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(6):1184–1190. doi: 10.1016/j.jaci.2010.09.015

- 33.** Khayyira A, Rosdina A, Irianti M, Malik A. Simultaneous profiling and cultivation of the skin microbiome of healthy young adult skin for the development of therapeutic agents. *Heliyon*. 2020;6(4):e03700. doi: 10.1016/j.heliyon.2020.09.015
- 34.** Illi S, von Mutius E, Lau S, et al.; Multicenter Allergy Study Group. 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
- 35.** Smieszek SP, Welsh S, Xiao C, et al. Correlation of age-of-onset of Atopic Dermatitis with Filaggrin loss-of-function variant status. *Sci Rep*. 2020;10(1):2721. doi: 10.1038/s41598-020-59627-7
- 36.** Bin L, Leung D. Genetic and epigenetic studies of atopic dermatitis. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2016;12:52. doi: 10.1186/s13223-016-0158-5
- 37.** Nedoszytko B, Reszka E, Gutowska-Owsiak D, et al. Genetic and epigenetic aspects of atopic dermatitis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(18):6484. doi: 10.3390/ijms21186484
- 38.** Samuelov L, Sarig O, Harmon RM, et al. Desmoglein 1 deficiency results in severe dermatitis, multiple allergies and metabolic wasting. *Nat Genet*. 2013;45(10):1244–1248. doi: 10.1038/ng.2739
- 39.** Thijs JL, Strickland I, Brujnzeel-Koomen C, et al. Serum biomarker profiles suggest that atopic dermatitis is a systemic disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(4):1523–1526. doi: 10.1016/j.jaci.2017.12.991
- 40.** Stefanovic N, Flohr C, Irvine AD. The exposome in atopic dermatitis. *Allergy*. 2020;75(1):63–74. doi: 10.1111/all.13946
- 41.** Yu X, Wang M, Li L, et al. MicroRNAs in atopic dermatitis: A systematic review. *J Cell Mol Med*. 2020;24(11):5966–5972. doi: 10.1111/jcm
- 42.** Genuneit J, Seibold AM, Apfelbacher CJ, et al. Overview of systematic reviews in allergy epidemiology. *Allergy*. 2017;72(6):849–856. doi: 10.1111/all.13123
- 43.** Schmidt AD, de Strong C. Current understanding of epigenetics in atopic dermatitis. *Exp Dermatol*. 2021;30(8):1150–1155. doi: 10.1111/exd.14392

ОБ АВТОРЕ

Мачарадзе Дали Шотаевна, д.м.н.;

адрес: Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5999-7085>;

eLibrary SPIN: 2399-5783; e-mail: dalim_a@mail.ru

AUTHOR'S INFO

Dali Sh. Macharadze, MD, Dr. Sci (Med.);

address: 6, Miklukho-Maklaya street, Moscow, 117198, Russia;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5999-7085>;

eLibrary SPIN: 2399-5783; e-mail: dalim_a@mail.ru

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1538>

Практические вопросы применения эмолентов, содержащих модуляторы филаггрина, в ведении пациентов с атопическим дерматитом и ксерозом: резолюция Совета экспертов

Е.Р. Аравийская¹, А.Л. Бакулев², А.Г. Гаджигороева³, О.Г. Елисютина⁴, Р.М. Загртдинова⁵, Д.В. Заславский⁶, О.Р. Зиганшин⁷, А.В. Игнатовский⁸, М.М. Кохан⁹, Л.С. Круглова², О.И. Летяева⁷, А.Н. Львов^{2,10}, Е.В. Матушевская¹¹, Т.В. Медведева¹², Н.Б. Мигачева¹³, К.Н. Монахов¹, Н.Н. Мурашкин^{2,14,15}, О.Б. Немчанинова¹⁶, Н.М. Ненашева¹⁷, О.Ю. Олисова¹⁵, О.В. Правдина¹⁸, О.А. Притуло¹⁹, М.Н. Репецкая²⁰, Н.В. Романова²¹, А.В. Самцов²², О.А. Сидоренко²³, Е.С. Снарская¹⁵, Е.В. Соколовский¹, О.Б. Тамразова²⁴, Н.С. Татаурщикова²⁴, Е.С. Феденко⁴, Н.В. Федотова²⁵, Н.В. Шартанова⁴, Е.А. Шатохина^{2,10}, Л.А. Юсупова²⁶

- ¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация
- ² Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Российская Федерация
- ³ Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Российская Федерация
- ⁴ Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, Москва, Российская Федерация
- ⁵ Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск, Российская Федерация
- ⁶ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация
- ⁷ Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Российская Федерация
- ⁸ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация
- ⁹ Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии, Екатеринбург, Российская Федерация
- ¹⁰ Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация
- ¹¹ Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», Москва, Российская Федерация
- ¹² Научно-исследовательский институт медицинской микологии имени П.Н. Кашкина ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Российская Федерация
- ¹³ Самарский государственный медицинский университет, Самара, Российская Федерация
- ¹⁴ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация
- ¹⁵ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация
- ¹⁶ Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Российская Федерация
- ¹⁷ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Российская Федерация
- ¹⁸ Омский государственный медицинский университет, Омск, Российская Федерация
- ¹⁹ Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь, Российская Федерация
- ²⁰ Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Пермь, Российская Федерация
- ²¹ Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Российская Федерация
- ²² Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Российская Федерация
- ²³ Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Российская Федерация
- ²⁴ Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация
- ²⁵ Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского, Краснодар, Российская Федерация
- ²⁶ Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Казань, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

В 2021 году прошло два совещания Совета экспертов, в котором приняли участие ведущие специалисты в области дерматовенерологии, косметологии, аллергологии. Рабочими группами двух совещаний Совета экспертов после обсуждения был оценён вклад дефицита филагрина в патогенез атопического дерматита и других заболеваний/ состояний, сопровождающихся ксерозом, и сформированы рекомендации по применению эомолента, содержащего филагринол — стимулятор синтеза филагрина, одного из ключевых белков эпидермиса, с учётом роли последнего в развитии атопического дерматита и ксероза. Эксперты комплексно рассмотрели вопросы выбора средств базовой терапии атопического дерматита, ксероза различной этиологии, обсудили возможности вторичной профилактики атопического дерматита и выработали единые рекомендации о принципах ведения таких пациентов и месте эомолентов в клинической практике. Были высказаны предложения о дальнейших образовательных, информационных и организационных мероприятиях, направленных на расширение знаний пациентов и врачей по проблеме применения эомолентов при атопическом дерматите и ксерозе различной этиологии.

Впервые данный материал был опубликован в 2022 году в журнале «Кремлёвская медицина. Клинический вестник» (Круглова Л.С., Львов А.Н., Аравийская Е.Р., и др. Практические вопросы применения эомолентов, содержащих модуляторы синтеза филагрина, в ведении пациентов с атопическим дерматитом и ксерозом. Резолюция Совета экспертов. Кремлёвская медицина. Клинический вестник. 2022. № 1. С. 87–94. DOI: 10.26269/m4bj-f167). Повторная публикация с разрешения авторов и правообладателей.

Ключевые слова: атопический дерматит; ксероз; эомоленты; модулятор синтеза филагрина; дерматокосметическое средство с филагринолом.

Как цитировать

Аравийская Е.Р., Бакулев А.Л., Гаджигороева А.Г., Елисютина О.Г., Загртдинова Р.М., Заславский Д.В., Зиганшин О.Р., Игнатовский А.В., Кохан М.М., Круглова Л.С., Летяева О.И., Львов А.Н., Матушевская Е.В., Медведева Т.В., Мигачева Н.Б., Монахов К.Н., Мурашкин Н.Н., Немчинова О.Б., Ненашева Н.М., Олисова О.Ю., Правдина О.В., Притуло О.А., Репецкая М.Н., Романова Н.В., Самцов А.В., Сидоренко О.А., Снарская Е.С., Соколовский Е.В., Тамразова О.Б., Татаурщикова Н.С., Феденко Е.С., Федотова Н.В., Шартанова Н.В., Шатохина Е.А., Юсупова Л.А. Практические вопросы применения эомолентов, содержащих модуляторы филагрина, в ведении пациентов с атопическим дерматитом и ксерозом: резолюция Совета экспертов // *Российский аллергологический журнал*. 2022. Т. 19, № 2. С. 245–258. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1538>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1538>

Practical issues in the use of emollients containing filaggrin modulators in the management of patients with atopic dermatitis and xerosis: Resolution of the Expert board

Elena R. Araviyskaya¹, Andrey L. Bakulev², Aida G. Gadzhigoroeva³, Olga G. Elisyutina⁴, Rizida M. Zagrdinova⁵, Denis V. Zaslavsky⁶, Oleg R. Ziganshin⁷, Andrey V. Ignatovskiy⁸, Muza M. Kokhan⁹, Larisa S. Kruglova², Olga I. Letyaeva⁷, Andrey N. Lvov^{2,10}, Elena V. Matushevskaya¹¹, Tatiana V. Medvedeva¹², Natalia B. Migacheva¹³, Konstantin N. Monakhov¹, Nikolay N. Murashkin^{2,14,15}, Olga B. Nemchaninova¹⁶, Natalia M. Nenasheva¹⁷, Olga Yu. Olisova¹⁵, Olga V. Pravdina¹⁸, Olga A. Pritulo¹⁹, Marina N. Repetskaya²⁰, Nadezhda V. Romanova²¹, Alexey V. Samtsov²², Olga A. Sidorenko²³, Elena S. Snarskaya¹⁵, Evgeny V. Sokolovskiy¹, Olga B. Tamrazova²⁴, Natalia S. Tataurshchikova²⁴, Elena S. Fedenko⁴, Natalia V. Fedotova²⁵, Natalia V. Shartanova⁴, Eugenia A. Shatokhina^{2,10}, Luiza A. Yusupova²⁶

¹ Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

² Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

³ Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russian Federation

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

⁵ Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russian Federation

⁶ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

⁷ South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

⁸ Saint-Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation

⁹ Ural Research Institute of Dermatovenereology and Immunopathology, Ekaterinburg, Russian Federation

¹⁰ Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

¹¹ Academy of Postgraduate Education under the Federal state budgetary institution «Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of the Federal Medical Biological Agency», Moscow, Russian Federation

¹² Research Institute of Medical Mycology named after P.N. Kashkin of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation

¹³ Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

¹⁴ National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

¹⁵ First Sechenov Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

¹⁶ Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

¹⁷ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

¹⁸ Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

¹⁹ Medical Academy named after S.I. Georgievsky of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation

²⁰ Perm State Medical University, Perm, Russian Federation

²¹ Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

²² Military medical academy of S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russian Federation

²³ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

²⁴ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

²⁵ Scientific Research Institute — Ochapovsky Regional Clinic Hospital, Krasnodar, Russian Federation

²⁶ Kazan State Medical Academy under the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russian Federation

ABSTRACT

Leading experts in the field of dermatovenereology, cosmetology, and allergology took part in the meeting of the expert board. Following the discussion, the working groups of the Expert board assessed the role of filaggrin deficiency in the pathogenesis of atopic dermatitis and other diseases/conditions accompanied by xerosis. In addition, they formed recommendations for the use of emollient Admera, taking into account the role of filaggrin in the development of atopic dermatitis and xerosis. The experts comprehensively analyzed the best basic therapy for atopic dermatitis, xerosis of diverse etiologies secondary preventive options for atopic dermatitis and developed unified recommendations on the principles of managing such patients. In addition, they also established the place of emollients in clinical practice. Additional educational, informational, and organizational activities were proposed to help patients and doctors understand the problem of using emollients in atopic dermatitis and xerosis of diverse etiologies.

This article was first published in the Kremlin Medicine Journal (Kruglova LS, Lvov AN, Araviyskaya ER, et al. Practical issues on the application of emollients containing filaggrin modulators in the management of patients with atopic dermatitis and xerosis. Resolution of the Council of experts. *Kremlin Medicine Journal*. 2022;1:87–94. doi: 10.26269/m4bj-f167). This articles published with permission from authors and copyright holder.

Keywords: atopic dermatitis; xerosis; emollients; filaggrin synthesis modulator; dermatocosmetic product with filagrinol.

To cite this article

Araviyskaya ER, Bakulev AL, Gadzhigoroeva AG, Elisyutina OG, Zagrdinova RM, Zaslavsky DV, Ziganshin OR, Ignatovsky AV, Kokhan MM, Kruglova LS, Letyaeva OI, Lvov AN, Matushevskaya EV, Medvedeva TV, Migacheva NB, Monakhov KN, Murashkin NN, Nemchaninova OB, Nenasheva NM, Olisova OYu, Pravdina OV, Pritulo OA, Repetskaya MN, Romanova NV, Samtsov AV, Sidorenko OA, Snarskaya ES, Sokolovskiy EV, Tamrazova OB, Tataurshchikova NS, Fedenko ES, Fedotova NV, Shartanova NV, Shatokhina EA, Yusupova LA. Practical issues in the use of emollients containing filaggrin modulators in the management of patients with atopic dermatitis and xerosis: Resolution of the Expert board. *Russian Journal of Allergy*. 2022;19(2):245–258. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1538>

ВВЕДЕНИЕ

В 2021 году было проведено два Совета экспертов на тему «Практические вопросы применения эмолентов, содержащих модуляторы синтеза филаггина, в ведении пациентов с atopическим дерматитом и ксерозом». Совещания экспертов были приурочены к выходу на российский рынок нового дерматокосметического средства Адмера, предназначенного для применения у больных atopическим дерматитом (АтД), а также при заболеваниях, сопровождающихся ксерозом. Рабочими группами Совета экспертов после обсуждения оценён вклад дефицита филаггина в патогенез АтД и других заболеваний/ состояний, сопровождающихся ксерозом, и разработаны рекомендации по применению эмолента Адмера с учётом роли филаггина в развитии АтД и ксероза. Эксперты рассмотрели вопросы выбора средств базовой терапии при АтД, ксерозе различной этиологии; обсудили возможности вторичной профилактики АтД и выработали единые рекомендации по применению эмолентов в клинической практике. Были даны рекомендации о дальнейших образовательных, информационных и организационных мероприятиях, направленных на расширение знаний пациентов и врачей по проблеме применения эмолентов при АтД и ксерозе различной этиологии.

Впервые данный материал был опубликован в 2022 году в журнале «Кремлёвская медицина. Клинический вестник» [1].

ФИЛАГГРИН И ЕГО РОЛЬ В ПОДДЕРЖАНИИ БАРЬЕРНОЙ ФУНКЦИИ КОЖИ

Исследования последних десятилетий, посвящённые изучению патогенеза хронических дерматозов, показали важную роль нарушений кожного барьера. Барьерные свойства кожи обеспечиваются физико-химическими свойствами водно-липидной мантии, роговым слоем, высокоспециализированными липидами, плотными контактами (ТЖ) и сетью клеток Лангерганса (иммунологический барьер). Дисфункция кожного барьера может быть связана с разными причинами, в частности при ряде патологий напрямую коррелирует с дефицитом филаггина [2].

Филаггин (от англ. Filament AGGRegating protelN) — структурный белок кожи и важнейший компонент эпидермиса, который обеспечивает барьерную функцию. Первоначально данный белок синтезируется в виде профилаггина, высокофосфорилированного, богатого гистидином полипептида массой примерно 400–500 кДа. Профилаггин представляет собой основной компонент кератогиалиновых гранул, которые видны в световой микроскоп в зернистом слое эпидермиса [3].

Во время посттрансляционного процессинга профилаггин в результате протеолиза и дефосфорилирования расщепляется на отдельные полипептиды филаггина,

размер каждого из них составляет приблизительно 35 кДа. Филаггин быстро агрегирует с кератиновым цитоскелетом — кератиновыми филаментами (отсюда и название «белок, агрегирующий филаменты»). Мономерный филаггин также связывается с кератином 1-го и 10-го типа, образуя тесные связи. Таким образом, происходит «сжатие» клеток зернистого слоя эпидермиса в плоские безъядерные чешуйки рогового слоя, который предотвращает не только потерю воды, но и проникновение в кожу аллергенов и инфекционных агентов [4]. Интересно, что у млекопитающих на кератиновые волокна и связывающий их филаггин приходится 80–90% общей массы белка эпидермиса [5]. В последующем филаггин протеолизируется с образованием метаболитов, располагающихся в роговом слое (гистидин, глютамин, аргинин), и аминокислот (пирролидон-5-карбоновая кислота, трансурокаиновая кислота), которые являются компонентами натурального увлажняющего фактора (natural moisturizing factor, NMF), а также обеспечивают поддержание требуемого значения градиента pH [6].

Вследствие нарушения синтеза филаггина, его недостаточности, генетических мутаций возникает несостоятельность кожного барьера, что может приводить к развитию сухости кожи, а также отсутствию натуральной защитной гидролипидной плёнки, которая препятствует прямому контакту антигенов окружающей среды с роговым слоем и, соответственно, проникновению аллергенов в кожу. Таким образом, данные факторы играют важную роль в возникновении ксероза кожи, АтД, ихтиоза и других патологий [7].

ФУНКЦИИ ФИЛАГГИНА И ЕГО РОЛЬ В РАЗВИТИИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

Филаггин участвует в формировании полноценного рогового слоя, обеспечивает формирование связей между клетками эпидермального слоя, кроме того, вносит основной вклад (50%) в образование натурального увлажняющего фактора, стабилизируя водный баланс рогового слоя. Система натурального увлажняющего фактора состоит из различных гидрофильных субстанций, которые вырабатываются в роговом слое из липидов клеточных мембран. Основные составляющие натурального увлажняющего фактора: аминокислоты, в частности пирролидонкарбоновая кислота (pyrrolidone carboxylic acid, PCA), мочевины, молочная кислота, пироглутаминовая кислота, сахара, органические кислоты, пептиды, ионы (натрий, калий, хлориды, кальций, магний, фосфаты и др.), лимонная кислота и её производные [8]. Натуральный увлажняющий фактор формирует защитный барьер кожи, препятствует избыточной трансэпидермальной потере воды, колонизации патогенами, проникновению токсических веществ и аллергенов [9]. Трансурокаиновая

кислота под действием ультрафиолета трансформируется в дисуроканиновую кислоту, тем самым снижая чувствительность кожи к воздействиям ультрафиолетовых лучей, оказывает иммуномодулирующее свойство, играет важную роль в поддержании оптимального кислого pH в роговом слое. Филаггрин влияет на синтез керамидов, поддерживая правильное соотношение липидов (церамиды / холестерин / жирные кислоты) и отвечает за своевременную сборку липидных пластов. Кроме того, филаггрин регулирует активность некоторых генов, участвуя в обмене кальция, формируя собственную внутриклеточную защиту от ультрафиолетового облучения. Таким образом, филаггрин — незаменимый участник каждого из элементов эпидермального барьера.

В настоящее время известно, что одной из вероятных причин низкой концентрации профилаггрина в зернистом слое эпидермиса являются нулевые мутации филаггрина, которые производят преждевременные стоп-кодоны и приводят к образованию неактивной формы белка, что способствует образованию аномально тонкого слоя кератиноцитов, понижению содержания гигроскопических аминокислот натурального увлажняющего фактора, трансэпидермальной потере воды и чрезмерной десквамации [10]. В зависимости от генотипа, а именно от типа и количества мутантных аллелей, есть различия в клинических проявлениях и степени нарушения защитного слоя кожи [11].

Мутации в гене *FLG* вызывают полную потерю экспрессируемого белка по этому аллелю (*FLG LoF*) [12]. На сегодняшний день многочисленные исследования подтверждают широкий спектр мутаций *FLG LoF* в различных этнических группах: выделено более 40 различных популяционно-специфичных мутаций *FLG* [13]. У пациентов, гомозиготных по нулевым аллелям *FLG*, наблюдается выраженный дефицит белка филаггрина, что клинически проявляется вульгарным ихтиозом. У гетерозиготных людей наблюдаются различные степени снижения выработки филаггрина в коже, что клинически проявляется ксерозом, АтД, аллергическими и простыми дерматитами [14]. До 50% всех случаев среднетяжелого и тяжелого АтД в Северной Европе наблюдается у пациентов с нулевыми мутациями *FLG* и представляет собой наиболее значимые генетические факторы риска, выявленные для АтД (общее увеличение рисков в 3,12–4,78 раза) [15].

Особое значение для функционирования кожного барьера имеет не только наличие или отсутствие мутации в *FLG*, но и оценка внутривариационных вариаций числа копий (copy number variation, CNV) с аллелями, кодирующими 10, 11 или 12 мономеров филаггрина. Эти варианты аллели приводят к различным уровням белка филаггрина в эпидермисе. Низкий CNV независимо от классических мутаций с потерей функции в *FLG* является фактором риска АтД. Каждый дополнительный повтор *FLG* снижает риск развития АтД в 0,88 раза, что позволяет предположить, что даже небольшое увеличение экспрессии *FLG* может быть терапевтически значимым. Низкий CNV также может способствовать более

высокой абсорбции кожей химических агентов, что может стать причиной развития системных токсических реакций. Надо отметить, что комплекс эпидермальной дифференцировки помимо *FLG* включает ещё около 60 различных генов, кодирующих структурные белки эпидермиса. Наиболее значимыми из них являются *FLG2* (отвечает за структуру и функции рогового слоя), *GATA3* (фактор транскрипции для *FLG* и *FLG2*) и *SPRR3* [16, 17].

Известно, что у пациентов с мутациями в гене филаггрина отмечается повышенный риск развития АтД, ихтиоза, аллергического ринита, бронхиальной астмы, экземы, аллергического контактного дерматита и аллергии на арахис [10]. В коже пациентов с АтД происходит нарушение образования и транспортировки пластинчатых гранул, что приводит к значительному дефициту кислот, ферментов и липидов в составе рогового слоя эпидермиса и в результате к нарушению барьерной функции кожи [18]. Такой фенотип наиболее тесно связан с нулевыми мутациями гена филаггрина и характеризуется тяжёлым течением заболевания, торпидностью к терапии и стойкими клиническими проявлениями с соответствующими высокими показателями иммуноглобулина E (immunoglobulin, Ig) и аллергической сенсibilизацией [19]. Кроме того, у таких пациентов с атопией и мутациями в гене филаггрина индекс тяжести заболевания SCORAD (Severity scoring of atopic dermatitis) сильно коррелирует с трансэпидермальной потерей воды, гидратацией и толщиной рогового слоя. При отсутствии мутаций такая корреляция не отмечается. При наличии нулевых мутаций *FLG* у пациентов с АтД чаще отмечается тяжёлая степень тяжести, они имеют большую частоту рецидивов и госпитализаций [20], при этом ксероз и воспаление кожи при АтД, приводящие к усугублению нарушений барьерной функции, способствуют проникновению аллергенов, ксенобиотиков и патогенов [21]. К ещё большему снижению экспрессии филаггрина могут привести цитокины, которые синтезируются в ответ на возникающее воспаление. Так, IL-31, цитокин Th₂-клеток, снижает экспрессию гена филаггрина [22, 23]. Интересно, что недавнее исследование показало, что IL-33 (алармин), которые в избытке вырабатываются в эпидермисе пациентов с АтД, также обладают способностью снижать экспрессию *FLG* [24].

Показано, что у больных АтД и экземой, являющихся носителями мутаций 2282del4 и R501X, значительно чаще выявляются антитела к антигенам грибов рода *Candida* и *Malassezia* [25]. Это может свидетельствовать о том, что нарушение синтеза филаггрина предрасполагает к эпикутанной сенсibilизации по IgE-типу. В рутинной клинической практике заподозрить наличие мутаций гена филаггрина можно по ряду признаков, таких как семейный характер патологии, раннее начало заболевания у детей, более тяжёлое течение АтД, высокий уровень сенсibilизации, гиперлинеарность ладоней, фолликулярный кератоз, мелкопластинчатое шелушение, прогрессирующее атопическое марша [26].

ЭМОЛЕНТ, СОДЕРЖАЩИЙ ФИЛАГРИНОЛ

Одним из индукторов активности филагрина является филагринол, который содержит липидные компоненты — неомыляемые фракции липидов. Вещества липидной природы, входящие в состав филагринола, действуют как первичные сигнальные молекулы; для своей функциональной активности они должны взаимодействовать со специфическими рецепторами, которые затем действуют в ядре эпителиальной клетки и стимулируют синтез белка профилагрина [27]. Среди них рецептор, активируемый пероксисомным пролифератором (peroxisome proliferator activated receptor, PPAR), который стимулирует дифференцировку кератиноцитов, снижает их пролиферацию, уменьшает проницаемость кожного барьера, увеличивает синтез липидов в эпидермисе. Этот рецептор активируется жирными кислотами, простагландинами, эйкозаноидами и другими липидными метаболитами. Эксперименты с кератиноцитами в культуре показали, что стимуляция рецептора PPAR вызывает увеличение уровня белков, связанных с дифференцировкой, включая профилагрин. Поэтому сегодня можно с уверенностью выдвинуть гипотезу о том, что филагринол с его пулом липидных веществ непосредственно связывается с ядерным рецептором PPAR, активируя синтез собственного филагрина [28, 29].

Единственным эмоментом на российском рынке дерматокосметики, который содержит филагринол — модулятор синтеза белка филагрина, является Адмера. При местном применении филагринол стимулирует созревание профилагрина, активируя участвующие в дефосфорилировании профилагрина аденозинтрифосфатазы и индуцируя включение гистидина в зернистый слой [30]. Ожидается, что благодаря растительным липидам формула усиливает способность кожи к обновлению, значительно замедляя процесс её старения, и восстанавливает влагоудерживающую способность кожи, нормализуя тем самым степень гидратации в ней. Филагринол, стимулируя синтез филагрина, способствует также пополнению запасов натурального увлажняющего фактора. Кроме филагринола в состав крема Адмера входят такие активные компоненты, как керамид РС104, натуральные липиды (масло ши, манго, алоэ, какао), ниацинамид, глицерол, 18-бета-глицирретиновая кислота. Адмера не только восполняет дефицит отдельных веществ, которых не хватает при АгД или ксерозе, но и активирует синтез собственного филагрина, тем самым помогает восстанавливать структуру кожи и поддерживать оптимальный уровень её увлажнённости.

Было проведено исследование, в котором изучили уровень гидратации кожи, а также субъективные ощущения при использовании эмульсии 8%-ого филагринола (экспериментальная группа) в сравнении с эмульсией без филагринола (контрольная группа) 2 раза в день в течение 60 дней. Гидратация измерялась с помощью корнеометра. Выявлено, что гидратация увеличивалась на 13; 19; 26; 33;

39 и 44% к 10; 20; 30; 40; 50 и 60-му дням соответственно в группе, использующей эмульсию с филагринолом, тогда как уровень гидратации в контрольной группе оставался практически без изменения. С помощью сенсорных тестов оценивались субъективные ощущения по шкале от 1 до 3 по таким показателям, как общее состояние, гидратация, эластичность и шероховатость. Показатели гидратации после использования эмульсии с филагринолом со временем увеличивались и составляли 6,83; 7,63; 8,18; 8,63; 8,98; 9,50 и 9,73 в дни 0; 10; 20; 30; 40; 50 и 60 соответственно, тогда как показатели в контрольной группе составляли лишь 7,23 на 60-й день [31]. Кроме того, при наружном применении эмульсия с филагринолом предотвращает процессы перекисного окисления после воздействия солнечного излучения. После обработки эмульсией 8%-ого филагринола показано снижение продукции малондиальдегида на 35,4% после однократного применения и на 49,8% после 10 дней повторного местного применения [32].

В ходе первого российского открытого проспективного наблюдательного несравнительного исследования с участием 35 детей в возрасте 4–17 лет с АгД лёгкой и средней степени тяжести, проходившего в июне–августе 2020 г., изучалась эффективность и безопасность использования крема Адмера на фоне комплексной терапии (бальнео- и антибактериальной) [33]. В ходе исследования продемонстрировано статистически значимое снижение суммарного балла индекса SCORAD. Среднее значение данного показателя снизилось на 33% за 4 нед и составило $24,28 \pm 11,49$ против $36,226 \pm 12,321$ на визите скрининга ($p < 0,001$). Оценка динамики индекса площади и тяжести экземы (Eczema area and severity index, EASI) показала значительное снижение суммарного балла показателя через 14 и 28 дней терапии относительно исходного уровня ($p < 0,001$). После 4 нед терапии отмечено достоверное снижение индекса глобальной оценки исследователя (Investigator Global Assessment, IGA) на 14,3% — $1,543 \pm 0,561$ против $1,8 \pm 0,406$ на визите скрининга ($p = 0,003$). Оценка интенсивности ксероза, проводимая по визуально-аналоговой шкале, продемонстрировала снижение показателя на 39% через 4 нед использования крема Адмера — с $5,057 \pm 1,494$ до $3,086 \pm 1,463$ ($p < 0,001$). Проведённый инструментальный анализ параметров кожи показал статистически значимое уменьшение индекса трансэпидермальной потери воды относительно исходного уровня на теле после 2-й и 4-й нед терапии ($p < 0,001$): на визите 1 среднее значение индекса составило $47,3 \pm 11,1$, на визите 2 — $41,6 \pm 8,7$, на визите 3 — $31,3 \pm 11,0$ г/м² в час. Уровень кислотности (pH) кожи в исследовании измерялся с помощью pH-метрии и не продемонстрировал статистически значимых различий до начала лечения и через 2 и 4 нед его применения ($p \geq 0,05$). Полученные средние результаты pH находились в пределах нормы (от 5,1 в зонах плеч, кистей, ног до 5,7 в зоне щёк). По окончании 4-недельной терапии родители или усыновители пациентов оценивали удовлетворённость от применения косметического средства по пятибалльной шкале Ликерта: средний балл составил

4,6±0,4. Большинство родителей пациентов также положительно оценили органолептические свойства крема Адмера. Изучаемое косметическое средство хорошо переносилось пациентами. В ходе настоящего исследования было зарегистрировано 3 нежелательных явления у 2 пациентов, которые, согласно экспертному заключению, не были связаны с применяемым эмоментом. Таким образом, был сделан вывод об эффективности и хорошей переносимости исследуемого косметического средства.

В июне 2021 года закончено открытое проспективное многоцентровое несравнительное клиническое исследование эффективности и безопасности 12-недельного применения эмомента Адмера крем в составе стандартной терапии АтД у 40 детей в возрасте 3–17 лет [34]. Результаты оценки эффективности продемонстрировали, что 12-недельная терапия с использованием эмомента в качестве уходового средства приводит к уменьшению выраженности и тяжести АтД. В ходе клинического исследования было продемонстрировано статистически значимое снижение суммарного балла индекса SCORAD, среднее значение которого снизилось на 70% ($p < 0,001$) — с 28,818±10,748 на визите скрининга до 8,515±10,102 через 84 дня, а также снижение этого показателя на 67% в группе детей, не получавших мометазона фуоат в составе комплексной терапии. В рамках дополнительного анализа были исключены данные 11 пациентов, получавших мометазона фуоат в комплексе терапии хотя бы 1 раз в течение исследования, и, соответственно, были проанализированы данные 29 пациентов. Согласно полученным результатам, отмечено статистически значимое снижение суммарного балла по индексу SCORAD ($p < 0,001$): среднее арифметическое суммарного балла на скрининге составило 29,6±11,707, через 14 дней терапии — 23,31±11,222, через 28 дней — 18,141±12,216, через 56 дней — 13,209±11,798, через 84 дня — 9,686±10,537 балла. В ходе проведения оценки степени тяжести АтД с учётом площади поражения по индексу EASI установлены следующие средние значения суммарного балла относительно исходного уровня ($p < 0,001$): через 14 дней терапии — 3,205±2,203, через 28 дней — 2,025±1,717, через 56 дней — 1,25±1,214, через 84 дня — 0,872±1,005 балла. Начиная с 4-й нед терапии и до её окончания балл по индексу IGA был статистически значимо ниже на каждом из визитов в сравнении с исходным баллом ($p < 0,001$). При оценке интенсивности ксероза по визуально-аналоговой шкале отмечена положительная динамика на всех контрольных визитах через 14; 28; 56 и 84 дня терапии ($p < 0,001$) по сравнению со скринингом: 3,225±1,187; 2,425±1,43; 1,55±1,518 и 1,175±1,412 балла соответственно. Исследование уровня увлажнённости кожного покрова объективными инструментальными методами также показало статистически значимую положительную динамику. Оценка гидратации кожи на щеках, в Т-зоне, на теле, на плечах, кистях, ногах показала статистически значимое уменьшение индекса трансэпидермальной потери воды по сравнению

с исходным уровнем через 28 и 84 дня терапии ($p < 0,005$). По результатам рН-метрии не выявлено отклонения уровня кислотности (рН) кожи от физиологических показателей. По окончании 12 нед нанесения крема Адмера родители/усыновители пациентов оценивали удовлетворённость от применения косметического средства по пятибалльной шкале Ликерта: средний балл составил 4,75±0,588. Все опрошенные оценили удовлетворённость от применения крема ответами «удовлетворительно» (7,5%), «хорошо» (10%) и «отлично» (82,5%). Кроме того, установленное в исследовании снижение выраженности и тяжести АтД указывает на улучшение качества жизни пациентов. В ходе исследования не выявлено ни одного нежелательного явления. Большинству участников понравились органолептические свойства исследуемого крема, удовлетворённость от его применения в большинстве случаев была оценена на «отлично», а приверженность к использованию крема была высокой на протяжении всего курса использования.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОВЕЩАНИЯ ЭКСПЕРТОВ И ВЫВОДЫ

В ходе совещания Советом экспертов выявлены накопившиеся проблемы, касающиеся применения эмоментов, и обозначены основные направления:

- целесообразность классификации эмоментов в зависимости от входящих в состав активных ингредиентов и механизмов их действия; преимущества новых классов эмоментов;
- персонализированный подход в выборе эмомента с учётом этиологии ксероза;
- возможности вторичной профилактики АтД посредством раннего назначения использования эмоментов у лиц с факторами риска развития АтД;
- недостаточная информированность о важности применения эмоментов как со стороны врачей-специалистов, так и самих пациентов.

Оценивая средство Адмера, эксперты высказались о научной обоснованности и высокой эффективности его применения. Отмечено, что необходимы дальнейшие исследования как по оценке эффективности Адмеры у пациентов с АтД и ксерозом кожи различной этиологии, так и профилактической ценности дерматокосметического средства, в том числе в долгосрочной перспективе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дефицит филаггина отмечается при АтД, ксерозе, ихтиозе, инволютивных изменениях. Роль филаггина в поддержании структуры и функциональной активности эпидермиса хорошо изучена. Известна роль дефицита филаггина в прогрессировании атопического марша за счёт транскутанной сенсibilизации, развитии пищевой аллергии. Доказан повышенный риск аллергических реакций на арахис у пациентов со сниженным уровнем филаггина

в популяции США. Однако аналогичных данных по другим пищевым аллергенам в доступной литературе нет, что требует дальнейшего исследования данной проблемы. Среди дополнительных отягощающих факторов, влияющих на течение заболеваний, сопровождающихся синдромом сухой кожи, выделяют средовые (экологические), профессиональные, наличие соматических заболеваний, возрастные (физиологический ксероз новорождённых, инволютивный/возрастной ксероз кожи).

Несмотря на различные фенотипы АгД в реальной клинической практике эмоленты назначаются эмпирически, поэтому средствами выбора должны быть специально разработанные средства, например содержащие филагринол и другие активные ингредиенты, позволяющие решать несколько проблем, связанных с кожным барьером при АгД.

Появление новых эмолентов, выделение группы «эмоленты плюс» ставят перед специалистами важную задачу по созданию классификации продуктов этой группы.

В составе оптимального эмолента должны быть скомбинированы вещества с разными механизмами действия, например хумектант, окклюзив и кератолитик. Дополнительно эффективность уходовых средств повышается за счёт включения в состав смягчающих средств, в первую очередь керамидов и/или других физиологических липидов. Именно сочетание этих компонентов будет обеспечивать регенерацию эпидермиса. При наличии в составе дополнительных компонентов, усиливающих общее действие продукта, дающих в перспективе дополнительные преимущества пациентам, мы можем говорить об эмолентах нового уровня, так называемых «эмолентах плюс». Среди таких дополнительных компонентов можно выделить вещества, активирующие синтез филагрина; вещества, влияющие на микробиом кожи; антиоксиданты. Использование эмолентов, содержащих компоненты, усиливающие синтез филагрина, позволяет говорить о патогенетически обусловленном уходе за кожей.

Главным преимуществом крема Адмера эксперты признали наличие в составе филагринола — стимулятора синтеза филагрина. Наличие других активных компонентов (ниацинамида, керамида РС 104, глицерола, 18-бета-глициретиновой кислоты, натуральных масел) обеспечивает множественные эффекты Адмера в отношении сухой и склонной к атопии кожи. Необходимо определение клинических и анамнестических критериев, которые смогли бы помочь в выделении группы пациентов, для которых крем Адмера будет приоритетен в качестве средства ухода: например, семейный характер заболевания, раннее начало проявлений, гиперлинеарность ладоней, фолликулярный гиперкератоз, мелкопластинчатое шелушение. Эти критерии позволят лечащему врачу определять тех пациентов, кому эмолент с филагринолом будет показан в первую очередь как патогенетически обоснованное средство.

Эмоленты могут быть рассмотрены в качестве средств вторичной профилактики АгД. В ряде исследований было показано, что применение эмолентов снижает риск развития

атопического марша (PEBBLES, BEEP), однако данный вопрос требует дальнейших исследований, в том числе по выбору оптимального эмолента для вторичной профилактики АгД.

Необходимо расширять образовательные программы для пациентов. Школы пациента с АгД в реалиях современной пандемии необходимо переводить в онлайн-формат. Большой популярностью у пациентов пользуются мобильные приложения. Появление подобного ресурса, содержащего информационные и образовательные блоки, рекомендации по питанию, а также календарь-контроль использования медикаментов, назначенных лечащим врачом, значительно повысит комплаенс пациентов молодого возраста. В то же время по-прежнему актуальна информация на бумажных носителях для пациентов среднего возраста и старшей возрастной группы. Раздаточный материал по темам «Что такое АгД», «В чём смысл регулярного ухода за кожей при АгД», «Как правильно наносить и комбинировать эмоленты с глюкокортикоидами или ингибиторами кальциневрина», «Как ухаживать за кожей на участках мокнутия» востребован специалистами общей лечебной практики и педиатрами.

Требуется повышение информированности врачей смежных специальностей (педиатров, аллергологов, врачей общей практики, терапевтов, геронтологов и др.) по проблеме ксероза кожи.

Среди востребованных тем для научных публикаций эксперты отметили необходимость ряда статей по обзору эмолентов, сравнение их групп: исследования по особенностям АгД, ксероза кожи у пациентов с учётом возрастных аспектов; исследования по клиническому опыту применения Адмера после косметологических процедур, а также в качестве уходового средства при ксерозе кожи. Среди исследований, которые могут быть востребованы для повышения доказательной базы по использованию Адмеры как оптимального эмолента, эксперты особо выделили необходимость наблюдательного когортного многоцентрового, с длительным дистанционным наблюдением исследования эффективности крема в качестве профилактического ухода при АгД. Для клинической практики важно оценить изменение качества жизни на фоне применения крема Адмера, в первую очередь за счёт снижения зуда кожи и повышения качества сна пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Конфликт интересов. Материалы по продукту были представлены компанией «Др. Редди'с Лабораторис». Все решения по финальному тексту принимали авторы публикации.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

ADDITIONAL INFORMATION

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

Competing interests. Product materials were provided by Dr. Reddy's Laboratories. All decisions on the final text were made by the authors of the publication.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Круглова Л.С., Львов А.Н., Аравийская Е.Р., и др. Практические вопросы применения эмолентов, содержащих модуляторы филаггрина, в ведении пациентов с atopическим дерматитом и ксерозом. Резолюция совещания экспертов // Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2022. № 1. С. 87–94. doi: 10.26269/m4bj-f167.
2. Брагина Е.Е. Филаггин и кератины в формировании защитного барьера // Пластическая хирургия и косметология. 2011. № 4. С. 651–660.
3. Barker J.N., Palmer C.N., Zhao Y., et al. Null mutations in the filaggrin gene (FLG) determine major susceptibility to early-onset atopic dermatitis that persists into adulthood // *J Invest Dermatol*. 2007. Vol. 127, N 3. P. 564–567. doi: 10.1038/sj.jid.5700587
4. Ehrhardt P., Brandner J.M., Jens-Michael J. The skin: an indispensable barrier // *Experimental Dermatology*. 2008. Vol. 17, N 12. P. 1063–1072.
5. Proksch E., Brandner J.M., Jensen J.M. The skin: an indispensable barrier // *Exp Dermatology*. 2008. Vol. 17, N 12. P. 1063–1072. doi: 10.1111/j.1600-0625.2008.00786.x
6. Presland R.B., Fleckman P., Haydock P.V., et al. Characterization of the human epidermal profilaggrin gene: Genomic organization and identification of an S-100-like calcium binding domain at the amino terminus // *J Biol Chem*. 1992. Vol. 267, N 33. P. 23772–23781.
7. Irvine A.D., McLean W.H., Leung D.Y. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases // *N Engl J Med*. 2011. Vol. 365, N 14. P. 1315–1327. doi: 10.1056/NEJMra1011040
8. Аравийская Е.Р., Соколовский Е.В. Сухость кожи. Причины возникновения. Принципы коррекции // *Дерматовенерология и косметология*. 2002. № 2. С. 23–25.
9. Фуникова А. Атопический дерматит. Новые аспекты патогенеза, современные исследования. Критерии постановки диагноза // *Косметолог*. 2013. № 1.
10. Комова Е.Г., Shintyapina A.B., Makarova S.I., et al. Filaggrin mutations in a Western Siberian population and their association with atopic dermatitis in Children // *Genet Test Mol Biomarkers*. 2014. Vol. 18, N 12. P. 791–796. doi: 10.1089/gtmb.2014.0247
11. Smith F.J., Irvine A.D., Terron-Kwiatkowski A., et al. Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris // *Nat Genet*. 2006. Vol. 38, N 3. P. 337–342. doi: 10.1038/ng1743
12. Sandilands A., O'Regan G.M., Liao H., et al. Prevalent and rare mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris and predispose individuals to atopic dermatitis // *J Invest Dermatol*. 2006. Vol. 126, N 8. P. 1770–1775. doi: 10.1038/sj.jid.5700459
13. Clark A.G., Hubisz M.J., Bustamante C.D., et al. Ascertainment bias in studies of human genome-wide polymorphism // *Genome Res*. 2005. Vol. 15, N 11. P. 1496–1502. doi: 10.1101/gr.4107905
14. Visser M.J., Landeck L., Campbell L.E., et al. Impact of atopic dermatitis and loss-of-function mutations in the filaggrin

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.

- gene on the development of occupational irritant contact dermatitis // *Br J Dermatol*. 2013. Vol. 168, N 2. P. 326–332. doi: 10.1111/bjd.12083
15. McAleer M.A., Irvine A.D. The multifunctional role of filaggrin in allergic skin disease // *J Allergy Clin Immunol*. 2013. Vol. 131, N 2. P. 280–291. doi: 10.1016/j.jaci.2012.12.668
 16. Liljedahl R.E., Johanson G., Korres de Paula H., et al. Filaggrin polymorphisms and the uptake of chemicals through the skin—a human experimental study // *Environ Health Perspect*. 2021. Vol. 129, N 1. P. 17002. doi: 10.1289/EHP7310
 17. Brown S.J., Kroboth K., Sandilands A., et al. Intragenic copy number variation within filaggrin contributes to the risk of atopic dermatitis with a dose-dependent effect // *J Invest Dermatol*. 2012. Vol. 132, N 1. P. 98–104. doi: 10.1038/jid.2011.342
 18. Волосовец А.П., Кривоустов С.П., Павлик Е.В. Роль филаггрина в аллергологии детского возраста // *Здоровье ребенка*. 2013. № 2. С. 156–161.
 19. Максимова Ю.В., Свечникова Е.В., Максимов В.Н., Лыкова С.Г. Наследственность и atopический дерматит [электронный ресурс] // *Медицина и образование в Сибири: сетевое научное издание*. 2013. № 6.
 20. Rupnik H., Rijavec M., Korošec P. Filaggrin loss-of-function mutations are not associated with atopic dermatitis that develops in late childhood or adulthood // *Br J Dermatol*. 2015. Vol. 172, N 2. P. 455–461. doi: 10.1111/bjd.13477
 21. Brown S.J., Irvine A.D. Atopic eczema and the filaggrin story // *Semin Cutan Med Surg*. 2008. Vol. 27, N 2. P. 128–137. doi: 10.1016/j.sder.2008.04.001
 22. Taçi D., Simpson E.L., Beck L.A., et al. Efficacy and safety of dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical treatments: a randomised, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial // *Lancet*. 2016. Vol. 387, N 10013. P. 40–52. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00388-8
 23. Cornelissen C., Marquardt Y., Czaja K., et al. IL-31 regulates differentiation and filaggrin expression in human organotypic skin models // *J Allergy Clin Immunol*. 2012. Vol. 129, N 2. P. 426–433. doi: 10.1016/j.jaci.2011.10.042
 24. Sandilands A., Sutherland C., Irvine A.D., McLean W.H. Filaggrin in the frontline: role in skin barrier function and disease // *J Cell Sci*. 2009. Vol. 122, Pt. 9. P. 1285–1294. doi: 10.1242/jcs.033969
 25. Белозерова А.П. Показатели сенсibilизации к антигенам условно-патогенных грибов *Malassezia* и *Candida* у больных аллергодерматозами с мутациями гена филаггрина // *Дерматология и венерология*. 2011. № 4. С. 24.
 26. Heede N.G., Thyssen J.P., Thuesen B.H., et al. Anatomical patterns of dermatitis in adult filaggrin mutation carriers // *J Am Acad Dermatol*. 2015. Vol. 72, N 3. P. 440–448. doi: 10.1016/j.jaad.2015.01.001

27. Active Epidermal Moisturization: Filaggrin Modulator from Fractions of vegetable Unsaponifiables // *Lexicon Vevy Europe*. 2011. Vol. 26, N 1. P. 1–4.

28. Presland R.B., Boggess D., Lewis S.P., et al. Loss of normal profilaggrin and filaggrin in flaky tail (ft/ft) mice: an animal model for the filaggrin-deficient skin disease ichthyosis vulgaris // *J Invest Dermatol*. 2000. Vol. 115, N 6. P. 1072–1081. doi: 10.1046/j.1523-1747.2000.00178.x

29. Smith F.J., Irvine A.D., Terron-Kwiatkowski A., et al. Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris // *Nat Genet*. 2006. Vol. 38. N 3. P. 337–342. doi: 10.1038/ng1743

30. Favre A., Donetti M. Studio istochimico dell'ATPasi dopo applicazione cutanea di Filagrinol // *Lexicon Vevy*. 1987. Vol. 4. P. 49–51.

31. Rialdi G., Hauf E. Evaluation of the effects of Filagrinol on human skin // *Lexicon Vevy*. 1988. Vol. 3. P. 30–38.

32. Rialdi G., Hauf E. Biochemical Evaluation of Filagrinol protection on the skin aspect through time (skin momentum) // *Lexicon Vevy Europe*. 1988. Vol. 2. P. 16–20.

33. Заславский Д.В., Соболев А.В., Скрек С.В., и др. Нормализация эпидермального барьера как способ патогенетической терапии атопического дерматита у детей // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2021. Т. 97, № 5. С. 52–65. doi: 10.25208/vdv1255

34. Мурашкин Н.Н., Иванов Р.А., Амбарчян Э.Т., и др. Филаггрин и атопический дерматит: клинико-патогенетические параллели и возможности терапевтической коррекции // *Вопросы современной педиатрии*. 2021. Т. 20, № 5. С. 435–440. doi: 10.15690/vsp.v20i5.2320

REFERENCES

1. Kruglova LS, Lvov AN, Araviyskaya ER, et al. Practical issues on the application of emollients containing filaggrin modulators in the management of patients with atopic dermatitis and xerosis. *Kremlin Medicine Journal*. 2022;(1):87–94. doi: 10.26269/m4bj-f167. (In Russ).
2. Bragina EE. Filaggrin and keratins in the formation of a protective barrier. *Plastic Sur Cosmetology*. 2011;(4):651–660. (In Russ).
3. Barker JN, Palmer CN, Zhao Y, et al. Null mutations in the filaggrin gene (FLG) determine major susceptibility to early-onset atopic dermatitis that persists into adulthood. *J Invest Dermatol*. 2007;127(3):564–567. doi: 10.1038/sj.jid.5700587
4. Ehrhardt P, Brandner Johanna M, Jens-Michael J. The skin: an indispensable barrier. *Experimental Dermatol*. 2008;17(12):1063–1072. doi: 10.1111/j.1600-0625.2008.00786.x
5. Proksch E, Brandner JM, Jensen JM. The skin: an indispensable barrier. *Exp Dermatology*. 2008;17(12):1063–1072. doi: 10.1111/j.1600-0625.2008.00786.x
6. Presland RB, Fleckman P, Haydock PV, et al. Characterization of the human epidermal profilaggrin gene: Genomic organization and identification of an S-100-like calcium binding domain at the amino terminus. *J Biol Chem*. 1992;267(33):23772–23781.
7. Irvine AD, McLean WH, Leung DY. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med*. 2011;365(14):1315–1327. doi: 10.1056/NEJMra1011040
8. Araviyskaya ER, Sokolovsky EV. Dry skin. Causes of occurrence. Principles of correction. *Dermatovenerology Cosmetology*. 2002;(2):23–25. (In Russ).
9. Funikova A. Atopic dermatitis. New aspects of pathogenesis, modern research. Criteria for diagnosis. *Cosmetologist*. 2013;(1). (In Russ).
10. Komova EG, Shintyapina AB, Makarova SI, et al. Filaggrin mutations in a Western Siberian population and their association with atopic dermatitis in Children. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2014;18(12):791–796. doi: 10.1089/gtmb.2014.0247
11. Smith FJ, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, et al. Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris. *Nat Genet*. 2006;38(3):337–342. doi: 10.1038/ng1743
12. Sandilands A, O'Regan GM, Liao H, et al. Prevalent and rare mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris and predispose individuals to atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2006;126(8):1770–1775. doi: 10.1038/sj.jid.5700459
13. Clark AG, Hubisz MJ, Bustamante CD, et al. Ascertainment bias in studies of human genome-wide polymorphism. *Genome Res*. 2005;15(11):1496–1502. doi: 10.1101/gr.4107905
14. Visser MJ, Landeck L, Campbell LE, et al. Impact of atopic dermatitis and loss-of-function mutations in the filaggrin gene on the development of occupational irritant contact dermatitis. *Br J Dermatol*. 2013;168(2):326–332. doi: 10.1111/bjd.12083
15. McAleer MA, Irvine AD. The multifunctional role of filaggrin in allergic skin disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(2):280–291. doi: 10.1016/j.jaci.2012.12.668
16. Liljedahl RE, Johanson G, Korres de Paula H, et al. Filaggrin polymorphisms and the uptake of chemicals through the skin—a human experimental study. *Environ Health Perspect*. 2021;129(1):17002. doi: 10.1289/EHP7310
17. Brown SJ, Kroboth K, Sandilands A, et al. Intragenic copy number variation within filaggrin contributes to the risk of atopic dermatitis with a dose-dependent effect. *J Invest Dermatol*. 2012;132(1):98–104. doi: 10.1038/jid.2011.342
18. Volosovets AP, Krivopustov SP, Pavlik EV. The role of filaggrin in the allergology of childhood. *Child's Health*. 2013;(2):156–161. (In Russ).
19. Maksimova YV, Svechnikova EV, Maksimov VN, Lykova SG. Heredity and atopic dermatitis [Electronic resource]. *Med Education Siberia: Online Scientific Publication*. 2013;(6). (In Russ).
20. Rupnik H, Rijavec M, Korošec P. Filaggrin loss-of-function mutations are not associated with atopic dermatitis that develops in late childhood or adulthood. *Br J Dermatol*. 2015;172(2):455–461. doi: 10.1111/bjd.13477
21. Brown SJ, Irvine AD. Atopic eczema and the filaggrin story. *Semin Cutan Med Surg*. 2008;27(2):128–137. doi: 10.1016/j.sder.2008.04.001
22. Taçi D, Simpson EL, Beck LA, et al. Efficacy and safety of dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical treatments: a randomised, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial. *Lancet*. 2016;387(10013):40–52. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00388-8
23. Cornelissen C, Marquardt Y, Czaja K, et al. IL-31 regulates differentiation and filaggrin expression in human organotypic skin models. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(2):426–433. doi: 10.1016/j.jaci.2011.10.042

24. Sandilands A, Sutherland C, Irvine AD, McLean WH. Filaggrin in the frontline: role in skin barrier function and disease. *J Cell Sci*. 2009;122(Pt 9):1285–1294. doi: 10.1242/jcs.033969
25. Belozerova AP. Indicators of sensitization to antigens of opportunistic fungi *Malassezia* and *Candida* in patients with allergodermatoses with mutations of the filaggrin gene. *Dermatol Venereol*. 2011;(4):24. (In Russ).
26. Heede NG, Thyssen JP, Thuesen BH, et al. Anatomical patterns of dermatitis in adult filaggrin mutation carriers. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(3):440–448. doi: 10.1016/j.jaad.2015.01.001
27. Active Epidermal Moisturization: Filaggrin Modulator from Fractions of vegetable Unsaponifiables. *Lexicon Vevy Europe*. 2011;(1):1–4.
28. Presland RB, Boggess D, Lewis SP, et al. Loss of normal profilaggrin and filaggrin in flaky tail (ft/ft) mice: an animal model for the filaggrin-deficient skin disease ichthyosis vulgaris. *J Invest Dermatol*. 2000;115(6):1072–1081. doi: 10.1046/j.1523-1747.2000.00178.x
29. Smith FJ, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, et al. Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris. *Nat Genet*. 2006;38(3):337–342. doi: 10.1038/ng1743
30. Favre A, Donetti M. Studio istochimico dell'ATPasi dopo applicazione cutanea di Filagrinol. *Lexicon Vevy*. 1987;(4):49–51.
31. Rialdi G, Hauf E. Evaluation of the effects of Filagrinol on human skin. *Lexicon Vevy*. 1988;(3):30–38.
32. Rialdi G, Hauf E. Biochemical Evaluation of Filagrinol protection on the skin aspect through time (skin momentum). *Lexicon Vevy Europe*. 1988;2:16–20.
33. Zaslavsky DV, Sobolev AV, Skrek SV, et al. Normalization of the epidermal barrier as a method of pathogenetic therapy of atopic dermatitis in children. *Bulletin Dermatol Venereol*. 2021;97(5):52–65. (In Russ). doi: 10.25208/vdv1255
34. Murashkin NN, Ivanov RA, Ambarchyan ET, et al. Filaggrin and atopic dermatitis: clinical and pathogenetic parallels and possibilities of therapeutic correction. *Issues Modern Pediatrics*. 2021;20(5):435–440. doi: 10.15690/vsp.v20i5.2320

ОБ АВТОРАХ

- * **Елисютина Ольга Гурьевна**, д.м.н.;
адрес: Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 24;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4609-2591>;
eLibrary SPIN: 9567-1894; e-mail: el-olga@yandex.ru
- Аравийская Елена Роальдовна**, д.м.н., профессор;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6378-8582>;
eLibrary SPIN: 9094-9688; e-mail: arelenar@mail.ru
- Бакулев Андрей Леонидович**, д.м.н., профессор;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1450-4942>;
eLibrary SPIN: 6708-7386; e-mail: al_ba05@mail.ru
- Гаджигороева Аида Гусейхановна**, д.м.н., профессор;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0489-0576>;
e-mail: aida2010@mail.ru
- Загртдинова Ризид Миннесагитовна**, д.м.н., профессор;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0565-9149>;
e-mail: kafedra.derma@yandex.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
- Зиганшин Олег Раисович**, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5857-0319>;
eLibrary SPIN: 5339-2533; e-mail: ziganshin_oleg@mail.ru
- Игнатовский Андрей Викторович**, к.м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3048-2488>;
eLibrary SPIN: 8500-0451; e-mail: dermat@list.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
- Летяева Ольга Ивановна**, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9085-6229>;
eLibrary SPIN: 3312-3150; e-mail: olga-letyaeva@yandex.ru

AUTHORS' INFO

- * **Olga G. Elisyutina**, MD, Dr. Sci. (Med.);
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
- Elena R. Araviyskaya**, MD, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6378-8582>;
eLibrary SPIN: 9094-9688; e-mail: arelenar@mail.ru
- Andrey L. Bakulev**, MD; Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1450-4942>;
eLibrary SPIN: 6708-7386; e-mail: al_ba05@mail.ru
- Aida G. Gadzhigoroeva**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0489-0576>;
e-mail: aida2010@mail.ru
- Rizida M. Zagrtdinova**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0565-9149>;
e-mail: kafedra.derma@yandex.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
- Oleg R. Ziganshin**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5857-0319>;
eLibrary SPIN: 5339-2533; e-mail: ziganshin_oleg@mail.ru
- Andrey V. Ignatovsky**, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3048-2488>;
eLibrary SPIN: 8500-0451; e-mail: dermat@list.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
- Olga I. Letyaeva**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9085-6229>;
eLibrary SPIN: 3312-3150; e-mail: olga-letyaeva@yandex.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

Матушевская Елена Владиславовна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4583-0617>;
eLibrary SPIN: 7430-2112; e-mail: matushevskaya@mail.ru

Медведева Татьяна Владимировна, к.м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6983-6071>;
eLibrary SPIN: 5494-6144; e-mail: medvedeva43@mail.ru

Мигачева Наталья Бегиевна, д.м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0941-9871>;
eLibrary SPIN: 1313-9021; e-mail: nbmigacheva@gmail.com

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

Немчанинова Ольга Борисовна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5961-6980>;
eLibrary SPIN: 5658-9359; e-mail: obnemchaninova@mail.ru

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

Олисова Ольга Юрьевна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2482-1754>;
eLibrary SPIN: 2500-7989; e-mail: olisovaolga@mail.ru

Правдина Ольга Валерьевна, к.м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1804-6248>;
eLibrary SPIN: 9338-3941; e-mail: pravdina76@yandex.ru

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

Репецкая Марина Николаевна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2001-4296>;
eLibrary SPIN: 4293-6683; e-mail: proffrep@yandex.ru

Романова Надежда Витальевна, д.м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3831-0912>;
eLibrary SPIN: 4781-2770; e-mail: n.v.romanova@mail.ru

Самцов Алексей Викторович, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9458-087>;
eLibrary SPIN: 2287-5062; e-mail: avsamtsov@mail.ru

Сидоренко Ольга Анатольевна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7387-2497>;
eLibrary SPIN: 2209-0521; e-mail: ola_ps@mail.ru

Снарская Елена Сергеевна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7968-7663>;
eLibrary SPIN: 3785-7859; e-mail: snarskaya-dok@mail.ru

Соколовский Евгений Владиславович, д.м.н., профессор;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7610-6061>;
eLibrary SPIN: 6807-7137; e-mail: s40@mail.ru

Тамразова Ольга Борисовна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3261-6718>;
eLibrary SPIN: 5476-8497; e-mail: anait_tamrazova@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

Elena V. Matushevskaya, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4583-0617>;
eLibrary SPIN: 7430-2112; e-mail: matushevskaya@mail.ru

Tatiana V. Medvedeva, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6983-6071>;
eLibrary SPIN: 5494-6144; e-mail: medvedeva43@mail.ru

Natalia B. Migacheva, MD, Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0941-9871>;
eLibrary SPIN: 1313-9021; e-mail: nbmigacheva@gmail.com

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

Olga B. Nemchaninova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5961-6980>;
eLibrary SPIN: 5658-9359; e-mail: obnemchaninova@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

Olga Yu. Olishova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2482-1754>;
eLibrary SPIN: 2500-7989; e-mail: olisovaolga@mail.ru

Olga V. Pravdina, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1804-6248>;
eLibrary SPIN: 9338-3941; e-mail: pravdina76@yandex.ru

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

Marina N. Repetskaya, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2001-4296>;
eLibrary SPIN: 4293-6683; e-mail: proffrep@yandex.ru

Nadezhda V. Romanova, MD, Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3831-0912>;
eLibrary SPIN: 4781-2770; e-mail: n.v.romanova@mail.ru

Alexey V. Samtsov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9458-087>;
eLibrary SPIN: 2287-5062; e-mail: avsamtsov@mail.ru

Olga A. Sidorenko, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7387-2497>;
eLibrary SPIN: 2209-0521; e-mail: ola_ps@mail.ru

Elena S. Snarskaya, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7968-7663>;
eLibrary SPIN: 3785-7859; e-mail: snarskaya-dok@mail.ru

Evgeny V. Sokolovskiy, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7610-6061>;
eLibrary SPIN: 6807-7137; e-mail: s40@mail.ru

Olga B. Tamrazova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3261-6718>;
eLibrary SPIN: 5476-8497; e-mail: anait_tamrazova@mail.ru

Татаурщикова Наталья Станиславовна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3486-8188>;
eLibrary SPIN: 4992-3581; e-mail: natalytataur@yandex.ru

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

Федотова Наталья Викторовна, к.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0631-7212>;
eLibrary SPIN: 2002-2618; e-mail: nfedotova23@mail.ru

Шартанова Наталия Валерьевна, д.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1197-9002>;
eLibrary SPIN: 6483-8901; e-mail: nshartanova@yandex.ru

Шатохина Евгения Афанасьевна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0238-6563>;
eLibrary SPIN: 3827-0100; e-mail: e.a.shatokhina@gmail.com

Юсупова Луиза Афгатовна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8937-2158>;
eLibrary SPIN: 5743-6872; e-mail: yuluzadoc@hotmail.com

Natalia S. Tataurshchikova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3486-8188>;
eLibrary SPIN: 4992-3581; e-mail: natalytataur@yandex.ru

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

Natalia V. Fedotova, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0631-7212>;
eLibrary SPIN: 2002-2618; e-mail: nfedotova23@mail.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

Eugenia A. Shatokhina, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0238-6563>;
eLibrary SPIN: 3827-0100; e-mail: e.a.shatokhina@gmail.com

Luiza A. Yusupova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8937-2158>;
eLibrary SPIN: 5743-6872; e-mail: yuluzadoc@hotmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1546>

Резолюция Рабочего совещания экспертов по профилю «дерматология»: Возможности системной терапии атопического дерматита селективными иммунодепрессантами

А.Л. Бакулев¹, Е.А. Вишнева^{2, 3}, О.Г. Елисютина⁴, Н.И. Ильина⁴, А.Э. Карамова⁵, М.М. Кохан⁶, А.А. Кубанов⁵, К.Н. Монахов⁷, Л.С. Намазова-Баранова^{2, 3}, Г.А. Новик⁸, О.Ю. Олисова⁹, В.А. Ревякина¹⁰, Е.В. Соколовский⁷, Е.С. Феденко⁴, М.М. Хобейш⁷

¹ Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

³ Научно-исследовательский институт педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, Москва, Российская Федерация

⁴ Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, Москва, Российская Федерация

⁵ Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии, Москва, Российская Федерация

⁶ Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии, Екатеринбург, Российская Федерация

⁷ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁸ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

¹⁰ Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

19 февраля 2022 года в Москве состоялось Рабочее совещание экспертов по проблеме атопического дерматита под председательством директора ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России д.м.н., профессора, члена-корреспондента РАН А.А. Кубанова, академика РАН, главного внештатного детского специалиста по профилактической медицине, руководителя НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН Министерства науки и высшего образования РФ д.м.н., профессора, академика РАН Л.С. Намазовой-Барановой, заместителя директора по клинической работе, главного врача ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России» д.м.н., профессора Н.И. Ильиной.

На совещании поднимались актуальные вопросы оказания медицинской помощи, уменьшения бремени заболевания и улучшения качества жизни пациентов с атопическим дерматитом. Обсуждались новые возможности и принципы системной терапии у пациентов со среднетяжелым и тяжелым атопическим дерматитом. Были проанализированы данные о новом представителе класса малых молекул — селективном ингибиторе янус-киназы 1 упадацитиниб, который зарегистрирован в Российской Федерации в июне 2021 года, с целью определить его место в алгоритмах терапии атопического дерматита и возможности влияния терапии с его применением на качество жизни пациентов и бремя заболевания.

Статья одновременно опубликована в нескольких научных журналах с согласия авторов и издателей. Параллельная публикация: Возможности системной терапии атопического дерматита селективными иммунодепрессантами: резолюция рабочего совещания экспертов по профилю «дерматология» // Педиатрическая фармакология. 2022. Т. 19, № 2. С. 209–211. DOI: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i2.2424>

Ключевые слова: атопический дерматит; системная терапия; ингибиторы янус-киназ; упадацитиниб; дупилумаб; резолюция.

Как цитировать

Бакулев А.Л., Вишнева Е.А., Елисютина О.Г., Ильина Н.И., Карамова А.Э., Кохан М.М., Кубанов А.А., Монахов К.Н., Намазова-Баранова Л.С., Новик Г.А., Олисова О.Ю., Ревякина В.А., Соколовский Е.В., Феденко Е.С., Хобейш М.М. Резолюция Рабочего совещания экспертов по профилю «дерматология»: Возможности системной терапии атопического дерматита селективными иммунодепрессантами // *Российский аллергологический журнал*. 2022. Т. 19, № 2. С. 259–269. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1546>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1546>

Resolution of the Working Meeting of Experts in “Dermatology”: Possibilities of systemic therapy of atopic dermatitis with selective immunosuppressants

Andrey L. Bakulev¹, Elena A. Vishneva^{2,3}, Olga G. Elisyutina⁴, Natalya I. Ilyina⁴, Arfena E. Karamova⁵, Muza M. Kokhan⁶, Alexey A. Kubanov⁵, Konstantin N. Monakhov⁷, Leyla S. Namazova-Baranova^{2,3}, Gennadiy A. Novik⁸, Olga Yu. Olisova⁹, Vera A. Revyakina¹⁰, Evgeny V. Sokolovskiy⁷, Elena S. Fedenko⁴, Marianna M. Khobeysh⁷

¹ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

² The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation

³ Research Institute of Pediatrics and Children’s Health of Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

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

⁵ State Scientific Center for Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russian Federation

⁶ Ural Research Institute for Dermatovenereology and Immunopathology, Yekaterinburg, Russian Federation

⁷ Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

⁸ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

⁹ First Sechenov Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

¹⁰ Federal Research Center of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

On February 19, 2022, a working meeting of experts on the problem of atopic dermatitis was held in Moscow under the chairmanship of the Director of the State Scientific Center for Dermatovenereology and Cosmetology of the Ministry of Health of Russia, Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences A.A. Kubanov. Also in attendance was the Academician of the Russian Academy of Sciences, Chief Freelance Children’s Specialist in Preventive Medicine, Head of the Research Institute of Pediatrics and Children’s Health of the Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences of the Ministry of Science, and Higher Education of the Russian Federation, Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, L.S. Namazova-Baranova, and also the Deputy Director for Clinical Work — Chief Physician of the Federal State Budgetary Institution “SSC” Institute of Immunology “FMBA of Russia” Doctor of Medical Sciences, Professor N.I. Ilyina.

The meeting raised germane issues of providing medical care, reducing the burden of the disease, and improving the quality of life of patients with atopic dermatitis. New possibilities and principles of systemic therapy in patients with moderate and severe atopic dermatitis were discussed. We analyzed data on a new representative of the small molecule class — the selective Janus kinase 1 inhibitor, upadacitinib, which was registered in the Russian Federation in June 2021. This analysis aimed to determine its place in atopic dermatitis therapy algorithms and the possibility of the impact of its use as a therapy on the quality of life of patients in relation to the burden of diseases.

The article has been published in several journals simultaneously with permission from authors and publishers. The parallel publication is available here: Capabilities of atopic dermatitis systemic therapy with selective immunosuppressors: resolution of the experts workshop of dermatology profile. *Pediatric pharmacology*. 2022;19(2):209–211. DOI: <https://doi.org/10.15690/pf.v19i2.2424>

Keywords: atopic dermatitis; systemic therapy; Janus kinase inhibitors; upadacitinib; dupilumab; resolution.

To cite this article

Bakulev AL, Vishneva EA, Elisyutina OG, Ilyina NI, Karamova AE, Kokhan MM, Kubanov AA, Monakhov KN, Namazova-Baranova LS, Novik GA, Olisova OYu, Revyakina VA, Sokolovskiy EV, Fedenko ES, Khobeysh MM. Resolution of the Working Meeting of Experts in “Dermatology”: Possibilities of systemic therapy of atopic dermatitis with selective immunosuppressants. *Russian Journal of Allergy*. 2022;19(2):259–269. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1546>

Received: 17.05.2022

Accepted: 18.05.2022

Published: 26.05.2022

АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ — МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ ПРОБЛЕМА

Атопический дерматит (АтД) — мультифакторное, генетически детерминированное воспалительное заболевание кожи, манифестирующее в подавляющем большинстве случаев в раннем детском возрасте, характеризующееся зудом, хроническим рецидивирующим течением, возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения. АтД — заболевание со значительным физическим, психологическим и экономическим бременем — сопровождается существенным снижением качества жизни как самого пациента, так и его родственников и приводит к нарушениям социальной адаптации и работоспособности [1–4].

Распространённость АтД среди взрослых составляет 2,1–16,0%, среди детского населения — до 20%. Заболеваемость АтД среди всего населения Российской Федерации в 2019 году в абсолютных цифрах составила 271 435 случаев, или 184,9 на 100 000 населения. У 60–70% детей манифестация АтД совпадает с первыми месяцами жизни и нередко является первой ступенью атопического марша. Среднетяжёлое течение наблюдается в 36–46,9%, тяжёлое — в 14,6–34,1% всех случаев АтД [1, 5–9].

АтД является междисциплинарной проблемой. У большинства больных (в среднем у 80%), в особенности при тяжёлом течении АтД, присутствуют другие аллергические заболевания — пищевая аллергия, аллергический ринит, бронхиальная астма [2]. В последние десятилетия обсуждается системная природа АтД. Повышенные уровни медиаторов воспаления во внешне непоражённой коже и периферической крови, высокая распространённость коморбидных атопических и ассоциированных заболеваний обуславливают гетерогенную клиническую картину, трудности диагностики и терапии АтД. Нарушение кожного барьера, хроническое воспаление и IgE-опосредованная гиперчувствительность являются основными механизмами, способствующими возникновению патологического состояния, поражающего несколько органов и систем при АтД [10–20]. Всё это подчёркивает системный характер воспаления при тяжёлых формах АтД и обосновывает комплексный подход к ведению и терапии таких пациентов у врачей разных специальностей — педиатров, дерматологов, аллергологов-иммунологов [10–24].

На сегодняшний день выбор терапии зависит от степени тяжести АтД. Наружная терапия с применением эмоленов, топических глюкокортикостероидов (тГКС) используется на всех этапах лечения, однако не всегда бывает в полной мере эффективной. Назначение системной, в том числе таргетной терапии пациенту с АтД, согласно международным рекомендациям Европейской ассоциации дерматологов-венерологов (EADV Eczema task force 2020 position paper) [25] и российским федеральными клиническими рекомендациями «Атопический дерматит» (2021) [1], осуществляется при среднетяжёлом и тяжёлом течении заболевания.

До недавнего времени выбор препаратов для системной терапии АтД ограничивался применением традиционных средств: системных ГКС, циклоспорина А и других иммунодепрессантов, применяемых off label (метотрексат, азатиоприн, микофенолата мофетил) [26–33]. В современных условиях появились новые эффективные препараты для системной терапии АтД — генно-инженерный биологический препарат дупилумаб и ингибиторы янус-киназ [34–37].

Основными параметрами, определяющими тяжесть течения АтД, являются частые обострения (≥ 3 раз в год) с увеличением их продолжительности, длительность ремиссий не более 2–3 мес, неэффективность/недостаточный эффект терапии с учётом выявления и устранения триггерных факторов (если возможно) и причинно-значимых аллергенов [1, 25, 38–40]. Тяжёлому течению АтД соответствуют следующие значения шкал и индексов, используемых для оценки состояния больного: SCORAD >50 или IGA ≥ 3 , BSA $\geq 10\%$, максимальная интенсивность зуда по числовой рейтинговой шкале ≥ 4 [1, 25, 34, 38].

При назначении системной терапии важно оценивать степень влияния АтД на качество и уровень жизни пациента (профессиональную деятельность, повседневную активность, личную сферу), приверженность лечению, предпочтения пациента и соотношение пользы/риска в каждом конкретном случае [4, 6, 13]. Именно поэтому при постановке целей терапии помимо контроля кожных проявлений, зуда и увеличения периодов ремиссии необходимо учитывать такие аспекты, как улучшение качества жизни пациента, удобство терапии, уход от инъекционных форм, уменьшение потребности в тГКС, улучшение сна и работоспособности пациентов [34, 41–44].

Заслуживают внимания, дальнейшей разработки и внедрения в практику алгоритмы выбора препаратов для системной терапии АтД с возможностью повышения-уменьшения дозы, методы оценки эффективности терапии, объём скрининга перед назначением и текущего мониторинга лабораторных показателей пациента во время терапии, а также определение целесообразности проведения консультаций специалистов.

Системную терапию АтД следует применять с целью достижения и последующего поддержания контроля над заболеванием, однако «традиционная» иммуносупрессивная системная терапия, широко используемая до сих пор, не может проводиться длительно из-за потенциальных побочных эффектов, спорной эффективности и ограничений применения у детей [27, 45–47].

АЛГОРИТМЫ СИСТЕМНОЙ ТЕРАПИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

С 2019 года для лечения среднетяжёлого и тяжёлого АтД начал использоваться генно-инженерный биологический препарат дупилумаб — полностью человеческое моноклональное антитело, направленное против общей субъединицы рецептора IL-4 α двух интерлейкинов

(IL-4 и IL-13). После 16 нед монотерапии дупилумабом менее половины пациентов достигают чистой или почти чистой кожи [48]. По результатам широкого применения генно-инженерного биологического препарата в рутинной клинической практике было показано, что часть пациентов не отвечает на терапию [49–52].

Помимо IL-4 и IL-13, ключевыми цитокинами, вовлечёнными в патофизиологические механизмы АтД, являются IL-5, IL-22, IL-31, TSLP и интерферон- γ , которым для передачи сигнала требуется участие янус-киназы 1 (JAK1) [1]. Селективное ингибирование янус-киназы представляет собой одно из современных направлений системной терапии АтД [53–58].

В июне 2021 года Министерство здравоохранения Российской Федерации одобрило применение упадацитиниба по показанию «лечение среднетяжёлого и тяжёлого атопического дерматита у взрослых пациентов и детей от 12 лет и старше, которым показано лечение препаратами системного действия». Препарат может применяться в монотерапии или в сочетании с топической терапией у взрослых в дозе 15 мг или 30 мг в сутки в зависимости от индивидуальных особенностей течения, у подростков с массой тела не менее 40 кг — в дозе 15 мг в сутки [37].

При изучении механизмов действия упадацитиниба определены его важные преимущества — селективное обратимое ингибирование JAK1, выражающееся в подавлении воздействия не только IL-4/IL-13, но и множества других ключевых провоспалительных цитокинов, значимых для иммунопатогенеза АтД [59–61].

Эффективность и безопасность упадацитиниба оценивали в ходе обширной программы клинических исследований III фазы с участием более 2500 пациентов: Measure Up 1, Measure Up 2 (монотерапия упадацитинибом в дозе 15 мг или 30 мг в сутки) и AD Up (упадацитиниб в тех же дозах в комбинации с тГКС) [62, 63]. В исследованиях принимали участие подростки (в возрасте 12–17 лет) и взрослые (в возрасте 18–75 лет) с АтД, имевшие показания к системной терапии. Исследования включали 16-недельный двойной слепой плацебоконтролируемый период, а затем пациенты, получавшие плацебо, были повторно рандомизированы 1:1 для приёма упадацитиниба в дозе 15 мг или 30 мг. Сопервичными конечными точками во всех трёх исследованиях было по крайней мере 75% снижение индекса тяжести и распространённости экземы (Eczema Area and Severity Index, EASI 75) и уменьшение валидизированной оценки тяжести проявлений АтД до состояния чистой или почти чистой кожи (vIGA-AD до 0/1) на 16-й нед. Вторичные конечные точки включали клинически значимое уменьшение зуда (улучшение на ≥ 4 балла по числовой рейтинговой шкале) от исходного уровня, а также достижение EASI 90 и EASI 100 на 16-й нед [62, 63].

Результаты исследования Measure Up 1 продемонстрировали высокую эффективность упадацитиниба в режиме монотерапии у больных АтД: среди пациентов, получавших упадацитиниб в дозах 15 мг и 30 мг, через 16 нед терапии

показатель EASI 75 был достигнут у 70 и 80% соответственно в сравнении с 16,3% пациентов в группе плацебо. Достижение оценки vIGA 0/1 наблюдалось у 48,1 (15 мг упадацитиниба) и 62,0% (30 мг упадацитиниба) в сравнении с 8% пациентов, получавших плацебо. Клинически значимое снижение интенсивности кожного зуда было достигнуто через 16 нед у значительно более высокой доли пациентов, получавших упадацитиниб в дозах 15 мг и 30 мг (52,2 и 60,0% соответственно), в сравнении с плацебо (12%). Соизмеримые результаты по перечисленным показателям были достигнуты и в исследовании Measure Up 2.

Результаты комбинированной терапии упадацитинибом и тГКС в исследовании AD Up на 16-й нед также продемонстрировали высокую эффективность, сопоставимую с данными Measure Up 1 и 2. Кроме того, в обеих группах упадацитиниба (15 мг и 30 мг) был продемонстрирован стероидсберегающий эффект, т.е. наибольшее количество дней без стероидов при сохранении ответа EASI 75 в сравнении с группой плацебо [62].

Эффективность упадацитиниба в режиме монотерапии и в комбинации с тГКС на 16-й нед терапии была сопоставима у взрослых и подростков [64].

В ходе анализа объединённых данных исследований Measure Up 1, Measure Up 2 и AD Up была продемонстрирована ценность достижения высоких ответов (EASI 90 и EASI 100), т.к. наименьшее негативное влияние АтД на работоспособность и производительность труда пациентов выявлено при достижении максимальных клинических результатов терапии. По данным исследований Measure Up 1 и 2 было показано существенное улучшение оценки пациентом сна, повседневной активности, качества жизни, уменьшения зуда, тревоги и депрессии к 16-й нед терапии упадацитинибом [65–69].

В прямом сравнительном 24-недельном исследовании Heads Up монотерапии упадацитинибом в дозе 30 мг 1 раз в сутки и дупилумабом в дозе 300 мг 1 раз в 2 нед были достигнуты первичная конечная точка EASI 75 на 16-й нед и все вторичные конечные точки, что продемонстрировало превосходство монотерапии упадацитинибом над монотерапией дупилумабом у взрослых со среднетяжёлым и тяжёлым АтД [70]. Наиболее существенные различия между группами упадацитиниба и дупилумаба заключались в достижении высоких уровней ответов EASI 90 и EASI 100 и быстром начале действия при приёме упадацитиниба [70].

Согласно данным систематических обзоров и сетевых метаанализов, для пациентов со среднетяжёлым и тяжёлым АтД среди препаратов для системной таргетной терапии, используемой в качестве монотерапии без применения тГКС, упадацитиниб в дозе 30 мг является наиболее эффективной опцией [56–58].

Объединённый анализ клинических исследований III фазы Measure Up 1 и 2 показал устойчивость показателей очищения кожи при использовании обеих дозировок упадацитиниба на протяжении 52 нед [71].

Серьёзные нежелательные явления в течение плацебоконтролируемого периода фиксировались нечасто, в группах плацебо и упадацитиниба 30 мг встречались с сопоставимой частотой — 11,5 и 10,0 на 100 пациенто-лет, в группе упадацитиниба 15 мг — 7,7/100 пациенто-лет. Наиболее частыми нежелательными явлениями были акне и инфекции верхних дыхательных путей. Акне было преимущественно лёгкой и умеренной степени тяжести. Обе дозировки упадацитиниба хорошо переносились, профиль безопасности на протяжении 52 нед в целом соответствовал плацебоконтролируемому периоду [71, 72].

ВЫВОДЫ ЭКСПЕРТОВ

В ходе дискуссии эксперты обсудили новые возможности оказания медицинской помощи, уменьшения бремени заболевания и улучшения качества жизни пациентов с АтД. Определили место упадацитиниба в алгоритме терапии АтД в российской клинической практике. По результатам обсуждения представленных данных эксперты пришли к следующим выводам.

1. Упадацитиниб может быть эффективным вариантом лечения, существенно улучшать качество жизни и уменьшать бремя заболевания у подростков с 12 лет и взрослых с АтД средней и тяжёлой степени.
2. Соотношение польза/риск упадацитиниба позволяет рекомендовать его для системной терапии тяжёлого и среднетяжёлого АтД, минуя этап применения «традиционных» системных иммунодепрессантов, особенно если симптомы заболевания оказывают существенное влияние на качество жизни пациента.
3. Представленные данные об эффективности и безопасности позволяют рекомендовать включение упадацитиниба в клинические рекомендации «Атопический дерматит» для лечения среднетяжёлого и тяжёлого АтД у взрослых пациентов и детей от 12 лет и старше, которым показано лечение препаратами системного действия. Для актуализации текста клинических рекомендаций «Атопический дерматит» (2021), одобренных научно-практическим советом Министерства здравоохранения Российской Федерации и утверждённых профессиональными ассоциациями-составителями документа, рекомендовано провести инициацию процесса пересмотра текущих клинических рекомендаций «Атопический дерматит».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Клинические рекомендации. Атопический дерматит. 2021. Режим доступа: <https://cr.minzdrav.gov.ru>. Дата обращения: 15.04.2022.
2. Czarnowicki T., Krueger J.G., Guttman-Yassky E. Novel concepts of prevention and treatment of atopic dermatitis through barrier and immune manipulations with implications for the atopic march //

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, появление новых эффективных средств для системной иммунодепрессивной терапии АтД, способных быстро уменьшить и длительно контролировать зуд и воспаление кожи с благоприятным соотношением польза-риск, расширяет существующие возможности патогенетически обоснованной терапии и диктует необходимость внедрения их в клиническую практику для лечения как взрослых, так и детей с АтД.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: Н.И. Ильина, Л.С. Намазова-Баранова, А.А. Кубанов, Е.В. Соколовский — концепция создания документа; Е.С. Феденко, А.Л. Бакулев, М.М. Кохан, О.Ю. Олисова, Е.А. Вишнева, О.Г. Елисютина, А.Э. Карамова, К.Н. Монахов, Г.А. Новик, В.А. Ревякина, М.М. Хобейш — сбор материала, написание и редактирование документа.

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. N.I. Ilyina, L.S. Namazova-Baranova, A.A. Kubanov, E.V. Sokolovskiy — document creation concept; A.L. Bakulev, E.A. Vishneva, O.G. Elisyutina, A.E. Karamova, M.M. Kokhan, K.N. Monakhov, G.A. Novik, O.Yu. Olsiova, V.A. Revyagina, E.S. Fedenko, M.M. Khobeysch — collecting material, writing and editing a document.

J Allergy Clin Immunol. 2017. Vol. 139, N 6. P. 1723–1734. doi: 10.1016/j.jaci.2017.04.004

3. Крысанов И.С., Крысанова В.С., Карпов О.И., Ермакова В.Ю. Экономическое бремя тяжелого атопического дерматита в Российской Федерации // Качественная клиническая практика. 2019. № 4. С. 4–14. doi: 10.1016/2588-0519-2019-4-4-14

4. Faraz A., Vyas J., Finlay A.Y. Counting the burden: atopic dermatitis and health-related quality of life // *Acta Derm Venereol.* 2020. Vol. 100, N 12. P. adv00161. doi: 10.2340/00015555-3511
5. Wohl Y., Wainstein J., Bar-Dayyan Y. Atopic dermatitis in Israeli adolescents — a large retrospective cohort study // *Acta Derm Venereol.* 2014. Vol. 94, N 6. P. 695–698. doi: 10.2340/00015555-1819
6. Langenbruch A., Radtke M., Franzke N., et al. Quality of health care of atopic eczema in Germany: results of the national health care study AtopicHealth // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014. Vol. 28, N 6. P. 719–726. doi: 10.1111/jdv.12154
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. 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 // *JEADV.* 2018. Vol. 32, N 5. P. 657–682. doi: 10.1111/jdv.14891
9. Shrestha S., Miao R., Wang L., et al. Burden of atopic dermatitis in the United States: analysis of healthcare claims data in the commercial, medicare, and medicare databases // *Adv Ther.* 2017. Vol. 34, N 8. P. 1989–2006. doi: 10.1007/s12325-017-0582-z
10. Silverberg J.I., Gelfand J.M., Margolis D.J., et al. Association of atopic dermatitis with allergic, autoimmune, and cardiovascular comorbidities in US adults // *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018. Vol. 121, N 5. P. 604–612.e3. doi: 10.1016/j.anai.2018.07.042
11. Silverberg J.I. Association between adult atopic dermatitis, cardiovascular disease, and increased heart attacks in three population-based studies // *Allergy.* 2015. Vol. 70, N 10. P. 1300–1308. doi: 10.1111/all.12685
12. Schmitt J., Schwarz K., Baurecht H., et al. Atopic dermatitis is associated with an increased risk for rheumatoid arthritis and inflammatory bowel disease, and a decreased risk for type 1 diabetes // *J Allergy Clin Immunol.* 2016. Vol. 137, N 1. P. 130–136. doi: 10.1016/j.jaci.2015.06.029
13. Sánchez-Pérez J., Daudén-Tello E., Mora A.M., Lara Surinyac N. Impact of atopic dermatitis on health-related quality of life in Spanish children and adults: the PSEDA study // *Actas Dermosifiliogr.* 2013. Vol. 104, N 1. P. 44–52. doi: 10.1016/j.ad.2012.03.008
14. Narala S., Hata T.R. Adult atopic dermatitis with comorbid atopic disease is associated with increased risk of infections: a population-based cross-sectional study // *Dermatol Ther (Heidelb).* 2017. Vol. 7, N 1. P. 111–121. doi: 10.1007/s13555-017-0172-7
15. Paller A., Jaworski J.C., Simpson E.L., et al. Major comorbidities of atopic dermatitis: beyond allergic disorders // *Am J Clin Dermatol.* 2018. Vol. 19, N 6. P. 821–838. doi: 10.1007/s40257-018-0383-4
16. Acharya P., Mathur M. Association of atopic dermatitis with vitiligo: a systematic review and meta-analysis // *J Cosmet Dermatol.* 2020. Vol. 19, N 8. P. 2016–2020. doi: 10.1111/jocd.13263
17. Mocanu M., Văta D., Alexa A.I., et al. Atopic dermatitis — beyond the skin // *Diagnostics.* 2021. Vol. 11, N 9. P. 1553. doi: 10.3390/diagnostics11091553
18. Whiteley J., Emir B., Seitzman R., Makinson G. The burden of atopic dermatitis in US adults: results from the 2013 National Health and Wellness Survey // *Curr Med Res Opin.* 2016. Vol. 32, N 10. P. 1645–1651. doi: 10.1080/03007995.2016.1195733
19. Augustin M., Radtke M.A., Glaeske G., et al. Epidemiology and comorbidity in children with psoriasis and atopic eczema // *Dermatology.* 2015. Vol. 231, N 1. P. 35–40. doi: 10.1159/000381913
20. Silverberg N.B. A practical overview of pediatric atopic dermatitis, part 3: comorbidities, and measurement of disease burden // *Cutis.* 2016. Vol. 97, N 6. P. 408–412.
21. Guttman-Yassky E., Krueger J.G., Lebwohl M.G. Systemic immune mechanisms in atopic dermatitis and psoriasis with implications for treatment // *Exp Dermatol.* 2018. Vol. 27, N 4. P. 409–417. doi: 10.1111/exd.13336
22. Darlenski R., Kazandjieva J., Hristakieva E., et al. Atopic dermatitis as a systemic disease // *Clin Dermatol.* 2014. Vol. 32, N 3. P. 409–413. doi: 10.1016/j.clindermatol.2013.11.007
23. Oliveira C., Torres T. More than skin deep: the systemic nature of atopic dermatitis // *Eur J Dermatol.* 2019. Vol. 29, N 3. P. 250–258. doi: 10.1684/ejd.2019.3557
24. Brunner P., Silverberg J.I., Guttman-Yassky E., et al. Increasing comorbidities suggest that atopic dermatitis is a systemic disorder // *J Invest Dermatol.* 2017. Vol. 137, N 1. P. 18–25. doi: 10.1016/j.jid.2016.08.022
25. Wollenberg A., Christen-Zäch S., Taieb A., et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020. Vol. 34, N 12. P. 2717–2744. doi: 10.1111/jdv.16892
26. Смолкин Ю.С., Масальский С.С., Смолкина О.Ю. Вопросы применения биологической терапии при atopическом дерматите: акцент на дупилумаб // *Аллергология и иммунология в педиатрии.* 2020. Т. 61, № 2. С. 27–40. doi: 10.24411/2500-1175-2020-10005
27. Megna M., Napolitano M., Patruno C., et al. Systemic treatment of adult atopic dermatitis: a review // *Dermatol Ther (Heidelb).* 2017. Vol. 7, N 1. P. 1–23. doi: 10.1007/s13555-016-0170-1
28. Beck L.A., Taçi D., Hamilton J.D., et al. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis // *N Engl J Med.* 2014. Vol. 371, N 2. P. 130–139. doi: 10.1056/NEJMoa1314768
29. 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
30. Drucker A.M., Eyerich K., de Bruin-Weller M.S., et al. Use of systemic corticosteroids for atopic dermatitis: International Eczema Council consensus statement // *Br J Dermatol.* 2018. Vol. 178, N 3. P. 768–775. doi: 10.1111/bjd.15928
31. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата микофенолата мофетил. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=Мофетил&m=mnn>. Дата обращения: 15.04.2022.
32. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата азатиоприн. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=Азатиоприн&m=mnn>. Дата обращения: 15.04.2022.
33. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата метотрексат. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=Метотрексат&m=mnn>. Дата обращения: 15.04.2022.
34. Werfel T., Heratizadeh A., Aberer W., et al. Update «Systemic treatment of atopic dermatitis» of the S2k-guideline on atopic dermatitis // *J Dtsch Dermatol Ges.* 2021. Vol. 19, N 1. P. 151–168. doi: 10.1111/ddg.14371

35. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дупликсент®. Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. Дата обращения: 15.04.2022.
36. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Олумиант®. Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. Дата обращения: 15.04.2022.
37. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата РАНВЭК 15 мг. Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. Дата обращения: 15.04.2022.
38. Определение кандидатов на системную терапию в клинических исследованиях передовых системных методов лечения atopического дерматита 3-й фазы. Режим доступа: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02277743>; <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03349060>; <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03435081>. Дата обращения: 15.04.2022.
39. Sidbury R., Davis D.M., Cohen D.E., et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents // *J Am Acad Dermatol*. 2014. Vol. 71, N 2. P. 327–349. doi: 10.1016/j.jaad.2014.03.030
40. Kok W.L., Yew Y.W., Thng T.G. Comorbidities associated with severity of atopic dermatitis in young adult males: a national cohort study // *Acta Derm Venereol*. 2019. Vol. 99, N 7. P. 652–656. doi: 10.2340/00015555-3175
41. Katayama I., Kohno Y., Akiyama K., et al. Japanese guideline for atopic dermatitis 2014 // *Allergol Int*. 2014. Vol. 63, N 3. P. 377–398. doi: 10.2332/allergolint.14-RAI-0769
42. Saeki H., Nakahara T., Tanaka A., et al. Clinical practice guidelines for the management of atopic dermatitis 2016 // *J Dermatol*. 2016. Vol. 43, N 10. P. 1117–1145. doi: 10.1111/1346-8138.13392
43. The AAAAI offers information on Eczema (Atopic Dermatitis) symptoms, diagnosis, treatment & management. Режим доступа: [https://www.aaaai.org/tools-for-the-public/conditions-library/allergies/eczema-\(atopic-dermatitis\)-overview](https://www.aaaai.org/tools-for-the-public/conditions-library/allergies/eczema-(atopic-dermatitis)-overview). Дата обращения: 15.04.2022.
44. Katoh N., Ohya Y., Ikeda M., et al. Clinical practice guidelines for the management of atopic dermatitis 2018 // *J Dermatol*. 2019. Vol. 46, N 12. P. 1053–1101. doi: 10.1111/1346-8138.15090
45. Krader C., Pharm B.S. Systemic Treatment for Pediatric AD // *Dermatology Times*. 2021. Vol. 42, N 7.
46. Nygaard U., Vestergaard C., Deleuran M. Systemic treatment of severe atopic dermatitis in children and adults // *Current Treatment Options Allergy*. 2014. Vol. 1, N 4. P. 1–13. doi: 10.1007/s40521-014-0032-y
47. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата циклоспорин. Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. Дата обращения: 15.04.2022.
48. Simpson E.L., Bieber T., Guttman-Yassky E., et al.; SOLO 1 and SOLO 2 Investigators. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis // *N Engl J Med*. 2016. Vol. 375, N 24. P. 2335–2348. doi: 10.1056/NEJMoa1610020
49. De Wijs L.E., Bosma A.L., Erler N.S., et al. Effectiveness of dupilumab treatment in 95 patients with atopic dermatitis: daily practice data // *Br J Dermatol*. 2020. Vol. 182, N 2. P. 418–426. doi: 10.1111/bjd.18179
50. Faiz S., Giovannelli J., Podevin C., et al. Effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of atopic dermatitis in a real-life French multicenter adult cohort // *J Am Acad Dermatol*. 2019. Vol. 81, N 1. P. 143–151. doi: 10.1016/j.jaad.2019.02.053
51. McKenzie P.L., Rangu S., Treat J.R., Castelo-Soccio L. Experience using dupilumab for pediatric atopic dermatitis at a tertiary care center: Inadequate response and adverse events // *Pediatr Dermatol*. 2021. Vol. 38, N 5. P. 1178–1184. doi: 10.1111/pde.14799
52. Narla S., Silverberg J.I., Simpson E.L. Management of inadequate response and adverse effects to dupilumab in atopic dermatitis // *J Am Acad Dermatol*. 2022. Vol. 86, N 3. P. 628–636. doi: 10.1016/j.jaad.2021.06.017
53. Howe W. Treatment of atopic dermatitis (eczema) — UpToDate. Last updated: Mar 11, 2022. Режим доступа: https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-atopic-dermatitis-eczema/print?sectionName=Frequency%20of%20bathing&search=ambulatory-&topicRef=8349&anchor=H3882190426&source=see_link. Дата обращения: 15.04.2022.
54. Cartron A.M., Nguyen T.H., Roh Y.S., et al. Janus kinase inhibitors for atopic dermatitis: a promising treatment modality. *Clin Exp Dermatol*. 2021. Vol. 46, N 5. P. 820–824. doi: 10.1111/ced.14567
55. Traidl S., Freimooser S., Werfel T. Janus kinase inhibitors for the therapy of atopic dermatitis // *Allergologie Select*. 2021. Vol. 5. P. 293–304. doi: 10.5414/ALX02272E
56. Silverberg J.I., Thyssen J.P., Fahrbach K., et al. Comparative efficacy and safety of systemic therapies used in moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic literature review and network meta-analysis // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021. Vol. 35, N 9. P. 1797–1810. doi: 10.1111/jdv.17351
57. Pereyra-Rodriguez J.J., Alcántara-Luna S., Domínguez-Cruz J., et al. Short-term effectiveness and safety of biologics and small molecule drugs for moderate to severe atopic dermatitis: a systematic review and network meta-analysis // *Life (Basel)*. 2021. Vol. 11, N 9. P. 927. doi: 10.3390/life11090927
58. Silverberg J.I., Hong H.C., Thyssen J.P., et al. Comparative efficacy of targeted systemic therapies for moderate to severe atopic dermatitis without topical corticosteroids: systematic review and network meta-analysis // *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2022. Vol. 12, N 5. P. 1181–1196. doi: 10.1007/s13555-022-00721-1
59. Parmentier J.M., Voss J., Graff C., et al. In vitro and in vivo characterization of the JAK1 selectivity of upadacitinib (ABT-494) // *BMC Rheumatol*. 2018. N 2. P. 23. doi: 10.1186/s41927-018-0031-x
60. Traves P.G., Murray B., Campigotto F., et al. JAK selectivity and the implications for clinical inhibition of pharmacodynamic cytokine signalling by filgotinib, upadacitinib, tofacitinib and baricitinib // *Ann Rheum Dis*. 2021. Vol. 80, N 7. P. 865–875. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219012
61. McInnes I.B., Byers N.L., Higgs R.E., et al. Comparison of baricitinib, upadacitinib, and tofacitinib mediated regulation of cytokine signaling in human leukocyte subpopulations // *Arthritis Res Ther*. 2019. Vol. 21, N 1. P. 183. doi: 10.1186/s13075-019-1964-1
62. Guttman-Yassky E., Teixeira H.D., Simpson E.L., et al. Once-daily upadacitinib versus placebo in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (Measure Up 1 and Measure Up 2): results from two replicate double-blind, randomised controlled phase 3 trials // *Lancet*. 2021. Vol. 397, N 10290. P. 2151–2168. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00588-2
63. Reich K., Teixeira H.D., de Bruin-Weller M., et al. Safety and efficacy of upadacitinib in combination with topical corticosteroids in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (AD Up): results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial // *Lancet*. 2021. Vol. 397, N 10290. P. 2169–2181. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00589-4

- 64.** Paller A.S., Mendes-Bastos P., Eichenfield L.F., et al. Efficacy and safety of upadacitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis: a subgroup analysis of the Measure Up 1, Measure Up 2 and AD Up phase III clinical trials // *Br J Dermatol*. 2021. Vol. 185, N 3. P. e128–e129.
- 65.** Guttman-Yassky E., Teixeira H.D., Simpson E.L., et al. Safety and efficacy of upadacitinib monotherapy in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: results from 2 pivotal, phase 3, randomized, double-blinded, monotherapy, placebo-controlled studies (Measure Up 1 and Measure Up 2) // *Eur Acad Dermatol Venerol Congress*. 2020. D3T03.4B.
- 66.** Guttman-Yassky E., Teixeira H.D., Simpson E.L., et al. Once-daily upadacitinib versus placebo in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (Measure Up 1 and Measure Up 2): results from two replicate double-blind, randomised controlled phase 3 trials // *Lancet*. 2021. Vol. 397, N 10290. P. 2151–2168. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00588-2
- 67.** Ardern-Jones M.R., Beck L., Calimlim B., et al. Rapid symptom and sleep improvement with upadacitinib with or without topical corticosteroids (TCS) in moderate-to-severe atopic dermatitis: results from 3 phase 3 studies (Measure Up 1, Measure Up 2, and AD Up) ISAD 2021 (PE-21), Abstract from 11th George Rajka International Symposium on Atopic Dermatitis April 19–20, Korea. Seoul, 2021. P. 34.
- 68.** Eyerich K., Lynde C.W., Calimlim B., et al. Rapid quality-of-life improvement with upadacitinib with or without topical corticosteroids (TCS) in moderate-to-severe atopic dermatitis: results from 3 phase 3 studies (Measure Up 1, Measure Up 2, and AD Up) ISAD 2021 (PE-20), Abstract from 11th George Rajka International Symposium on Atopic Dermatitis April 19–20, Korea. Seoul, 2021. P. 34–35.
- 69.** Reich K., de Bruin-Weller M.S., Deleuran M., et al. Eczema activity and severity index (EASI) and validated investigator global assessment of atopic dermatitis (VIGA-AD) response are associated with improvements in other outcome measures: an analysis of 3 phase 3 trials of upadacitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis, ISAD 2021 (PE-19) Abstract from 11th George Rajka International Symposium on Atopic Dermatitis April 19–20, Korea. Seoul, 2021. P. 34.
- 70.** Blauvelt A., Teixeira H.D., Simpson E.L., et al. Efficacy and safety of upadacitinib vs dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a randomized clinical trial // *JAMA Dermatol*. 2021. Vol. 157, N 9. P. 1047–1055. doi: 10.1001/jamadermatol.2021.3023
- 71.** Simpson E.L., Papp K.A., Blauvelt A., et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with moderate to severe atopic dermatitis: analysis of follow-up data from the Measure Up 1 and Measure Up 2 randomized clinical trials // *JAMA Dermatol*. 2022. Vol. 158, N 4. P. 404–413. doi: 10.1001/jamadermatol.2022.0029
- 72.** Silverberg J.I., de Bruin-Weller M., Bieber T., et al. Upadacitinib plus topical corticosteroids in atopic dermatitis: week 52 AD Up study results // *J Allergy Clin Immunol*. 2022. Vol. 149, N 3. P. 977–987. e14. doi: 10.1016/j.jaci.2021.07.036

REFERENCES

- 1.** Clinical recommendations. Atopic dermatitis. 2021. (In Russ). Available from: <https://cr.minzdrav.gov.ru>. Accessed: 15.04.2022.
- 2.** Czarnowicki T, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Novel concepts of prevention and treatment of atopic dermatitis through barrier and immune manipulations with implications for the atopic march. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(6):1723–1734. doi: 10.1016/j.jaci.2017.04.004
- 3.** Krysanov IS, Krysanova VS, Karpov OI, Ermakova VY. The economic burden of severe atopic dermatitis in the Russian Federation. *Qualitative Clin Pract*. 2019;(4):4–14. (In Russ). doi: 10.1016/2588-0519-2019-4-4-14
- 4.** Faraz A, Vyas J, Finlay AY. Counting the burden: atopic dermatitis and health-related quality of life. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(12):adv00161. doi: 10.2340/00015555-3511
- 5.** Wohl Y, Wainstein J, Bar-Dayyan Y. Atopic dermatitis in Israeli adolescents — a large retrospective cohort study. *Acta Derm Venereol*. 2014;94(6):695–698. doi: 10.2340/00015555-1819
- 6.** Langenbruch A, Radtke M, Franzke N, et al. Quality of health care of atopic eczema in Germany: results of the national health care study AtopicHealth. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(6):719–726. doi: 10.1111/jdv.12154
- 7.** Kurbanov AA, Bogdanova EV. Organization and results of medical care in the profile of dermatovenerology in the Russian Federation. Results of 2018. *Bulletin Dermatology Venereology*. 2019;95(4):8–23. (In Russ). doi: 10.25208/0042-4609-2019-95-4-8-23
- 8.** 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. *JEADV*. 2018;32(5):657–682. doi: 10.1111/jdv.14891
- 9.** Shrestha S, Miao R, Wang L, et al. Burden of atopic dermatitis in the United States: analysis of healthcare claims data in the commercial, medicare, and medical databases. *Adv Ther*. 2017; 34(8):1989–2006. doi: 10.1007/s12325-017-0582-z
- 10.** Silverberg JI, Gelfand JM, Margolis DJ, et al. Association of atopic dermatitis with allergic, autoimmune, and cardiovascular comorbidities in US adults. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;121(5):604–612.e3. doi: 10.1016/j.anai.2018.07.042
- 11.** Silverberg JI. Association between adult atopic dermatitis, cardiovascular disease, and increased heart attacks in three population-based studies. *Allergy*. 2015;70(10):1300–1308. doi: 10.1111/all.12685
- 12.** Schmitt J, Schwarz K, Baurecht H, et al. Atopic dermatitis is associated with an increased risk for rheumatoid arthritis and inflammatory bowel disease, and a decreased risk for type 1 diabetes. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(1):130–136. doi: 10.1016/j.jaci.2015.06.029
- 13.** Sánchez-Pérez J, Daudén-Tello E, Mora AM, Lara Surinyac N. Impact of atopic dermatitis on health-related quality of life in Spanish children and adults: the PSEDA study. *Actas Dermosifiliogr*. 2013;104(1):44–52. doi: 10.1016/j.ad.2012.03.008
- 14.** Narala S, Hata TR. Adult atopic dermatitis with comorbid atopic disease is associated with increased risk of infections: a population-based cross-sectional study. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2017;7(1):111–121. doi: 10.1007/s13555-017-0172-7
- 15.** Paller A, Jaworski JC, Simpson EL, et al. Major comorbidities of atopic dermatitis: beyond allergic disorders. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(6):821–838. doi: 10.1007/s40257-018-0383-4
- 16.** Acharya P, Mathur M. Association of atopic dermatitis with vitiligo: a systematic review and meta-analysis. *J Cosmet Dermatol*. 2020;19(8):2016–2020. doi: 10.1111/jocd.13263

17. Mocanu M, Văta D, Alexa AI, et al. Atopic dermatitis — beyond the skin. *Diagnosics*. 2021;11(9):1553. doi: 10.3390/diagnostics11091553
18. Whiteley J, Emir B, Seitzman R, Makinson G. The burden of atopic dermatitis in US adults: results from the 2013 National Health and Wellness Survey. *Curr Med Res Opin*. 2016;32(10):1645–1651. doi: 10.1080/03007995.2016.1195733
19. Augustin M, Radtke MA, Glaeske G, et al. Epidemiology and comorbidity in children with psoriasis and atopic eczema. *Dermatology*. 2015;231(1):35–40. doi: 10.1159/000381913
20. Silverberg NB. A practical overview of pediatric atopic dermatitis, part 3: comorbidities, and measurement of disease burden. *Cutis*. 2016;97(6):408–412.
21. Guttman-Yassky E, Krueger JG, Lebwohl MG. Systemic immune mechanisms in atopic dermatitis and psoriasis with implications for treatment. *Exp Dermatol*. 2018;27(4):409–417. doi: 10.1111/exd.13336
22. Darlenski R, Kazandjieva J, Hristakieva E, et al. Atopic dermatitis as a systemic disease. *Clin Dermatol*. 2014;32(3):409–413. doi: 10.1016/j.clindermatol.2013.11.007
23. Oliveira C, Torres T. More than skin deep: the systemic nature of atopic dermatitis. *Eur J Dermatol*. 2019;29(3):250–258. doi: 10.1684/ejd.2019.3557
24. Brunner P, Silverberg JI, Guttman-Yassky E, et al. Increasing comorbidities suggest that atopic dermatitis is a systemic disorder. *J Invest Dermatol*. 2017;137(1):18–25. doi: 10.1016/j.jid.2016.08.022
25. Wollenberg A, Christen-Zäch S, Taieb A, et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(12):2717–2744. doi: 10.1111/jdv.16892
26. Smolkin YS, Masalsky SS, Smolkina OY. Questions of the use of biological therapy in atopic dermatitis: emphasis on dupilumab. *Allergology Immunology Pediatrics*. 2020;61(2):27–40. (In Russ). doi: 10.24411/2500-1175-2020-10005
27. Megna M, Napolitano M, Patruno C, et al. Systemic treatment of adult atopic dermatitis: a review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2017;7(1):1–23. doi: 10.1007/s13555-016-0170-1
28. Beck LA, Thaçi D, Hamilton JD, et al. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2014;371(2):130–139. doi: 10.1056/NEJMoa1314768
29. 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
30. Drucker AM, Eyerich K, de Bruin-Weller MS, et al. Use of systemic corticosteroids for atopic dermatitis: International Eczema Council consensus statement. *Br J Dermatol*. 2018;178(3):768–775. doi: 10.1111/bjd.15928
31. Instructions for the medical use of the drug Mycophenolate mofetil. (In Russ). Available from: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=Мофетил&m=mnn>. Accessed: 15.04.2022.
32. Instructions for the medical use of the drug Azathioprine. (In Russ). Available from: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=Азатиоприн&m=mnn>. Accessed: 15.04.2022.
33. Instructions for the medical use of the drug Methotrexate. (In Russ). Available from: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=Метотрексат&m=mnn>. Accessed: 15.04.2022.
34. Werfel T, Heratizadeh A, Aberer W, et al. Update “Systemic treatment of atopic dermatitis” of the S2k-guideline on atopic dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2021;19(1):151–168. doi: 10.1111/ddg.14371
35. Instructions for medical use of the drug Dupixent®. (In Russ). Available from: <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. Accessed: 15.04.2022.
36. Instructions for the medical use of the drug Olumiant®. (In Russ). Available from: <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. Accessed: 15.04.2022.
37. Instructions for the medical use of the drug SHANVAK 15 mg. (In Russ). Available from: <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. Accessed: 15.04.2022.
38. Identification of candidates for systemic therapy in clinical trials of advanced systemic methods of treatment of atopic dermatitis phase 3. (In Russ). Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02277743>; <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03349060>; <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03435081>. Accessed: 15.04.2022.
39. Sidbury R, Davis DM, Cohen DE, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(2):327–349. doi: 10.1016/j.jaad.2014.03.030
40. Kok WL, Yew YW, Thng TG. Comorbidities associated with severity of atopic dermatitis in young adult males: a national cohort study. *Acta Derm Venereol*. 2019;99(7):652–656. doi: 10.2340/00015555-3175
41. Katayama I, Kohno Y, Akiyama K, et al. Japanese guideline for atopic dermatitis 2014. *Allergol Int*. 2014;63(3):377–398. doi: 10.2332/allergolint.14-RAI-0769
42. Saeki H, Nakahara T, Tanaka A, et al. Clinical practice guidelines for the management of atopic dermatitis 2016. *J Dermatol*. 2016;43(10):1117–1145. doi: 10.1111/1346-8138.13392
43. The AAAAI offers information on Eczema (Atopic Dermatitis) symptoms, diagnosis, treatment and management. Available from: [https://www.aaaai.org/tools-for-the-public/conditions-library/allergies/eczema-\(atopic-dermatitis\)-overview](https://www.aaaai.org/tools-for-the-public/conditions-library/allergies/eczema-(atopic-dermatitis)-overview). Accessed: 15.04.2022.
44. Katoh N, Ohya Y, Ikeda M, et al. Clinical practice guidelines for the management of atopic dermatitis 2018. *J Dermatol*. 2019;46(12):1053–1101. doi: 10.1111/1346-8138.15090
45. Krader C, Pharm BS. Systemic Treatment for Pediatric AD. *Dermatology Times*. 2021;42(7).
46. Nygaard U, Vestergaard C, Deleuran M. Systemic treatment of severe atopic dermatitis in children and adults. *Current Treatment Options Allergy*. 2014;1(4):1–13. doi: 10.1007/s40521-014-0032-y
47. Instructions for the medical use of the drug Cyclosporine. (In Russ). Available from: <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. Accessed: 15.04.2022.
48. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, et al.; SOLO 1 and SOLO 2 Investigators. Two phase 3 trials of dupilumab versus placebo in atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2016;375(24):2335–2348. doi: 10.1056/NEJMoa1610020
49. De Wijs LE, Bosma AL, Erler NS, et al. Effectiveness of dupilumab treatment in 95 patients with atopic dermatitis: daily practice data. *Br J Dermatol*. 2020;182(2):418–426. doi: 10.1111/bjd.18179
50. Faiz S, Giovannelli J, Podevin C, et al. Effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of atopic dermatitis in a real-life French multicenter adult cohort. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(1):143–151. doi: 10.1016/j.jaad.2019.02.053

- 51.** McKenzie PL, Rangu S, Treat JR, Castelo-Soccio L. Experience using dupilumab for pediatric atopic dermatitis at a tertiary care center: Inadequate response and adverse events. *Pediatr Dermatol.* 2021;38(5):1178–1184. doi: 10.1111/pde.14799
- 52.** Narla S, Silverberg JI, Simpson EL. Management of inadequate response and adverse effects to dupilumab in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2022;86(3):628–636. doi: 10.1016/j.jaad.2021.06.017
- 53.** Howe W. Treatment of atopic dermatitis (eczema) — UpToDate. Last updated: Mar 11, 2022. Available from: https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-atopic-dermatitis-eczema/print?sectionName=Frequency%20of%20bathing&search=ambulatory-&topicRef=8349&anchor=H3882190426&source=see_link. Accessed: 15.04.2022.
- 54.** Cartron AM, Nguyen TH, Roh YS, et al. Janus kinase inhibitors for atopic dermatitis: a promising treatment modality. *Clin Exp Dermatol.* 2021;46(5):820–824. doi: 10.1111/ced.14567
- 55.** Traidl S, Freimooser S, Werfel T. Janus kinase inhibitors for the therapy of atopic dermatitis. *Allergologie Select.* 2021;5:293–304. doi: 10.5414/ALX02272E
- 56.** Silverberg JI, Thyssen JP, Fahrbach K, et al. Comparative efficacy and safety of systemic therapies used in moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic literature review and network meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(9):1797–1810. doi: 10.1111/jdv.17351
- 57.** Pereyra-Rodriguez JJ, Alcantara-Luna S, Domínguez-Cruz J, et al. Short-term effectiveness and safety of biologics and small molecule drugs for moderate to severe atopic dermatitis: a systematic review and network meta-analysis. *Life (Basel).* 2021;11(9):927. doi: 10.3390/life11090927
- 58.** Silverberg JI, Hong HC, Thyssen JP, et al. Comparative efficacy of targeted systemic therapies for moderate to severe atopic dermatitis without topical corticosteroids: systematic review and network meta-analysis. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2022;12(5):1181–1196. doi: 10.1007/s13555-022-00721-1
- 59.** Parmentier JM, Voss J, Graff C, et al. In vitro and in vivo characterization of the JAK1 selectivity of upadacitinib (ABT-494). *BMC Rheumatol.* 2018;(2):23. doi: 10.1186/s41927-018-0031-x
- 60.** Traves PG, Murray B, Campigotto F, et al. JAK selectivity and the implications for clinical inhibition of pharmacodynamic cytokine signalling by filgotinib, upadacitinib, tofacitinib and baricitinib. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(7):865–875. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219012
- 61.** McInnes IB, Byers NL, Higgs RE, et al. Comparison of baricitinib, upadacitinib, and tofacitinib mediated regulation of cytokine signaling in human leukocyte subpopulations. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):183. doi: 10.1186/s13075-019-1964-1
- 62.** Guttman-Yassky E, Teixeira HD, Simpson EL, et al. Once-daily upadacitinib versus placebo in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (Measure Up 1 and Measure Up 2): results from two replicate double-blind, randomised controlled phase 3 trials. *Lancet.* 2021;397(10290):2151–2168. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00588-2
- 63.** Reich K, Teixeira HD, de Bruin-Weller M, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in combination with topical corticosteroids in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (AD Up): results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2021;397(10290):2169–2181. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00589-4
- 64.** Paller AS, Mendes-Bastos P, Eichenfield LF, et al. Efficacy and safety of upadacitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis: A subgroup analysis of the Measure Up 1, Measure Up 2 and AD Up phase III clinical trials. *Br J Dermatol.* 2021;185(3):e128–e129.
- 65.** Guttman-Yassky E, Teixeira HD, Simpson EL, et al. Safety and efficacy of upadacitinib monotherapy in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: results from 2 pivotal, phase 3, randomized, double-blinded, monotherapy, placebo-controlled studies (Measure Up 1 and Measure Up 2). European Academy Dermatology Venerology Congress; 2020. D3T03.4B.
- 66.** Guttman-Yassky E, Teixeira HD, Simpson EL, et al. Once-daily upadacitinib versus placebo in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (Measure Up 1 and Measure Up 2): results from two replicate double-blind, randomised controlled phase 3 trials. *Lancet.* 2021;397(10290):2151–2168. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00588-2
- 67.** Ardern-Jones MR, Beck L, Calimlim B, et al. Rapid symptom and sleep improvement with upadacitinib with or without topical corticosteroids (TCS) in moderate-to-severe atopic dermatitis: results from 3 phase 3 studies (Measure Up 1, Measure Up 2, and AD Up) ISAD 2021 (PE-21), Abstract from 11th George Rajka International Symposium on Atopic Dermatitis April 19–20, Korea. Seoul; 2021. P. 34.
- 68.** Eyerich K, Lynde CW, Calimlim B, et al. Rapid quality-of-life improvement with upadacitinib with or without topical corticosteroids (TCS) in moderate-to-severe atopic dermatitis: results from 3 phase 3 studies (Measure Up 1, Measure Up 2, and AD Up) ISAD 2021 (PE-20), Abstract from 11th George Rajka International Symposium on Atopic Dermatitis April 19–20, Korea. Seoul; 2021. P. 34–35.
- 69.** Reich K, de Bruin-Weller MS, Deleuran M, et al. Eczema activity and severity index (EASI) and validated investigator global assessment of atopic dermatitis (VIGA-AD) response are associated with improvements in other outcome measures: an analysis of 3 phase 3 trials of upadacitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis, ISAD 2021 (PE-19) Abstract from 11th George Rajka International Symposium on Atopic Dermatitis April 19–20, Korea. Seoul; 2021. P. 34.
- 70.** Blauvelt A, Teixeira HD, Simpson EL, et al. Efficacy and safety of upadacitinib vs dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol.* 2021; 157(9):1047–1055. doi: 10.1001/jamadermatol.2021.3023
- 71.** Simpson EL, Papp KA, Blauvelt A, et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with moderate to severe atopic dermatitis: analysis of follow-up data from the Measure Up 1 and Measure Up 2 randomized clinical trials. *JAMA Dermatol.* 2022;158(4):404–413. doi: 10.1001/jamadermatol.2022.0029
- 72.** Silverberg JI, de Bruin-Weller M, Bieber T, et al. Upadacitinib plus topical corticosteroids in atopic dermatitis: week 52 AD Up study results. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149(3):977–987. doi: 10.1016/j.jaci.2021.07.036

ОБ АВТОРАХ

- * **Елисютина Ольга Гурьевна**, д.м.н.;
адрес: Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 24;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4609-2591>;
eLibrary SPIN: 9567-1894; e-mail: el-olga@yandex.ru
- Бакулев Андрей Леонидович**, д.м.н., профессор;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1450-4942>;
eLibrary SPIN: 6708-7386; e-mail: al_ba05@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
- Ильина Наталья Ивановна**, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3556-966X>;
eLibrary SPIN: 6715-5650; e-mail: instimmun@yandex.ru
- Карамова Арфеня Эдуардовна**, к.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3805-8489>;
eLibrary SPIN: 3604-6491; e-mail: karamova@cnikvi.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
- Кубанов Алексей Алексеевич**, д.м.н., профессор,
член-корреспондент РАН;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7625-0503>;
eLibrary SPIN: 8771-4990; e-mail: alex@cnikvi.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
- Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна**, д.м.н.,
профессор, академик РАН;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2209-7531>;
eLibrary SPIN: 1312-2147; e-mail: leyla.s.namazova@gmail.com
- Новик Геннадий Айзикович**, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7571-5460>;
eLibrary SPIN: 6289-0209; e-mail: ga_novik@mail.ru
- Олисова Ольга Юрьевна**, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2482-1754>;
eLibrary SPIN: 2500-7989; e-mail: olisovaolga@mail.ru
- Ревякина Вера Афанасьевна**, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1149-7927>;
eLibrary SPIN: 4607-2018; e-mail: 5356797@mail.ru
- Соколовский Евгений Владиславович**, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7610-6061>;
eLibrary SPIN: 6807-7137; e-mail: s40@mail.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
- Хобейш Марианна Михайловна**, к.м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8670-7223>;
eLibrary SPIN: 4377-8101; e-mail: mkhobeysh@yandex.ru

AUTHORS' INFO

- * **Olga G. Elisyutina**, MD, Dr. Sci. (Med.);
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
- Andrey L. Bakulev**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1450-4942>;
eLibrary SPIN: 6708-7386; e-mail: al_ba05@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
- Natalya I. Ilyina**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3556-966X>;
eLibrary SPIN: 6715-5650; e-mail: instimmun@yandex.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
- 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
- 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
- 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
- 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
- Gennadiy A. Novik**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7571-5460>;
eLibrary SPIN: 6289-0209; e-mail: ga_novik@mail.ru
- Olga Yu. Olishova**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2482-1754>;
eLibrary SPIN: 2500-7989; e-mail: olisovaolga@mail.ru
- Vera A. Revyakina**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1149-7927>;
eLibrary SPIN: 4607-2018; e-mail: 5356797@mail.ru
- Evgeny V. Sokolovskiy**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7610-6061>;
eLibrary SPIN: 6807-7137; e-mail: s40@mail.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
- Marianna M. Khobeysh**, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8670-7223>;
eLibrary SPIN: 4377-8101; e-mail: mkhobeysh@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1507>

Отсроченная аллергическая реакция на употребление в пищу лимона

А.С. Прилуцкий, Ю.А. Лыгина

Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького, Донецк, Донецкая Народная Республика

АННОТАЦИЯ

Аллергия на лимон может быть обусловлена как IgE-опосредованными, так и IgG-зависимыми механизмами, либо иметь комбинированное IgE/IgG-зависимое или другое происхождение. Аллергические реакции при употреблении в пищу лимона клинически проявляются широким спектром разнообразных симптомов, в том числе нарушениями функции пищеварительной системы (хейлит, эозинофильный эзофагит, гастроэнтерит, колит, синдром раздражённого кишечника). Среди отсроченных аллергических реакций на части плода или эфирные масла лимона описаны только проявления контактного дерматита. В современных публикациях данные о реакциях на лимон и его компоненты со стороны желудочно-кишечного тракта немногочисленны и представляют собой описания отдельных случаев или анализ частоты сенсибилизации к лимону среди групп пациентов с аллергической патологией пищеварительной системы. Впервые описан клинический случай сочетанной немедленной и отсроченной аллергической реакции на употребление в пищу лимона, проявившейся оральным аллергическим синдромом и гастроинтестинальными симптомами, у женщины 31 года. У пациентки выявлена полисенсибилизация к различным пищевым, бытовым и пыльцевым антигенам, перекрёстная аллергия к плодам семейства Рутовые (апельсин, мандарин, грейпфрут). При помощи прик+прик-теста и иммуноферментного исследования определены аллергия и сенсибилизация к аллергенам мякоти лимона. Установлено наличие в мякоти лимона одного или нескольких термолабильных антигенов, вызывающих немедленные и отсроченные симптомы аллергии. Установлена способность термолабильных аллергенов и/или отдельных антигенных детерминант вызывать отсроченные аллергические реакции, несмотря на воздействие протеолитических ферментов желудочно-кишечного тракта и соляной кислоты. Для подтверждения указанных свойств аллергенных эпитопов целесообразно проведение дополнительных исследований, включающих не только термическое воздействие, но и обработку соляной кислотой и ферментами.

Таким образом, нами впервые показано, что аллергические реакции с гастроинтестинальными проявлениями на лимон не ограничиваются IgE-зависимыми и клеточно-опосредованными типами гиперчувствительности. Уточнение конкретных механизмов развития аллергии и характеристик эпитопов молекул, вызывающих аллергические реакции, требует исследований с применением комплексной диагностики, включающей как лабораторные методы, в том числе молекулярные, так и проведение провокационных проб.

Для установления устойчивости отдельных антигенных эпитопов аллергенов лимона к воздействию различных факторов желудочно-кишечного тракта необходимы дополнительные исследования с установлением чувствительности белковых молекул аллергенов к указанным факторам.

Ключевые слова: пищевая аллергия; лимон; клинический случай; сенсибилизация; диагностика.

Как цитировать

Прилуцкий А.С., Лыгина Ю.А. Отсроченная аллергическая реакция на употребление в пищу лимона // *Российский аллергологический журнал*. 2022. Т. 19, № 2. С. 270–278. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1507>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1507>

Delayed allergic reaction to eating lemon

Aleksandr S. Prilutskiy, Yulya A. Lygina

M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, Donetsk People's Republic

ABSTRACT

Lemon allergy can be caused by both IgE-mediated and IgG-dependent mechanisms, or by a combination of the two. Allergic reactions to lemon are clinically evidenced by a variety of symptoms, including digestive system disorders (cheilitis, eosinophilic esophagitis, gastroenteritis, colitis, and irritable bowel syndrome). Contact dermatitis is the only condition included among delayed allergic reactions to components of the fruit or lemon essential oils. Data on reactions to lemon and its components from the gastrointestinal tract are scarce in modern publications, and most of what is available are either a description of a single case or an analysis of the frequency of sensitization to lemon among groups of patients with allergic pathology of the digestive system. For the first time, a clinical instance of a simultaneous acute and delayed allergic reaction to eating a lemon, manifesting as an oral allergy condition and gastrointestinal symptoms, in a 31-year-old woman, was described. The patient was diagnosed with polysensitization to various food, household, and pollen antigens, and cross-allergy to fruits of the Rutaceae family (orange, tangerine, and grapefruit). She was diagnosed with allergy and sensitivity to the allergens in the lemon pulp after undergoing a prick + prick test and an enzyme-linked immunosorbent assay. It has been found that lemon pulp contains one or more thermolabile antigens that cause both acute and delayed allergic symptoms. It has also been demonstrated that thermolabile allergens and/or particular antigenic determinants can cause delayed allergy reactions, despite the action of proteolytic enzymes of the gastrointestinal tract and hydrochloric acid. To confirm these properties of allergenic epitopes, additional research, not limited to research on thermal effects alone, but also treatment with hydrochloric acid and enzymes, is highly recommended. Thus, for the first time, we have demonstrated that allergic reactions to lemon, with the accompanying gastrointestinal manifestations, are not limited to IgE-dependent or cell-mediated types of hypersensitivity. Clarification of specific mechanisms of allergy development and characteristics of epitopes of molecules that cause allergic reactions necessitates comprehensive diagnostics research that includes both laboratory methods (including molecular-based methods) and conducting provocative tests. Additional studies are required to determine the sensitivity of protein molecules of allergens to the effects of various factors in the gastrointestinal tract. This will enable us to further determine the resistance of individual antigenic epitopes of lemon allergens to these factors.

Keywords: food allergy; lemon; case report; sensitization; diagnostics.

To cite this article

Prilutskiy AS, Lygina YuA. Delayed allergic reaction to eating lemon. *Russian Journal of Allergy*. 2022;19(2):270–278. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1507>

АКТУАЛЬНОСТЬ

Пищевая аллергия (ПА) представляет собой значимую проблему современного здравоохранения, и с каждым годом её распространённость в разных странах мира только растёт [1, 2]. Клинические проявления ПА многообразны и включают в себя кожные симптомы, реакции со стороны пищеварительной системы и дыхательных путей, анафилаксию и др. [3, 4]. Помимо IgE-зависимых аллергических реакций, пищевые аллергены могут вызывать и симптомы аллергии, обусловленные антителами изотипа IgG, действием иммунных комплексов и/или развитием клеточно-опосредованных реакций [1, 5]. Они могут проявляться различными заболеваниями, в том числе поражениями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [6]. Для них, как правило, характерны разнообразные симптомы, включая тошноту, рвоту, боли в животе (колики), диарею или запоры и др. [7, 8]. В связи с вышесказанным, для диагностики гастроинтестинальных проявлений аллергии требуется более тщательный сбор аллергологического анамнеза, специфическое обследование и длительное наблюдение [1, 9].

Следует отметить, что аллергические реакции при употреблении в пищу лимона клинически проявляются широким спектром разнообразных симптомов, в том числе и нарушениями функции пищеварительной системы (хейлит, эозинофильный эзофагит, гастроэнтерит, колит, синдром раздражённого кишечника) [3, 10]. В современных публикациях данные о реакциях на лимон и его компоненты со стороны ЖКТ немногочисленны и представляют собой описания отдельных случаев [11] или определение частоты сенсибилизации к лимону среди групп пациентов с аллергической патологией пищеварительной системы [10]. Необходимо также отметить, что среди отсроченных аллергических реакций на части плода или эфирные масла лимона описаны только проявления контактного дерматита [12].

Представляем описание случая гастроинтестинальной аллергии на употребление в пищу лимона с сочетанными проявлениями в виде немедленной и отсроченной реакции у пациентки с полисенсибилизацией к различным пищевым, бытовым и пыльцевым аллергенам. Срок наблюдения за пациенткой, включая врачебные осмотры и лабораторные исследования, составил 3 года.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

О пациенте

Больная Л., 31 год, родилась в срок от первой беременности, протекавшей на фоне анемии и явлений гипертонуса матки. Родоразрешение осуществлялось естественным путём. Масса тела при рождении 3650 г, рост 51 см. Оценка по шкале Апгар 8 баллов. Находилась на грудном вскармливании до 7 мес. Прикорм введён в 5 мес, аллергических реакций на введённые продукты не отмечалось.

Семейный аллергологический анамнез отягощён со стороны матери (аллергический ринит, конъюнктивит, явления бронхообструкции на цветение злаковых трав, амброзию, домашнюю пыль). Жилищно-бытовые условия удовлетворительные.

Первые проявления аллергии у пациентки возникли в возрасте 2 лет. При употреблении гранатового сока (в течение 7 дней) возникла сыпь на щеках в виде красных пятен и папул. После исключения данного продукта из рациона проявления регрессировали в течение 3–4 дней.

В 12 лет у больной на фоне острого респираторного заболевания были зарегистрированы уртикарные высыпания в области декольте и передней поверхности шеи после употребления отвара чабреца для лечения кашля. Реакция возникла через 3 дня от начала приёма данного отвара и прошла в течение 1–2 сут после прекращения его употребления.

В 25 лет у пациентки стали появляться заложенность носа с прозрачным отделяемым, слезотечение, покраснение и зуд в глазах при пребывании в запылённых помещениях, во время их уборки. С возраста 27 лет подобные симптомы стали регистрироваться в летне-осенний период (конец июля – сентябрь) во время пребывания на улице в местах произрастания сорных трав (амброзия, лебеда), работы на приусадебном участке. На фоне применения антигистаминных препаратов (лоратадин, цетиризин) интенсивность указанных проявлений снижалась, но полностью они не проходили.

Аллергические реакции на лимон впервые появились в возрасте 16 лет и рецидивировали неоднократно. Больная отмечала зуд и незначительное жжение слизистой оболочки полости рта и языка через 3–5 мин после приёма в пищу 1–2 ломтиков лимона с сахаром (данные симптомы исчезали через 25–30 мин), а также тошноту, боли в животе, метеоризм, послабление стула через 1–2 ч. Сходные симптомы со стороны ЖКТ наблюдались и при употреблении блюд, содержащих в составе лимонный сок или цедру, и в большинстве случаев регрессировали через день. При употреблении большого количества лимона (1/2 плода и более) симптомы, как правило, сохранялись в течение 3–5 дней.

Следует подчеркнуть, что пациентка отмечала также реакции в виде жжения и зуда слизистой полости рта, отёка языка через 5–10 мин после употребления в пищу свежего апельсина (мякоть и цедра). Упомянутые симптомы исчезали через 30–40 мин без применения антигистаминных препаратов. Кроме того, после приёма в пищу грейпфрутов (по 1 плоду в течение 3–4 дней) у больной неоднократно возникали высыпания на щеках в виде пятен и папул с зудом. При исключении данных цитрусовых из рациона сыпь проходила в течение 1–2 нед.

В связи с повторяющимися проявлениями вышеупомянутых аллергических реакций, ухудшением состояния здоровья пациентка обратилась на кафедру клинической

иммунологии, аллергологии и эндокринологии ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького».

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования

На момент осмотра пациентка предъявляла жалобы на заложенность и зуд носа, прозрачное отделяемое из него, зуд и покраснение глаз. Следует отметить, что больная не употребляла лимон в течение 1 мес до обращения.

Пациентка правильного телосложения, повышенного питания. Кожа чистая. Слизистая полости рта не гиперемирована. Периферические лимфоузлы не увеличены. Имеется гиперемия слизистой оболочки носовых ходов, слизистое отделяемое. Щитовидная железа не увеличена, обычной плотности, однородной консистенции. Температура тела 36,6°C. Частота дыхания 19 вдохов в минуту. При аускультации хрипов нет. Тоны сердца чистые, ритмичные. Пульс 83 уд/мин. Артериальное давление 120/80 мм рт.ст. При поверхностной пальпации живот мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Селезёнка не пальпируется. Дизурических явлений нет.

Лабораторные исследования включали общий анализ крови и иммуноаллергологическое обследование. Концентрации общего иммуноглобулина E (IgE), аллерген-специфических IgE (асIgE) и интерлейкинов 4, 5, 8, 17 (IL-4, IL-5, IL-8, IL-17) в сыворотке крови больной Л. определяли методом иммуоферментного анализа (ИФА) с помощью тест-систем, разработанных ООО «УкрмедДон» (Донецк). Указанные ИФА-тест-системы обладают высокой аналитической чувствительностью, сравнимой с импортными тест-системами ведущих мировых производителей.

Кожные тесты проводили по методике прик+прик-теста как с нативными, так и термически обработанными аллергенами (для исследования степени их термостабильности) частей плода лимона (цедра, мякоть, косточка). Термическая обработка проводилась с использованием разработанного нами комплексного тестирования

в двух режимах: 1-й — 60 мин при 65°C; 2-й — 30 мин при 95°C. Для осуществления обработки применяли производимый нами твердотельный термостат (ТЛ-04) с возможностью нагрева до 120°C (погрешность задаваемой температуры не более ±0,5°C) и автоматической регуляцией времени инкубации. Прик+прик-тесты выполняли на внутренней поверхности предплечья согласно имеющимся в мировой литературе требованиям: кожу в месте нанесения аллергена обрабатывали 70% этиловым спиртом и ждали его подсыхания [13]. В качестве положительного и отрицательного контроля использовали, соответственно, 0,01% раствор гистамина и разводящий раствор. Положительной проба считалась при наличии папулы диаметром ≥3 мм [13].

В общем анализе крови отмечалась эозинофилия (эозинофилы 5%, абсолютное значение $0,265 \times 10^9/\text{л}$; референсные значения, соответственно, 0–4% и $0,053\text{--}0,212 \times 10^9/\text{л}$). В сыворотке крови выявлено повышение уровня субкласса IgG4 (1,16 г/л при норме 0,28–0,76). Увеличены также концентрации общего IgE, IL-4, IL-5 и IL-8. При исследовании sIgE определены диагностически значимые уровни антител к лимону, апельсину, мандарину и грейпфруту (табл. 1).

Повышенные концентрации sIgE-антител определялись также к аллергенам клещей *Dermatophagoides farinae* (0,38 МЕ/мл), *Tyrophagus putrescentiae* (0,41 МЕ/мл), домашней пыли (серия 06–10 — 0,43 МЕ/мл; серия 9–7 — 0,39 МЕ/мл), грибам рода *Aspergillum* (0,44 МЕ/мл), *Penicillium* (0,36 МЕ/мл), *Alternaria alternata* (0,38 МЕ/мл), гвоздике (0,42 МЕ/мл), персику красному (0,35 МЕ/мл), пыльце лебеды (0,38 МЕ/мл).

При проведении кожной пробы по методике прик+прик-теста с различными аллергенами лимона (цедра, мякоть, косточка), как нативными, так и термически обработанными в двух режимах, при учёте реакции через 15 мин был получен положительный результат на антигены свежей мякоти. Кожные пробы на цедру и косточку лимона были отрицательными (табл. 2; рисунок). При этом важно отметить, что через 24 ч реакция на аллергены мякоти лимона в виде папулы сохранялась, а размеры гиперемии

Таблица 1. Концентрации иммуноаллергологических маркеров у больной Л.

Table 1. Concentrations of immunoallergological markers in patient L.

Концентрация (N)									
IL, пг/мл				С3а, нг/мл	IgE, МЕ/мл				
4	5	8	17		общего	специфических к аллергенам			
						лимона	апельсина	мандарина	грейпфрута
19,6 (<6,15)	24,1 (<8,05)	31,2 (<10,0)	4,1 (<7,0)	82,1 (<93,5)	126,1 (≤100)	0,43 (<0,35)	0,39 (<0,35)	0,42 (<0,35)	0,46 (<0,35)

Примечание. Уровни интерлейкинов (IL) и иммуноглобулинов класса E (IgE) в сыворотке крови пациента даны в сравнении с нормой (N).

Note: Levels of interleukins (IL) and class E immunoglobulins (IgE) in the patient's blood serum are given in comparison with the norm (N).

Таблица 2. Результаты прик+прик-теста со свежими и термически обработанными частями плода лимона у больной Л.**Table 2.** Results of prick+prick test with fresh and thermally processed parts of lemon fruit in patient L.

Время учёта результата	Режим обработки	Размер кожной реакции, мм								Контроль (+) с гистамином	Контроль (-) с разводящим раствором
		Исследуемая часть плода лимона									
		цедра		мякоть		косточка					
		папула	гиперемия	папула	гиперемия	папула	гиперемия				
15 мин	0*	1	2	4	6	0	1				
	1**	1	2	1	1	0	3	4	1		
	2***	0	1	1	2	0	1				
24 ч	0	0	0	4	15	0	0				
	1	0	5	0	0	0	0	0	0		
	2	0	0	0	1	0	1				
48 ч	0	0	1	0	2	0	0				
	1	0	1	0	0	0	0	0	0		
	2	0	0	0	0	0	0				
72 ч	0	0	1	0	1	0	0				
	1	0	0	0	0	0	0	0	0		
	2	0	2	0	2	0	0				

Примечание. * Свежий лимон, ** термическая обработка при 65°C в течение 60 мин, *** термическая обработка при 95°C в течение 30 мин.

Note: * Fresh lemon, ** heat treatment at 65°C for 60 minutes, *** heat treatment at 95°C for 30 minutes.

за этот срок значительно увеличивались. При учёте реакции через 48 и 72 ч кожные реакции ко всем частям плода лимона отсутствовали.

При опросе больной Л. были выявлены 3 основных причинных фактора аллергии: пищевой (цитрусовые — лимон, апельсин, грейпфрут), бытовой (домашняя пыль), пыльцевой (сорные травы — амброзия, лебеда). В ходе исследования asIgE участие данных причинных факторов в проявлении клинических симптомов подтверждено лабораторно, также установлена сенсibilизация к ряду грибковых аллергенов.

Исходя из результатов опроса, клинического осмотра, данных лабораторного иммуноаллергологического обследования и проведённых кожных проб, больной Л. был выставлен диагноз: «Аллергический риноконъюнктивит лёгкой степени тяжести. Оральный аллергический синдром. Хронический, рецидивирующий аллергический энтероколит. Атопический дерматит. Аллергия к сорным травам, пищевая, бытовая аллергия и др. Полисенсibilизация». Все вышеуказанные аллергические заболевания при обращении были в стадии ремиссии за исключением аллергического риноконъюнктивита.

На основании имеющихся в анамнезе аллергических реакций и выявленной нами лабораторно и *in vivo* (в период клинической ремиссии) сенсibilизации к различным аллергенам, больной назначены следующие лечебно-профилактические мероприятия: индивидуальная разрешительно-элиминационная диета (согласно описанным нами принципам) [14], гипоаллергенный режим с проведением

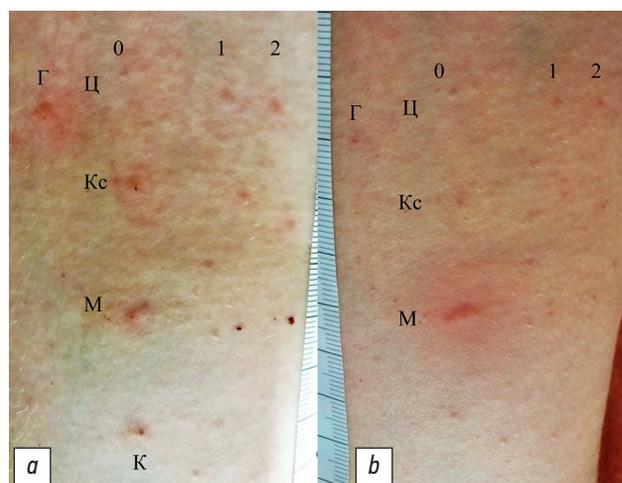


Рис. Результаты прик+прик-теста со свежими и термически обработанными частями плода лимона у больной Л.: *a* — учёт реакции через 15 мин, *b* — через 24 ч.

Примечание. Г — положительный контроль с гистамином; К — отрицательный контроль с разводящим раствором; 0 — свежий лимон; 1 — лимон, обработанный на 1-м режиме термообработки; 2 — лимон, обработанный на 2-м режиме термообработки; Ц — цедра лимона; М — мякоть лимона; Кс — косточка лимона.

Fig. Results of prick+prick test with fresh and heat-treated parts of lemon fruit in patient L.: *a* — registration of the reaction after 15 minutes, *b* — after 24 hours.

Note: Г — positive control with histamine, К — negative control with a diluting solution, 0 — fresh lemon, 1 — lemon treated in the 1st heat treatment mode, 2 — lemon treated in the 2nd heat treatment mode, Ц — lemon zest, М — lemon pulp, Кс — lemon seed.

в квартире мер по снижению аллергенной нагрузки к бытовым аллергенам. В сезон обострения аллергии к сорным травам пациентка максимально ограничила контакт с пылью данных растений. Помимо этого, в период цветения сорных трав, при необходимости, назначен приём антигистаминных препаратов и кромонов в соответствующей дозировке (цетиризин по 10 мг 1 раз/сут, азеластин по 1 дозе в каждый носовой ход 2 раза/сут, глазные капли натрия кромогликата в конъюнктивальный мешок по 1–2 капли до 4 раз/сут).

Исход и результаты последующего наблюдения

На фоне соблюдения разрешительно-элиминационной диеты, гипоаллергенного режима и проводимого при необходимости противоаллергического лечения состояние больной улучшилось. Элиминация аллергенов обусловила благоприятную динамику клинического течения аллергических заболеваний. Полное исключение из рациона citrusовых (лимона, апельсина, грейпфрута) ликвидировало у пациентки обострения орального аллергического синдрома, рецидивы аллергического энтероколита и atopического дерматита в течение всего периода наблюдения. Обеспечение гипоаллергенного режима в быту обусловило отсутствие обострений, связанных с бытовыми аллергенами. Исключение работы с сорняками на приусадебном участке и прочие мероприятия снизили интенсивность симптомов аллергического риноконъюнктивита, вызываемого сорными травами. В последний сезон цветения сорных трав на фоне проводимых лечебно-профилактических мероприятий проявления аллергического риноконъюнктивита были минимальными. В настоящее время наблюдение за пациенткой продолжается.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведённых нами кожных тестов и иммуноферментного анализа подтвердили наличие у обследованной пациентки аллергии и сенсибилизации к антигенам мякоти лимона. Была выявлена диагностически значимая кожная реакция на свежую мякоть лимона при учёте её через 15 мин. Следует подчеркнуть, что указанная реакция в виде папулы сохранялась и даже становилась более выраженной с увеличением гиперемии через 24 ч после проведения теста. При этом термическая обработка (при 65°C в течение 60 мин и при 95°C в течение 30 мин) частей плода лимона с разрушением, соответственно, третичной и вторичной структуры эпитопа или эпитопов аллергенов, полностью прекращала возникновение реакций.

Полученные результаты подтверждаются данными клинической динамики аллергических проявлений. У обследованной нами пациентки при употреблении лимона вначале возникали симптомы орального аллергического

синдрома, которые имели незначительную интенсивность. Вместе с тем реакции со стороны ЖКТ, возникающие через 2 ч после употребления частей плода лимона или его сока, были более выраженными. Обычно пациентка списывала возникающие симптомы на обострение хронического гастрита, однако при подробном опросе и обследовании установлено, что они не могли быть вызваны другими продуктами, так как никаких погрешностей в рекомендуемой при гастрите диете не было, кроме введения лимона.

Необходимо также отметить, что у больной возникали симптомы орального аллергического синдрома при употреблении мякоти и цедры других citrusовых (апельсин, грейпфрут). Они были более выражены, чем немедленная реакция на лимон, однако при этом гастроинтестинальных проявлений аллергии отмечено не было.

Ранее нами указывалось, что отдельные термолабильные антигенные детерминанты лимона из-за разрушения третичной, а затем вторичной структуры белковых молекул прекращают вызывать аллергические реакции [15]. В описанном нами случае имеющиеся проявления аллергии в виде гастроинтестинальных симптомов свидетельствуют, что эпитопа аллергена (или аллергенов) лимона, вызвавшие реакцию, не деградируют под действием желудочного сока и ферментов ЖКТ (соляная кислота, пепсин и др.). В современных литературных источниках указывается, что устойчивостью к воздействию пепсина, соляной кислоты и ферментов, вырабатываемых ЖКТ, обладают термостабильные аллергены (белки-переносчики липидов, альбумины и др.) [16]. Среди аллергенов лимона подтверждённые свойства термостабильности, а также устойчивости к протеазам имеют герминоподобный белок Cit l 1 и белок-переносчик липидов Cit l 3, которые имеют высокую степень гомологии с термостабильными аллергенами апельсина — Cit s 1 и Cit s 3 соответственно. Однако результаты кожного тестирования с различными частями плода лимона (свежими и термически обработанными) у нашей пациентки доказывают отсутствие аллергической реакции на указанные аллергенные протеины. Мы же впервые обнаружили феномен возникновения отсроченных гастроинтестинальных аллергических реакций на термолабильные эпитопа аллергенов (или аллергена) лимона, которые в научной литературе в настоящее время пока не описаны, и чья молекулярная структура ещё не расшифрована. Причём исчезновение немедленных и отсроченных аллергических реакций наблюдалось при обоих режимах термообработки (30 мин при 95°C и 60 мин при 65°C), нарушающих, соответственно, вторичную и третичную структуру молекул аллергенов. Таким образом, в ходе исследования нами был выявлен новый аллерген (возможно, аллергены), природу которого ещё предстоит выяснить. Исходя из полученных нами фактов, можно утверждать, что термолабильность аллергена не всегда говорит о полном исчезновении эпитопов, ответственных

за возникновение реакций гиперчувствительности. Эти термолабильные эпитопы могут не разрушаться под воздействием пепсина, соляной кислоты и других ферментов ЖКТ. Для установления устойчивости отдельных аллергенных детерминант отдельных частей плода лимона к воздействию различных факторов (соляная кислота, протеолитические пищеварительные ферменты) необходимо проведение дополнительных исследований с определением чувствительности их к вышеуказанным факторам.

Наличие временного интервала между употреблением пациенткой в пищу лимона и началом гастроинтестинальных проявлений аллергии связано со временем пассажа пищевого комка через ЖКТ. По данным современных научных публикаций, переваривание фруктов (в том числе цитрусовых) в желудке происходит в течение 1–2 ч. В настоящее время в отношении переваривания белков предлагается учитывать опорожнение желудка не с точки зрения транзитного времени, а по времени выхода 50% принятой пищи или жидкости в двенадцатиперстную кишку. Проведённые учёными измерения показывают, что у здоровых людей это время для твёрдой пищи составляет около 2 ч, для жидкостей — 1–1,5 ч [17]. В дальнейшем сенсibiliзирующие компоненты пищи, избежавшие гидролиза в просвете ЖКТ, абсорбируются слизистой оболочкой тонкого кишечника, где они обрабатываются иммунокомпетентными клетками и представляются иммунной системе [18].

Следует подчеркнуть, что сохранение у нашей пациентки гастроинтестинальных клинических проявлений в течение суток, а при употреблении большого количества лимона — и до 3–5 дней, может быть следствием IgG-зависимых аллергических реакций или иметь, вероятнее всего, комбинированную (IgE/IgG) природу. Указанное предположение подтверждается и сохранением кожной реакции на свежую мякоть лимона при прик+прик-тесте в течение 24 ч. Согласно известным научным данным, IgG-зависимую аллергию, как правило, вызывают термолабильные аллергены [19]. В мире ранее не были охарактеризованы вообще термолабильные аллергены, в том числе лимона, которые способны вызывать отсроченные (в том числе IgG-зависимые) аллергические реакции. Представленные же нами научные данные указывают на такую возможность.

Следует отметить, что в литературе имеются единичные публикации, описывающие случаи аллергии к лимону, проявления которой связаны с ЖКТ. Однако следует отметить, что данные работы содержат описания IgE-зависимых реакций, сопровождающихся нарушениями работы ЖКТ (тошнота, рвота, боли в животе на фоне анафилаксии), либо состояния, протекающие по клеточно-опосредованному механизму, характерными для которого являются развитие подострых и хронических воспалительных реакций и инфильтрация тканей ЖКТ эозинофилами с формированием так называемой тканевой эозинофилии

без повышения уровня эозинофилов в крови [3, 10, 20]. Необходимо подчеркнуть, что термолабильность причинных антигенов различных частей плода лимона ни в одной работе при этом не выяснялась.

Таким образом, нами впервые было показано, что аллергические реакции на лимон с гастроинтестинальными проявлениями не ограничиваются упомянутыми типами гиперчувствительности (IgE-зависимые, клеточно-опосредованные). Уточнение конкретных механизмов развития аллергии и характеристик эпитопов молекул, вызывающих аллергические реакции, требует, конечно же, исследований с применением комплексной диагностики, включающей в себя как лабораторные методы, в том числе молекулярные, так и проведение провокационных проб.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Характер клинических реакций, а также результаты прик+прик-теста с дифференцированным подходом к определению термостабильности аллергенных эпитопов свидетельствуют о наличии термолабильных аллергенов лимона, которые способны вызывать как немедленные (оральный аллергический синдром), так и отсроченные аллергические реакции. У обследованной нами пациентки преобладают гастроинтестинальные проявления аллергии, а симптомы орального аллергического синдрома менее выражены, и только подробный клинический разбор позволил выявить его наличие.

Результаты кожного тестирования и иммуноферментного анализа показывают, что вызванное термолабильными аллергенами (аллергеном) лимона сочетание немедленных и отсроченных симптомов со стороны ЖКТ может быть обусловлено как IgE-зависимыми механизмами, так и комбинированными IgE/IgG-опосредованными реакциями.

Наши данные позволяют утверждать, что отдельные антигенные детерминанты одного или нескольких аллергенов лимона устойчивы к воздействию протеолитических ферментов ЖКТ и соляной кислоты при имеющейся чувствительности даже к «щадящему» режиму термообработки, который разрушает третичную структуру аллергенных молекул при сохранении вторичной. Для подтверждения указанных свойств аллергенных эпитопов целесообразно проведение дополнительных исследований, включающих не только термическое воздействие, но и обработку соляной кислотой и ферментами.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

Вклад авторов. А.С. Прилуцкий — проведение исследований, curaция пациента, обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи; Ю.А. Лыгина — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, подготовка и написание текста статьи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Информированное согласие на публикацию. Пациентка добровольно подписала форму информированного согласия на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме (именно в этом журнале), а также на передачу электронной копии подписанной формы информированного согласия сотрудникам редакции журнала.

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

Authors' contribution. A.S. Prilutskiy — data analysis, patient supervision, literature review, collection and analysis of literature sources, text writing and article editing, Yu.A. Lygina — literature review, collection and analysis of literary sources, preparation and writing of the text of 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.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сидорович О.И., Лусс Л.В. Пищевая аллергия: принципы диагностики и лечения // Медицинский совет. 2016. № 16. С. 141–147. doi: 10.21518/2079-701X-2016-16-141-147
2. Смолкин Ю.С., Масальский С.С., Чебуркин А.А., Горланов И.А. Роль пищевой аллергии в развитии atopического дерматита. Позиционная статья ассоциации детских аллергологов и иммунологов России // Педиатрия. Consilium Medicum. 2020. № 1. С. 26–35. doi: 10.26442/26586630.2020.1.200019
3. Прилуцкий А.С., Лыгина Ю.А. Аллергия к лимону: обзор литературы // Аллергология и иммунология в педиатрии. 2019. № 4. С. 4–14. doi: 10.24411/2500-1175-2019-00017
4. Пампура А.Н., Варламов Е.Е., Конюкова Н.Г. Пищевая аллергия у детей раннего возраста // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2016. Т. 95, № 3. С. 152–157.
5. Громов Д.А., Борисова А.В., Бахарев В.В. Пищевые аллергены и способы получения гипоаллергенных пищевых продуктов // Техника и технология пищевых производств. 2021. Т. 51, № 2. С. 232–247. doi: 10.21603/2074-9414-2021-2-232-247
6. Мачарадзе Д.Ш. Клиника при пищевой аллергии у детей и взрослых // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2016. № 2. С. 35–55.
7. Хакимова Р.Ф., Фаткуллина Р.Г., Анохина С.Г., и др. Клинический случай эозинофильного эзофагита у ребенка 6 лет // Практическая медицина. 2016. № 8. С. 123–126.
8. Ревякина В.А. Пищевая аллергия, гастроинтестинальные проявления (часть 2) // Лечащий врач. 2013. № 8. С. 160–164.
9. Рыбникова Е.А., Продеус А.П., Федоскова Т.Г. Современные подходы к лабораторной диагностике аллергии — в помощь практикующему врачу // РМЖ. Медицинское обозрение. 2021. Т. 5, № 1. С. 43–49. doi: 10.32364/2587-6821-2021-5-1-43-49
10. Kumar A., Teuber S.S., Naguwa S., et al. Eosinophilic gastroenteritis and citrus-induced urticarial // Clin Rev All Immunol. 2006. Vol. 30, N 1. P. 61–70. doi: 10.1385/CRIAI:30:1:061
11. Naruse A., Osako J., Tsuruta D., et al. A case of anaphylaxis caused by lemon sorbet // J Allergy Ther. 2012. Vol. 3, N 1. P. 112–117. doi: 10.4172/2155-6121.1000112
12. Tammaro A., Narcisi A., Di Russo P.P., et al. Contact allergy to limonene from a home-made cosmetic // Eur J Inf. 2012. Vol. 10, N 2. P. 243–245. doi: 10.1177/1721727X1201000211
13. Heinzerling L., Mari A., Bergmann K.C., et al. The skin prick test — European standards // Clin Transl Allergy. 2013. Vol. 3, N 1. P. 3. doi: 10.1186/2045-7022-3-3
14. Прилуцкий А.С. Использование диет для профилактики и лечения пищевой аллергии. Разрешительно-элиминационная диета // Вестник гигиены и эпидемиологии. 2020. Т. 24, № 4. С. 469–477.
15. Прилуцкий А.С., Лыгина Ю.А. Исследование наличия термолабильных аллергенов лимона или их эпитопов в различных частях плода // Архив клинической и экспериментальной медицины. 2020. Т. 29, № 3. С. 282–288.
16. Akkerdaas J., Totis M., Barnett B., et al. Protease resistance of food proteins: a mixed picture for predicting allergenicity but a useful tool for assessing exposure // Clin Translational Allergy. 2018. Vol. 8, N 1. P. 1–12. doi: 10.1186/s13601-018-0216-9
17. Hasler W.L. The physiology of gastric motility and gastric emptying. Textbook of Gastroenterology. Ed. by T. Yamada, D.H. Alpers, L. Laine, C. Owyang. Third Edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 1999. P. 18–215. doi: 10.1002/9781444303254.ch10
18. Helm R.M. Topic 5: stability of known allergens (Digestive and Heat Stability). Report of a joint FAO/WHO expert consultation on allergenicity of food derived from biotechnology. Geneva, 2001. P. 22–25.
19. Arroyave Hernández C.M., Pinto M.E., Hernández Montiel H.L. Food allergy mediated by IgG antibodies associated with migraine in adults // Revista Alergia México. 2007. Vol. 54, N 5. P. 162–168.
20. Brandström J., Lilja G., Nilsson C., et al. IgE to novel citrus seed allergens among cashew-allergic children // Pediatric Allergy Immunol. 2016. Vol. 27, N 5. P. 550–553. doi: 10.1111/pai.12553

REFERENCES

1. Sidorovich OI, Luss LV. Food allergy: principles of diagnosis and treatment. *Medical Advice*. 2016;(16):141–147. (In Russ). doi: 10.21518/2079-701X-2016-16-141-147
2. Smolkin YS, Masalsky SS, Cheburkin AA, Gorlanov IA. The role of food allergy in the development of atopic dermatitis. Positional article of the Association of Pediatric Allergologists and Immunologists of Russia. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2020;(1):26–35. (In Russ). doi: 10.26442/26586630.2020.1.200019
3. Prilutskiy AS, Lygina YA. Allergy to lemon: literature review. *Allergol Immunol Pediatr*. 2019;(4):4–14. (In Russ). doi: 10.24411/2500-1175-2019-00017
4. Pampura AN, Varlamov EE, Konyukova NG. Food allergy in young children. *Pediatrics. The journal named after G.N. Speransky*. 2016;95(3):152–157. (In Russ).
5. Gromov DA, Borisova AV, Bakharev VV. Food allergens and methods of obtaining hypoallergenic food products. *Technique Technol Food Production*. 2021;51(2):232–247. (In Russ). doi: 10.21603/2074-9414-2021-2-232-247
6. Macharadze DS. Clinic for food allergies in children and adults. *Immunopathol Allergol Infectol*. 2016;(2):35–55. (In Russ).
7. Khakimova RF, Fatkullina RG, Anokhina SG, et al. Clinical case of eosinophilic esophagitis in a 6-year-old child. *Pract Med*. 2016;(8):123–126. (In Russ).
8. Revyakina VA. Food allergy, gastrointestinal manifestations (part 2). *Attending Physician*. 2013;(8):160–164. (In Russ).
9. Rybnikova EA, Prodeus AP, Fedoskova TG. Modern approaches to laboratory diagnostics of allergy — to help a practicing doctor. *RMJ. Medical Review*. 2021;5(1):43–49. (In Russ). doi: 10.32364/2587-6821-2021-5-1-43-49
10. Kumar A, Teuber SS, Naguwa S, et al. Eosinophilic gastroenteritis and citrus-induced urticaria. *Clin Rev All Immunol*. 2006;30(1):61–70. doi: 10.1385/CRIAI:30:1:061
11. Naruse A, Osako J, Tsuruta D, et al. A case of anaphylaxis caused by lemon sorbet. *J Allergy Ther*. 2012;3(1):112–117. doi: 10.4172/2155-6121.1000112
12. Tammaro A, Narcisi A, Di Russo PP, et al. Contact allergy to limonene from a home-made cosmetic. *Eur J Inf*. 2012;10(2): 243–245. doi: 10.1177/1721727X1201000211
13. Heinzerling L, Mari A, Bergmann KC, et al. The skin prick test — European standards. *Clin Transl Allergy*. 2013;3(1):3. doi: 10.1186/2045-7022-3-3
14. Prilutsky AS. The use of diets for the prevention and treatment of food allergies. Permissive-elimination diet. *Bulletin Hygiene Epidemiol*. 2020;24(4):469–477. (In Russ).
15. Prilutsky AS, Lygina YA. Investigation of the presence of thermolabile lemon allergens or their epitopes in various parts of the fruit. *Archive Clin Experimental Med*. 2020;29(3):282–288. (In Russ).
16. Akkerdaas J, Totis M, Barnett B, et al. Protease resistance of food proteins: a mixed picture for predicting allergenicity but a useful tool for assessing exposure. *Clin Translational Allergy*. 2018;8(1): 1–12. doi: 10.1186/s13601-018-0216-9
17. Hasler WL. The physiology of gastric motility and gastric emptying. Textbook of Gastroenterology. Ed. by T. Yamada, D.H. Alpers, L. Laine, C. Owyang. Third Edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 1999. P. 18–215. doi: 10.1002/9781444303254.ch10
18. Helm RM. Topic 5: stability of known allergens (digestive and heat stability). Report of a joint FAO/WHO expert consultation on allergenicity of food derived from biotechnology. Geneva; 2001. P. 22–25.
19. Arroyave Hernández CM, Pinto ME, Hernández Montiel HL. Food allergy mediated by IgG antibodies associated with migraine in adults. *Revista Alergia México*. 2007;54(5):162–168.
20. Brandström J, Lilja G, Nilsson C, et al. IgE to novel citrus seed allergens among cashew-allergic children. *Pediatric Allergy Immunol*. 2016;27(5):550–553. doi: 10.1111/pai.12553

ОБ АВТОРАХ

* **Прилуцкий Александр Сергеевич**, д.м.н., профессор;
адрес: Донецкая Народная Республика,
283003, Донецк, пр-т Ильича, д. 16;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1409-504X>;
eLibrary SPIN: 3914-7807; e-mail: aspr@mail.ru

Лыгина Юлия Андреевна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2909-0682>;
eLibrary SPIN: 6957-5817; e-mail: alikora@ukr.net

AUTHORS' INFO

* **Aleksandr S. Prilutskiy**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
address: 16, Illyca avenue, Donetsk, 283003,
Donetsk People's Republic;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1409-504X>;
eLibrary SPIN: 3914-7807; e-mail: aspr@mail.ru

Yulya A. Lygina, MD;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2909-0682>;
eLibrary SPIN: 6957-5817; e-mail: alikora@ukr.net

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



25 марта 2022 года безвременно ушла из жизни Федоскова Татьяна Германовна, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией молекулярных механизмов аллергии ФГБУ «ГНЦ «Института иммунологии» ФМБА России», профессор кафедры иммунологии медико-биологического факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, профессор кафедры аллергологии, иммунологии и адаптологии ФГАОУ ВО РУДН.

Татьяна Германовна родилась в 1964 г. в Москве. В 1987 г. окончила педиатрический факультет 2-го Московского государственного медицинского института имени Н.И. Пирогова. В 1993 г. была принята в аспирантуру Института иммунологии по специальности «аллергология-иммунология», в котором с 1996 г. работала старшим, а затем ведущим научным сотрудником научно-консультативного отделения.

В 2008 г. Татьяна Германовна успешно защитила докторскую диссертацию на тему «Аллергия к «нежалящим» насекомым (распространённость, клиническая характеристика, специфическая диагностика и аллергенспецифическая иммунотерапия)».

В 2016 г. Татьяна Германовна возглавила лабораторию молекулярных механизмов аллергии Института иммунологии, где и работала до последних дней.

Татьяна Германовна вела большую научную и педагогическую работу. Область её научных интересов была чрезвычайно обширна: все аспекты инсектной аллергии, включая разработку новых методов её лечения; изучение механизмов и способов терапии иммуноопосредованных заболеваний с особым акцентом на изучение механизмов аллергии. Среди научных разработок зарегистрированы патенты «Аллергоид из яда пчёл для аллергенспецифической иммунотерапии больных с аллергическими реакциями на ужаление пчёлами и способ его получения» (2004), «Средство и способ специфической иммунотерапии больных аллергическими заболеваниями, имеющих сенсibilизацию к укусам комаров» (2005), «Способ определения специфических IgE-антител к стафилококку в сыворотке крови больного аллергическими заболеваниями, имеющего гиперчувствительность к аллергенам стафилококка, с применением тест-системы для определения специфических IgE-антител к стафилококку, выделенная из стафилококка активная аллергенная субстанция (ААС) и способ

диагностики стафилококковой аллергии» (2010). У Татьяны Германовны более 150 печатных работ по вопросам клинической иммунологии и аллергологии, включая 10 монографий, 4 руководства для практических врачей. Татьяна Германовна была членом Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов, Российского научного общества иммунологов, Европейской академии аллергологов и клинических иммунологов, входила в состав редколлегий «Российского иммунологического журнала», журнала «Аллергология и иммунология», «Русского медицинского журнала», в котором была главным редактором выпуска «Аллергология и иммунология».

Лечебно-консультативную деятельность Татьяны Германовны лучше всего характеризуют многочисленные отклики на сайте Института иммунологии, оставленные благодарными пациентами. Чаще других указаны комплексный и индивидуальный подход к лечению, всестороннее обследование с учётом сопутствующих заболеваний, внимание к жалобам и доброе отношение. Пациенты благодарили за профессионализм высшей категории, тонкое чувство пациента, достойное восхищения и искренних благодарностей человеческое отношение к больному, а главное — за результат!

Татьяна Германовна награждена знаком отличия ФМБА «Ветеран атомной энергетики и промышленности», почётной грамотой Федерального медико-биологического агентства.

Татьяна Германовна отлично владела техникой публичных выступлений. Её лекции, доклады на конференциях и в средствах массовой информации всегда отличались глубиной, были интересны и эмоционально насыщены, что обеспечивало их востребованность у слушателей.

Татьяна Германовна запомнится интеллектуально и душевно щедрым человеком, которого отличали необыкновенный оптимизм, умение стойко переносить невзгоды, неистощимая энергия, хорошее чувство юмора, искренняя доброжелательность к коллегам, пациентам, студентам, ко всем окружающим людям.

Коллектив редакции «Российского аллергологического журнала» выражает соболезнования родным, близким и коллегам Татьяны Германовны.

Друзья, коллеги и ученики навсегда сохраняют светлую память о Татьяне Германовне Федосковой.