

Р А Ж | Российский Аллергологический Журнал

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

Том 19 | №4 | 2022



РААКИ

РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ АЛЛЕРГОЛОГОВ
И КЛИНИЧЕСКИХ ИММУНОЛОГОВ



ГНЦ ИНСТИТУТ
ИММУНОЛОГИИ
ФМБА РОССИИ
ОСНОВАН В 1983 ГОДУ



Фармарус Принт Медиа



rusaljournal.ru/raaj

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

- 3.2.7. Аллергология и иммунология (медицинские науки)
- 3.2.7. Аллергология и иммунология (биологические науки)
- 3.1.21. Педиатрия (медицинские науки)
- 3.1.23. Дерматовенерология (медицинские науки)

ОРИГИНАЛ-МАКЕТ

подготовлен в издательстве
«Фармарус Принт Медиа».

Литературный редактор: *М.Н. Шошина*
Корректор: *М.Н. Шошина*
Верстка: *Е.А. Труханова*
Обложка: *Н.В. Вдовицына*

Сдано в набор 20.12.2022.

Подписано в печать 28.12.2022.

Формат 60 × 88½. Печать офсетная.

Тираж 5000 экз. Заказ №

Журнал зарегистрирован

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

© ООО «Фармарус Принт Медиа», 2022

ISSN 2686-682X (Online)

ISSN 1810-8830 (Print)

Российский Аллергологический Журнал

Том 19 | Выпуск 4 | 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
Бакулев Андрей Леонидович, д.м.н., проф. (Саратов, Россия); ORCID: 0000-0002-1450-4942
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 Фирузовна, 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
Круглова Лариса Сергеевна, д.м.н., доцент (Москва, Россия); ORCID: 0000-0002-5044-5265
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
Лепешкова Татьяна Сергеевна, к.м.н., доцент (Екатеринбург, Россия); ORCID: 0000-0002-0716-3529
Львов Андрей Николаевич, д.м.н., проф. (Москва, Россия); ORCID: 0000-0002-3875-4030
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 (Падуа, Италия); SCOPUS Author ID: 35611705000
Мурашкин Николай Николаевич, д.м.н., проф. (Москва, Россия); ORCID: 0000-0003-2252-8570
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
Скорородкина 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
Тамразова Ольга Борисовна, д.м.н., проф. (Москва, Россия); ORCID: 0000-0003-3261-6718
Файзуллина Резеда Мансафовна, д.м.н., проф. (Уфа, Россия); ORCID: 0000-0002-9001-1437
Хаитов Муса Рахимович, д.м.н., проф., член-корр. РАН (Москва, Россия); ORCID: 0000-0003-4961-9640
Чурикина 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 4 | 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

Andrey L. Bakulev, MD, Dr. Sci (Med), Professor (Saratov, Russia); ORCID: 0000-0002-1450-4942

Evgeniy K. Beltyukov, 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

Larisa S. Kruglova, MD, Dr. Sci (Med), assist. prof. (Moscow, Russia); ORCID: 0000-0002-5044-5265

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

Tatiana S. Lepeshkova, MD, Cand. Sci (Med), assist. prof. (Ekaterinburg, Russia); ORCID: 0000-0002-0716-3529

Andrey N. Lvov, MD, Dr. Sci (Med), Professor (Moscow, Russia); ORCID: 0000-0002-3875-4030

Raisa Y. Meshkova, MD, Dr. Sci (Med) (Smolensk, Russia); ORCID: 0000-0002-7806-9484

Nikolay N. Murashkin, MD, Dr. Sci (Med), Professor (Moscow, Russia); ORCID: 0000-0003-2252-8570

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

Olga B. Tamrazova, MD, Dr. Sci (Med), Professor (Moscow, Russia); ORCID: 0000-0003-3261-6718

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

-  *Д.С. Фомина, О.А. Мухина, Е.Н. Бобрикова, М.С. Лебедкина, А.А. Чернов, М.А. Лысенко*
Эффективность и предикторы быстрого ответа на терапию омализумабом у пациентов с сезонным аллергическим ринитом: когортное наблюдение 425
-  *В.В. Наумова, Д.В. Киселева, Е.К. Бельтюков, Я.Р. Старикова*
Анти-IL-4,13-стратегия в терапии коморбидных пациентов на примере регионального регистра больных тяжёлой бронхиальной астмой 435
-  *О.В. Скороходкина, М.Р. Хакимова, Г.А. Тимербулатова, О.А. Барейчева, Л.Е. Салеева, Р.Г. Шарипова, А.В. Абляева, Л.М. Фатхутдинова*
Роль взвешенных микрочастиц атмосферного воздуха в формировании эозинофильного воспаления при T2-эндотипе бронхиальной астмы. 447
- М.А. Сновская, Е.Л. Семикина, С.Г. Макарова, О.А. Ерешко, Д.С. Ясаков, А.А. Галимова*
Возрастные особенности сенсibilизации к белку куриного яйца у детей с пищевой аллергией 460
- А.Е. Королева, В.В. Бекезин, И.Н. Сергеева, Е.А. Волкова, Р.Я. Мешкова*
Роль IL-33 и IL-1 β в развитии персистирующего аллергического ринита у детей с избыточной массой тела/ожирением 472
- Р.М. Файзуллина, Н.В. Самигуллина*
Разработка и внедрение в амбулаторную практику электронной компьютерной программы «Диагностика бронхиальной астмы у детей» 483

СИСТЕМАТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ

-  *У.В. Кутас, О.С. Федорова, Е.Ю. Брагина*
Генетические факторы риска пищевой аллергии: обзор полногеномных исследований. 494

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

- А.А. Галимова, С.Г. Макарова, Н.Н. Мурашкин*
Особенности состояния кожного барьера у больных врождённым буллёзным эпидермолизом как фактор транскутанной сенсibilизации пищевыми аллергенами 508

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

- О.Г. Елисютина, Е.С. Феденко, Е.В. Смольников, А.О. Литовкина, О.В. Штырбул*
Значимость компонентной аллергодиагностики в определении показаний к аллергенспецифической иммунотерапии у больных атопическим дерматитом 519

CONTENTS

ORIGINAL STUDY ARTICLES

-  *Daria S. Fomina, Olga A. Mukhina, Elena N. Bobrikova, Marina S. Lebedkina, Anton A. Chernov, Mariana A. Lysenko*
Efficacy and predictors of rapid response to omalizumab therapy in patients with seasonal allergic rhinitis: a cohort study. 425
-  *Veronika V. Naumova, Darina V. Kiseleva, Evgeny K. Beltyukov, Yana R. Starikova*
Anti-IL-4,13 strategy in management of comorbid patients in the regional register of severe bronchial asthma 435
-  *Olesya V. Skorokhodkina, Milyausha R. Khakimova, Gyuzel A. Timerbulatova, Olga A. Bareycheva, Larisa E. Saleeva, Rezeda G. Sharipova, Anastasiya V. Ablyayeva, Liliya M. Fatkhutdinova*
The role of fine suspended particles of atmospheric air in the formation of eosinophilic inflammation in T2-endotype of asthma 447
- Marina A. Snovskaya, Elena L. Semikina, Svetlana G. Makarova, Oksana A. Ereshko, Dmitry S. Yasakov, Albina A. Galimova*
Age-related features of sensitization to chicken egg white in children with allergic diseases 460
- Anna E. Koroleva, Vladimir V. Bekezin, Irina N. Sergeeva, Elena A. Volkova, Raisa Ya. Meshkova*
The role of IL-33 and IL-1 β in the development of persistent allergic rhinitis in overweight/obese children 472
- Rezeda M. Fayzullina, Natalia V. Samigullina*
Development and implementation in outpatient practice of an electronic computer program "Diagnostics of bronchial asthma in children" 483

SYSTEMATIC REVIEWS

-  *Ulyana V. Kutas, Olga S. Fedorova, Elena Yu. Bragina*
Genetic risk factors of food allergy: a review of genome-wide studies 494

REVIEWS

- Albina A. Galimova, Svetlana G. Makarova, Nikolay N. Murashkin*
Specificity of the condition of the skin barrier in patients with congenital epidermolysis bullosa as a factor of transcutaneous sensitization by food allergens 508

CASE REPORTS

- Olga G. Elisyutina, Elena S. Fedenko, Eugeny V. Smolnikov, Alla O. Litovkina, Olga V. Shtyrbul*
The significance of component-resolved allergy diagnostics in atopic dermatitis patients when prescribing allergen-specific immunotherapy 519

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1564>

Эффективность и предикторы быстрого ответа на терапию омализумабом у пациентов с сезонным аллергическим ринитом: когортное наблюдение

Д.С. Фомина¹, О.А. Мухина², Е.Н. Бобрикова², М.С. Лебедкина², А.А. Чернов², М.А. Лысенко²¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация² Городская клиническая больница № 52, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Доступность анти-IgE-терапии аллергического ринита актуализировала необходимость разработки рациональных вариантов применения этого дорогостоящего лечения с учётом предикторов быстрого ответа на биологическую терапию и тактики инициации терапии.

Цель — изучить эффективность и предикторы быстрого ответа на терапию омализумабом у пациентов с сезонным аллергическим ринитом в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы. В исследование включали пациентов со среднетяжёлым или тяжёлым сезонным аллергическим ринитом при недостаточной эффективности традиционного лечения длительностью не менее 3 мес в предыдущий сезон цветения или при отсутствии эффекта от проводимой терапии в настоящем сезоне. Решение о назначении омализумаба принималось врачебной комиссией на основании оценки симптомов по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) за предыдущий или настоящий сезон. Доза и кратность введения омализумаба (1 раз в 2 или 4 нед) определялись по табличным значениям согласно инструкции по применению препарата. Пациенты динамически наблюдались в течение 2 мес. На контрольных визитах (через 1 и 2 мес) проводилась оценка контроля симптомов аллергического ринита при помощи ВАШ и дополнительно при помощи шкалы общей оценки симптомов TNSS. Терапия признавалась эффективной при сохранении ВАШ <30 баллов или снижении ≥30 баллов через 4 и 8 нед от начала терапии в зависимости от периода инициации.

Результаты. В исследование включено 30 больных со средней медианой длительности анамнеза аллергического ринита 14 лет, сенсибилизацией к 2 и более группам аллергенов (в 19 случаях; 63,3%); бронхиальная астма верифицирована у 18 (60%) больных. До активных симптомов актуального сезона цветения омализумаб был иницирован 6 (20%) больным, и основным ориентиром служил ретроспективный анализ активности заболевания в предыдущий сезон цветения у 24 (80%) пациентов непосредственно при развитии ярких клинических проявлений, рефрактерных к предыдущим ступеням терапии. Доза омализумаба — от 150 мг до 300 мг. Через 4 нед контроль проявлений аллергического ринита был достигнут в 23 (77%) случаях, а к 8-й нед 100% пациентов с аллергическим ринитом полностью ответили на терапию. Тяжесть симптомов аллергического ринита по шкалам ВАШ/TNSS снижалась у пациентов к 4-й нед наблюдения в 2,7 и 4,7 раз соответственно. Доля пациентов с медленным ответом к 4-й нед терапии составила 23%. С достижением этого исхода ассоциировали индекс массы тела (меньше в группе пациентов с медленным ответом) и длительность анамнеза бронхиальной астмы (больше в 2,6 раза в группе с медленным ответом). Нежелательных явлений не зарегистрировано.

Заключение. Применение омализумаба у больных сезонным аллергическим ринитом при недостаточной эффективности традиционной терапии заболевания позволяет добиться контроля заболевания уже через 4 нед терапии с его сохранением в последующем. Выявлены предикторы быстрого ответа на терапию омализумабом, что наиболее актуально при курсовом лечении сезонных проявлений. Клиническое значение выявленных закономерностей требует дополнительного изучения на более многочисленных когортах, а также расширения списка изучаемых факторов.

Ключевые слова: аллергический ринит; омализумаб; анти-IgE-терапия; бронхиальная астма.

Как цитировать

Фомина Д.С., Мухина О.А., Бобрикова Е.Н., Лебедкина М.С., Чернов А.А., Лысенко М.А. Эффективность и предикторы быстрого ответа на терапию омализумабом у пациентов с сезонным аллергическим ринитом: когортное наблюдение // *Российский аллергологический журнал*. 2022. Т. 19, № 4. С. 425–434. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1564>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1564>

Efficacy and predictors of rapid response to omalizumab therapy in patients with seasonal allergic rhinitis: a cohort study

Daria S. Fomina¹, Olga A. Mukhina², Elena N. Bobrikova², Marina S. Lebedkina², Anton A. Chernov², Mariana A. Lysenko²

¹ The First Sechenov Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

² City Clinical Hospital No. 52, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: The availability of anti-IgE therapy for allergic rhinitis has actualized the need to develop variants of this treatment according to predictors of rapid response and techniques of treatment initiation.

AIM: To study the efficacy and predictors of response to omalizumab in patients with seasonal allergic rhinitis.

MATERIALS AND METHODS: Patients with moderate or severe seasonal allergic rhinitis in which traditional treatment for at least 3 months was not effective in the previous pollen season or in the current season were included. The decision to prescribe omalizumab was made based on the visual analog scale (VAS) in the previous or current season. The dosage and frequency of administration (every 2 or 4 weeks) were determined according to the table of values provided in the instructions. The patients were observed for 2 months. At follow-up visits (1 and 2 months later), allergic rhinitis symptom control was assessed using VAS and total nasal symptoms score (TNSS). Therapy was considered effective when the VAS remained <30 or decreased ≥ 30 after 4 and 8 weeks from the start of therapy, depending on the initiation period.

RESULTS: The study enrolled 30 patients with allergic rhinitis history of 14 years, sensitization to ≥ 2 groups of allergens in 19 (63.3%) cases and bronchial asthma in 18 (60%). Omalizumab was initiated before the pollen season in 6 (20%) patients and during the season in 24 (80%) patients. After 4 weeks, allergic rhinitis manifestations were controlled in 23 (77%) patients, and by week 8, 100% of the patients with allergic rhinitis had fully responded to therapy. By 4 weeks of follow-up, the severity of allergic rhinitis symptoms on the VAS and TNSS scales decreased by 2.7 and 4.7 times, respectively. The proportion of patients with a slow response by week 4 of therapy was 23%. Body mass index (lower in the "slow" response group) and history of bronchial asthma (2.6 times longer in the "slow" responders) were associated with the achievement of this outcome. No adverse events were recorded.

CONCLUSIONS: In patients with seasonal allergic rhinitis, omalizumab allows the control of disease manifestations after 4 weeks of therapy with its maintenance in the follow-up. Predictors of rapid response have been revealed; however, their clinical significance requires further study.

Keywords: seasonal allergic rhinitis; omalizumab; anti-ige antibodies; bronchial asthma.

To cite this article

Fomina DS, Mukhina OA, Bobrikova EN, Lebedkina MS, Chernov AA, Lysenko MA. Efficacy and predictors of rapid response to omalizumab therapy in patients with seasonal allergic rhinitis: a cohort study. *Russian Journal of Allergy*. 2022;19(4):425–434. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1564>

ОБОСНОВАНИЕ

Аллергический ринит (АР) — IgE-опосредованное воспалительное заболевание верхних дыхательных путей. Встречаемость АР как наиболее распространённого аллергического заболевания варьирует от 10 до 25% во всём мире и от 17 до 28,5% среди взрослого населения в европейских популяциях [1]. В Российской Федерации АР регистрируется в среднем у 10–24% пациентов, при этом данный показатель имеет тенденцию к росту [2]. По данным обращаемости, АР имеется у 0,1–0,4% населения; по данным эпидемиологических исследований, показатель достигает 7–12% [3]. Негативное влияние АР на такие аспекты жизни, как работоспособность, успеваемость, а также на развитие психологических проблем в настоящее время недооценивается, в том числе достоверно неизвестно влияние АР на экономические затраты в сфере здравоохранения. Как пример, можно рассмотреть ситуацию в Соединённых Штатах Америки в 1994 г., когда расходы на лечение АР составили 1,2 млрд долларов США [4]; в Корею за 2007 г. общие прямые затраты составили 223,68 млн долларов, а потеря производительности труда оценивалась в 49,25 млн долларов США [5].

Гуманизированное анти-IgE антитело омализумаб в реальной клинической практике продемонстрировало высокий профиль безопасности и эффективности при лечении T₂-зависимых заболеваний: бронхиальной астмы [6], хронической спонтанной крапивницы [7] и хронического полипозного риносинусита [8]. Показано также, что омализумаб снижает кратность и интенсивность локальных [9], а также риск анафилактических реакций при аллерген-специфической иммунотерапии [10]. Изучение иммунных механизмов АР показало, что иммуноглобулин E (IgE) является ключевой молекулой в патогенезе заболевания, что привело к возможности назначения омализумаба в рутинной клинической практике у данной группы пациентов. Согласно последним клиническим рекомендациям по АР Минздрава России (2020 г.) [2], омализумаб показан пациентам 12 лет и старше, как четвёртая ступень терапии АР при недостаточной эффективности предшествующего лечения с первоначальной длительностью применения не менее 3 мес [2, 9].

Имеющиеся публикации демонстрируют позитивный опыт применения омализумаба для лечения как сезонного, так и круглогодичного АР. Так, в работе K. Hirano и соавт. [11] назначение омализумаба во время пикового периода пыления японского кедрового дерева позволило достичь положительного эффекта у большинства пациентов в течение нескольких дней. В метаанализе S. Tsabourgi и соавт. [6] показано статистически значимое снижение ежедневной оценки тяжести назальных симптомов (95% доверительный интервал, ДИ, от -1,3 до -0,31; $p < 0,0001$) и статистически значимое снижение в объёме фармакотерапии (95% ДИ от -0,39 до -0,05; $p = 0,01$) на фоне лечения омализумабом неконтролируемого АР. По результатам метаанализа

C. Yu и соавт. [9] показано, что между группой пациентов, получавших омализумаб, и контрольной группой не было статистически значимой разницы при регистрации нежелательных явлений (95% ДИ 0,916–1,150, $p = 0,655$).

Доступность анти-IgE-терапии АР в реальной клинической практике актуализировала необходимость разработки рациональных вариантов применения этого дорогостоящего лечения с учётом предикторов быстрого ответа на биологическую терапию и тактики начала лечения (до появления симптомов, основываясь на ретроспективной оценке предыдущих сезонов, или на пике выраженности симптомов).

В данной работе приведён опыт применения омализумаба в реальной клинической практике у когорты пациентов с тяжёлым неконтролируемым персистирующим АР с сезонными проявлениями.

Цель исследования — изучить эффективность и предикторы быстрого ответа на терапию омализумабом у пациентов с сезонными проявлениями АР в условиях реальной клинической практики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено наблюдательное одноцентровое проспективное выборочное неконтролируемое когортное исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения: возраст старше 18 лет; наличие среднетяжёлого или тяжёлого сезонного АР согласно заключению аллерголога участвующего центра (критерии диагноза и тяжести болезни регламентированы клиническими рекомендациями [2]); масса тела и концентрация общего IgE в сыворотке крови соответствуют табличным значениям, необходимым для подбора режима дозирования согласно инструкции по медицинскому применению омализумаба [12]; сенсibilизация к пыльце деревьев (ольха, берёза, лещина, дуб), подтверждённая обнаружением специфических IgE в сыворотке крови; недостаточная эффективность лечения (антигистаминные препараты II поколения, топические глюкокортикостероиды, антилейкотриеновые препараты) в предыдущий сезон цветения деревьев.

Критерии невключения: острые и хронические инфекции верхних дыхательных путей в течение 30 сут до скрининга; беременность; лактация; аутоиммунные заболевания.

Условия проведения

Исследование проводилось на базе специализированного референс-центра г. Москвы.

Продолжительность исследования

Исследование выполнено в период с 1 ноября 2020 г. по 1 июня 2021 г.

Описание медицинского вмешательства

В период скрининга с 1 ноября 2020 г. по 31 марта 2021 г. в исследование отбирали пациентов, которым был выставлен диагноз аллергического ринита среднетяжёлого и тяжёлого течения согласно критериям, регламентированным в клинических рекомендациях [2]. На данном этапе ретроспективно проводилась оценка степени контроля симптомов АР согласно визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в сезон цветения деревьев в 2020 г. [13]. На основании соответствия критериям включения информация о пациентах вносилась в локальную информационную базу медицинского учреждения, и в дальнейшем пациентов вызывали для инициации терапии.

Период инициации терапии омализумабом длился с 1 февраля по 31 марта 2021 г. На этапе первой инъекции препарата проводилась оценка степени выраженности симптомов АР в текущий момент с использованием ВАШ и шкалы TNSS (Total Nasal Symptom Score) [14]. Среди включённых в исследование пациентов были те, кому приём омализумаба был инициирован до клинически активной симптоматики сезона цветения 2021 г. ($n=6$), и те, кто обратился за медицинской помощью в референсный центр в период начала сезона активной палинации ($n=24$).

На момент инициации терапии у данной когорты пациентов присутствовали активные симптомы сезонного АР, что объясняет более высокие инициальные показатели по шкале ВАШ и TNSS.

Пациенты динамически отслеживались в течение 2 мес после первой инъекции. На двух контрольных визитах (через 1 и 2 мес после инициации терапии) проводилась оценка контроля над симптомами АР с помощью ВАШ и TNSS. Завершающий визит последнего включённого в исследование пациента был совершён 1 июня 2021 г.

Решение о назначении анти-IgE-терапии омализумабом (NOVARTIS PHARMA, AG, Швейцария) принималось врачебной комиссией, действующей на базе кабинета биологической терапии референс-центра. Дозу и кратность введения омализумаба (1 раз в 2 или 4 нед) определяли по табличным значениям согласно инструкции по применению препарата [12]. Препарат вводился на базе дневного стационара отделения аллергологии и иммунологии средним медицинским персоналом подкожно в область наружной части плеча. Хранение препарата осуществлялось согласно инструкции к препарату [12]. После инъекции препарата пациенты динамически наблюдались в течение 2 ч.

Основной исход исследования

Оценку эффективности терапии омализумабом проводили по 100 мм ВАШ, где 0 — это отсутствие, а 100 — максимально выраженные проявления болезни.

Критерием эффективности проводимой терапии для пациентов, включённых в исследование до сезона

цветения (исходно ВАШ <30 баллов), являлось сохранение оценки по шкале ВАШ <30 баллов; для пациентов, включённых в исследование на момент активной палинации (исходная оценка выраженности АР по ВАШ ≥ 30 баллов) — снижение на фоне проводимого лечения оценки по шкале ВАШ на ≥ 30 баллов на визитах 2 или 3 (через 4 или 8 нед соответственно).

Начало сезона цветения для Москвы и Московской области определяли по данным пыльцевого мониторинга (<https://allergotop.com>). Количество зёрен пыльцы берёзы 10–50 пз/м³ определялось как клинически значимое [15]. Данные пыльцевого мониторинга за 2021 г. соответствовали инициальным характеристикам по ВАШ и TNSS на момент обращения в центр в зависимости от даты обращения пациента и начала активного сезона палинации.

Дополнительные исходы исследования

Скорость ответа на терапию оценивалась следующим образом:

- медленными ответчиками считались те, кто достигал критерия эффективности на 8-й нед (визит 3);
- быстрыми ответчиками считались те, кто достигал критерия эффективности на 4-й нед (визит 2).

Эффективность терапии по опроснику TNSS [14]: диапазон возможных значений — 0–12 баллов, где 0 — отсутствие симптомов, 12 — максимальная выраженность симптомов болезни.

Врач-исследователь оценивал безопасность проводимой терапии. При возникновении нежелательных явлений информация о них должна была фиксироваться в амбулаторной карте пациента и локальной информационной базе медицинского учреждения.

Этическая экспертиза

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

Статистический анализ

Предварительный расчёт необходимого размера выборки не проводился.

При ненормальном распределении выборки использовали непараметрические методы описательной статистики: медиана, интерквартильный размах (interquartile range, IQR). Анализ данных выполнен с использованием пакета статистической программы IBM SPSS STATISTICS V-22. При сравнении количественных характеристик использован U-тест Манна–Уитни, а также односторонний дисперсионный анализ Краскела–Уоллиса, при сравнении качественных характеристик — критерий χ^2 Пирсона. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследование включены 30 пациентов с учётом критериев соответствия. Большинство пациентов, включённых в исследование, были мужского пола; у половины пациентов длительность АР составляла от 7 до 20 лет (табл. 1). У 63,3% пациентов с АР присутствовала полисенсibilизация: у 43,4% выявлена сенсibilизация к 3 и более видам

аллергенов. На рис. 1 представлены варианты сочетания разных типов сенсibilизации. У 2/3 больных диагностирован тяжёлый АР, у 60% — бронхиальная астма (лёгкой тяжести в половине случаев). Аллергенспецифическая иммунотерапия с недостаточным положительным эффектом или преждевременно завершённая в прошлом была проведена каждому третьему пациенту. У половины пациентов (47%) ранее проводимая терапия АР включала ≥ 3 лекарственных препаратов (см. табл. 1).

Таблица 1. Характеристика пациентов с сезонным аллергическим ринитом ($n=30$), включённых в исследование

Table 1. Characteristics of patients with seasonal allergic rhinitis ($n=30$) included in the study

Показатели	Значение
Возраст, лет; медиана (Q1–Q3)	30 (21–38)
Пол, муж.; абс. (%)	21 (70)
Индекс массы тела, кг/м ² ; медиана (Q1–Q3)	23 (21–28)
Длительность АР, лет; медиана (Q1–Q3)	14 (7–20)
Сенсibilизация, абс. (%):	
• бытовая	14 (47)
• эпидермальная	16 (53)
• грибковая	6 (20)
• пыльцевая	30 (100)
Сенсibilизация к ≥ 2 аллергенам разных групп, абс. (%)	19 (63,3%)
Тяжесть АР; абс. (%):	
• среднетяжёлый	10 (33)
• тяжёлый	20 (67)
Тяжесть симптомов АР в прошлом (2020 г.) сезоне цветения деревьев (оценка по ВАШ), балл; медиана (Q1–Q3)	90 (70–90)
• ВАШ <30 баллов; абс. (%)	6 (20)
Бронхиальная астма; абс. (%)	18 (60)
• длительность анамнеза, лет	10 (3,5–17)
Тяжесть бронхиальной астмы ($n=18$); абс. (%):	
• 1 (лёгкая)	10 (56)
• 2 (среднетяжёлая)	3 (16)
• 3 (тяжёлая)	5 (28)
Наследственность*; абс. (%)	17 (57)
Терапия на момент скрининга, абс. (%):	
• антигистаминные препараты	25 (83)
• топические глюкокортикоиды	24 (80)
• антилейкотриеновые препараты	15 (50)
• аллергенспецифическая иммунотерапия	11 (37)
Инициация терапии омализумабом, абс. (%):	
• в начале активной фазы цветения	24 (80)
• до начала сезона цветения	6 (20)
Периодичность введения омализумаба, абс. (%):	
• 1 раз в 2 нед	20 (67)
• 1 раз в 4 нед	10 (33)

Примечание. * Атопическое заболевание у родственников первой степени родства. АР — аллергический ринит; ВАШ — визуальная аналоговая шкала (оценка тяжести симптомов АР для 2020 г.).

Note: * Atopic disease in first-degree relatives. АР — allergic rhinitis; ВАШ — a visual analogue scale (assessment of the severity of AR symptoms for 2020).

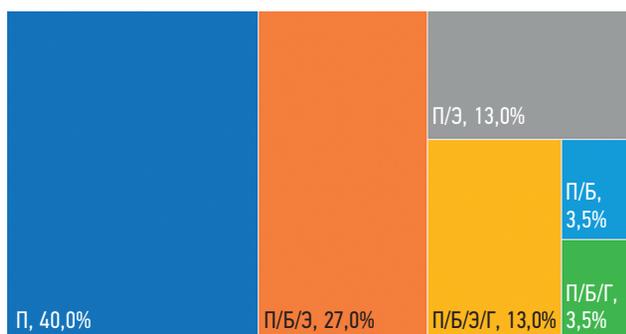


Рис. 1. Варианты сочетания типов сенсibilизации у пациентов с сезонным аллергическим ринитом, получавших анти-IgE-терапию омализумабом.

Примечание. Б — бытовая сенсibilизация; Э — эпидермальная сенсibilизация; Г — грибковая сенсibilизация; П — пыльцевая сенсibilизация.

Fig. 1. Variants of the combination of types of sensitization in patients with seasonal allergic rhinitis who received anti-IgE therapy with omalizumab.

Note: Б — household sensitization; Э — epidermal sensitization; Г — fungal sensitization; П — pollen sensitization.

Основные результаты исследования

Через 4 нед от начала терапии все пациенты ($n=30$) являлись ответчиками на терапию омализумабом.

Тяжесть симптомов АР по шкале ВАШ достоверно ($p < 0,001$) снизилась в 2,7 раза к 4-й нед наблюдения [60 (40–80) против 22,5 (10–32,5) баллов] и в 4 раза к 8-й нед наблюдения [60 (40–80) против 15 (10–25,3) баллов]; табл. 2.

Дополнительные результаты исследования

Доля пациентов с медленным ответом на терапию омализумабом к 4-й нед терапии составляла 23%, а к 8-й нед 100% пациентов с АР ответили на терапию омализумабом (см. табл. 2). Тяжесть симптомов АР по шкале TNSS достоверно ($p > 0,001$) снизилась в 4,7 раза к 4-й нед наблюдения [8 (5,75–12) против 1,7 (0,75–5,25) баллов] и в 8 раз к 8-й нед наблюдения [8 (5,75–12) против 1 (0–2,1) балла]; см. табл. 2.

С достижением ответа на терапию омализумабом ассоциированы такие признаки, как индекс массы тела

(меньшее значение медианы в группе пациентов с медленным ответом, чем в группе быстрых ответчиков: 20,6 против 23,4 соответственно, $p=0,05$) и длительность анамнеза бронхиальной астмы (больше значение медианы в 2,6 раза в группе медленных ответчиков: 13 против 5 в группе быстрых ответчиков, $p=0,046$); табл. 3.

Нежелательные явления

В течение 8 нед наблюдения нежелательные явления, связанные с терапией АР, включая введение омализумаба, не зарегистрированы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Все пациенты за 8-недельный период наблюдения стали ответчиками на терапию омализумабом, однако 77% ответили на терапию к 4-й нед (быстрые ответчики), а 23% — только к 8-й нед (медленные ответчики).

Обсуждение основного результата исследования

Представленные результаты, безусловно, ограничены немногочисленной выборкой наблюдений, но имеют важное значение в практической работе специалиста аллерголога-иммунолога. Наивно было бы предполагать, что в группе тяжёлого АР при корректной постановке диагноза и инициации инновационной биологической анти-IgE-терапии определялось полное отсутствие ответа на лечение. Высокая эффективность и безопасность омализумаба были широко изучены в лечении АР в качестве основной и дополнительной терапии. В своём недавнем обзоре W. Eschenbacher с соавт. [16] утверждали, что ещё ни один из T_2 -таргетных биологических препаратов не был специально изучен для АР, кроме омализумаба.

Большинство аллергических заболеваний течёт волнообразно, периоды полного контроля симптомов сменяются тяжёлыми неконтролируемыми проявлениями, и АР является ярким тому примером. Сезон цветения причинно-значимых аллергенов может служить триггером, способствующим тяжёлому неконтролируемому течению

Таблица 2. Динамика оценки выраженности проявлений сезонного аллергического ринита на фоне терапии, включавшей омализумаб ($n=30$)

Table 2. Dynamics of assessment of the severity of manifestations of seasonal allergic rhinitis during therapy, which included omalizumab ($n=30$)

Показатель	Исходно	Через 4 нед	Через 8 нед	p
Оценка по 100 мм ВАШ, балл	60 (40–80)	22,5 (10–32,5)	15 (10–25,3)	<0,001
TNSS, балл	8 (5,75–12)	1,7 (0,75–5,25)	1 (0–2,1)	<0,001

Примечание. ВАШ — 100-миллиметровая визуальная аналоговая шкала, TNSS (Total Nasal Symptom Score) — шкала общей оценки симптомов; медиана (Q1–Q3).

Note: ВАШ — a visual analogue scale; TNSS — Total Nasal Symptom Score; median (Q1–Q3).

Таблица 3. Предикторы ответа на терапию омализумабом у пациентов с сезонным аллергическим ринитом**Table 3.** Predictors of response to omalizumab therapy in patients with seasonal allergic rhinitis

Показатель	Ответ на терапию омализумабом		p
	быстрый (n=23)	медленный (n=7)	
Возраст, лет; медиана (Q1–Q3)	34 (21–38)	22 (21–37)	0,563
Пол, муж.; абс. (%)	17 (74)	4 (57)	0,397
Индекс массы тела, кг/м ² ; медиана (Q1–Q3)	23,4 (22–28,4)	20,6 (19,6–24,7)	0,050
Наследственность*, абс. (%)	14 (23)	3 (7)	0,400
Аллергенспецифическая иммунотерапия, абс. (%)	10 (43)	2 (29)	0,481
Длительность АР, медиана (Q1–Q3)	15 (7–20)	13 (5–23)	0,92
Тяжесть АР, абс. (%):			
• среднетяжёлый	9 (39)	1 (14)	0,222
• тяжёлый	14 (61)	6 (86)	
Общий IgE, МЕ/мл; медиана (Q1–Q3)	250 (161–300)	350 (52–856)	0,5
Бронхиальная астма, абс. (%):			
длительность, лет; медиана (Q1–Q3)	5 (2–15)	13 (11–26)	0,481
Тяжесть бронхиальной астмы, абс. (%):			
• 1 (лёгкая)	7 (54)	3 (60)	0,524
• 2 (среднетяжёлая)	3 (23)	0	
• 3 (тяжёлая)	3 (23)	2 (40)	
Сенсибилизация, абс. (%):			
• бытовая	11 (48)	3 (43)	0,818
• эпидермальная	12 (52)	4 (57)	0,818
• грибковая	5 (22)	1 (14)	0,666
• пыльцевая	23 (100)	7 (100)	-
Сенсибилизация к ≥2 аллергенам разных групп, абс. (%)	14 (61)	5 (71)	0,6

Примечание. * Атопическое заболевание у родственников первой степени родства. АР — аллергический ринит.

Note: * Atopic disease in first-degree relatives. АР — allergic rhinitis.

АР, несмотря на максимальный объём используемой фармакотерапии. Применение омализумаба у пациентов с АР рассматривалось как при сезонном [17–20], так и круглогодичном его течении [21–23]. В исследовании К. Hirano и соавт. [11] при оценке эффективности терапии омализумабом пациенты с АР были включены в исследование на пике сезона цветения, который оценивался по данным пыльцевых мониторингов, что привело к более высоким значениям ВАШ (64,4±20,8) в фазе инициации терапии. Подобную картину мы наблюдали и в нашем исследовании.

Рутинная клиническая практика диктует свои условия, во многих случаях важен не сам факт ответа, а сроки ответа на терапию. Особенно стоит рассмотреть целесообразность применения омализумаба при использовании в краткосрочных сезонных схемах терапии.

Основным критерием для включения пациента в исследование стал ретроспективный показатель ВАШ на момент высокой концентрации аэроаллергенов в предыдущий сезон цветения. В исследование также были включены пациенты, обратившиеся за медицинской помощью в текущий сезон цветения причинно-значимых

аллергенов на фоне максимально возможного объёма фармакотерапии. Для оценки ответа на анти-IgE-терапию в реальной клинической практике в динамике применялись рутинные методы (шкала ВАШ и опросник TNSS), что позволяет с лёгкостью воспроизвести результаты в дальнейших исследованиях, а также сопоставить полученные результаты с результатами других исследований [1, 11]. В условиях реальной клинической практики необходимо оценивать субъективные симптомы пациента, используя объективные инструменты, в том числе опросники и шкалы. При этом шкала ВАШ, оценивающая выраженность симптомов в определённый момент времени, является менее трудоёмкой, демонстрирует информативность при ретроспективном подсчёте, а также коррелирует с TNSS, что делает её более доступной для использования в реальной клинической практике.

В настоящем исследовании все пациенты являлись ответчиками на терапию омализумабом, что коррелирует с данными, опубликованными в зарубежной литературе. Так, в исследовании К. Hirano и соавт. [11] отмечена положительная динамика клинических симптомов у всех

пациентов. Наличие полисенсibilизации у 63,3% пациентов не оказало влияния на скорость ответа на терапию.

Недостаточное количество исследований, посвящённых срокам назначения терапии омализумабом у пациентов с сезонным АР, а также отсутствие алгоритмов фенотипирования пациентов диктует необходимость продолжать клинические исследования в этой области. Так, в нашем исследовании пациенты были разделены на «медленных» и «быстрых» ответчиков (характеристика пациентов на анти-IgE-терапию описана в разделе «Результаты»). Основным предиктором замедленного ответа на омализумаб при АР, по данным настоящего исследования, была большая длительность анамнеза бронхиальной астмы. Ранее связь наличия бронхиальной астмы с ответом на омализумаб не была подтверждена у больных с АР [1]. АР и бронхиальная астма часто протекают параллельно (примерно в 20–40% случаев) [7]. Поскольку АР и аллергическая бронхиальная астма имеют схожий патогенез [13], можно ожидать, что омализумаб при этих заболеваниях будет одинаково эффективен. Однако ранее было показано, что наличие T_2 -коморбидности, в частности АР и бронхиальной астмы, оказывает синергичный негативный эффект в виде утяжеления клинических симптомов вплоть до потери контроля над течением заболеваний [13]. В предыдущей статье нашей авторской группой был продемонстрирован портрет неответчика на терапию омализумабом в когорте пациентов с тяжёлой бронхиальной астмой. В частности, было показано, что в группе пациентов с тяжёлой неконтролируемой бронхиальной астмой в 100% присутствовал АР [24]. Однако в данном исследовании достоверно доказано, что критерием «медленного» ответа на омализумаб является не столько наличие бронхиальной астмы, сколько её длительность, что может указывать на хроническое персистирующее воспаление в дыхательных путях, в связи с чем с целью влияния на иммунологические механизмы, участвующие в развитии T_2 -воспаления, рекомендовано инициировать терапию омализумабом у пациентов с бронхиальной астмой до начала сезона цветения причинно-значимых аллергенов. Однако данная гипотеза нуждается в дальнейших исследованиях.

Ограничения исследования

Интерпретация полученных результатов ограничена немногочисленной выборкой и отсутствием независимой контрольной группы. Малый размер выборки снижает мощность статистического анализа при поиске предикторов

ответа на терапию. Остаётся неясным, была ли разница в эффективности между инициацией терапии до сезона цветения и после появления симптомов АР, что открывает перспективы для дальнейших исследований.

Поскольку размер выборки предварительно не рассчитывался, полученная в ходе исследования выборка участников не может считаться в достаточной степени репрезентативной, что не позволяет экстраполировать полученные результаты и их интерпретацию на генеральную совокупность аналогичных пациентов за пределами исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение омализумаба у больных со среднетяжёлым или тяжёлым сезонным АР при недостаточной эффективности традиционной терапии заболевания позволяет добиться контроля заболевания уже через 4 недели терапии с сохранением достигнутого эффекта в последующем. Предикторами медленного достижения ответа на терапию является большая длительность бронхиальной астмы в анамнезе. Клиническое значение предикторов ответа на терапию омализумабом требует дополнительного изучения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ma T., Wang H., Wang X. Effectiveness and response predictors of omalizumab in treating patients with seasonal allergic rhinitis: a real-world study // *J Asthma Allergy*. 2021. Vol. 14. P. 59–66. doi: 10.2147/JAA.S288952
2. Клинические рекомендации «Аллергический ринит» (утв. Минздравом России). 2020. Режим доступа: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-allergicheskii-rinit-utv-minzdravom-rossii/>. Дата обращения: 19.05.2022.

3. Дынева М.Е., Курбачева О.М. Аллергический ринит — актуальная проблема XXI века // *Consilium medicum*. 2019. Т. 21, № 3. С. 65–68.
4. Malone D.C., Lawson K.A., Smith D.H., et al. A cost of illness study of allergic rhinitis in the United States // *J Allergy Clin Immunol*. 1997. Vol. 99, N 1, Pt 1. P. 22–27. doi: 10.1016/s0091-6749(97)70296-3
5. Kim S.Y., Yoon S.J., Jo M.W., et al. Economic burden of allergic rhinitis in Korea // *Am J Rhinol Allergy*. 2010. Vol. 24, N 5. P. e110–3. doi: 10.2500/ajra.2010.24.3513
6. 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
7. Metz M., Vadasz Z., Kocatürk E., Giménez-Arnau A.M. Omalizumab uposing in chronic spontaneous urticaria: an overview of real-world evidence // *Clin Rev Allergy Immunol*. 2020. Vol. 59, N 1. P. 38–45. doi: 10.1007/s12016-020-08794-6
8. Gevaert P., Omachi T.A., Corren J., et al. Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trials // *J Allergy Clin Immunol*. 2020. Vol. 146, N 3. P. 595–605. doi: 10.1016/j.jaci.2020.05.032
9. 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
10. Casale T.B., Busse W.W., Kline J.N., et al. Omalizumab pretreatment decreases acute reactions after rush immunotherapy for ragweed-induced seasonal allergic rhinitis // *J Allergy Clin Immunol*. 2006. Vol. 117, N 2. P. 134–140. doi: 10.1016/j.jaci.2005.09.036
11. Hirano K., Suzaki I., Uruma S., et al. Impact of omalizumab on pollen-induced seasonal allergic rhinitis: An observational study in clinical practice // *Int Forum Allergy Rhinol*. 2021. Vol. 11, N 11. P. 1588–1591. doi: 10.1002/alr.22827
12. Инструкция по применению лекарственного средства Омализумаб. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/>. Дата обращения: 19.12.2022.
13. Brożek J.L., Bousquet J., Agache I., et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) guidelines—2016 revision // *J Allergy Clin Immunol*. 2017. Vol. 140, N 4. P. 950–958. doi: 10.1016/j.jaci.2017.03.050
14. Tamasauskiene L., Gasiuniene E., Sitkauskiene B. Translation, adaption and validation of the total nasal symptom score (TNSS) for Lithuanian population // *Health Qual Life Outcomes*. 2021. Vol. 19, N 1. P. 54. doi: 10.1186/s12955-020-01659-8
15. Горячкина Л.А., Передкова Е.В., Храмова Е.В. Поллинозы. Учебное пособие для врачей. Москва, 2004. 24 с.
16. Eschenbacher W., Straesser M., Knoedler A., et al. Biologics for the treatment of allergic rhinitis, chronic rhinosinusitis, and nasal polyposis // *Immunol Allergy Clin North Am*. 2020. Vol. 40, N 4. P. 539–547. doi: 10.1016/j.jiac.2020.06.001
17. Zhang Y., Xi L., Gao Y., et al. Omalizumab is effective in the preseasonal treatment of seasonal allergic rhinitis // *Clin Transl Allergy*. 2022. Vol. 12, N 1. P. e12094. doi: 10.1002/clt2.12094
18. Adelroth E., Rak S., Haahtela T., et al. Recombinant humanized mAb-E25, an anti-IgE mAb, in birch pollen-induced seasonal allergic rhinitis // *J Allergy Clin Immunol*. 2000. Vol. 106, N 2. P. 253–259. doi: 10.1067/mai.2000.108310
19. Nagakura T., Ogino S., Okubo K., et al. Omalizumab is more effective than suplatast tosilate in the treatment of Japanese cedar pollen-induced seasonal allergic rhinitis // *Clin Exp Allergy*. 2008. Vol. 38, N 2. P. 329–337. doi: 10.1111/j.1365-2222.2007.02894.x
20. Okubo K., Ogino S., Nagakura T., et al. 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
21. Adachi M., Kozawa M., Yoshisue H., et al. Real-world safety and efficacy of omalizumab in patients with severe allergic asthma: a long-term post-marketing study in Japan // *Resp Med*. 2018. N 141. P. 56–63. doi: 10.1016/j.rmed.2018.06.021
22. Chervinsky P., Casale T., Townley R., et al. Omalizumab, an anti-IgE antibody, in the treatment of adults and adolescents with perennial allergic rhinitis // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003. Vol. 91, N 2. P. 160–167. doi: 10.1016/S1081-1206(10)62171-0
23. Vignola A.M., Humbert M., Bousquet J., et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR // *Allergy*. 2004. Vol. 59, N 7. P. 709–717. doi: 10.1111/j.1398-9995.2004.00550.x
24. Фомина Д.С., Мухина О.А., Лебедкина М.С., и др. Анализ предикторов ответа на анти-IgE-терапию пациентов с тяжёлой атопической бронхиальной астмой в реальной клинической практике // *Терапевтический архив*. 2022. Т. 94, № 3. С. 413–419. doi: 10.26442/00403660.2022.03.201437

REFERENCES

1. Ma T, Wang H, Wang X. Effectiveness and response predictors of omalizumab in treating patients with seasonal allergic rhinitis: A real-world study. *J Asthma Allergy*. 2021;14:59–66. doi: 10.2147/JAA.S288952
2. Clinical recommendations “Allergic rhinitis” (approved by the Ministry of Health of Russia). 2020. (In Russ). Available from: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-allergicheskii-rinit-utv-minzdravom-rossii/>. Accessed: 19.05.2022.
3. Dyneva ME, Kurbacheva OM. Allergic rhinitis—an actual problem of the XXI century. *Consilium medicum*. 2019;21(3):65–68. (In Russ).
4. Malone DC, Lawson KA, Smith DH, et al. A cost of illness study of allergic rhinitis in the United States. *J Allergy Clin Immunol*. 1997; 99(1 Pt 1):22–27. doi: 10.1016/s0091-6749(97)70296-3
5. Kim SY, Yoon SJ, Jo MW, et al. Economic burden of allergic rhinitis in Korea. *Am J Rhinol Allergy*. 2010;24(5):e110–113. doi: 10.2500/ajra.2010.24.3513
6. 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
7. Metz M, Vadasz Z, Kocatürk E, Giménez-Arnau AM. Omalizumab uposing in chronic spontaneous urticaria: An overview of real-world evidence. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2020;59(1):38–45. doi: 10.1007/s12016-020-08794-6

8. Gevaert P, Omachi TA, Corren J, et al. Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trials. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(3):595–605. doi: 10.1016/j.jaci.2020.05.032
9. 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
10. Casale TB, Busse WW, Kline JN, et al. Omalizumab pretreatment decreases acute reactions after rush immunotherapy for ragweed-induced seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(2):134–140. doi: 10.1016/j.jaci.2005.09.036
11. Hirano K, Suzaki I, Uruma S, et al. Impact of omalizumab on pollen-induced seasonal allergic rhinitis: An observational study in clinical practice. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2021;11(11):1588–1591. doi: 10.1002/alr.22827
12. Instructions for the use of the drug Omalizumab. (In Russ). Available from: <https://grls.rosminzdrav.ru/>. Accessed: 19.12.2022.
13. Brożek JL, Bousquet J, Agache I, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) guidelines--2016 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(4):950–958. doi: 10.1016/j.jaci.2017.03.050
14. Tamasauskienė L, Gasiuniene E, Sitkauskienė B. Translation, adaptation and validation of the total nasal symptom score (TNSS) for Lithuanian population. *Health Qual Life Outcomes*. 2021;19(1):54. doi: 10.1186/s12955-020-01659-8
15. Goryachkina LA, Peredkova EV, Khramtsova EV. Pollinosis. A textbook for doctors. Moscow; 2004. 24 p. (In Russ).
16. Eschenbacher W, Straesser M, Knoedler A, et al. Biologics for the treatment of allergic rhinitis, chronic rhinosinusitis, and nasal polyposis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2020;40(4):539–547. doi: 10.1016/j.iac.2020.06.001
17. Zhang Y, Xi L, Gao Y, et al. Omalizumab is effective in the preseasonal treatment of seasonal allergic rhinitis. *Clin Transl Allergy*. 2022;12(1):e12094. doi: 10.1002/ctt2.12094
18. Adelroth E, Rak S, Haahela T, et al. Recombinant humanized mAb-E25, an anti-IgE mAb, in birch pollen-induced seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106(2):253–259. doi: 10.1067/mai.2000.108310
19. Nagakura T, Ogino S, Okubo K, et al. Omalizumab is more effective than suplatast tosilate in the treatment of Japanese cedar pollen-induced seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2008;38(2):329–337. doi: 10.1111/j.1365-2222.2007.02894.x
20. Okubo K, Ogino S, Nagakura T, et al. 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
21. Adachi M, Kozawa M, Yoshisue H, et al. Real-world safety and efficacy of omalizumab in patients with severe allergic asthma: a long-term post-marketing study in Japan. *Resp Med*. 2018;141:56–63. doi: 10.1016/j.rmed.2018.06.021
22. Chervinsky P, Casale T, Townley R, et al. Omalizumab, an anti-IgE antibody, in the treatment of adults and adolescents with perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003;91(2):160–167. doi: 10.1016/S1081-1206(10)62171-0
23. Vignola AM, Humbert M, Bousquet J, et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR. *Allergy*. 2004;59(7):709–717. doi: 10.1111/j.1398-9995.2004.00550.x
24. Fomina DS, Mukhina OA, Lebedkina MS, et al. Analysis of predictors of response to anti-IgE therapy in patients with severe atopic bronchial asthma in real clinical practice. *Therapeutic Archive*. 2022;94(3):413–419. (In Russ). doi: 10.26442/00403660.2022.03.201437

ОБ АВТОРАХ

* **Фомина Дарья Сергеевна**, к.м.н., доцент;
адрес: Россия, 119992, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5083-6637>;
e-mail: daria_fomina@mail.ru

Мухина Ольга Алексеевна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3794-4991>;
e-mail: mukhina.a.o@gmail.com

Бобрикова Елена Николаевна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6534-5902>;
e-mail: elena.bobrikova.69@mail.ru

Лебедкина Марина Сергеевна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9545-4720>;
e-mail: mari-na.ivanova0808@yandex.ru

Чернов Антон Александрович, м.н.с.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6209-387X>;
e-mail: sbornay1med@yandex.ru

Лысенко Марьяна Анатольевна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6010-7975>;
e-mail: gkb52@zdrav.mos.ru

AUTHORS' INFO

* **Daria S. Fomina**, MD, Cand. Sci. (Med.), associate professor;
address: 8-2 Trubetskaya street, Moscow, 119992, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5083-6637>;
e-mail: daria_fomina@mail.ru

Olga A. Mukhina, MD;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3794-4991>;
e-mail: mukhina.a.o@gmail.com

Elena N. Bobrikova, MD;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6534-5902>;
e-mail: elena.bobrikova.69@mail.ru

Marina S. Lebedkina, MD;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9545-4720>;
e-mail: mari-na.ivanova0808@yandex.ru

Anton A. Chernov, junior research associate;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6209-387X>;
e-mail: sbornay1med@yandex.ru

Mariana A. Lysenko, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6010-7975>;
e-mail: gkb52@zdrav.mos.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1580>

Анти-IL-4,13-стратегия в терапии коморбидных пациентов на примере регионального регистра больных тяжёлой бронхиальной астмой

В.В. Наумова, Д.В. Киселева, Е.К. Бельтюков, Я.Р. Старикова

Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. T2-воспаление лежит в основе бронхиальной астмы и воспалительных заболеваний носа, подтверждающая концепцию «единого заболевания дыхательных путей». Препарат дупилумаб, блокируя рецептор интерлейкинов 4 и 13, способен улучшать клинико-функциональные показатели и качество жизни коморбидных пациентов с T2-заболеваниями.

Цель — оценить эффективность анти-IL-4,13-терапии у коморбидных пациентов в региональном регистре больных тяжёлой бронхиальной астмой.

Материалы и методы. Исследование эффективности дупилумаба проводилось методом сравнения связанных совокупностей на основе территориального регистра взрослых пациентов с тяжёлой бронхиальной астмой и сопутствующими хроническими воспалительными заболеваниями носа. Как основной исход оценивали изменение среднего количества баллов в АСТ-тесте и повышение доли пациентов с частично и полностью контролируемой тяжёлой бронхиальной астмой. Оценивали также потребность в бронхолитиках и системных глюкокортикостероидах, число обострений астмы, вызовов бригад скорой медицинской помощи и госпитализаций, качество жизни (опросник AQLQ), уровень эозинофилов периферической крови, функцию внешнего дыхания. Динамику состояния пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями носа оценивали по опросникам SNOT-22 и ВАШ. Проводили подгрупповой анализ динамики среднего количества баллов в АСТ-тесте в зависимости от фенотипа хронических воспалительных заболеваний носа.

Результаты. За 12 месяцев терапии дупилумабом АСТ увеличился с 11 (Q1–Q3: 7–13) до 20 (Q1–Q3: 18–24) баллов ($p < 0,001$). Доля пациентов с частично и полностью контролируемой астмой увеличилась с 0 до 57,9% ($p < 0,001$). Потребность в бронхолитиках уменьшилась с 17,5 (Q1–Q3: 5,8–24,5) до 1,0 (Q1–Q3: 0,0–2,2) дозы в неделю ($p < 0,001$). До терапии дупилумабом 68,5% пациентов принимали системные глюкокортикостероиды, через 12 месяцев терапии — 10,5% пациентов ($p < 0,001$). Снизилось количество обострений астмы с $2,19 \pm 1,83$ (95% ДИ 1,28–3,11) до $0,22 \pm 0,55$ (0,05–0,49) на пациента в год ($p < 0,001$) и госпитализаций с $1,00 \pm 1,27$ (95% ДИ 0,37–1,63) до $0,17 \pm 0,51$ (95% ДИ 0,09–0,42) ($p < 0,001$). Качество жизни по AQLQ повысилось с 2,91 (Q1–Q3: 2,43–3,86) до 5,89 (Q1–Q3: 4,70–6,58) баллов ($p < 0,001$). Наблюдалось увеличение объёма форсированного выдоха за первую секунду с $55,38\% \pm 16,66$ (95% ДИ 47,10–63,67) до $81,5\% \pm 19,14$ (95% ДИ 71,98–91,02) ($p < 0,001$). По опроснику SNOT-22 получено снижение с 47 ± 29 (95% ДИ 34–61) до 25 ± 18 (95% ДИ 17–34) ($p < 0,001$), по ВАШ — с 7 ± 2 (95% ДИ 6–8) до 4 ± 2 (95% ДИ 3–5) ($p < 0,001$).

Заключение. Дупилумаб продемонстрировал улучшение контроля над симптомами тяжёлой бронхиальной астмы и хроническими воспалительными заболеваниями носа, повышение качества жизни, улучшение функции дыхания, уменьшение количества обострений астмы и госпитализаций. Пациенты с тяжёлой бронхиальной астмой и сопутствующими хроническим полипозным риносинуситом, в том числе осложнённым аллергическим ринитом, лучше отвечают на терапию дупилумабом, чем пациенты с сопутствующим хроническим полипозным риносинуситом без полипов.

Ключевые слова: тяжёлая бронхиальная астма; хронический риносинусит без полипов; хронический полипозный риносинусит; аллергический ринит; дупилумаб; АСТ; AQLQ; SNOT-22; ВАШ.

Как цитировать

Наумова В.В., Киселева Д.В., Бельтюков Е.К., Старикова Я.Р. Анти-IL-4,13-стратегия в терапии коморбидных пациентов на примере регионального регистра больных тяжёлой бронхиальной астмой // *Российский аллергологический журнал*. 2022. Т. 19, № 4. С. 435–446.

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1580>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1580>

Anti-IL-4,13 strategy in management of comorbid patients in the regional register of severe bronchial asthma

Veronika V. Naumova, Darina V. Kiseleva, Evgeny K. Beltyukov, Yana R. Starikova

Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: T2 inflammation underlies bronchial asthma and inflammatory nasal diseases, supporting the concept of a “united airway disease.” Dupilumab, by blocking interleukin-4 and -13 receptors, can improve the clinical and functional parameters and life quality of comorbid patients with T2 diseases.

AIM: To evaluate efficacy of anti-IL4R,13 therapy in patients with severe asthma with chronic inflammatory nasal diseases in real clinical practice.

MATERIALS AND METHODS: The study of dupilumab efficacy was conducted by comparing related populations based on a regional register of patients with severe asthma and concomitant chronic inflammatory nasal diseases. Asthma control achievement and decrease in the rate of patients with uncontrolled asthma were assessed as primary endpoint. The need for bronchodilators and systemic glucocorticosteroids, number of asthma exacerbations, emergency calls and hospitalizations, AQLQ scores, level of peripheral blood eosinophils, and respiratory function were also assessed. Nasal symptoms were assessed using SNOT-22 and VAS. A subgroup analysis of ACT scores was performed depending on chronic inflammatory nasal disease phenotypes.

RESULTS: Within 12 months of dupilumab therapy, ACT increased from 11 (Q1–Q3: 7–13) to 20 (Q1–Q3: 18–24) points ($p < 0.001$). The rate of patients with partially and fully controlled asthma increased from 0 to 57.9% ($p < 0.001$). The need for bronchodilators decreased from 17.5 doses per week (Q1–Q3: 5.8–24.5) to 1.0 (Q1–Q3: 0.0–2.2) ($p < 0.001$). Before the dupilumab therapy, 68.5% of the patients took systemic corticosteroids and, after 12 months, 10.5% of patients ($p < 0.001$). The number of asthma exacerbations decreased from 2.19 ± 1.83 (95% CI 1.28–3.11) to 0.22 ± 0.55 (0.05–0.49) ($p < 0.001$) and hospitalizations from 1.00 ± 1.27 (95% CI 0.37–1.63) to 0.17 ± 0.51 (95% CI 0.09–0.42) ($p < 0.001$). AQLQ scores increased from 2.91 (Q1–Q3: 2.43–3.86) to 5.89 points (Q1–Q3: 4.70–6.58) ($p < 0.001$). The volume of forced exhalation in 1 sec increased from $55.38\% \pm 16.66\%$ (95% CI 47.10–63.67) to $81.5\% \pm 19.14\%$ (95% CI 71.98–91.02) ($p < 0.001$). SNOT-22 scores decreased from 47 ± 29 (95% CI 34–61) to 25 ± 18 (95% CI 17–34) points ($p < 0.001$) and the VAS score from 7 ± 2 (95% CI 6–8) to 4 ± 2 (95% CI 3–5) ($p < 0.001$).

CONCLUSIONS: Dupilumab improved asthma and nasal symptoms control, improved quality of life and respiratory function, and reduce asthma exacerbations and hospitalizations. Patients with severe asthma and comorbid allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis with polyps responded better to dupilumab therapy than patients with chronic rhinosinusitis without polyps.

Keywords: severe bronchial asthma; allergic rhinitis; chronic rhinosinusitis with nasal polyps; chronic rhinosinusitis without nasal polyps; dupilumab; ACT; AQLQ; SNOT-22; VAS.

To cite this article

Naumova VV, Kiseleva DV, Beltyukov EK, Starikova YaR. Anti-IL-4,13 strategy in management of comorbid patients in the regional register of severe bronchial asthma. *Russian Journal of Allergy*. 2022;19(4):435–446. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1580>

Список сокращений

АР — аллергический ринит	ХВЗН — хронические воспалительные заболевания носа
ВАШ — визуальная аналоговая шкала	ХПРС — хронический полипозный риносинусит
КДБА — короткодействующие бета-агонисты (короткодействующие агонисты бета-адренорецепторов)	ХРС — хронический риносинусит
ОФВ ₁ — объём форсированного выдоха за первую секунду	АСТ (Asthma Control test) — тест по контролю над бронхиальной астмой
сГКС — системные глюкокортикостероиды	AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire) — опросник по качеству жизни при астме
ТБА — тяжёлая бронхиальная астма	SNOT-22 (Sinonasal Outcome Test) — опросник результатов лечения синоназальных заболеваний

ОБОСНОВАНИЕ

Тяжёлая бронхиальная астма (ТБА) представляет собой сложное гетерогенное состояние, которым страдают от 3 до 10% пациентов с астмой [1]. Тяжёлая эозинофильная астма признана одним из наиболее частых, тяжёлых и трудно поддающихся лечению подтипов астмы, которая часто сопровождается наличием сопутствующих воспалительных заболеваний носа, таких как хронический риносинусит с назальными полипами [2].

Хронический риносинусит (ХРС) представляет собой группу заболеваний с многофакторной этиологией, вовлекающих компоненты иммунного и эпителиального барьера под влиянием микробиома, окружающей среды и генетических факторов, которые приводят к воспалению слизистой оболочки носовых пазух [2–4].

Клинически воспалительные заболевания носа при астме связаны с более тяжёлыми синоназальными симптомами и худшим качеством жизни. Астму при наличии полипоза носа также труднее контролировать, поскольку она более склонна к обострениям, повышенной обструкции дыхательных путей и более обширным эозинофильным воспалениям [2–4].

Основополагающая системная воспалительная связь между заболеваниями носа и астмой обеспечивает убедительное обоснование для системного лечения новыми биологическими препаратами, нацеленными на основные воспалительные пути 2-го типа [1, 3]. С другой стороны, до настоящего времени не разработаны чёткие критерии отбора пациентов на тот или иной таргетный препарат, происходит поиск маркеров ответа на биологическую терапию.

В данной работе представлен анализ эффективности анти-IL-4,13-терапии у пациентов с тяжёлой бронхиальной астмой и хроническими воспалительными заболеваниями носа.

Цель исследования — оценить эффективность анти-IL-4,13-терапии у коморбидных пациентов в региональном регистре больных ТБА.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Мы провели открытое наблюдательное проспективное нерандомизированное исследование эффективности дупилумаба у коморбидных пациентов из регионального регистра больных ТБА методом сравнения связанных совокупностей (анализ «до-после»).

Критерии соответствия

Исследование проведено на базе регионального регистра больных ТБА Свердловской области. Организация и функционирование регистра больных ТБА подробно описаны ранее [5].

Критерии включения: пациенты из регионального регистра больных ТБА с сопутствующими хроническими воспалительными заболеваниями носа (ХВЗН), которым назначен препарат дупилумаб в рамках 5-й степени терапии бронхиальной астмы. К ХВЗН относили аллергический ринит (АР), хронический риносинусит (ХРС) и хронический полипозный риносинусит (ХПРС).

Критерии исключения: пациенты регистра, которым назначен любой другой таргетный препарат; пациенты младше 18 лет.

Продолжительность исследования

С февраля 2020 г. по июль 2022 г. в регистр включено 37 пациентов, которым был назначен дупилумаб. Максимальный период наблюдения за каждым пациентом в данном исследовании составил 12 месяцев.

Описание медицинского вмешательства

Пациентам, включённым в регистр, перед назначением таргетной терапии проводилось подтверждение диагноза и фенотипирование ТБА. Согласно Международной классификации болезней Десятого пересмотра (МКБ-10), выделяли группы пациентов с аллергической (J45.0), неаллергической (J45.1) и смешанной (J45.8) бронхи-

альной астмой. Фенотипирование ТБА подробно описано нами ранее [6].

Диагностику АР проводили в соответствии с клиническими рекомендациями по данному заболеванию, утверждёнными в 2018 г. с последующими изменениями [7, 8].

ХПРС и ХРС без полипов определяли по данным анамнеза, клинической картине (симптомы в течение 6 месяцев и более: стойкая заложенность носа и затруднение носового дыхания, возможная аносмия, скудные выделения из носа) с учётом консультации оториноларинголога и результатов компьютерной томографии придаточных пазух носа.

Препарат дупилумаб назначали пациентам с аллергическим, неаллергическим и смешанным фенотипом бронхиальной астмы согласно инструкции (начальная доза 600 мг, далее по 300 мг каждые 2 недели подкожно).

Для оценки динамики состояния пациентов и безопасности проводимой терапии были определены следующие контрольные точки: Исходный визит, Визит Месяц 4 и Визит Месяц 12. На момент анализа данных (октябрь 2022 г.) из 37 пациентов Визит Месяц 4 прошли 34 пациента, Визит Месяц 12 — 20 пациентов.

Основной исход исследования

Основным показателем эффективности терапии дупилумабом принято изменение среднего количества баллов в АСТ-тесте (Asthma Control test) и повышение доли пациентов с частично и полностью контролируемой ТБА.

Дополнительные исходы исследования

Дополнительно оценивали динамику обострений ТБА, число госпитализаций из-за обострений астмы, вызовов бригад скорой медицинской помощи на одного пациента в год до начала биологической терапии и в течение года применения дупилумаба; динамику объёма фармакотерапии (потребность в быстродействующих бронхолитиках; доля пациентов, требующих назначения системных глюкокортикостероидов). Оценку динамики качества жизни больных ТБА проводили с использованием опросника AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire). Анализировали в динамике функцию внешнего дыхания (объём форсированного выдоха за первую секунду, ОФВ₁) и количество эозинофилов крови. Динамику назальных симптомов регистрировали с помощью опросника SNOT-22 (Sinonasal Outcome Test) и визуальной аналоговой шкалы (ВАШ). Отслеживали нежелательные явления.

Анализ в подгруппах

В исследовании также были сформированы подгруппы пациентов с разными фенотипами ХВЗН: пациенты с ХПРС, ХРС (без полипов), АР, АР+ХПРС и без заболеваний носа. В подгруппах проведён сравнительный анализ среднего количества баллов в АСТ-тесте до начала биологической терапии, на 4-м и 12-м месяцах терапии.

Исследована также зависимость динамики среднего количества баллов в АСТ-тесте и ОФВ₁ (%) от исходного

уровня эозинофилов периферической крови и через 12 месяцев терапии дупилумабом, для чего сформированы подгруппы пациентов с исходным уровнем эозинофилов: подгруппа 1 (<300 кл/мкл) и подгруппа 2 (≥300 кл/мкл).

Методы регистрации исходов

В контрольные точки пациенты сообщали информацию об обострениях бронхиальной астмы и обращениях за медицинской помощью по поводу обострений. У пациентов собирали сведения о принимаемой терапии, побочных явлениях на препарат; выполняли общий анализ крови с лейкоцитарной формулой и функцию внешнего дыхания. Пациенты заполняли опросники по контролю над бронхиальной астмой (АСТ), качеству жизни (AQLQ) и назальной симптоматике (SNOT-22 и ВАШ).

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (Екатеринбург, Россия, протокол № 8 от 20.11.2020). Все пациенты подписывали информированное согласие при включении в регистр больных ТБА, в том числе на использование результатов обследования и наблюдения в научных целях. При проведении исследования соблюдались принципы Хельсинкской декларации.

Статистический анализ

Ввиду проведения исследования в реальной клинической практике размер выборки предварительно не рассчитывался.

Для проведения статистического анализа использована программа StatTech v. 2.8.8 (ООО «Статтех», Россия). Уровень значимости был установлен при $p < 0,05$.

Критерий Шапиро–Уилка применяли для оценки соответствия количественных показателей нормальному распределению. Нормально распределённые количественные показатели приведены в виде средних арифметических величин и стандартных отклонений ($M \pm SD$) с указанием границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). Медиану с квартилями использовали для описания количественных данных при отсутствии нормального распределения (Me ; $Q1$ – $Q3$). Категориальные показатели указывали как абсолютные значения и процентные доли. U-критерий Манна–Уитни использовали для сравнения двух групп по количественному показателю в случае, если его распределение отличалось от нормального. В двух связанных группах при распределении количественных показателей, отличном от нормального, сравнение проводили с помощью критерия Вилкоксона. При «ненормальном» распределении количественных показателей при сравнении трёх и более групп использовали критерий Краскела–Уоллиса, апостериорные сравнения проводили с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Однофакторный дисперсионный анализ и критерий Тьюки для апостериорного анализа использовали при сравнении количественного показателя

в трёх и более группах при условии нормального распределения данных. Процентные доли при анализе многопольных таблиц сопряжённости сравнивали при помощи хи-квадрата Пирсона. Однофакторный дисперсионный анализ с повторными измерениями и парный t-критерий Стьюдента с поправкой Холма для апостериорных сравнений применяли для сравнения количественного признака в связанных группах при нормальном распределении. С помощью критерия Pillai's Trace (След Пиллая) оценивали статистическую значимость изменений показателя в динамике. Непараметрический критерий Фридмана использовали для сравнения трёх и более зависимых совокупностей, если распределение показателя отличалось от нормального. Апостериорный анализ проводили критерием Коновера–Имана с поправкой Холма.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Женщины составили 81,1% пациентов регистра, получающих дупилумаб; 54,1% пациентов имели неаллергическую эозинофильную ТБА; у 19 (52,8%) пациентов

выявлен ХПРС, у 16 (43,2%) — АР, у 7 (19,4%) — ХРС. Сочетание ХВЗН представлено в табл. 1. У 4 (10,8%) пациентов не было сопутствующих ХВЗН. Непереносимость нестероидных противовоспалительных препаратов чаще встречалась у пациентов с ХПРС (6 пациентов с ХПРС и 5 пациентов с АР+ХПРС). Значительное повышение общего IgE наблюдалось в подгруппе пациентов с АР, что можно объяснить наличием сопутствующего atopического дерматита. В подгруппах пациентов с АР и АР+ХПРС выявлено повышение Фадиатопа до 8,37 (3,45–39,5) и 7,1 (4,3–10,8) РАУ/л* соответственно (*Phadia arbitrary units — единица измерения, разработанная компанией Pharmacia Diagnostics); см. табл. 1.

Основные результаты исследования

По АСТ-опроснику определяли уровень контроля над ТБА. Для анализа были доступны данные 19 пациентов, получавших терапию дупилумабом в течение 12 месяцев. Анализ связанных совокупностей выявил увеличение среднего балла в АСТ-тесте уже через 4 месяца терапии ($p < 0,001$). К 12-му месяцу терапии тенденция сохранялась ($p < 0,001$) (рис. 1, а). До начала терапии все пациенты не контролировали симптомы астмы (АСТ ≤ 19 баллов).

Таблица 1. Характеристика коморбидных пациентов регистра, получающих дупилумаб

Table 1. Characteristics of comorbid patients in the register receiving dupilumab

Показатели	Всего n=37	АР n=7	ХПРС n=10	АР+ХПРС n=9	ХРС без полипов n=7	Без ХВЗН n=4
Женщины, n (%)	30 (81,1)	5 (13,5)	8 (21,6)	7 (18,9)	7 (18,9)	3 (8,1)
Мужчины, n (%)	7 (18,9)	2 (5,4)	2 (5,4)	2 (5,4)	0	1 (2,7)
Средний возраст, лет, Me (Q1–Q3)	52,0 (42,2–59,8)	39,0 (35,5–52,0)	51,5 (39,0–62,0)	53,0 (48,0–65,0)	55,0 (50,5–58,5)	46,5 (41,5–53,5)
Средний возраст постановки диагноза БА, лет, Me (Q1–Q3)	37,0 (29,5–44,5)	36,0 (6,0–42,0)	38,0 (34,0–38,0)	37,0 (23,0–41,0)	46,0 (32,0–48,5)	33,0 (29,0–37,5)
Фенотип БА J45.0, n (%)	7 (18,9)	4	0	2	0	1
Фенотип БА J45.1, n (%)	20 (54,1)	0	9	1	7	3
Фенотип БА J45.8, n (%)	10 (27,0)	3	1	6	0	0
Индекс массы тела, кг/м ² , Me (Q1–Q3)	26,1 (23,5–31,6)	25,3 (24,2–29,7)	27,8 (23,9–34,5)	23,4 (20,6–25,4)	32,1 (28,8–33,8)	28,6 (24,4–31,5)
Непереносимость НПВП, n (%)	16 (43,2)	0	6 (16,2)	5 (13,5)	4 (10,8)	1 (2,7)
Курение, n (%)	4 (10,8)	2	2	0	0	0
Атопический дерматит, n (%)	6 (16,2)	5	0	1	0	0
Общий IgE, МЕ/л, Me (Q1–Q3)	158,3 (84,1–1020,0)	1843,5 (1020,0–8113,0)	94,1 (75,6–428,0)	191,6 (115,0–341,0)	115,1 (56,7–145,7)	302,8 (163,8–736,4)
Фадиатоп, РАУ/л, Me (Q1–Q3)	0,4 (0,1–9,3)	8,37 (3,45–39,5)	0,1 (0,03–0,83)	7,1 (4,3–10,8)	0,02 (0,01–0,02)	0,07 (0,05–29,7)

Примечание. АР — аллергический ринит; ХПРС — хронический полипозный риносинусит; ХРС — хронический риносинусит; ХВЗН — хронические воспалительные заболевания носа; БА — бронхиальная астма; НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты.

Note: АР — allergic rhinitis; ХПРС — chronic rhinosinusitis with nasal polyps; ХРС — chronic rhinosinusitis; ХВЗН — chronic inflammatory nasal diseases; БА — bronchial asthma; НПВП — non-steroid antiinflammatory drugs.

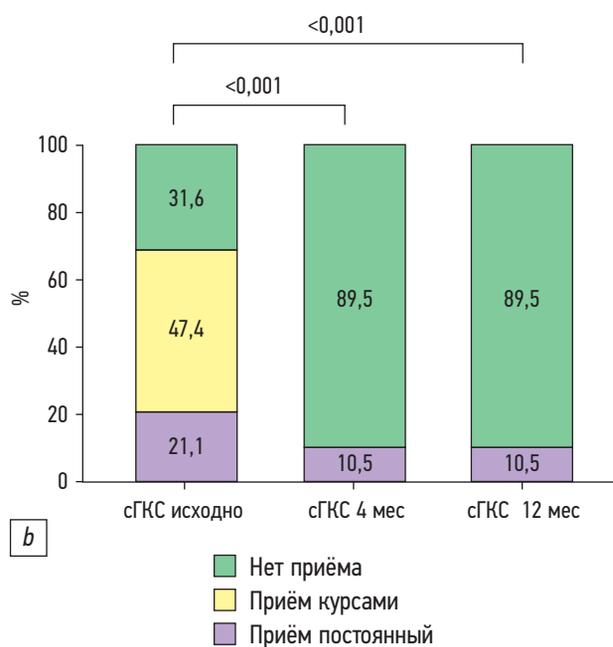
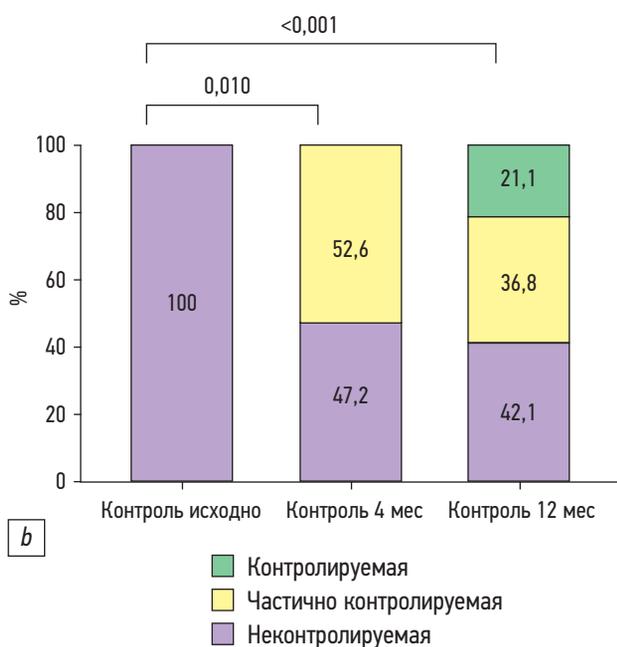
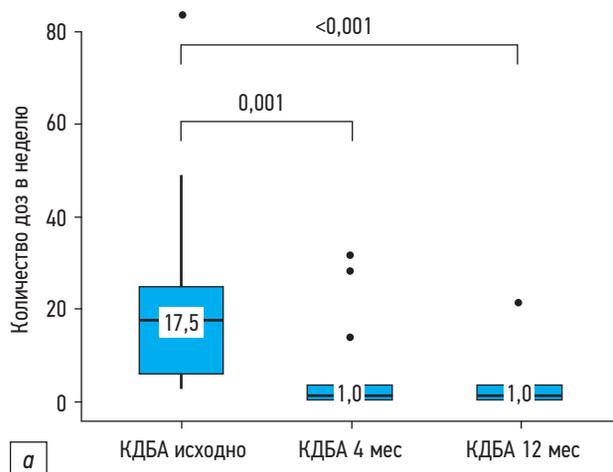
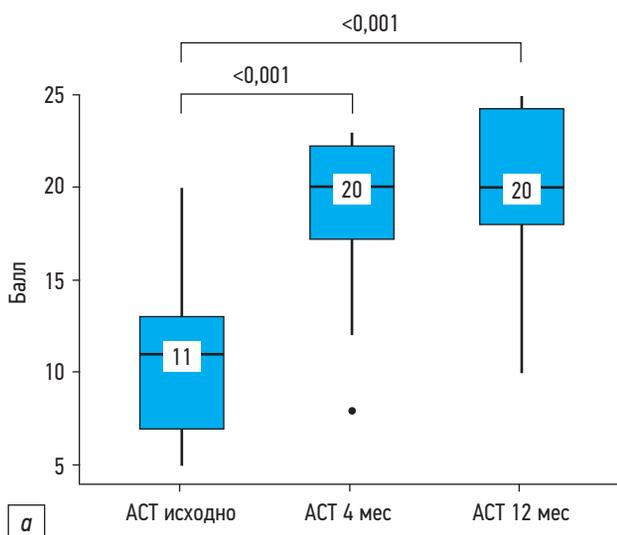


Рис. 1. Уровень контроля тяжёлой бронхиальной астмы у пациентов регистра по опроснику АСТ: *a* — динамика баллов ($p_{\text{общее}} < 0,001$); *b* — за 12 месяцев терапии дупилумабом ($p_{\text{общее}} < 0,001$).

Fig. 1. The level of control of severe bronchial asthma in patients of the registry according to the AST questionnaire: *a* — dynamics of ACT questionnaire scores ($p_{\text{total}} < 0.001$); *b* — asthma control in patients on 12-month dupilumab therapy ($p_{\text{total}} < 0.001$).

Рис. 2. Потребность в противовоспалительных препаратах у пациентов регистра за 12 месяцев терапии дупилумабом: *a* — в короткодействующих β_2 -агонистах ($p_{\text{общее}} < 0,001$); *b* — системных глюкокортикостероидах ($p_{\text{общее}} < 0,001$).

Fig. 2. The need for anti-inflammatory drugs in patients registered for 12 months of therapy with dupilumab: *a* — beta2-adrenergic agonists ($p_{\text{total}} < 0.001$); *b* — systemic glucocorticosteroids ($p_{\text{total}} < 0.001$).

На фоне терапии дупилумабом наблюдалось увеличение доли пациентов, имеющих в АСТ-тесте ≥ 20 баллов. К 4-му месяцу терапии 52,6% пациентов частично контролировали ТБА (АСТ 20–24 балла). Выявлено также снижение доли пациентов, не контролирующей астму, со 100% до начала терапии до 42,1% через год терапии ($p < 0,001$). К 12-му месяцу терапии 57,9% пациентов имели ≥ 20 баллов по АСТ-тесту, в том числе 4 (21,1%) пациента полностью контролировали бронхиальную астму (АСТ 25 баллов) (рис. 1, *b*).

Дополнительные результаты исследования

С повышением уровня контроля над заболеванием у пациентов наблюдалось уменьшение использованных доз КДБА с 17,5 доз в неделю (Q1–Q3: 5,8–24,5) исходно до 1 дозы в неделю на пациента (Q1–Q3: 0,0–2,2) через 12 месяцев терапии дупилумабом ($p < 0,001$) (рис. 2, *a*). В ходе лечения дупилумабом снизилось также число пациентов, получающих системные глюкокортикостероиды (сГКС), с 68,5% ($n=13$) исходно до 10,5% ($n=2$) на 4-м месяце

терапии ($p < 0,001$) при сохранении тенденции до 12-го месяца терапии (рис. 2, б).

Улучшение контроля над ТБА сопровождалось статистически значимым уменьшением числа обострений бронхиальной астмы с $2,19 \pm 1,83$ на пациента в год исходно до $0,22 \pm 0,55$ на пациента через 12 месяцев терапии дупилумабом ($p < 0,001$) (рис. 3). Соответственно, наблюдалось снижение использования ресурсов здравоохранения — госпитализаций и вызовов бригад скорой медицинской помощи по поводу обострений ТБА. До начала терапии дупилумабом у 12 пациентов были госпитализации по поводу обострений бронхиальной астмы, из них у 7 — неоднократные госпитализации в течение года. Среднее количество госпитализаций составило $1,0 \pm 1,27$ на пациента в год. За 12 месяцев терапии дупилумабом зарегистрированы 3 госпитализации за первые 4 месяца наблюдения и 3 госпитализации в период наблюдения Месяц 4–Месяц 12 (среднее количество госпитализаций $0,11 \pm 0,47$ и $0,17 \pm 0,51$ соответственно; $p < 0,001$). Тенденция к снижению вызовов бригад скорой медицинской помощи из-за обострений ТБА наблюдалась, но оказалась статистически незначимой ($p = 0,205$).

Динамика баллов в опроснике AQLQ свидетельствовала о повышении качества жизни ($p < 0,001$): исходно средний балл составил 2,91 (Q1–Q3: 2,43–3,86), через 4 месяца терапии — 5,39 (Q1–Q3: 4,14–5,91), через 12 месяцев — 5,89 (Q1–Q3: 4,70–6,59).

Для оценки динамики функции внешнего дыхания использовали ОФВ₁. Исходно показатель составил $55,4\% \pm 16,7$ (95% ДИ 47,1–63,7), через 12 месяцев терапии выявлено его значимое увеличение до $81,5\% \pm 19,1$ (95% ДИ 72,0–91,0) ($p < 0,001$); рис. 4.

Во время терапии дупилумабом наблюдалось увеличение концентрации эозинофилов в периферической крови с 460 кл/мкл (Q1–Q3: 306–706) исходно до 522 кл/мкл (Q1–Q3: 257–880) на 12-м месяце терапии ($p = 0,504$); рис. 5.

На фоне биологической терапии отмечено уменьшение назальной симптоматики, что подтверждалось значимым снижением баллов в опросниках SNOT-22 и ВАШ в сроки с 4-го месяца терапии и до 12-го месяца ($p < 0,001$ и $p < 0,001$ соответственно); рис. 6.

Анализ в подгруппах

При сравнении среднего количества баллов в АСТ-тесте в подгруппах, сформированных по фенотипам ХВЗН, до начала биологической терапии статистически значимых различий не зарегистрировано ($p = 0,521$). К 4-му месяцу терапии дупилумабом появляется статистическая значимая разница ($p = 0,003$): подгруппы пациентов с ХПРС и комбинацией АР+ХПРС значимо лучше контролируют бронхиальную астму по сравнению с пациентами с сопутствующим ХРС без полипов ($p = 0,002$ и $p = 0,010$ соответственно); рис. 7. К 12-му месяцу лечения тенденция сохранялась, но из-за малого количества пациентов в подгруппах оценить статистическую значимость невозможно.

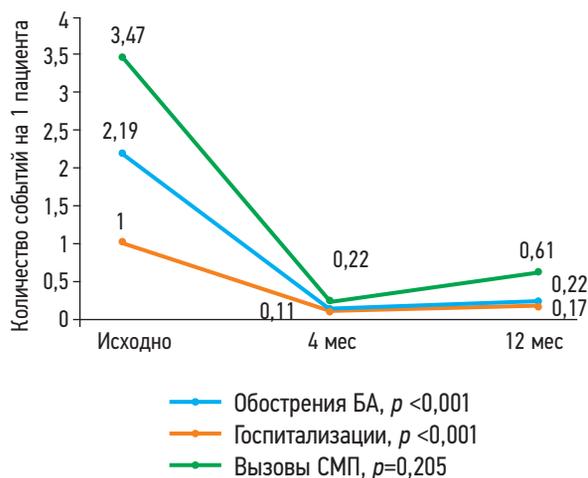


Рис. 3. Вызовы бригад скорой медицинской помощи из-за обострений бронхиальной астмы, госпитализации и обострения бронхиальной астмы у пациентов регистра за 12 месяцев терапии дупилумабом. БА — бронхиальная астма; СМП — скорая медицинская помощь.

Fig. 3. Emergency calls, hospitalizations and asthma exacerbations in patients on 12-month dupilumab therapy. БА — bronchial asthma; СМП — emergency medical care.

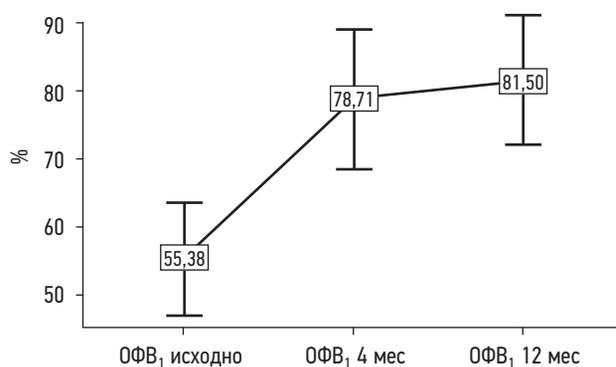


Рис. 4. Динамика уровня объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁, %) у пациентов регистра за 12 месяцев терапии дупилумабом ($p < 0,001$).

Fig. 4. The volume of forced exhalation in the first second (FEV₁ level, %) dynamics in patients on 12-month dupilumab therapy ($p < 0,001$).

При анализе эффективности терапии дупилумабом в зависимости от исходного уровня эозинофилов периферической крови выявлено, что подгруппы 1 и 2 до терапии не отличались по количеству баллов в АСТ-тесте — 10 (Q1–Q3: 6–13) и 11 (Q1–Q3: 7–12) соответственно ($p = 0,667$) и ОФВ₁ — 53,00 (Q1–Q3: 50,75–63,75) и 57,00 (41,50–66,50) соответственно ($p = 0,832$). Через 12 месяцев терапии в подгруппе 1 (< 300 кл/мкл) наблюдалось увеличение АСТ до 18 (Q1–Q3: 16–19) и ОФВ₁ до 64,50 (Q1–Q3: 51,50–81,75). Изменения не имели статистической значимости ($p = 0,125$ и $p = 1,000$ соответственно). В подгруппе 2 (≥ 300 кл/мкл) были статистически значимые

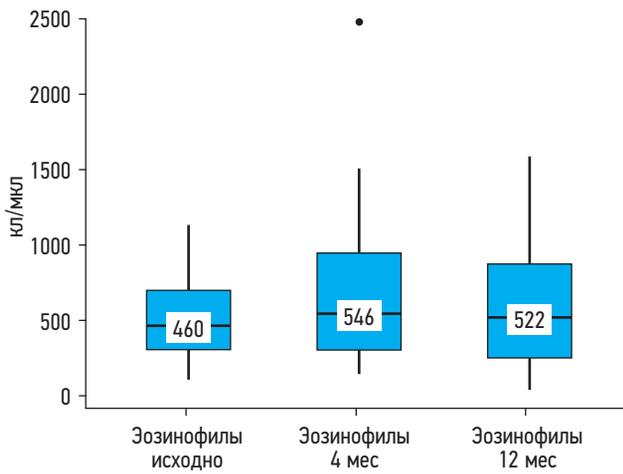
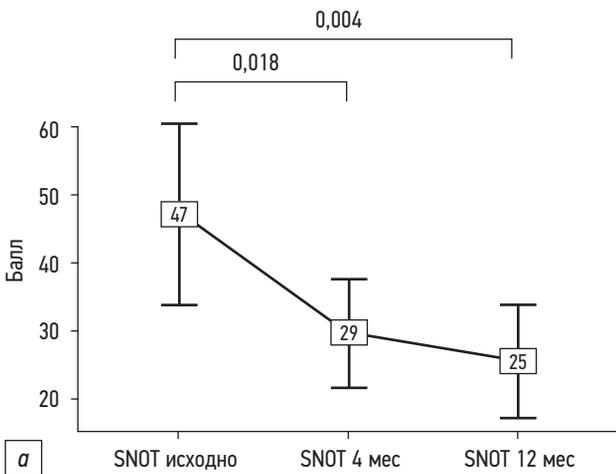
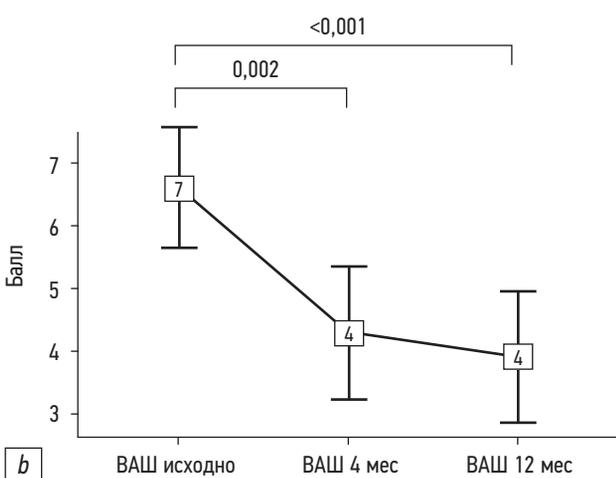


Рис. 5. Еозинофилы крови у пациентов регистра за 12 месяцев терапии дупилумабом ($p=0,504$).

Fig. 5. Dynamics of blood eosinophils level in patients on 12-month dupilumab therapy ($p=0.504$).



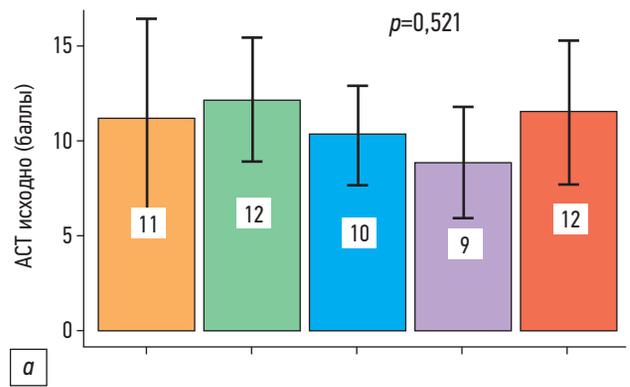
a



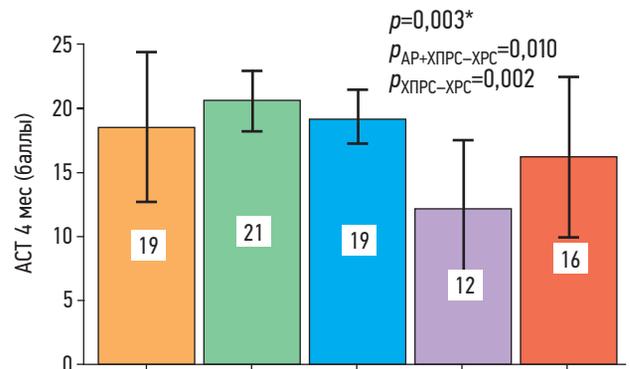
b

Рис. 6. Динамика синоназальных симптомов у пациентов регистра за 12 месяцев терапии дупилумабом: *a* — по опроснику SNOT-22 ($p_{total} < 0,001$); *b* — по ВАШ ($p_{total} < 0,001$).

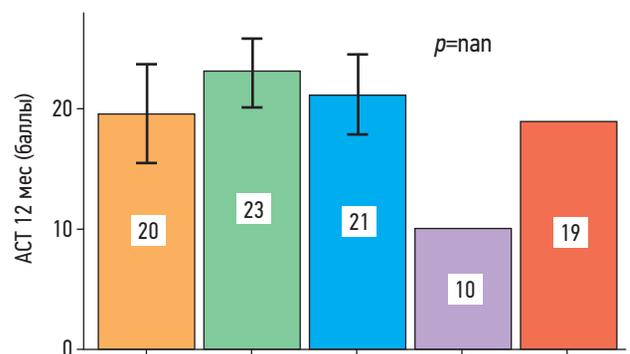
Fig. 6. Dynamics of sinonasal symptoms in patients on 12-month dupilumab therapy: *a* — according to SNOT-22 questionnaire ($p_{total} < 0.001$); *b* — of VAS scores ($p_{total} < 0.001$).



a



b



c

Фенотип ХВЗН

- АР
- ХПРС
- АР+ХПРС
- ХРС
- Отсутствие ХВ

Рис. 7. Динамика количества баллов по опроснику АСТ до начала биологической терапии (*a*), через 4 месяца (*b*; * статистически значимая разница) и через 12 месяцев (*c*) лечения дупилумабом. ХПРС — хронический полипозный риносинусит; ХРС — хронический риносинусит; АР — аллергический ринит; ХВЗН — хронические воспалительные заболевания носа.

Fig. 7. Dynamics of ACT questionnaire scores before the start of biological therapy (*a*), after 4 months (*b*; * statistically significant difference) and after 12 months (*c*) of dupilumab therapy. ХПРС — chronic rhinosinusitis with nasal polyps; ХРС — chronic rhinosinusitis; АР — allergic rhinitis; ХВЗН — chronic inflammatory nasal diseases.

увеличения АСТ до 22 (Q1–Q3: 19–25) и ОФВ₁ до 86,00 (Q1–Q3: 69,25–98,00) ($p < 0,001$); рис. 8.

Нежелательные явления

В ходе исследования зафиксированы следующие нежелательные явления при введении дупилумаба: боль в месте инъекции ($n=5$), повышение артериального давления ($n=1$), головная боль ($n=2$), слабость ($n=1$), слезотечение ($n=1$). Все нежелательные явления были лёгкой степени тяжести, не требовали отмены препарата, разрешались самостоятельно или с помощью медикаментозной терапии (гипотензивные препараты, препараты кромоглициевой кислоты в глазных каплях).

ОБСУЖДЕНИЕ

Терапия дупилумабом у пациентов с ТБА и сопутствующими ХВЗН в течение 12 месяцев позволила увеличить долю пациентов с частично и полностью контролируемой бронхиальной астмой с 0% исходно до 57,9% ($p < 0,001$). Улучшение клинико-функциональных показателей сопровождалось снижением частоты обострений бронхиальной астмы и уменьшением использования ресурсов здравоохранения, улучшением качества жизни, а также улучшением носового дыхания. Полученные результаты добавляют данных из реальной клинической практики к исследованиям эффективности препарата дупилумаб у больных ТБА о влиянии препарата на течение сопутствующей патологии носа и околоносовых пазух.

Доказательства эффективности и безопасности применения дупилумаба получены в рандомизированных исследованиях II и III фаз [9–14]. В этих исследованиях также преобладали женщины (51–62,9%), но участвовали пациенты с 12 лет, средний возраст пациентов был ниже (47,9–52 года). По первичным конечным точкам в исследовании QUEST снижение частоты тяжелых обострений бронхиальной астмы, увеличение ОФВ₁ было статистически значимо выше в группах активной терапии (200 или 300 мг дупилумаба подкожно каждые 2 недели) независимо от исходного уровня биомаркеров [11]. В последующем исследовании VENTURE дупилумаб в целом уменьшал количество обострений бронхиальной астмы по сравнению с плацебо на 59% при снижении дозы оральных сГКС, но преобладание эффекта в подгруппе с исходным уровнем эозинофилов ≥ 300 кл/мкл над эффектом в подгруппе с уровнем эозинофилов < 300 кл/мкл было статистически незначимым (71 и 60% соответственно) [13]. J. Corren и соавт. [12] также показали отсутствие зависимости эффекта терапии дупилумаба (частота обострений, повышение ОФВ₁ и улучшение контроля по ACQ) от наличия признаков аллергической астмы. В VENTURE в исследуемой группе к 24-й неделе терапии дупилумабом 52% пациентов смогли отменить сГКС, однако и в группе плацебо зарегистрирована отмена сГКС у 29% пациентов, что могло быть связано с повышением приверженности к лечению. Следовательно,

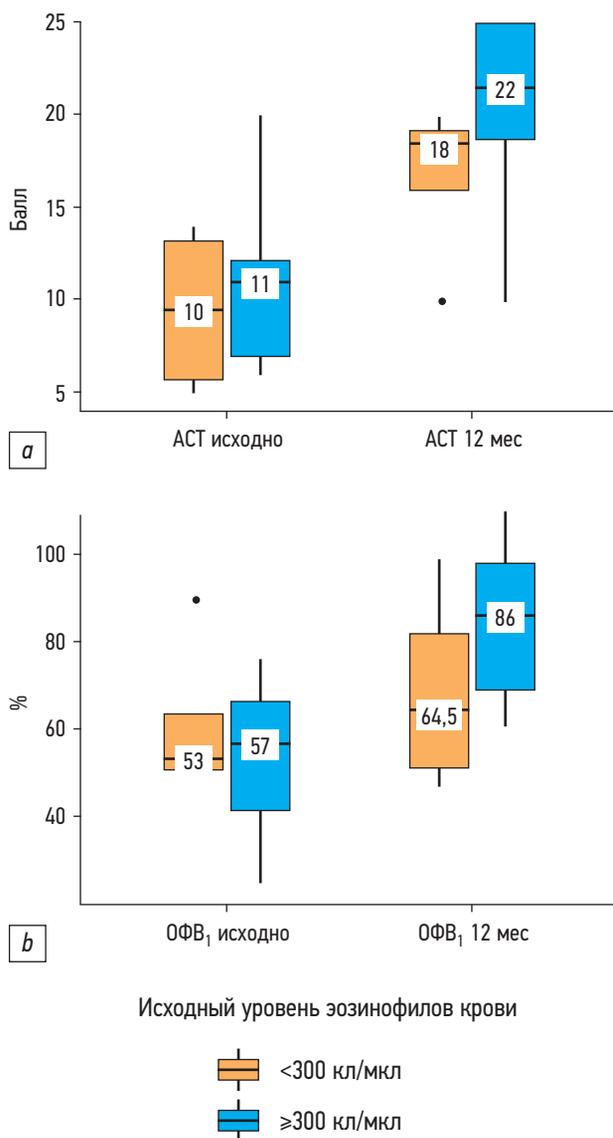


Рис. 8. Динамика количества баллов по опроснику АСТ (а) и ОФВ₁ (б) через 12 месяцев терапии дупилумабом. ОФВ₁ — объём форсированного выдоха за первую секунду.

Fig. 8. Dynamics of ACT questionnaire scores (a) and FEV₁ (b) in 12 months of dupilumab therapy. FEV₁ — forced expiratory volume in the 1st sec.

изучение работы препаратов в реальной практике с исключением «идеальных» условий крупных рандомизированных исследований может привести к другим результатам.

В отличие от исследования VENTURE, мы получили более значимый ответ на дупилумаб у пациентов с исходной эозинофилией ≥ 300 кл/мкл в сравнении с пациентами с исходным числом эозинофилов < 300 кл/мкл по функции внешнего дыхания и количеству баллов в АСТ-тесте. Мы нашли три исследования эффективности дупилумаба в реальной клинической практике. Так, G.E. Caragnano и соавт. [15], отбирая в исследование пациентов ($n=12$), использовали критерии концентрации эозинофилов периферической крови > 300 кл/мкл и/или FeNO > 25 ppb

и получили через 3 месяца терапии статистически значимое повышение баллов в АСТ-тесте (исходно $13,25 \pm 4,65$, через 3 месяца — $19,17 \pm 4,45$; $p < 0,01$), увеличение ОФВ₁ (исходно $62,58\% \pm 15,73$, через 3 месяца — $71,00\% \pm 13,11$; $p < 0,01$). В работе С. Durin и соавт. [16] участвовали 64 пациента, 53,1% составили женщины, у 30% был ХПРС. Уровень эозинофилов в периферической крови и общий IgE не повлияли на эффективность дупилумаба (динамика АСТ, частота обострений и госпитализаций, приём сГКС, ОФВ₁). Пациенты с ХПРС имели более высокие значения ОФВ₁ через 12 месяцев терапии дупилумабом по сравнению с пациентами с ХРС без полипов: 2,4 [Q1–Q3: 1,75–3,09] и 1,81 [Q1–Q3: 1,13–2,50] соответственно ($p=0,0321$). Как и в нашем исследовании, у пациентов отмечались быстрый рост ОФВ₁ к 3-му месяцу терапии и затем стабилизация показателя до 12-го месяца [16]. С. Mümmeler и соавт. [17] проанализировали результаты лечения дупилумабом 38 пациентов и показали улучшение по АСТ, ОФВ₁, а также уменьшение FeNO, снижение частоты обострений и потребности в сГКС. Более высокая частота ответов была зарегистрирована у пациентов с исходным уровнем FeNO >25 ppb.

Ограничения исследования

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Малый размер выборки ($n=37$) связан с проведением исследования в рутинной клинической практике. Это не позволяет перенести полученные данные на общую популяцию. Ограничением исследования является также отсутствие группы сравнения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В условиях реальной клинической практики за один год анти-IL-4,13-терапии дупилумабом по поводу ТБА у больных с сопутствующими ХВЗН отмечалось улучшение контроля астмы. Улучшение клинико-функциональных показателей сопровождалось снижением частоты обострений бронхиальной астмы и уменьшением использования ресурсов здравоохранения, а также улучшением носового дыхания и, соответственно, качества жизни. Получен более значимый ответ на дупилумаб у пациентов с исходной эозинофилией ≥ 300 кл/мкл по сравнению с пациентами с исходным уровнем эозинофилов < 300 кл/мкл

по функции внешнего дыхания и количеству баллов в АСТ-тесте. У пациентов с сопутствующими ХВЗН наблюдалось уменьшение назальных симптомов. Пациенты с ТБА и сопутствующими АР+ХПРС или ХПРС лучше отвечают на терапию дупилумабом, чем пациенты с сопутствующим ХРС без полипов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: В.В. Наумова — дизайн исследования, сбор, обработка и анализ полученных данных и литературных источников, написание текста статьи; Д.В. Киселева — сбор, обработка и анализ полученных данных, написание и редактирование текста статьи; Е.К. Бельтюков — концепция, организация и дизайн исследования, редактирование текста статьи; Я.Р. Старикова — анализ литературных источников, работа с графическим материалом.

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. V.V. Naumova — design of the study, collection, processing and analysis of the obtained data and literary sources, writing the text of the article; D.V. Kiseleva — collection, processing and analysis of the obtained data, writing and editing the text of the article; E.K. Beltyukov — concept, organization and design of the study, editing the text of the article; Ya.R. Starikova — analysis of literary sources, work with graphic material.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Agache I., Akdis CA., Akdis M., et al. EAAI Biologicals Guidelines—Recommendations for severe asthma // *Allergy*. 2021. Vol. 76, N 1. P. 14–44. doi: 10.1111/all.14425
2. Porsbjerg C., Menzies-Gow A. Co-morbidities in severe asthma: Clinical impact and management // *Respirology*. 2017. Vol. 22, N 4. P. 651–661. doi: 10.1111/resp.13026
3. Agache I., Song Y., Alonso-Coello P., et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals for severe chronic rhinosinusitis with

nasal polyps: A systematic review for the EAAI guidelines // *Allergy*. 2021. Vol. 76, N 8. P. 2337–2353. doi: 10.1111/all.14809

4. Laidlaw T.M., Mullol J., Woessner K.m., et al. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma // *J Allergy Clin Immunol*. 2021. Vol. 9, N 3. P. 1133–1141. doi: 10.1016/j.jaip.2020.09.063

5. Бельтюков Е.К., Шелякин В.А., Наумова В.В., и др. Организация иммунобиологической терапии тяжелой бронхиальной астмы в Свердловской области // *Российский ал-*

лергологический журнал. 2021. Т. 18, № 1. С. 6–17. doi: <https://doi.org/10.36691/RJA1414>

6. Наумова В.В., Бельтюков Е.К., Киселева Д.В. Эффективность анти-IL-5 терапии меполизумабом тяжелой бронхиальной астмы и сопутствующих воспалительных заболеваний носа в реальной клинической практике // Российский аллергологический журнал. 2022. Т. 19, № 1. С. 67–79. doi: <https://doi.org/10.36691/RJA1519>

7. Аллергический ринит. Клинические рекомендации. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, 2018. Режим доступа: https://nrcl.ru/docs/2.allergic_rhinitis.pdf. Дата обращения: 28.10.2022.

8. Аллергический ринит. Клинические рекомендации. 2020. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов, Союз педиатров России. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/261_1. Дата обращения: 28.10.2022.

9. Wenzel S., Ford L., Pearlman D., et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels // *N Engl J. Med.* 2013. Vol. 368, N 26. P. 2455–2466. doi: 10.1056/NEJMoa1304048

10. Wenzel S., Castro M., Corren J., et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting β_2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial // *Lancet.* 2016. Vol. 388, N 10039. P. 31–44. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30307-5

11. Castro M., Corren J., Pavord I.D., et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma //

N Engl J. Med. 2018. Vol. 378, N 26. P. 2486–2496. doi: 10.1056/NEJMoa1804092

12. Corren J., Castro M., O’Riordan T., et al. Dupilumab efficacy in patients with uncontrolled, moderate-to-severe allergic asthma // *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020. Vol. 8, N 2. P. 516–526. doi: 10.1016/j.jaip.2019.08.050

13. Rabe K.F., Nair P., Brusselle G., et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma // *N Engl J Med.* 2018. Vol. 378, N 26. P. 2475–2485. doi: 10.1056/NEJMoa1804093

14. Wechsler M.E., Ford L.B., Maspero J.F., et al. Long-term safety and efficacy of dupilumab in patients with moderate-to-severe asthma (TRAVERSE): An open-label extension study // *Lancet Respir Med.* 2022. Vol. 10, N 1. P. 11–25. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00322-2

15. Carpagnano G.E., Scioscia G., Buonamico E., et al. Early effectiveness of type-2 severe asthma treatment with dupilumab in a real-life setting; a FeNO-driven choice that leads to winning management // *Multidiscip Respir Med.* 2022. Vol. 17, N 1. P. 797. doi: 10.4081/mrm.2022.797

16. Dupin C., Belhadi D., Guillemainault L., et al. Effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of severe asthma in a real-life French multi-centre adult cohort // *Clin Exp Allergy.* 2020. Vol. 50, N 7. P. 789–798. doi: 10.1111/cea.13614

17. Mümmler C., Munker D., Barnikel M., et al. Dupilumab improves asthma control and lung function in patients with insufficient outcome during previous antibody therapy // *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021. Vol. 9, N 3. P. 1177–1185.e4. doi: 10.1016/j.jaip.2020.09.014

REFERENCES

1. Agache I, Akdis CA, Akdis M, et al. EAACI Biologicals Guidelines--Recommendations for severe asthma. *Allergy.* 2021; 76(1):14–44. doi: 10.1111/all.14425
2. Porsbjerg C, Menzies-Gow A. Co-morbidities in severe asthma: Clinical impact and management. *Respiology.* 2017;22(4):651–661. doi: 10.1111/resp.13026
3. Agache I, Song Y, Alonso-Coello P, et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals for severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps: A systematic review for the EAACI guidelines. *Allergy.* 2021;76(8):2337–2353. doi: 10.1111/all.14809
4. Laidlaw TM, Mullol J, Woessner KM, et al. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;9(3): 1133–1141. doi: 10.1016/j.jaip.2020.09.063
5. Belyukov EK, Shelyakin VA, Naumova VV, et al. Organization of immunobiological therapy for severe bronchial asthma in the Sverdlovsk region. *Russian Journal of Allergy.* 2021;18(1):6–17. doi: <https://doi.org/10.36691/RJA1414>
6. Naumova VV, Belyukov EK, Kiseleva DV. Efficacy of anti-IL-5 therapy with mepolizumab for severe bronchial asthma and concomitant inflammatory nasal diseases in real clinical practice. *Russian Journal of Allergy.* 2022;19(1):67–79. doi: <https://doi.org/10.36691/RJA1519>
7. Allergic rhinitis. Clinical recommendations. The Russian Association of Allergology and Clinical Immunology; 2018. (In Russ). Available from: https://nrcl.ru/docs/2.allergic_rhinitis.pdf. Accessed: 28.10.2022.
8. Allergic rhinitis. Clinical recommendations. The Russian Association of Allergology and Clinical Immunology, National Medical Association of Otorhinolaryngologists, The Union of Pediatricians of Russia; 2020. (In Russ). Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/261_1. Accessed: 28.10.2022.
9. Wenzel S, Ford L, Pearlman D, et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med.* 2013; 368(26):2455–2466. doi: 10.1056/NEJMoa1304048
10. Wenzel S, Castro M, Corren J, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting β_2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet.* 2016;388(10039):31–44. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30307-5
11. Castro M, Corren J, Pavord ID, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med.* 2018; 378(26):2486–2496. doi: 10.1056/NEJMoa1804092
12. Corren J, Castro M, O’Riordan T, et al. Dupilumab Efficacy in patients with uncontrolled, moderate-to-severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(2):516–526. doi: 10.1016/j.jaip.2019.08.050
13. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl J Med.* 2018;378(26):2475–2485. doi: 10.1056/NEJMoa1804093

14. Wechsler ME, Ford LB, Maspero JF, et al. Long-term safety and efficacy of dupilumab in patients with moderate-to-severe asthma (TRaverse): An open-label extension study. *Lancet Respir Med*. 2022;10(1):11–25. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00322-2

15. Carignano GE, Scioscia G, Buonamico E, et al. Early effectiveness of type-2 severe asthma treatment with dupilumab in a real-life setting; a FeNO-driven choice that leads to winning management. *Multidiscip Respir Med*. 2022;17(1):797 doi: 10.4081/mrm.2022.797

16. Dupin C, Belhadi D, Guillemainault L, et al. Effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of severe asthma in a real-life French multi-centre adult cohort. *Clin Exp Allergy*. 2020;50(7):789–798. doi: 10.1111/cea.13614

17. Mümmeler C, Munker D, Barnikel M, et al. Dupilumab improves asthma control and lung function in patients with insufficient outcome during previous antibody therapy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(3):1177–1185.e4. doi: 10.1016/j.jaip.2020.09.014

ОБ АВТОРАХ

* **Наумова Вероника Викторовна**, к.м.н.;
адрес: Россия, 620028, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3028-2657>;
eLibrary SPIN: 8210-6478; e-mail: nika.naumova@gmail.com

Киселева Дарина Викторовна;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7847-5415>;
eLibrary SPIN: 9446-7866; e-mail: darinakiseljova@mail.ru

Бельтюков Евгений Кронидович, д.м.н., профессор;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2485-2243>;
eLibrary SPIN: 6987-1057; e-mail: asthma@mail.ru

Старикова Яна Романовна;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3028-7576>;
e-mail: yana.shakirova.1997@bk.ru

AUTHORS' INFO

* **Veronika V. Naumova**, MD, Cand. Sci. (Med.);
address: 3, Repina str., Ekaterinburg, 620028, Russia;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3028-2657>;
eLibrary SPIN: 8210-6478; e-mail: nika.naumova@gmail.com

Darina V. Kiseleva, MD;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7847-5415>;
eLibrary SPIN: 9446-7866; e-mail: darinakiseljova@mail.ru

Evgeny K. Beltyukov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2485-2243>;
eLibrary SPIN: 6987-1057; e-mail: asthma@mail.ru

Yana R. Starikova, MD;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3028-7576>;
e-mail: yana.shakirova.1997@bk.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1579>

Роль взвешенных микрочастиц атмосферного воздуха в формировании эозинофильного воспаления при T2-эндотипе бронхиальной астмы

О.В. Скороходкина¹, М.Р. Хакимова¹, Г.А. Тимербулатова^{1, 2}, О.А. Барейчева³, Л.Е. Салеева³, Р.Г. Шарипова³, А.В. Абляева¹, Л.М. Фатхутдинова¹

¹ Казанский государственный медицинский университет, Казань, Российская Федерация

² Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Татарстан (Татарстан), Казань, Российская Федерация

³ Республиканская клиническая больница, Казань, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Общеизвестно, аллергены являются индукторами эозинофильного воспаления при T2-эндотипе бронхиальной астмы, однако роль неспецифических факторов (микрочастицы атмосферного воздуха, РМ) изучена недостаточно.

Цель — на основе исследования отдельных биомаркеров охарактеризовать эозинофильное воспаление при T2-эндотипе бронхиальной астмы в условиях влияния микрочастиц атмосферного воздуха.

Материалы и методы. Обследовано 150 пациентов с бронхиальной астмой, из них включён в исследование 61 пациент в возрасте 18–65 лет с T2-эндотипом бронхиальной астмы: 34 — с аллергической (1-я группа), 27 — с неаллергической (2-я группа). Группа сравнения — 30 человек без бронхиальной астмы и других аллергических заболеваний — подобрана методом копия-пара. Наряду с общеклиническим и специфическим аллергологическим обследованием проведено определение концентрации IL-33, IL-25, IL-4, IL-5, IL-13, ДПП4 (мультиплексный анализ) и периостина (ИФА) в сыворотке крови. Проанализирована база данных ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Татарстан (Татарстан)» по мониторингу содержания мелкодисперсных веществ атмосферного воздуха в г. Казани (2014–2020 гг.) с оценкой усреднённых за многолетний период (Avg) и максимальных среднегодовых (MaxAvg) концентраций PM_{2,5} и PM₁₀ в зонах проживания. Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета R (версия 4.0.5). Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ в рамках проекта 19-05-50094.

Результаты. Выявлен высокий уровень абсолютного количества эозинофилов периферической крови и IL-5 у пациентов с бронхиальной астмой. Только у пациентов с аллергической астмой обнаружено повышенное содержание общего IgE ($p=0,0001$), коррелирующее с высоким уровнем IL-4 ($rS=0,38$; $p=0,045$); кроме того, в этой же группе отмечалось высокое содержание IL-25 ($p=0,009$). При этом различий в содержании IL-33 у пациентов с бронхиальной астмой выявить не удалось. Регрессионный анализ показал, что увеличение содержания PM_{2,5}Avg на 1 мкг/м³ ведёт к увеличению концентрации IL-33 и IL-25, повышение уровня PM₁₀Avg — к увеличению концентрации IL-25 только у пациентов с неаллергической бронхиальной астмой. У пациентов с аллергической астмой при повышении уровня PM_{2,5}Avg и PM₁₀Avg статистически значимого увеличения IL-33 и IL-25 не выявлено.

Заключение. Результаты регрессионного анализа указывают на ведущую роль микрочастиц атмосферного воздуха в развитии и поддержании эозинофильного воспаления у пациентов с неаллергическим фенотипом бронхиальной астмы.

Ключевые слова: бронхиальная астма; эозинофильное воспаление; цитокины; биомаркеры; PM_{2,5}; PM₁₀.

Как цитировать

Скороходкина О.В., Хакимова М.Р., Тимербулатова Г.А., Барейчева О.А., Салеева Л.Е., Шарипова Р.Г., Абляева А.В., Фатхутдинова Л.М. Роль взвешенных микрочастиц атмосферного воздуха в формировании эозинофильного воспаления при T2-эндотипе бронхиальной астмы // *Российский аллергологический журнал*. 2022. Т. 19, № 4. С. 447–459. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1579>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1579>

The role of fine suspended particles of atmospheric air in the formation of eosinophilic inflammation in T2-endotype of asthma

Olesya V. Skorokhodkina¹, Milyausha R. Khakimova¹, Gyuzel A. Timerbulatova^{1,2}, Olga A. Bareychева³, Larisa E. Saleeva³, Rezeda G. Sharipova³, Anastasiya V. Ablyayeva¹, Liliya M. Fatkhutdinova¹

¹ Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

² Hygienic and Epidemiological Center in Republic of Tatarstan (Tatarstan), Kazan, Russian Federation

³ Republican Clinical Hospital of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: Allergens induce eosinophilic inflammation in the T2 endotype of asthma. However, much less is known about the role of non-specific factors (suspended particles in the atmospheric air-PM).

AIMS: To define eosinophilic inflammation on the basis of several biomarkers in the T2 endotype of asthma exposed to PM.

MATERIALS AND METHODS: We studied 150 patients with asthma, and 61 patients with T2 endotype of asthma (ages 18–65 years) were enrolled. Group 1 included 34 patients with allergic asthma, and group 2 included 27 patients with non-allergic asthma. Moreover, 30 healthy matched controls without asthma and other allergic diseases were enrolled in the study. Clinical examination and allergy testing were performed. Additionally, serum levels of IL-33, IL-25, IL-4, IL-5, IL-13, DPP4 (multiplex assay), and periostin (ELISA) were evaluated. The analyses of the average annual concentrations (Avr) and the maximal annual concentrations (MaxAvr) of PM_{2.5} and PM₁₀ in Kazan were conducted using the database of the Center for Hygiene and Epidemiology in the Republic of Tatarstan, being averaged over the period from 2014 to 2020 years in monitoring points at residential areas. Statistical analyses were performed using R version 4.0.5. The study was funded by RFBR (Project no. 19-05-50094).

RESULTS: We detected increased blood eosinophil count and IL-5 levels in patients with asthma. High levels of total IgE ($p=0.0001$) that correlated with IL-4 levels were observed only in patients with allergic asthma ($rS=0.38$; $p=0.045$). Moreover, elevated IL-25 levels were found in patients with allergic asthma ($p=0.009$). No significant differences in IL-13 levels in patient with asthma were found. The regression analysis revealed that the PM_{2.5}Avr increase by 1 mcg/m³ increases IL-33 and IL-25 levels, but the PM₁₀Avr increase raises the IL-25 levels only in patients with non-allergic asthma. No significant increase in IL-25 and IL-33 levels under exposure to PM_{2.5}Avr and PM₁₀Avr was detected in patients with allergic asthma.

CONCLUSIONS: The results of this study indicate the pivotal role of fine suspended particles in the development and maintenance of eosinophilic inflammation in patients with non-allergic asthma.

Keywords: asthma, eosinophilic inflammation, cytokines, biomarkers, particulate matter.

To cite this article

Skorokhodkina OV, Khakimova MR, Timerbulatova GA, Bareychева OA, Saleeva LE, Sharipova RG, Ablyayeva AV, Fatkhutdinova LM. The role of fine suspended particles of atmospheric air in the formation of eosinophilic inflammation in T2-endotype of asthma. *Russian Journal of Allergy*. 2022;19(4):447–459. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1579>

ОБОСНОВАНИЕ

В настоящее время, несмотря на определённые успехи в диагностике и лечении бронхиальной астмы, у значительного количества пациентов не удаётся достичь контроля заболевания, что требует поиска новых терапевтических подходов, учитывающих различные этиопатогенетические варианты формирования хронического воспаления [1].

Исследования последних 25 лет, направленные на изучение клинических и патогенетических особенностей течения бронхиальной астмы, позволили сформулировать концепцию о фенотипах и эндотипах заболевания. Так, ещё в 1999 г. S.E. Wenzel с соавт. [2], исследуя образцы тканей, полученных при эндобронхиальной биопсии, высказали предположение о существовании двух различных субтипов воспаления в зависимости от присутствия эозинофилов. Это послужило основой для выделения эндотипов бронхиальной астмы — Th2-high (эозинофильный) и Th2-low (неэозинофильный) [3]. В последующем, продолжая исследования в данном направлении, группа учёных под руководством J.L. Simpson [4], изучая клеточный состав индуцированной мокроты пациентов с бронхиальной астмой, наряду с эозинофилами обнаружила и другие клетки, в частности нейтрофилы. Это существенно расширило представление о возможных механизмах развития хронического воспаления при бронхиальной астме и позволило кроме эозинофильного варианта дополнительно выделить нейтрофильный, смешанный и малогранулоцитарный типы воспаления [5]. Дальнейшее изучение патогенетических механизмов заболевания привело к появлению новых данных, указывающих на заинтересованность в формировании и поддержании эозинофильного воспаления при бронхиальной астме врождённых лимфоидных клеток 2-го типа [3]. Таким образом, современное понимание проблемы позволяет выделить два эндотипа бронхиальной астмы: T2-эндотип, при котором формируется эозинофильное воспаление, и не-T2-эндотип, который характеризуется нейтрофильным или малогранулоцитарным вариантом воспаления [6]. Следует отметить, что более 50% пациентов с бронхиальной астмой имеют T2-эндотип заболевания. Исследования, проведённые в отношении патогенетических особенностей эозинофильного воспаления, позволили выделить его биомаркеры: абсолютное число эозинофилов периферической крови; содержание эозинофилов в индуцированной мокроте; уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе; содержание общего IgE, периостина, дипептидилпептидазы-4 (ДПП4), а также некоторых цитокинов (TSLP, thymic stromal lymphopoietin — тимический стромальный лимфопоэтин), IL-25, IL-33, IL-4, IL-5, IL-13) в сыворотке крови [7]. Однако значение отдельно взятых биомаркеров в характеристике эозинофильного воспаления продолжает исследоваться, что связано с неоднозначностью получаемых результатов.

Установлено, что развитие эозинофильного воспаления в слизистой оболочке бронхов у данной категории пациентов

может быть индуцировано различными агентами — специфическими (аллергены) и неспецифическими (вирусы, микробы, поллютанты), которые, попадая на эпителий дыхательных путей, приводят к его повреждению, вследствие чего происходит высвобождение аларминов (TSLP, IL-25, IL-33). При этом аллергены вызывают развитие гуморального иммунного ответа с участием Th2-лимфоцитов, продуцирующих IL-4, IL-13 и IL-5, В-лимфоцитов, дифференцирующихся в плазматические клетки и синтезирующих аллергенспецифические IgE, а также активацию врождённых лимфоидных клеток 2-го типа (type-2 innate lymphoid cells, ILC2). В свою очередь, неспецифические стимулы, в том числе взвешенные микрочастицы атмосферного воздуха (particulate matter, PM), при воздействии на эпителий дыхательных путей приводят к преимущественной активации механизмов врождённого иммунитета с участием ILC2, синтезирующих IL-13 и IL-5 [8, 9].

Взвешенные микрочастицы атмосферного воздуха (PM) представляют собой смесь твёрдых и жидких частиц с различным химическим составом, формой и размером. Размер частиц имеет существенное значение, поскольку в зависимости от данного параметра микрочастицы могут достигать разных отделов респираторного тракта [10]. В соответствии с аэродинамическим размером частиц выделяют следующие фракции: PM10 (аэродинамический диаметр частиц менее 10 мкм), PM2,5 (аэродинамический диаметр частиц менее 2,5 мкм) и PM0,1 (аэродинамический диаметр частиц менее 0,1 мкм). Известно, что PM10 могут проникать в бронхи, а PM2,5 — достигать бронхиол [11, 12]. Кроме того, микрочастицы атмосферного воздуха, такие как переходные металлы и хиноны, источником которых являются продукты сгорания бензиновых и дизельных двигателей, сигаретный дым, вторичные органические аэрозоли, формируемые в атмосфере, при вдыхании и осаждении в дыхательных путях могут индуцировать химические реакции с образованием активных форм кислорода (OH, O₂⁻, NO₂, O₃ и H₂O₂), что приводит к оксидативному стрессу и повреждению эпителия [13].

Исследования, проведённые на клеточных культурах, показали, что вследствие повреждения клеток эпителия взвешенными частицами происходит высвобождение эпителиальных цитокинов, что приводит к стимуляции созревания дендритных клеток и последующей активации Th2-лимфоцитов [14]. Следует отметить, что взвешенные вещества, благодаря электростатическим свойствам и пористой поверхности, легко взаимодействуют и с аэроаллергенами (аллергенами пыльцы растений, клещей домашней пыли, спор плесневых грибов и шерсти животных), изменяя их аллергенные свойства [11]. Установлено также, что взвешенные частицы, связываясь с пылевыми зёрнами, ускоряют высвобождение аллергенов и усиливают их абсорбцию в дыхательных путях [15].

Тем не менее представленные данные основаны на результатах исследований, проведённых преимущественно на клеточных культурах [14]. Количество работ

по изучению влияния РМ на формирование эозинофильного воспаления у пациентов с бронхиальной астмой ограничено. Следовательно, дальнейшие исследования в данном направлении продолжают оставаться актуальными.

Цель исследования — на основе исследования отдельных биомаркеров охарактеризовать эозинофильное воспаление при Т2-эндотипе бронхиальной астмы в условиях влияния микрочастиц атмосферного воздуха.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено наблюдательное одноцентровое одномоментное выборочное исследование типа «случай-контроль».

Критерии соответствия

Обследовано 150 пациентов с бронхиальной астмой, из них в исследование включён 61 пациент с Т2-эндотипом астмы.

Критерии включения: возраст от 18 до 65 лет; установленный клинический диагноз аллергического или неаллергического фенотипа Т2-эндотипа бронхиальной астмы.

Критерии исключения: проведение на момент осмотра аллергенспецифической иммунотерапии или биологической терапии, либо наличие сведений в медицинской документации о проведении указанных вариантов терапии ранее.

Группу сравнения составили 30 человек, которые были подобраны методом копия-пара из числа лиц, соответствующих по полу, возрасту, индексу массы тела, профессии (должности), но при этом не имеющих симптомов бронхиальной астмы и других аллергических заболеваний. Пациенты обеих групп, а также лица из группы сравнения подписали информированное согласие на участие в исследовании, предусматривающее взятие биологического материала (сыворотка крови).

Условия проведения

Исследование проведено на базе Республиканского центра клинической иммунологии ГАУЗ РКБ МЗ РТ (Казань) и ООО «Клинико-диагностический центр «Йасин» (Казань), где осуществлялось обследование пациентов с бронхиальной астмой, направленных на консультативный приём участковыми терапевтами, и лиц из группы сравнения.

Продолжительность исследования

Период проведения исследования: ноябрь 2019 – август 2022 г.; биологический материал (сыворотка крови) собран в период с февраля 2020 г. по май 2021 г.

Описание медицинского вмешательства

Диагноз бронхиальной астмы устанавливался в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями [16]. Программа обследования состояла

из общеклинических и специфических аллергологических методов. Общеклинические методы включали анализ анамнестических данных, результатов объективного осмотра, лабораторных (в том числе общий анализ крови с подсчётом лейкоцитарной формулы и абсолютного количества эозинофилов), а также инструментальных методов исследования (спирометрия с проведением теста с бронхолитиком сальбутамолом, 400 мкг, ингаляционно). В свою очередь, специфические аллергологические методы обследования включали анализ данных аллергологического анамнеза, постановку скарификационных кожных проб со стандартными неинфекционными аллергенами, исследование уровня общего и аллергенспецифических IgE в сыворотке крови. Для определения уровня контроля заболевания нами был использован тест АСТ (Asthma Control Test) [16]. Дополнительно всем пациентам с бронхиальной астмой и лицам из группы сравнения проведено определение содержания IL-33, IL-25, IL-4, IL-5, IL-13, ДПП4 в сыворотке крови методом мультиплексного анализа с использованием тест-систем MILLIPLEX MAP Human TH17 Magnetic Bead Panel – Immunology Multiplex Assay, MILLIPLEX MAP Human Cytokine/Chemokine Magnetic Bead Panel II – Immunology Multiplex Assay, MILLIPLEX MAP Human Cardiovascular Disease Magnetic Bead Panel 6 – Cardiovascular Disease (CVD) Immunology Multiplex Assay (Merck, Германия) и концентрации периостина методом иммуноферментного анализа (HUMAN PERIOSTIN/OSF-2 ELISA KIT).

Кроме того, для характеристики концентраций фракций РМ в зонах проживания была проанализирована база данных ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Татарстан (Татарстан)» по мониторингу содержания мелкодисперсных веществ атмосферного воздуха в Казани (<https://fbuz16.ru>) за период с января 2014 г. (начало мониторинга взвешенных веществ) по декабрь 2020 г. с оценкой усреднённых за многолетний период (7 полных календарных лет) среднегодовых концентраций фракций РМ_{2,5} и РМ₁₀ (РМ_{2,5}Avr и РМ₁₀Avr) и максимальных за тот же период среднегодовых концентраций фракций РМ_{2,5} и РМ₁₀ (РМ_{2,5}MaxAvr и РМ₁₀MaxAvr) взвешенных веществ. Подход, основанный на применении в качестве параметров экспозиции многолетних усреднённых данных, применяется в эпидемиологических исследованиях по изучению влияния взвешенных частиц на здоровье населения [17, 18].

Основной исход исследования

В ходе исследования определены роль отдельных биомаркеров в характеристике эозинофильного воспаления, а также значение микрочастиц атмосферного воздуха в развитии и поддержании эозинофильного воспаления у пациентов с Т2-эндотипом бронхиальной астмы.

Дополнительные исходы исследования отсутствуют.

Анализ в подгруппах

В результате проведённого обследования были сформированы 2 группы: первую группу составили 34 пациента

с установленным диагнозом бронхиальной астмы аллергического фенотипа, во вторую группу (27 человек) были включены пациенты с неаллергическим фенотипом бронхиальной астмы. Проведены сравнительный анализ результатов исследования уровня биомаркеров эозинофильного воспаления; оценка взаимосвязи между указанными параметрами и микрочастицами атмосферного воздуха.

Методы регистрации исходов

Результаты общеклинического и специфического аллергологического обследования фиксировали в индивидуальной карте пациента. Полученные данные о содержании биомаркеров эозинофильного воспаления вносили в журнал лабораторных исследований.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 4 от 28.04.2020).

Статистический анализ

С учётом принятых подходов в одноэтапных исследованиях биомаркеров размер выборки (91 образец сыворотки крови) обеспечивает статистическую мощность не менее 95% [19].

Статистическая обработка данных проведена с использованием программного пакета R (версия 4.0.5, США). Описательный анализ параметров с учётом отклонения

от нормального распределения включал расчёт медианы и квартилей (Me [Q1; Q3]). Сравнительный анализ основан на определении достоверности разницы показателей по непараметрическому Z-критерию Манна–Уитни. Для оценки корреляционной зависимости показателей использовали коэффициент Спирмена. Для оценки взаимосвязи сыровоточных уровней цитокинов и среднегодовых концентраций фракции PM_{2,5} и PM₁₀ использовали многофакторный регрессионный анализ. В регрессионных моделях в качестве кофакторов использовали пол, возраст, индекс массы тела. Критический уровень значимости (*p*) при проверке статистических гипотез в исследовании принимался равным 0,05. Результаты представлены в виде таблиц и графиков.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Проведено обследование 61 пациента в возрасте от 18 до 65 (средний возраст 41,18) лет с T2-эндотипом бронхиальной астмы, из них мужчин — 21, женщин — 40. Группа 1 включала пациентов (*n*=34; средний возраст 31,9 года) с аллергическим фенотипом, группа 2 (*n*=27; средний возраст 49,0 лет) — с неаллергическим фенотипом заболевания. Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Следует отметить, что на момент осмотра 15 (44,12%) пациентов с аллергическим и 8 (29,63%) пациентов с неаллергическим фенотипом бронхиальной астмы не получали базисную противовоспалительную терапию, что связано с низкой приверженностью определённого числа

Таблица 1. Характеристика пациентов с аллергическим и неаллергическим фенотипом бронхиальной астмы

Table 1. Characteristics of patients with allergic and non-allergic phenotype of asthma

Показатель		Аллергическая БА; <i>n</i> =34	Неаллергическая БА; <i>n</i> =27
Средний возраст, лет		31,9	49,0
Пол	Муж.	15	6
	Жен.	19	21
	Лёгкая	5 (14,7)	2 (7,4)
Степень тяжести БА, <i>n</i> (%)	Средняя	21 (61,8)	12 (44,4)
	Тяжёлая	8 (23,5)	13 (48,2)
Структура сопутствующих заболеваний, <i>n</i> (%)	Аллергический ринит	32 (94,1)	0
	ХПРС	0	11 (40,7)
Число пациентов, получавших базисную терапию глюкокортикостероидами, <i>n</i> (%)	иГКС в качестве монотерапии или в сочетании с ДДБА	18 (52,94)	14 (51,85)
	иГКС и сГКС в сочетании с ДДБА и/или ДДАХ	1 (2,94)	5 (18,52)
Число пациентов, не получавших базисную терапию, <i>n</i> (%)		15 (44,12)	8 (29,63)

Примечание. БА — бронхиальная астма; ХПРС — хронический полипозный риносинусит; иГКС/сГКС — ингаляционные/системные глюкокортикостероиды; ДДБА — длительно действующие β₂-агонисты; ДДАХ — длительно действующие антихолинергические средства.

Note: БА — bronchial asthma; ХПРС — chronic rhinosinusitis with nasal polyps; иГКС/сГКС — inhaled/systemic corticosteroids; ДДБА — long-acting β₂-agonists; ДДАХ — long-acting muscarinic receptor antagonists.

пациентов к лечению (самостоятельно не использовали назначенную противовоспалительную терапию и применяли только β_2 -адреномиметики короткого действия). К сожалению, на сегодняшний день это является существенной проблемой в терапии пациентов с бронхиальной астмой во многих регионах мира, включая Россию [20]. У 6 (9,84%) пациентов, включённых в исследование, диагноз бронхиальной астмы был установлен впервые, и биологический материал, соответственно, был собран до начала терапии ингаляционными глюкокортикостероидами (иГКС).

Группу сравнения составили 30 человек, которые были подобраны методом копия-пара из числа лиц, соответствующих по полу, возрасту, индексу массы тела, профессии (должности), но при этом без симптомов бронхиальной астмы и других аллергических заболеваний.

Основные результаты исследования

Полученные результаты показали наличие высокого уровня абсолютного количества эозинофилов периферической крови у пациентов с аллергическим и неаллергическим фенотипом бронхиальной астмы: в 1-й группе Ме [Q1; Q3] — 291,75 кл/мкл [140,60; 516,50], во 2-й — 286,00 кл/мкл [170,00; 451,00], в то время как в группе сравнения этот показатель не превышал 56,50 кл/мкл

[48,50; 111,00] ($p=0,000001$), что подтверждает наличие эозинофильного воспаления (табл. 2). При этом содержание IL-5 в сыворотке крови статистически значимо не отличалось у пациентов с аллергическим и неаллергическим фенотипом астмы — 6,33 пг/мл [2,32; 8,77] и 4,17 пг/мл [1,82; 14,64] соответственно, и, как ожидалось, в обоих случаях было статистически значимо выше, чем в группе сравнения, — 2,32 пг/мл [2,32; 2,32] ($p=0,006$ и $p=0,017$ соответственно). В то же время, несмотря на статистически значимо высокие уровни абсолютного количества эозинофилов и IL-5 у пациентов с бронхиальной астмой в обеих группах, корреляции между указанными показателями установить не удалось. Однако после исключения из групп пациентов, получающих базисную противовоспалительную терапию с использованием иГКС на момент осмотра, нами была обнаружена прямая корреляционная связь между содержанием IL-5 в сыворотке крови и абсолютным количеством эозинофилов периферической крови ($rS=0,47$; $p=0,033$). В целом аналогичные данные получены и в отношении IL-13, уровень которого у пациентов первой и второй групп составил 92,26 пг/мл [35,33; 305,46] и 205,05 пг/мл [54,01; 322,67] соответственно и был статистически значимо выше, чем в группе сравнения ($p=0,007$ и $p=0,0001$ соответственно); см. табл. 2. В то же время

Таблица 2. Различия в уровне биомаркеров эозинофильного воспаления у пациентов с T2-эндотипом бронхиальной астмы и группы сравнения

Table 2. Differences in biomarkers of eosinophilic inflammation in patients with T2-endotype of asthma and control group

Биомаркеры	Аллергическая БА Ме [Q1; Q3]	Неаллергическая БА Ме [Q1; Q3]	Группа сравнения Ме [Q1; Q3]	<i>p</i>
IgE, МЕ/мл	251,50 [165,20; 496,10]	61,02 [24,01; 84,05]	-	0,0001 ^a
Число эозинофилов, кл/мкл, абс.	291,75 [140,60; 516,50]	286,00 [170,00; 451,00]	56,50 [48,50; 111,00]	0,000001 ^b 0,000001 ^c
IL-25, пг/мл	0,03 [0,03; 0,11]	0,03 [0,025; 0,03]	0,025 [0,025; 0,025]	<0,009 ^a <0,021 ^b
IL-33, пг/мл	9,15 [1,80; 23,82]	3,73 [1,80; 10,55]	1,80 [1,80; 22,23]	-
IL-4, пг/мл	0,42 [0,05; 1,49]	0,05 [0,01; 0,30]	0,10 [0,01; 0,38]	0,005 ^a 0,001 ^b
IL-5, пг/мл	6,33 [2,32; 8,77]	4,17 [1,82; 14,64]	2,32 [2,32; 2,32]	0,006 ^b 0,017 ^c
IL-13, пг/мл	92,26 [35,33; 305,46]	205,05 [54,01; 322,67]	40,28 [27,62; 9,87]	0,007 ^b 0,0001 ^c
Периостин, мг/л	11,94 [4,30; 25,03]	6,85 [2,10; 35,80]	10,00 [3,50; 27,00]	0,012 ^a
ДПП4, пг/мл	1121,50 [893,40; 1212,00]	926,27 [665,11; 1118,00]	1167,00 [957,32; 1311,00]	0,045 ^c

Примечание. Статистическая значимость различий между группами пациентов: ^a с аллергической и неаллергической бронхиальной астмой; ^b аллергической бронхиальной астмой и группой сравнения; ^c неаллергической бронхиальной астмой и группой сравнения. Статистическая значимость рассчитана с использованием теста Манна–Уитни.

Note: Statistical significance was calculated using Mann–Whitney test between following groups: ^a allergic asthma and non-allergic asthma; ^b allergic asthma and control group; ^c non-allergic asthma and control group.

корреляционной зависимости между уровнем IL-13 и абсолютным количеством эозинофилов периферической крови нами не установлено. При исследовании концентрации IL-4 его повышенный уровень был обнаружен только у пациентов с аллергическим фенотипом бронхиальной астмы и коррелировал с высоким уровнем общего IgE ($rS=0,38$; $p=0,045$). При этом у пациентов с неаллергическим фенотипом бронхиальной астмы указанные параметры имели низкие значения и не отличались от группы сравнения.

Уровень другого биомаркера эозинофильного воспаления — периостина — у пациентов с аллергическим и неаллергическим фенотипом бронхиальной астмы не отличался от группы сравнения (10,00 мг/л [3,50; 27,00]). Однако при сравнении указанного параметра между пациентами 1-й и 2-й групп нами выявлены статистически значимые различия: в 1-й группе концентрация периостина соответствовала 11,94 мг/л [4,30; 25,03], в то время как во 2-й была статистически значимо ниже — 6,85 мг/л [2,10; 35,80] ($p=0,012$).

В целом аналогичные данные зафиксированы и в отношении концентрации ДПП4, значения которой у пациентов с аллергической бронхиальной астмой не отличались от группы сравнения — 1121,50 пг/мл [893,40; 1212,00] и 1167,00 пг/мл [957,32; 1311,00] соответственно, а у пациентов

с неаллергическим фенотипом заболевания были даже ниже, чем в группе сравнения, — 926,27 пг/мл [665,11; 1118,00] ($p=0,045$).

Особое внимание мы уделяли исследованию аларминов. Важно отметить, что у пациентов с аллергической бронхиальной астмой концентрация IL-25 составила 0,03 пг/мл [0,03; 0,11], что было статистически значимо выше соответствующих показателей у пациентов с неаллергической астмой ($p=0,009$) и группы сравнения ($p=0,021$). При этом результаты корреляционного анализа продемонстрировали прямую связь между IL-25 и IgE ($rS=0,41$; $p=0,042$), IL-25 и IL-4 ($rS=0,45$; $p=0,043$), IL-25 и IL-13 ($rS=0,81$; $p=0,000001$) у пациентов с аллергическим фенотипом бронхиальной астмы. В то же время нами не выявлено существенных различий в содержании IL-33 в сыворотке крови пациентов с бронхиальной астмой и группы сравнения.

Параллельно нами изучена взаимосвязь уровней микрочастиц атмосферного воздуха (PM_{2,5}; PM₁₀) с отдельными биомаркерами эозинофильного воспаления (рис. 1). Проведённый регрессионный анализ показал, что увеличение содержания PM_{2,5}Avr на 1 мкг/м³ ведёт к увеличению концентрации IL-33 и IL-25 у пациентов с неаллергической бронхиальной астмой на 19,810±8,948 и 0,014±0,005 пг/мл соответственно (табл. 3). Наряду

Таблица 3. Коэффициенты регрессионных моделей

Table 3. Coefficients of regression models

Биомаркеры	Неаллергическая БА (J45.1) и группа сравнения	Аллергическая БА (J45.0) и группа сравнения	Аллергическая БА (J45.0) и неаллергическая БА (J45.1)
	$\beta_{J45.1} \pm SE, \beta_{PM} \pm SE$	$\beta_{J45.0} \pm SE$	$\beta_{J45.1*PM} \pm SE$
IL-33, пг/мл	-	-	$\beta_{BA\ j45.1*PM2,5Avr} = 19,810 \pm 8,948$ $p = 0,039^b$
ДПП4, пг/мл	-	-	$\beta_{BA\ j45.1*PM2,5Avr} = 74,210 \pm 32,180$ $p = 0,034^c$
IL-25, пг/мл	-	-	$\beta_{BA\ j45.1*PM2,5Avr} = 0,014 \pm 0,00$ $p = 0,013^d$ $\beta_{BA\ j45.1*PM10Avr} = 0,006 \pm 0,002$ $p = 0,011^d$
IL-13, пг/мл	$\beta_{BA\ j45.1} = 0,052 \pm 0,022$ $p = 0,021^a$	-	$\beta_{BA\ j45.1*PM10Avr} = 6,228 \pm 2,878$ $p = 0,039^e$
IL-5, пг/мл	$\beta_{BA\ j45.1} = 0,010 \pm 0,004$ $p = 0,028^a$	-	-
Эозинофилы	$\beta_{BA\ j45.1} = 0,351 \pm 0,049$ $p = 0,001^a$	$\beta_{BA\ j45.0} = 0,404 \pm 0,164$ $p = 0,018$	-

Примечание. Приведены только статистически значимые регрессионные коэффициенты ($p < 0,05$). Построенные модели многофакторной линейной регрессии включают следующие переменные: фенотип БА (J45.0 — аллергическая, J45.1 — неаллергическая); экспозиционную переменную (PM_{2,5}Avr; PM₁₀Avr) и переменную взаимодействия БА и PM. Кофакторы в моделях многофакторной регрессии: ^a — возраст, индекс массы тела, пол; ^b — возраст, пол, индекс массы тела, IgE общий; ^c — пол, IgE общий, тяжесть БА; ^d — возраст, пол, индекс массы тела, тяжесть БА; ^e — пол, тяжесть БА. БА — бронхиальная астма; PM (particulate matter) — микрочастицы атмосферного воздуха; SE (standard error) — стандартная ошибка.

Note: The table represents only significant coefficients of regression ($p < 0.05$). These linear multivariate regression models include the following variables: asthma phenotype (J45.0 — allergic asthma, J45.1 — non-allergic asthma); variable of exposure (PM_{2.5}Avr; PM₁₀Avr); variable of interaction between asthma and PM. Confounders in the multivariate regression models: ^a — age, body mass index, gender; ^b — age, gender, body mass index, total IgE; ^c — gender, total IgE, severity of asthma; ^d — age, gender, body mass index, severity of asthma; ^e — gender, severity of asthma. BA — bronchial asthma; PM — particulate matter; SE — standard error.

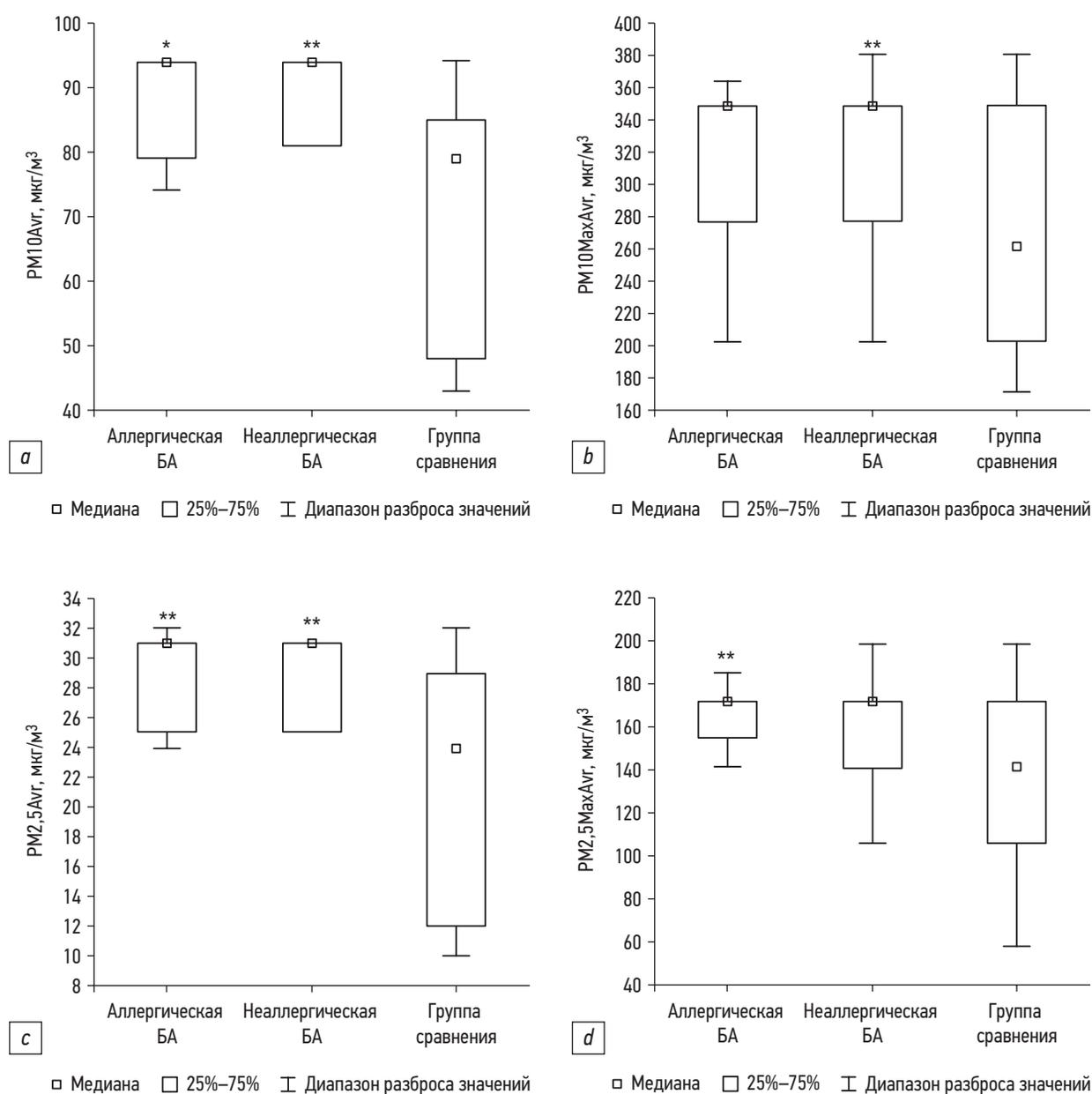


Рис. 1. Загрязнение атмосферного воздуха на территориях проживания пациентов с бронхиальной астмой и лиц из группы сравнения: *a* — $PM_{10}Avg$; *b* — $PM_{10}MaxAvg$; *c* — $PM_{2.5}Avg$; *d* — $PM_{2.5}MaxAvg$.

Примечание. Статистическая значимость рассчитана с использованием теста Манна–Уитни для следующих групп: аллергическая БА и группа сравнения; неаллергическая БА и группа сравнения; * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$. БА — бронхиальная астма.

Fig. 1. Ambient air pollution in the territory of residence asthma patients and controls: *a* — $PM_{10}Avg$; *b* — $PM_{10}MaxAvg$; *c* — $PM_{2.5}Avg$; *d* — $PM_{2.5}MaxAvg$.

Note: Statistical significance was calculated using Mann–Whitney test in the following groups: allergic asthma and control group, non-allergic asthma and control group; * $p < 0.05$; ** $p < 0.001$. БА — bronchial asthma.

с этим нами показано увеличение концентрации IL-25 у пациентов данной группы на $0,006 \pm 0,002$ пг/мл при увеличении уровня $PM_{10}Avg$. В то же время нами не выявлено статистически значимого увеличения IL-33 и IL-25 при повышении уровней $PM_{2.5}Avg$ и $PM_{10}Avg$ у пациентов с аллергическим фенотипом астмы. Кроме того, данные

регрессионного анализа подтверждают, что увеличение $PM_{10}Avg$ на $1 \mu g/m^3$ в атмосферном воздухе приводит у пациентов с неаллергическим фенотипом к увеличению содержания IL-13 на $6,228 \pm 2,878$ пг/мл, а повышение $PM_{2.5}Avg$ на $1 \mu g/m^3$ — и к возрастанию концентрации ДПП4 на $74,210 \pm 32,180$ пг/мл.

Дополнительные результаты исследования

Несмотря на то, что взвешенные микрочастицы атмосферного воздуха играют роль в патогенезе и аллергического, и неаллергического фенотипов бронхиальной астмы, нами получены статистически значимые регрессионные модели только в отношении пациентов с неаллергической астмой.

Нежелательные явления

В ходе исследования нежелательные явления отсутствовали.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Дана характеристика эозинофильного воспаления при Т2-эндотипе бронхиальной астмы в условиях влияния микрочастиц атмосферного воздуха. Установлена роль микрочастиц атмосферного воздуха в развитии и поддержании эозинофильного воспаления у пациентов с Т2-эндотипом бронхиальной астмы.

Обсуждение основного результата исследования

Полученные в ходе проведённого исследования данные указывают на наличие эозинофильного воспаления у пациентов обеих групп. Об этом свидетельствуют высокие значения абсолютного количества эозинофилов периферической крови, а также повышенная концентрация IL-5 в сыворотке крови у пациентов с аллергическим и неаллергическим фенотипами бронхиальной астмы. При этом обнаружена прямая корреляционная связь между содержанием IL-5 в сыворотке крови и абсолютным количеством эозинофилов периферической крови только у пациентов, не получающих терапии с использованием ингаляционных и/или системных ГКС, что связано с возможным влиянием указанной группы препаратов на выраженность эозинофильного воспаления. Следует отметить, что о подобных фактах сообщают и другие авторы [21, 22]. Кроме того, известно, что на развитие эозинофилии периферической крови оказывает влияние IL-13 путём индукции экспрессии молекул хемокинов, в частности эотаксина-1 [9, 23]. В нашем исследовании выявлено статистически значимо высокое содержание IL-13 у пациентов с бронхиальной астмой обеих групп.

Ожидаемыми оказались и результаты в отношении уровня IL-4 и IgE. Повышенный IL-4 обнаружен только у пациентов с аллергическим фенотипом астмы, и он коррелировал с высоким содержанием общего IgE. При этом у пациентов с неаллергическим фенотипом бронхиальной астмы указанные параметры имели низкие значения и не отличались от группы сравнения. Следует отметить, что полученные нами результаты в целом соответствуют концепции формирования эозинофильного воспаления

при аллергическом фенотипе бронхиальной астмы, так как именно IL-4 способствует дифференцировке Th2-лимфоцитов и переключению синтеза тяжёлых цепей IgM на IgE [9].

Неоднозначными оказались данные по исследованию других биомаркеров эозинофильного воспаления — периостина и ДПП4. Так, значения периостина у пациентов с аллергическим и неаллергическим фенотипами не отличались от группы сравнения, при этом более высокий уровень периостина выявлен у пациентов с аллергической бронхиальной астмой, что, возможно, связано с наличием у значительного числа пациентов этой группы сопутствующей патологии в виде аллергического ринита, а также более низким значением индекса массы тела. О подобных результатах сообщают Н. Kimura и соавт. [24], которые при исследовании концентрации сывороточного периостина у пациентов с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом обнаружили отрицательную корреляционную связь между индексом массы тела и содержанием периостина. Кроме того, ими была выявлена тенденция к увеличению концентрации периостина при наличии аллергического ринита.

В целом аналогичные данные зафиксированы и в отношении уровня ДПП4, значения которого у пациентов с аллергической бронхиальной астмой не отличались от группы сравнения, а у пациентов с неаллергическим фенотипом заболевания были даже ниже, чем в группе сравнения ($p=0,045$). Указанные изменения, вероятно, можно объяснить применением иГКС в качестве базисной терапии у подавляющего большинства пациентов с бронхиальной астмой. В. Solanki с соавт. [25] в своём исследовании также показали статистически значимое снижение концентрации сывороточного периостина у пациентов с бронхиальной астмой через 4 нед от начала терапии иГКС. Кроме того, существуют данные о более низкой значимости периостина и ДПП4 для характеристики эозинофильного воспаления у пациентов с бронхиальной астмой [26, 27].

Особое внимание нами было уделено исследованию аларминов. Известно, что повреждение эпителия дыхательных путей при воздействии аллергенов, поллютантов, табачного дыма приводит к секреции аларминов [8]. Нами получены статистически значимо высокие показатели IL-25 у пациентов с аллергической бронхиальной астмой. Сходные данные продемонстрировали М. Paplińska-Gogusa и соавт. [28] при изучении содержания IL-25 в индуцированной мокроте, которые выявили повышенную концентрацию IL-25 у пациентов с аллергической бронхиальной астмой. Кроме того, как показывают проведённые ранее исследования, IL-25 усиливает продукцию IL-4, IL-5, IL-13 Th2-лимфоцитами и IL-5, IL-13 — ILC2 [29], в то время как ингибирование IL-25 приводит к снижению уровня Th2-цитокинов [30]. В нашей работе только у пациентов с аллергической бронхиальной астмой выявлена связь между IL-25 и общим IgE, IL-25 и IL-4, IL-25 и IL-13,

что в целом укладывается в концепцию патогенеза эозинофильного воспаления при аллергическом фенотипе заболевания.

Следует отметить, что существенных различий в содержании IL-33 в сыворотке крови пациентов с аллергическим и неаллергическим фенотипом астмы нам выявить не удалось. Однако при оценке взаимосвязи количества микрочастиц атмосферного воздуха и содержания аларминов с помощью проведённого многофакторного регрессионного анализа выявлено, что увеличение содержания PM_{2,5}Avg на 1 мкг/м³ ведёт к увеличению концентрации IL-33 и IL-25 у пациентов с неаллергической бронхиальной астмой. Известно, что алармины, высвобождаемые из эпителиальных клеток при воздействии PM, активируют ILC2, которые синтезируют IL-5 и IL-13 [9]. В свою очередь, IL-13 ведёт к синтезу матриксных пептидов, включая ДПП4 [27]. В нашем исследовании увеличение PM₁₀Avg на 1 мкг/м³ приводило к увеличению содержания IL-13 у пациентов с неаллергической астмой, а увеличение содержания PM_{2,5}Avg на 1 мкг/м³ повышало уровень ДПП4 на 74,210±32,180 пг/мл. Кроме того, у пациентов этой же группы при повышении количества PM₁₀Avg обнаружено увеличение и концентрации IL-25. Таким образом, полученные нами данные в целом соотносятся с современными воззрениями на формирование эозинофильного воспаления у пациентов с неаллергическим фенотипом T2-эндотипа бронхиальной астмы. В то же время у пациентов с аллергической бронхиальной астмой статистически значимого увеличения IL-33 и IL-25, связанного с более высокими уровнями усреднённых за многолетний период среднегодовых концентраций PM_{2,5} и PM₁₀ в зонах проживания пациентов, нам показать не удалось, что, вероятно, позволяет предположить второстепенную роль микрочастиц атмосферного воздуха по сравнению с влиянием специфических стимулов (аллергенов) в индукции эозинофильного воспаления у пациентов с аллергическим фенотипом бронхиальной астмы.

Ограничения исследования

В нашем исследовании информация по содержанию микрочастиц атмосферного воздуха (PM_{2,5} и PM₁₀) основана на применении геопространственного подхода (расстояние от места проживания пациентов и лиц из группы сравнения до мониторинговых точек ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Татарстан (Татарстан)»). Для получения более точных данных в последующем возможно уменьшение расстояния между точками измерения показателей. Кроме того, наши результаты можно экстраполировать только на жителей промышленных городов, так как исследование учитывало данные по концентрации взвешенных микрочастиц в пределах крупного города, а все участники исследования являлись его жителями. Определённым ограничением служит также преобладание пациентов с бронхиальной астмой средней и тяжёлой степени.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, данные регрессионного анализа указывают на ведущую роль микрочастиц атмосферного воздуха в развитии и поддержании эозинофильного воспаления, в первую очередь у пациентов с неаллергическим фенотипом T2-эндотипа бронхиальной астмы. Напротив, в группе пациентов с аллергическим фенотипом заболевания полученные результаты свидетельствуют о вторичной роли PM. Ключевая роль в индукции эозинофильного воспаления в этом случае, очевидно, принадлежит аллергенам.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование и публикация статьи осуществлены при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований в рамках научного проекта № 19-05-50094.

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

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: О.В. Скороходкина — формирование концептуальной идеи, формирование группы пациентов с бронхиальной астмой и обследование, проведение аналитической оценки результатов, полученных в ходе исследования, написание текста и редактирование статьи; М.Р. Хакимова — формирование групп пациентов с бронхиальной астмой, обследование пациентов с бронхиальной астмой и лиц группы сравнения, проведение аналитической оценки результатов, полученных в ходе исследования, обзор литературы, написание текста и редактирование статьи; Г.А. Тимербулатова — анализ базы данных социально-гигиенического мониторинга ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Татарстан (Татарстан)» за 2014–2020 гг., организация исследования биомаркеров; О.А. Барейчева, Л.Е. Салеева, Р.Г. Шарипова — подбор пациентов с бронхиальной астмой для обследования; А.В. Абляева — первичная обработка базы данных социально-гигиенического мониторинга ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Татарстан (Татарстан)» за 2014–2020 гг.; Л.М. Фатхутдинова — дизайн и организация исследования, проведение аналитической оценки результатов, полученных в ходе исследования, написание текста и редактирование статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This work was supported by Russian Foundation for Basic Research, project number 19-05-50094.

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

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all

aspects of the work. O.V. Skorokhodkina — shaped the conceptual framework, formed a group of asthma patients and performed clinical examination, analyzed data, wrote the manuscript; M.R. Khakimova — formed a group of asthma patients and performed clinical examination of asthma patients and healthy-matched control group, analyzed data, reviewed the literature, wrote the manuscript; G.A. Timerbulatova — analyzed the database of the

Center for Hygiene and Epidemiology in the Republic of Tatarstan for 2014–2020, organized biomarkers assessment procedure; O.A. Bareycheva, L.E. Saleeva, R.G. Sharipova — selected patients with asthma; A.V. Ablyayeva — initial processing the database of the Center for Hygiene and Epidemiology in the Republic of Tatarstan for 2014–2020; L.M. Fatkhutdinova — designed and organized the study, analyzed the results, wrote the manuscript.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Global Initiative for Asthma [Интернет]. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2022. Режим доступа: www.ginasthma.org. Дата обращения: 15.10.2022.
2. Wenzel S.E., Schwartz L.B., Langmack E.L., et al. Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics // *Am J Respir Crit Care Med*. 1999. Vol. 160, N 3. P. 1001–1008. doi: 10.1164/ajrccm.160.3.9812110
3. Kuruville M.E., Lee F.E., Lee G.B. Understanding asthma phenotypes, endotypes, and mechanisms of disease // *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019. Vol. 56, N 2. P. 219–233. doi: 10.1007/s12016-018-8712-1
4. Simpson J.L., Scott R., Boyle M.J., Gibson P.G. Inflammatory subtypes in asthma: Assessment and identification using induced sputum // *Respirology*. 2006. Vol. 11, N 1. P. 54–61. doi: 10.1111/j.1440-1843.2006.00784.x
5. Авдеев С.Н., Ненашева Н.М., Жуденков К.В., и др. Распространенность, заболеваемость, фенотипы и другие характеристики тяжелой бронхиальной астмы в Российской Федерации // *Пульмонология*. 2018. Т. 28, № 3. С. 341–358. doi: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-341-358
6. Ненашева Н.М. Т2-бронхиальная астма: характеристика эндотипа и биомаркеры // *Пульмонология*. 2019. Т. 29, № 2. С. 216–228. doi: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-216-228
7. Diamant Z., Vijverberg S., Alving K., et al. Toward clinically applicable biomarkers for asthma: An EAACI position paper // *Allergy*. 2019. Vol. 74, N 10. P. 1835–1851. doi: 10.1111/all.13806
8. Hong H., Liao S., Chen F., et al. Role of IL-25, IL-33, and TSLP in triggering united airway diseases toward type 2 inflammation // *Allergy*. 2020. Vol. 75, N 11. P. 2794–2804. doi: 10.1111/all.14526
9. Akdis C.A., Arkwright P.D., Brüggemann M.C., et al. Type 2 immunity in the skin and lungs // *Allergy*. 2020. Vol. 75, N 7. P. 1582–1605. doi: 10.1111/all.14318
10. Arias-Pérez R.D., Tabora N.A., Gómez D.M., et al. Inflammatory effects of particulate matter air pollution // *Environ Sci Pollut Res Int*. 2020. Vol. 27, N 34. P. 42390–42404. doi: 10.1007/s11356-020-10574-w
11. Baldacci S., Maio S., Cerrai S., Sarno G., et al.; HEALS Study. Allergy and asthma: Effects of the exposure to particulate matter and biological allergens // *Respir Med*. 2015. Vol. 109, N 9. P. 1089–1104. doi: 10.1016/j.rmed.2015.05.017
12. Ревич Б.А. Мелкодисперсные взвешенные частицы в атмосферном воздухе и их воздействие на здоровье жителей мегаполисов // *Проблемы экологического мониторинга и моделирование экосистем*. 2018. Т. 29, № 3. С. 53–78. doi: 10.21513/0207-2564-2018-3-53-78
13. Lakey P.S., Berkemeier T., Tong H., et al. Chemical exposure-response relationship between air pollutants and reactive oxygen species in the human respiratory tract // *Sci Rep*. 2016. Vol. 6. P. 32916. doi: 10.1038/srep32916
14. Pfeffer P.E., Mudway I.S., Grigg J. Air pollution and asthma: Mechanisms of harm and considerations for clinical interventions // *Chest*. 2021. Vol. 159, N 4. P. 1346–1355. doi: 10.1016/j.chest.2020.10.053
15. Anenberg S.C., Haines S., Wang E., et al. Synergistic health effects of air pollution, temperature, and pollen exposure: A systematic review of epidemiological evidence // *Environ Health*. 2020. Vol. 19, N 1. P. 130. doi: 10.1186/s12940-020-00681-z
16. Клинические рекомендации. Бронхиальная астма. 2021. Режим доступа: <https://raaci.ru/dat/pdf/BA.pdf>. Дата обращения: 20.10.2022.
17. Ouédraogo A.M., Crighton E.J., Sawada M., et al. Exploration of the spatial patterns and determinants of asthma prevalence and health services use in Ontario using a bayesian approach // *PLoS ONE*. 2018. Vol. 13, N 12. P. e0208205. doi: 10.1371/journal.pone.0208205
18. Fatkhutdinova L.M., Tafeeva E.A., Timerbulatova G.A., Zalyalov R.R. Health risks of air pollution with fine particulate matter // *Kazan Medical Journal*. 2021. Vol. 102, N 6. P. 862–876. doi: 10.17816/KMJ2021-862
19. Wallstrom G., Anderson K.S., LaBaer J. Biomarker discovery for heterogeneous diseases // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013. Vol. 22, N 5. P. 747–755. doi: 10.1158/1055-9965
20. Engelkes M., Janssens H.M., de Jongste J.C., et al. Medication adherence and the risk of severe asthma exacerbations: a systematic review // *Eur Respir J*. 2015. Vol. 45, N 2. P. 396–407. doi: 10.1183/09031936.00075614
21. Schwiebert L.M., Beck L.A., Stellato C., et al. Glucocorticosteroid inhibition of cytokine production: relevance to anti-allergic actions [published correction appears in *J Allergy Clin Immunol*. 1996;98(3):718. Schwiebert L.A. (corrected to Schwiebert L.M.) // *J Allergy Clin Immunol*. 1996. Vol. 97, N 1, Pt. 2. P. 143–152. doi: 10.1016/s0091-6749(96)80214-4
22. Williams D.M. Clinical pharmacology of corticosteroids // *Respir Care*. 2018. Vol. 63, N 6. P. 655–670. doi: 10.4187/respcare.06314
23. Doran E., Cai F., Holweg C.T., et al. Interleukin-13 in asthma and other eosinophilic disorders // *Front Med (Lausanne)*. 2017. N 4. P. 139. doi: 10.3389/fmed.2017.00139
24. Kimura H., Konno S., Makita H., et al. Serum periostin is associated with body mass index and allergic rhinitis in healthy and asthmatic subjects // *Allergol Int*. 2018. Vol. 67, N 3. P. 357–363. doi: 10.1016/j.alit.2017.11.006
25. Solanki B., Prakash A., Rehan H.S., Gupta L.K. Effect of inhaled corticosteroids on serum periostin levels in adult patients with

mild-moderate asthma // *Allergy Asthma Proc.* 2019. Vol. 40, N 1. P. 32–34. doi: 10.2500/aap.2019.40.4179

26. Tan E, Varughese R, Semprini R, et al. Serum periostin levels in adults of Chinese descent: An observational study // *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2018, N 4. P. 87. doi: 10.1186/s13223-018-0312-3

27. Emson C., Pham T.H., Manetz S., Newbold P. Periostin and dipeptidyl peptidase-4: Potential biomarkers of interleukin 13 pathway activation in asthma and allergy // *Immunol Allergy Clin North Am.* 2018. Vol. 38, N 4. P. 611–628. doi: 10.1016/j.jiac.2018.06.004

28. Papińska-Goryca M., Grabczak E.M., Dąbrowska M., et al. Sputum interleukin-25 correlates with asthma severity: A preliminary study // *Postepy Dermatol Alergol.* 2018. Vol. 35, N 5. P. 462–469. doi: 10.5114/ada.2017.71428

29. Xu M., Dong C. IL-25 in allergic inflammation // *Immunol Rev.* 2017. Vol. 278, N 1. P. 185–191. doi: 10.1111/imr.12558

30. Tamachi T., Maezawa Y., Ikeda K., et al. IL-25 enhances allergic airway inflammation by amplifying a Th2 cell-dependent pathway in mice // *J Allergy Clin Immunol.* 2006. Vol. 118, N 3. P. 606–614. doi:10.1016/j.jaci.2006.04.051

REFERENCES

1. Global Initiative for Asthma [Internet]. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2022. Available from: www.ginasthma.org. Accessed: 15.10.2022.

2. Wenzel SE, Schwartz LB, Langmack EL, et al. Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160(3):1001–1008. doi: 10.1164/ajrccm.160.3.9812110

3. Kuruvilla ME, Lee FE, Lee GB. Understanding asthma phenotypes, endotypes, and mechanisms of disease. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019;56(2):219–233. doi: 10.1007/s12016-018-8712-1

4. Simpson JL, Scott R, Boyle MJ, Gibson PG. Inflammatory subtypes in asthma: Assessment and identification using induced sputum. *Respirology.* 2006;11(1):54–61. doi: 10.1111/j.1440-1843.2006.00784.x

5. Avdeev SN, Nenasheva NM, Zhudnikov KV, et al. Prevalence, morbidity, phenotypes and other characteristics of severe bronchial asthma in Russian Federation. *Pulmonologiya.* 2018;28(3):341–358. (In Russ). doi: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-341-358

6. Nenasheva NM. T2-high and T2-low bronchial asthma, endotype characteristics and biomarkers. *Pulmonologiya.* 2019;29(2):216–228. (In Russ). doi: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-216-228

7. Diamant Z, Vijverberg S, Alving K, et al. Toward clinically applicable biomarkers for asthma: An EAACI position paper. *Allergy.* 2019;74(10):1835–1851. doi: 10.1111/all.13806

8. Hong H, Liao S, Chen F, et al. Role of IL-25, IL-33, and TSLP in triggering united airway diseases toward type 2 inflammation. *Allergy.* 2020;75(11):2794–2804. doi: 10.1111/all.14526

9. Akdis CA, Arkwright PD, Brügggen MC, et al. Type 2 immunity in the skin and lungs. *Allergy.* 2020;75(7):1582–1605. doi: 10.1111/all.14318

10. Arias-Pérez RD, Taborda NA, Gómez DM, et al. Inflammatory effects of particulate matter air pollution. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2020;27(34):42390–42404. doi: 10.1007/s11356-020-10574-w

11. Baldacci S, Maio S, Cerrai S, et al. Allergy and asthma: Effects of the exposure to particulate matter and biological allergens. *Respir Med.* 2015;109(9):1089–1104. doi: 10.1016/j.rmed.2015.05.017

12. Revich BA. Fine suspended particulates in ambient air and their health effects in megalopolises. *Problems of ecological monitoring and ecosystem modelling.* 2018;29(3):53–78. (In Russ). doi: 10.21513/0207-2564-2018-3-53-78

13. Lakey PS, Berkemeier T, Tong H, et al. Chemical exposure-response relationship between air pollutants and reactive oxygen species in the human respiratory tract. *Sci Rep.* 2016;6:32916. doi: 10.1038/srep32916

14. Pfeffer PE, Mudway IS, Grigg J. Air pollution and asthma: Mechanisms of harm and considerations for clinical interventions. *Chest.* 2021;159(4):1346–1355. doi: 10.1016/j.chest.2020.10.053

15. Anenberg SC, Haines S, Wang E, et al. Synergistic health effects of air pollution, temperature, and pollen exposure: A systematic review of epidemiological evidence. *Environ Health.* 2020;19(1):130. doi: 10.1186/s12940-020-00681-z

16. Klinicheskie rekomendacii. Bronhial'naya astma. 2021. (In Russ). Available from: <https://raaci.ru/dat/pdf/BA.pdf>. Accessed: 20.10.2022.

17. Ouédraogo AM, Crighton EJ, Sawada M, et al. Exploration of the spatial patterns and determinants of asthma prevalence and health services use in Ontario using a bayesian approach. *PLoS ONE.* 2018;13(12):e0208205. doi: 10.1371/journal.pone.0208205

18. Fatkhutdinova LM, Tafeeva EA, Timerbulatova GA, Zalyalov RR. Health risks of air pollution with fine particulate matter. *Kazan Medical Journal.* 2021;102(6):862–876. doi: 10.17816/KMJ2021-862.

19. Wallstrom G, Anderson KS, La Baer J. Biomarker discovery for heterogeneous diseases. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013;22(5):747–755. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-12-1236

20. Engelkes M, Janssens HM, de Jongste JC, et al. Medication adherence and the risk of severe asthma exacerbations: A systematic review. *Eur Respir J.* 2015;45(2):396–407. doi: 10.1183/09031936.00075614

21. Schwiebert LM, Beck LA, Stellato C, et al. Glucocorticosteroid inhibition of cytokine production: Relevance to antiallergic actions. *J Allergy Clin Immunol.* 1996;98(3):718. Corrected and republished from: *J Allergy Clin Immunol.* 1996;97(1 Pt 2):143–152. doi: 10.1016/s0091-6749(96)80214-4

22. Williams DM. Clinical pharmacology of corticosteroids. *Respir Care.* 2018;63(6):655–670. doi: 10.4187/respcare.06314

23. Doran E, Cai F, Holweg CT, et al. Interleukin-13 in asthma and other eosinophilic disorders. *Front Med (Lausanne).* 2017;4:139. doi: 10.3389/fmed.2017.00139

24. Kimura H, Konno S, Makita H, et al. Serum periostin is associated with body mass index and allergic rhinitis in healthy and asthmatic subjects. *Allergol Int.* 2018;67(3):357–363. doi: 10.1016/j.alit.2017.11.006

25. Solanki B, Prakash A, Rehan HS, Gupta LK. Effect of inhaled corticosteroids on serum periostin levels in adult patients with mild-moderate asthma. *Allergy Asthma Proc.* 2019;40(1):32–34. doi: 10.2500/aap.2019.40.4179

26. Tan E, Varughese R, Semprini R, et al. Serum periostin levels in adults of Chinese descent: An observational study. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2018;14:87. doi: 10.1186/s13223-018-0312-3

27. Emson C, Pham TH, Manetz S, Newbold P. Periostin and dipeptidyl peptidase-4: Potential biomarkers of interleukin 13 pathway activation in asthma and allergy. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2018;38(4):611–628. doi: 10.1016/j.iac.2018.06.004

28. Papińska-Goryca M, Grabczak EM, Dąbrowska M, et al. Sputum interleukin-25 correlates with asthma severity: A preliminary study. *Postepy Dermatol Alergol*. 2018;35(5):462–469. doi: 10.5114/ada.2017.71428

29. Xu M, Dong C. IL-25 in allergic inflammation. *Immunol Rev*. 2017;278(1):185–191. doi: 10.1111/imr.12558

30. Tamachi T, Maezawa Y, Ikeda K, et al. IL-25 enhances allergic airway inflammation by amplifying a Th2 cell-dependent pathway in mice. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(3):606–614. doi: 10.1016/j.jaci.2006.04.051

ОБ АВТОРАХ

*** Хакимова Миляуша Рашитовна;**

адрес: Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, д. 49;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3533-2596>;
eLibrary SPIN: 1875-3934; e-mail: mileushe7@gmail.com

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

Тимербулатова Гюзель Абдулхалимовна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2479-2474>;
eLibrary SPIN: 2402-8878; e-mail: ragura@mail.ru

Барейчева Ольга Александровна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1419-8746>;
eLibrary SPIN: 8728-8883; e-mail: olga-alex21@mail.ru

Салеева Лариса Евгеньевна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3143-0436>;
eLibrary SPIN: 7349-0840; e-mail: saleeva.le@yandex.ru

Шарипова Резеда Габдулловна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8273-5446>;
e-mail: rezeda-kazan@mail.ru

Абляева Анастасия Валерьевна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5597-0694>;
eLibrary SPIN: 3901-8348; e-mail: wail2008@yandex.ru

Фатхутдинова Лилия Минвагизовна, д.м.н., профессор;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9506-563X>;
eLibrary SPIN: 9605-8332; e-mail: liliya.fatkhutdinova@gmail.com

AUTHORS' INFO

*** Milyausha R. Khakimova;**

address: 49, Butlerov street, Kazan, 420012, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3533-2596>;
eLibrary SPIN: 1875-3934; e-mail: mileushe7@gmail.com

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

Gyuzel A. Timerbulatova;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2479-2474>;
eLibrary SPIN: 2402-8878; e-mail: ragura@mail.ru

Olga A. Bareycheva;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1419-8746>;
eLibrary SPIN: 8728-8883; e-mail: olga-alex21@mail.ru

Larisa E. Saleeva;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3143-0436>;
eLibrary SPIN: 7349-0840; e-mail: saleeva.le@yandex.ru

Rezeda G. Sharipova;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8273-5446>;
e-mail: rezeda-kazan@mail.ru

Anastasia V. Ablayeva;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5597-0694>;
eLibrary SPIN: 3901-8348; e-mail: wail2008@yandex.ru

Liliya M. Fatkhutdinova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9506-563X>;
eLibrary SPIN: 9605-8332; e-mail: liliya.fatkhutdinova@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1565>

Возрастные особенности сенсибилизации к белку куриного яйца у детей с пищевой аллергией

М.А. Сновская, Е.Л. Семикина, С.Г. Макарова, О.А. Ерешко, Д.С. Ясаков, А.А. Галимова

Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Различные исследования по всему миру показали, что одной из основных причин IgE-опосредованной пищевой аллергии у детей является аллергия на куриные яйца.

Цель — анализ распространённости и степени сенсибилизации детей российской популяции к белку куриного яйца в зависимости от пола и возраста пациентов.

Материалы и методы. Проведено исследование уровней IgE к экстракту аллергенов куриного белка у детей, имеющих клинические признаки пищевой аллергии, такие как тошнота, рвота, расстройство стула, развивающиеся после приёма пищи, отёки слизистых оболочек, отёки верхних дыхательных путей, крапивница, обострение экземы (4981 пациент в возрасте от 6 месяцев до 18 лет), с анализом частоты и степени сенсибилизации в различных возрастных группах.

Результаты. У 29,5% обследованных детей выявлен позитивный IgE-ответ на экстракт аллергенов куриного белка. Наиболее часто встречался низкий (31,6%, IgE 0,35–0,69 кЕ/л) и умеренный (40,2%, IgE 0,70–3,5 кЕ/л) уровень антител изотипа IgE, высокий уровень антител (IgE >50,0 кЕ/л) установлен у 6,2% обследованных. У детей первого года жизни сенсибилизация выявлена в 39% случаев. У детей старших возрастных групп отмечено уменьшение частоты положительных ответов по сравнению с пациентами младшего возраста. Зависимость частоты сенсибилизации от пола обнаружена у детей старше 12 лет. У девочек 12–14 и 14–18 лет частота сенсибилизации к белку куриного яйца была статистически значимо ниже по сравнению с мальчиками того же возраста. Отмечена также зависимость выраженности IgE-ответа от возраста: уменьшение частоты высокопозитивных ответов и увеличение доли пациентов со средним или низким уровнем IgE выявлены в старших возрастных группах. У девочек наблюдалось снижение выраженности IgE-ответа к возрасту 12 лет, у мальчиков — после 14 лет.

Заключение. Наибольшая частота выявления повышенных уровней антител изотипа IgE к экстракту аллергенов белка куриного яйца наблюдается у детей первого года жизни; эти показатели снижаются у детей старших возрастных групп, а у детей старше 12 лет их выраженность связана также с полом пациента. Отмеченная тенденция к уменьшению числа пациентов с наличием антител изотипа IgE к экстракту аллергенов белка куриного яйца и уменьшению их количественного уровня в подростковом возрасте может быть свидетельством развития толерантности к данному пищевому продукту.

Ключевые слова: пищевая аллергия; сенсибилизация к экстракту аллергенов белка куриного яйца; аллргенспецифический IgE.

Как цитировать

Сновская М.А., Семикина Е.Л., Макарова С.Г., Ерешко О.А., Ясаков Д.С., Галимова А.А. Возрастные особенности сенсибилизации к белку куриного яйца у детей с пищевой аллергией // *Российский аллергологический журнал*. 2022. Т. 19, № 4. С. 460–471. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1565>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1565>

Age-related features of sensitization to chicken egg white in children with allergic diseases

Marina A. Snovskaya, Elena L. Semikina, Svetlana G. Makarova, Oksana A. Ereshko, Dmitry S. Yasakov, Albina A. Galimova

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

ABSTRACT

BACKGROUND: International studies have shown that egg allergy is one of the main causes of IgE-mediated food allergies in children.

THIS STUDY AIMED TO analyze the frequency and rate of sensitization to white egg of Russian children, depending on the sex and age.

MATERIALS AND METHODS: Anti-egg white-specific IgE antibodies were measured in children with symptoms of food allergy, such as nausea, vomiting, stool disorder developing after eating, mucosal edema, upper respiratory tract edema, urticaria, and exacerbation of eczema (4981 patients aged 6 months to 18 years). The frequency and degree of sensitization in various age groups were analyzed.

RESULTS: In this study, 29.5% of the children had anti-egg white IgE antibodies. Low (31.6%, IgE=0.35–0.69 kU/L) and moderate (40.2%, IgE=0.70–3.5 kU/L) sensitizations were the most common. An extremely high level of anti-egg white antibodies (IgE >50.0 kU/L) was observed in 6.2% of the patients. In the first year of life, sensitization was detected in 39% of the cases. In older age groups, the frequency of positive responses decreased. compared with those in the younger groups. The dependence of sensitization frequencies on sex was found in children aged >12 years. Frequencies of egg sensitization in girls aged 12–14 and 14–18 were statistically significantly lower than those in boys of the same age. The dependence of the response severity on the patient's age was also noted: a decrease in the frequency of highly positive responses and an increase in proportion of patients with medium or low IgE levels in the older group. The severity of the IgE response decreased by age 12 and 14 years in girls and boys, respectively.

CONCLUSION: The detection frequency of specific IgE antibodies to the extract of allergens of chicken egg white was the highest in children in the first year of life. These parameters decrease in older children; after the age of 12, the response severity and frequency were associated with the patient's sex. The tendency of the number of patients with chicken egg white allergen-specific IgE antibodies and their quantitative level in adolescence to decrease may be evidence of the development of tolerance to this food product.

Keywords: food allergy, sensitization to white egg allergen extract, specific IgE antibodies.

To cite this article

Snovskaya MA, Semikina EL, Makarova SG, Ereshko OA, Yasakov DS, Galimova AA. Age-related features of sensitization to chicken egg white in children with allergic diseases. *Russian Journal of Allergy*. 2022;19(4):460–471. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1565>

ОБОСНОВАНИЕ

Пищевая аллергия к куриному яйцу — одна из актуальных проблем детской аллергологии, которая, согласно результатам исследований по всему миру, является одной из основных причин IgE-опосредованной пищевой аллергии у детей [1, 2]. Изучение иммунного ответа на аллергены и установление профиля сенсibilизации могут быть полезным инструментом для выявления лиц, подверженных риску развития стойкой аллергии на яйца [3]. Представленные в исследовании HealthNuts сведения о распространённости сенсibilизации к различным аллергенам у детей первого года жизни демонстрируют высокую частоту пищевой аллергии у детей данного возраста [4]. По данным литературы, аллергия к куриному яйцу занимает второе место среди причин пищевой аллергии у детей раннего возраста после аллергии к белкам коровьего молока [5, 6]. Имеются также сообщения, что в последние десятилетия распространённость пищевой аллергии растёт, и заболевание наиболее часто встречается у детей, чем у взрослых пациентов. Наиболее значимым источником пищевых аллергенов являются арахис, орехи, рыба, моллюски, яйца, молоко, пшеница, соя [7].

Пищевая аллергия к яйцу является также одной из ведущих причин тяжёлых форм атопического дерматита, одним из триггеров анафилактических реакций: до 7–12% всех случаев анафилаксии у детей связаны с употреблением куриного яйца [8, 9]. Кроме того, сенсibilизация к аллергенам куриного яйца в раннем возрасте является предиктором последующего развития бронхиальной астмы [10, 11].

Для данного типа пищевой аллергии характерны спонтанное разрешение заболевания у пациентов и развитие толерантности на белок куриного яйца с возрастом [2]. Однако у части детей, не развивших толерантность, сохраняются выраженные клинические проявления аллергии во взрослом возрасте (рвота, боль в животе, диарея, крапивница), что значительно ухудшает качество их жизни, а также увеличивает риск жизнеугрожающих реакций [3]. Согласно данным многолетних проспективных исследований, латентная сенсibilизация (т.е. выявление в сыворотке крови пациента аллергенспецифических IgE при отсутствии клинических проявлений аллергии) во многих случаях предшествует развитию аллергического заболевания в последующей жизни [12, 13].

В настоящее время наличие пищевой аллергии устанавливается на основании анамнеза, клинической картины заболевания, данных специфического аллергологического обследования с пищевыми аллергенами, а также результатов провокационных проб и/или исчезновения симптомов при назначении элиминационной диеты [4, 7]. Важным методом диагностики IgE-опосредованной пищевой аллергии является *in vitro*-тестирование, наиболее актуальное при отсутствии

чёткого указания на причинно-значимый фактор, множественной пищевой аллергии, невозможности применения элиминационной диеты или её ограниченной функциональности [3].

Цель исследования. Возрастная динамика IgE-ответа на различные пищевые продукты ранее была рассмотрена нами в отношении аллергенов злаков, овощей, мяса животных, и было показано, что уровень антител изотипа IgE к экстрактам аллергенов различных источников отличается у детей разных возрастов [14]. Однако в связи с отсутствием в литературе однозначных данных о распространённости и возрастных особенностях сенсibilизации к куриному яйцу у детей российской популяции целью данной работы стал анализ распространённости и степени сенсibilизации детей к белку куриного яйца в зависимости от пола и возраста пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Нами проведено одноцентровое сравнительное ретроспективное исследование частоты выявления сенсibilизации к белку куриного яйца в когорте пациентов из России, имеющих пищевую аллергию. В исследование включены дети в возрасте от 6 месяцев до 18 лет, выбранные из регистра ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, которые имели симптомы пищевой аллергии, были консультированы аллергологом и направлены на определение в сыворотке крови уровня аллергенспецифических IgE к широкой панели аллергенов для выявления триггерного фактора.

Критерии соответствия

Критерии включения: наличие пищевой аллергии, подтверждённой в соответствии с принятыми стандартами диагностики; подписанное законными представителями пациента информированное согласие о проведении обследования.

Критерии исключения: наличие сопутствующего инфекционно-воспалительного процесса; отсутствие информированного согласия на проведение исследования.

Условия проведения

Исследование выполнено на базе ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (Москва).

Продолжительность исследования

Сбор и анализ полученных данных проводили с июля 2018 г. по март 2022 г.

Описание медицинского вмешательства

В ходе исследования осуществлён ретроспективный анализ данных; медицинского вмешательства не проводилось.

Основной исход исследования

Определена возрастная динамика IgE-ответа на экстракт аллергенов белка куриного яйца у детей с пищевой аллергией. Выделены возрастные диапазоны, в которых частота выявления положительных ответов не изменяется. Выделены группы пациентов, показавших наибольшую частоту и выраженность IgE-ответа на аллергены белка куриного яйца. Проведён анализ влияния возраста и пола пациентов на частоту положительных ответов и их выраженность.

Анализ в подгруппах

Пациенты, включённые в исследование ($n=4981$), были разделены на 9 групп в зависимости от возраста. Каждая возрастная группа была разделена на 2 группы по половому признаку.

В группах проведён описательный и сравнительный анализы по следующим параметрам: количество пациентов с положительным IgE-ответом на экстракт аллергенов белка куриного яйца; количество пациентов с низкой, умеренной, средней, высокой, очень высокой, предельно высокой концентрацией антител изотипа IgE.

Методы регистрации исходов

Нами проанализированы все амбулаторные карты пациентов с диагнозом пищевой аллергии, прошедших обследование и лечение в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей». Иммунологическое обследование пациентов было проведено методом непрямой иммунофлуоресценции (анализатор Phadia250, Thermo Fisher Scientific, США) в соответствии с инструкцией производителя тест-системы. У всех пациентов был определён уровень иммуноглобулинов класса E (IgE) к экстракту аллергенов белка куриного яйца. Результат тестирования считался положительным (уровень антител клинически значимым) при концентрации IgE $\geq 0,35$ кЕ/л. В интерпретации полученных результатов использовалось также разделение их на классы сенсibilизации согласно данным производителя тест-системы. Так, при концентрации 0,01–0,34 кЕ/л уровень антител изотипа IgE считался диагностически незначимым (0-й класс); при концентрации антител, равной 0,35–0,69 кЕ/л, уровень антител соответствовал слабой сенсibilизации (I класс); при концентрации антител 0,70–3,49 кЕ/л сенсibilизация пациента считалась умеренной (II класс); концентрация антител 3,5–17,49 кЕ/л соответствовала среднему уровню сенсibilизации (III класс), 17,5–49,9 кЕ/л — высокому уровню (IV класс), 50,0–99,90 кЕ/л — очень высокому уровню (V класс), более 100 кЕ/л — предельно высокому уровню сенсibilизации (VI класс).

Этическая экспертиза

На заседании локального независимого этического комитета ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» принято консенсусное решение одобрить материалы статьи «Сенсibilизация

к белку куриного яйца у детей с аллергической патологией в различные возрастные периоды» для публикации в «Российском аллергологическом журнале» (Протокол № 6 от 07.07.2022).

Статистический анализ

Описательный и сравнительный статистический анализ данных выполнен с помощью программного обеспечения IBM SPSS (США) и программы Microsoft Office Excel (США), результаты представлены в виде сводных таблиц и графиков. Сравнительный анализ количественных данных производили с использованием U-критерия Манна–Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез (p) в данном исследовании принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследование включены данные регистра 4981 пациента с симптомами пищевой аллергии, такими как тошнота, рвота, расстройство стула, развивающиеся после приёма пищи, отёки слизистых, отёки верхних дыхательных путей, крапивница, обострение экземы (2698 девочек, 2283 мальчиков). Распределение детей по возрастным группам и полу представлено в табл. 1.

Основные результаты исследования

Аллергенспецифические IgE к экстракту аллергенов белка куриного яйца в клинически значимых уровнях выявлены у 1470 (29,5%) детей, из них у 843 (36,9%) мальчиков и 627 (23,2%) девочек.

Отмечено зависимое от возраста изменение частоты сенсibilизации. У пациентов первого года жизни выявлена наибольшая частота сенсibilизации — 39%. У детей старших возрастных групп отмечено уменьшение частоты положительных ответов при тестировании. В группе детей в возрасте 1–2 и 2–4 лет положительный результат тестирования выявлен в 35,4 и 34,7% случаев, в группе детей 4–6 лет — в 31,0%, в группах 6–8, 8–10 и 10–12 лет — в 22,8, 20,2 и 19,2% соответственно, у детей 12–14 лет — в 16,37%. Наименьшая частота выявления аллергенспецифических антител наблюдалась у детей старше 14 лет — 12,7%. Результаты тестирования детей разных возрастов представлены в табл. 1.

Частота сенсibilизации к белку куриного яйца у детей первого года жизни была статистически значимо выше по сравнению с детьми старше 4 лет (критерий Манна–Уитни, $p=0,007$ для группы 4–6 лет и $p=0,000$ для всех групп детей старше 6 лет). Частота сенсibilизации у детей 1–2, 2–4 и 4–6 лет была статистически значимо выше по сравнению с детьми из групп старше 6 лет (критерий Манна–Уитни, $p=0,001$ для всех групп детей старше 6 лет). Статистически значимое различие в частоте

Таблица 1. Сенсibilизация к белку куриного яйца у детей разных возрастов, имеющих клинические проявления пищевой аллергии**Table 1.** Sensitization to white egg allergens in children of various ages with clinical manifestations of food allergies

Возраст, лет	Число детей, всего	Девочки, <i>n</i>	Мальчики, <i>n</i>	Выявлена сенсibilизация, <i>n</i>	Положительные ответы, <i>n</i>		Положительные ответы, %		
					Девочки	Мальчики	Всего положительных ответов (вне зависимости от пола)	Положительные ответы в группе девочек	Положительные ответы в группе мальчиков
6–12 мес	349	127	222	136	47	89	38,97	37,01	40,09
1–2	762	334	428	270	112	158	35,43	33,53	36,92
2–4	1343	609	734	466	197	269	34,70	32,35	36,65
4–6	913	417	496	283	126	157	31,00	30,22	31,65
6–8	582	286	296	133	61	72	22,85	21,33	24,32
8–10	371	185	186	75	39	36	20,22	21,08	19,35
10–12	261	122	139	50	24	26	19,16	19,67	18,71
12–14	171	85	86	27	10	18	16,37	11,76	20,93
14–18	229	118	111	29	11	18	12,66	9,32	16,22
Всего	4981	2283	2698	1469	626	843	-	-	-

сенсibilизации детей в возрасте 6–8 лет было выявлено в сравнении с группами 12–14 и 14–18 лет (критерий Манна–Уитни, $p=0,047$ и $p=0,001$ соответственно), а для детей 8–10 лет — с детьми старше 14 лет (критерий Манна–Уитни, $p=0,018$). Выявлено также статистически значимое различие в частоте сенсibilизации к белку куриного яйца между детьми возрастных групп 10–12 и 14–18 лет (критерий Манна–Уитни, $p=0,050$). В то же время отсутствовала статистически значимая разница в частоте сенсibilизации детей 12–14 и 14–18 лет. Данные о значимости выявленных статистических различий приведены в табл. 2.

Динамику снижения частоты сенсibilизации иллюстрирует рис. 1.

При сравнении IgE-ответа на экстракт аллергенов белка куриного яйца у девочек и мальчиков в каждой возрастной группе нами было выявлено, что частота сенсibilизации связана с полом у детей старших возрастных диапазонов. У девочек 12–14 и 14–18 лет частота выявления аллергенспецифических IgE была статистически значимо ниже, чем у мальчиков того же возраста: 11,8 и 9,3% у девочек, 20,9 и 16,2% у мальчиков 12–14 и 14–18 лет соответственно (критерий Манна–Уитни, $p=0,001$ для обеих групп). Выявленные различия показаны на рис. 2.

Статистически значимой разницы в частоте сенсibilизации девочек и мальчиков младших возрастных диапазонов (младше 12 лет) не выявлено. При общей динамике снижения количества положительных результатов с возрастом более выраженное снижение показано в группе

девочек. Среди девочек первого года жизни, включённых в исследование, IgE к экстракту аллергенов белка куриного яйца выявлены в 37,0% случаев, в возрастном периоде 6–12 лет частота сенсibilизации снижалась до 19–21%, а в возрасте старше 12 лет антитела выявлены только у 11,76% пациентов.

У мальчиков первого года жизни исследованные IgE-антитела выявлены в 40,1% случаев, а к возрасту 4–6 лет это значение снижалось до 31,7%. В возрастном периоде 6–12 лет частота выявления сенсibilизации снизилась до 18–24%. В отличие от девочек, у мальчиков 12–14 и 14–18 лет частота сенсibilизации была в 1,5–2 раза выше. К 14–18 годам 16,2% мальчиков имели IgE к экстракту аллергенов белка куриного яйца.

Нами выделены возрастные диапазоны, в течение которых частота выявления сенсibilизации к белку куриного яйца существенно не изменялась: для девочек это первый год жизни, 1–6, 6–12 и старше 12 лет; для мальчиков — первый год жизни, 1–6, 6–14 и старше 14 лет.

При анализе выраженности IgE-ответа на экстракт аллергенов белка куриного яйца среди обследованных пациентов нами показано, что наиболее часто встречался низкий (31,6% всех положительных результатов) и умеренный (40,2%) уровень сенсibilизации, при котором концентрация IgE не превышала значения 3,5 кЕ/л (I–II класс). У 15,8% обследованных детей выявлен средний уровень сенсibilизации (III класс), при котором концентрация IgE находится в диапазоне 3,5–17,49 кЕ/л,

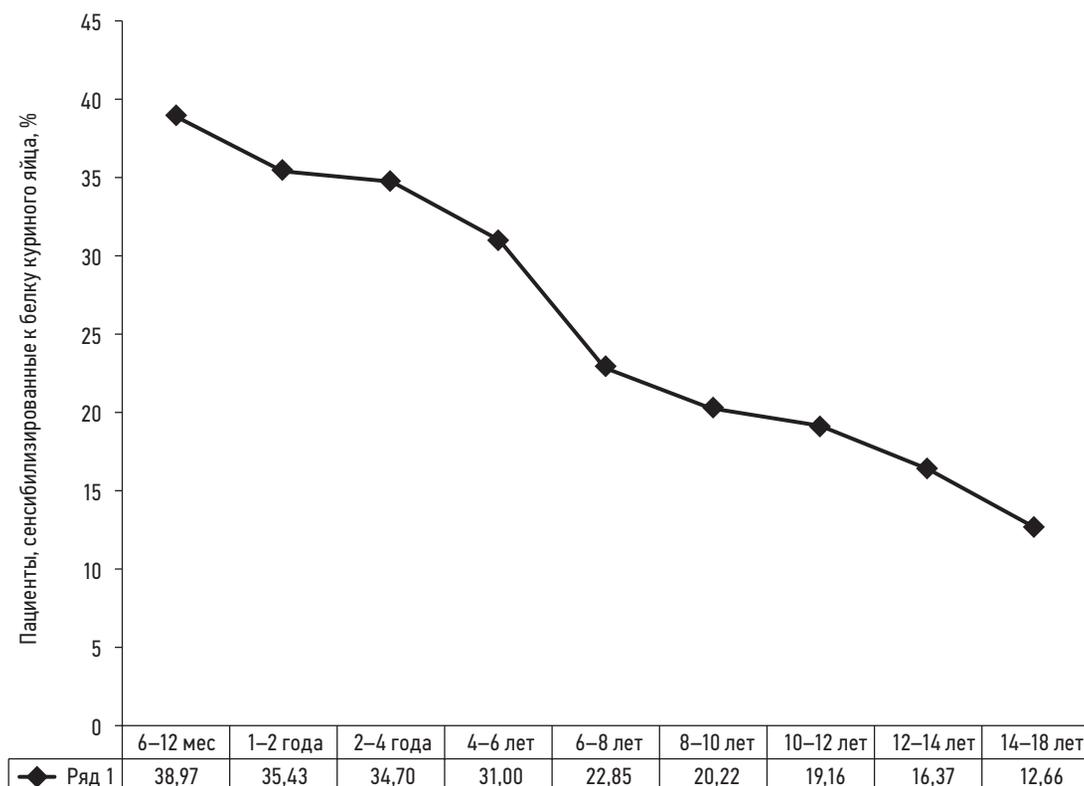


Рис. 1. Возрастная динамика выявления клинически значимого уровня IgE-антител к экстракту аллергенов белка куриного яйца.

Fig. 1. Age dynamics of clinically significant level of IgE antibodies detection to white egg allergens extract.

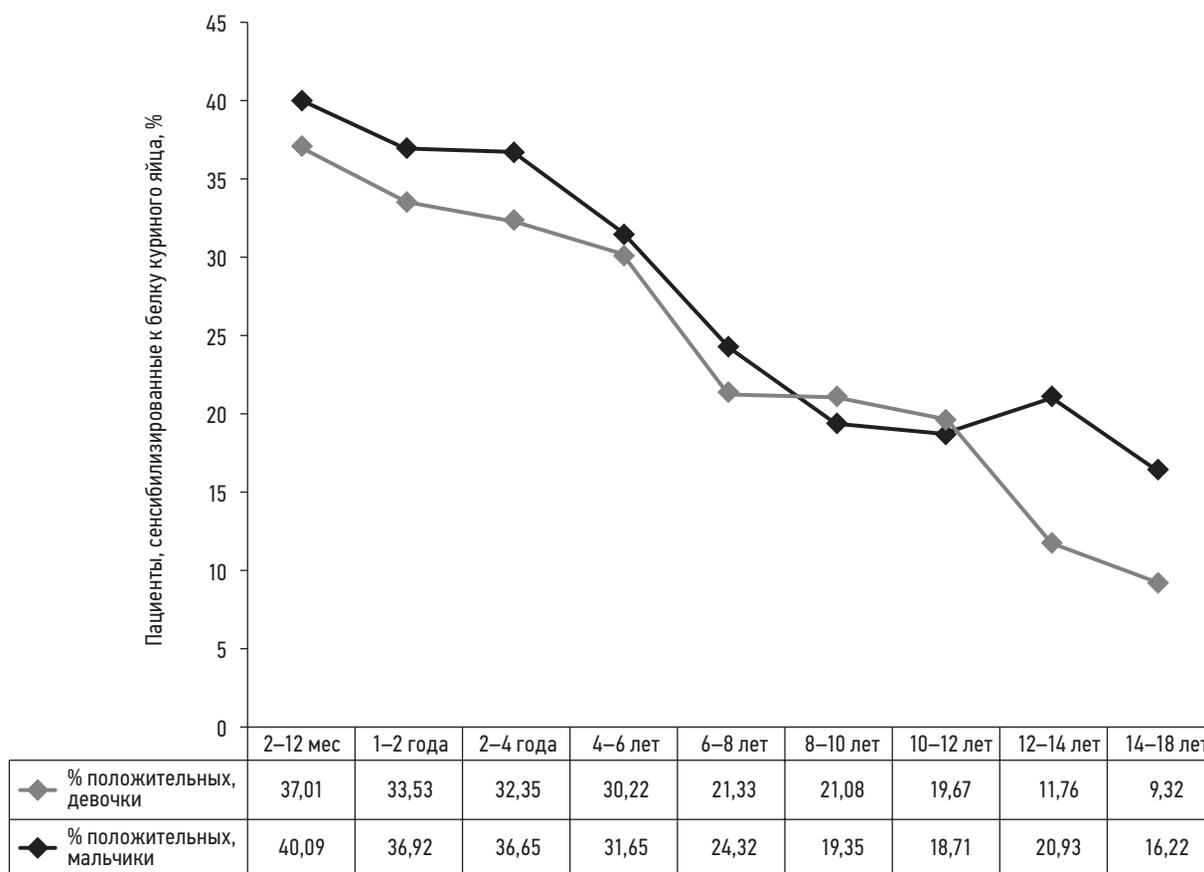


Рис. 2. Частота IgE-положительного ответа на экстракт аллергенов белка куриного яйца в зависимости от пола пациента.

Fig. 2. Frequency of IgE-positive response to white egg allergens extract depending on the patient's gender.

а у 6,2% детей — IV класс сенсibilизации (высокий уровень, 17,5–49,9 кЕ/л), в то же время V и VI классы сенсibilизации (очень высокий и предельно высокий уровни, IgE >50,0 кЕ/л) встречались редко (у 3,3 и 2,9% детей соответственно).

Выраженность IgE-ответа зависела от возраста. У пациентов старшего возраста отмечено уменьшение частоты высокопозитивных результатов и увеличение доли пациентов со средним или низким уровнем аллергенспецифических IgE (позитивный ответ, не превышающий 3,5 кЕ/л). У детей старше 12 лет не наблюдались ответы, соответствующие предельно высокому уровню сенсibilизации (VI класс, IgE >100,0 кЕ/л), а у детей старше 14 лет уровень IgE не превышал 50,0 кЕ/л (V класс).

Отмечено также различие в степени сенсibilизации у девочек и мальчиков старших возрастных групп. Так, у девочек наблюдается постепенное снижение IgE-ответа к возрасту 12 лет, в то же время у мальчиков снижение выраженности IgE-ответа наблюдается после 14 лет. Данные представлены на рис. 3.

С нашей точки зрения, наибольший интерес вызывает выявление пациентов с максимальным уровнем сенсibilизации. Мы выделили в отдельную группу высокоположительные и предельно высокие результаты (V и VI классы), при которых IgE >50,0 кЕ/л. У детей первого года жизни и возраста 1–2 лет отмечена наибольшая частота высокопозитивных ответов в сравнении с другими возрастными группами (критерий Манна–Уитни, $p=0,001$ для сравниваемых групп). Наименьшая частота высокопозитивных ответов выявлена у детей старше 12 лет. Значимого различия частоты встречаемости высокопозитивного ответа у мальчиков и девочек не выявлено. Данные проиллюстрированы на рис. 4.

Таким образом, выявлено увеличение доли пациентов с низким и средним уровнем антител к куриному белку с 53,7 до 82,8% у детей к возрасту 14 лет при уменьшении доли высокосенсибилизированных пациентов.

ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении IgE-ответа на экстракт аллергенов белка куриного яйца нами выявлено, что 29,5% детей, имеющих клинические симптомы аллергического заболевания (тошнота, рвота, расстройство стула, развивающиеся после приёма пищи; отёки слизистых, верхних дыхательных путей; крапивница; обострение экземы), сенсибилизированы к данному источнику аллергенов. Из литературных источников известно, что пищевая аллергия, обусловленная белками куриного яйца, является распространённым заболеванием. По данным различных исследователей, до 15% детей развивают клинические симптомы аллергии, обусловленные сенсibilизацией к куриному яйцу [1, 15, 16].

При анализе возрастных особенностей образования аллергенспецифических IgE нами отмечена высокая частота сенсibilизации у детей первых лет жизни. Эти

Таблица 2. Сравнение частоты позитивных IgE-ответов у детей разных возрастов

Table 2. Comparison of the frequencies of positive IgE-responses in children of different ages

Возраст, лет	Сравниваемые группы	p^1
6–12 мес	Для всех групп младше 4 лет	>0,050
	4–6 лет	0,007
1–2	Для всех групп старше 6 лет	0,001
	Для всех групп 6–12 мес, 2–4 лет	>0,050
2–4	4–6 лет	0,050
	Для всех групп старше 6 лет	0,001
4–6	Для всех групп младше 2 лет	>0,050
	4–6 лет	>0,050
6–8	Для всех групп старше 6 лет	0,001
	6–12 мес	0,007
8–10	1–2 года	0,050
	2–4 года	>0,050
10–12	Для всех групп старше 6 лет	0,001
	Для всех групп младше 6 лет	0,001
12–14	Для всех групп 8–10 и 10–12 лет	>0,050
	12–14 лет	0,047
14–18	Дети старше 14 лет	0,001
	Для всех групп младше 6 лет	0,001
6–8	6–8, 10–12 и 12–14 лет	>0,050
	Дети старше 14 лет	0,018
8–10	Для всех групп младше 6 лет	0,001
	12–14 лет	>0,050
10–12	Для всех групп старше 14 лет	0,050
	Для всех групп младше 6 лет	0,001
12–14	6–8 лет	0,047
	Для всех групп старше 8 лет	>0,050
14–18	Для всех групп младше 8 лет	0,001
	8–10 лет	0,018
6–8	10–12 лет	0,050
	12–14 лет	>0,050

Примечание. ¹ U-критерий Манна–Уитни. Полуужирным шрифтом выделены статистически значимые показатели.

Note: ¹ Mann–Whitney U test. Statistically significant indicators are highlighted in bold.

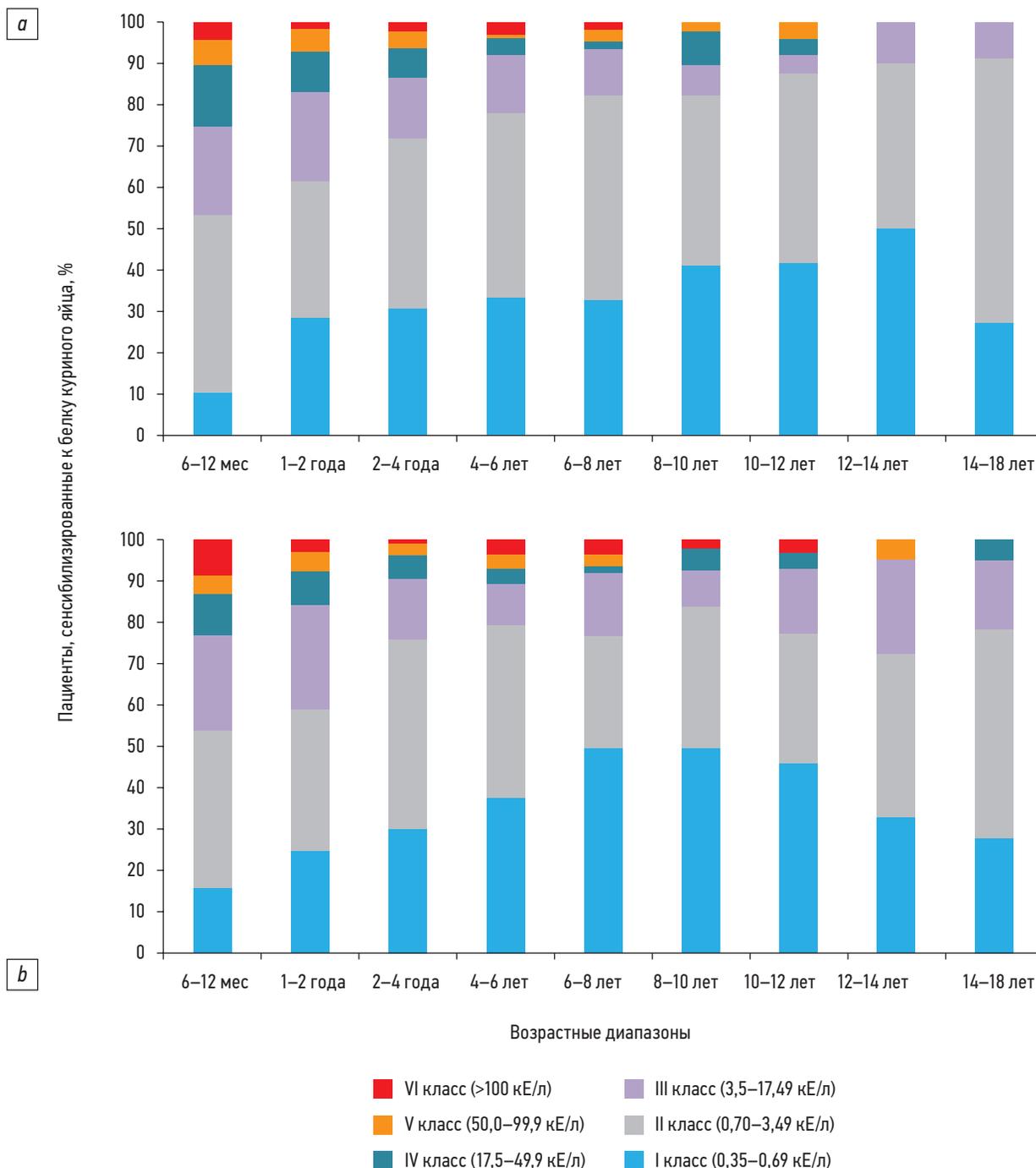


Рис. 3. Выраженность сенситизации к белку куриного яйца у детей разных возрастов: *a* — девочки; *b* — мальчики.

Fig. 3. The severity of sensitization to white egg allergens in children of different ages: *a* — girls, *b* — boys.

результаты согласуются с данными, что симптомы аллергии могут появиться уже после первого употребления яиц в пищу, что связано с развитием сенситизации в процессе грудного вскармливания или внутриутробно [17]. В то же время нами отмечена отчётливая тенденция к уменьшению числа пациентов с позитивным ответом на куриное яйцо к подростковому возрасту. В ряде научных исследований, посвящённых изучению эволюции аллергии на

яйца, показано, что большинство детей «перерастают» пищевую аллергию, но разрешение происходит постепенно, в течение многих лет [16]. В ряде работ высказывается мнение, что более поздние сроки развития толерантности к куриному яйцу отмечаются при сочетанной сенситизации к нескольким аллергенам, а также при наличии сопутствующих аллергических заболеваний, таких как бронхиальная астма, аллергический ринит [18, 19]. Таким

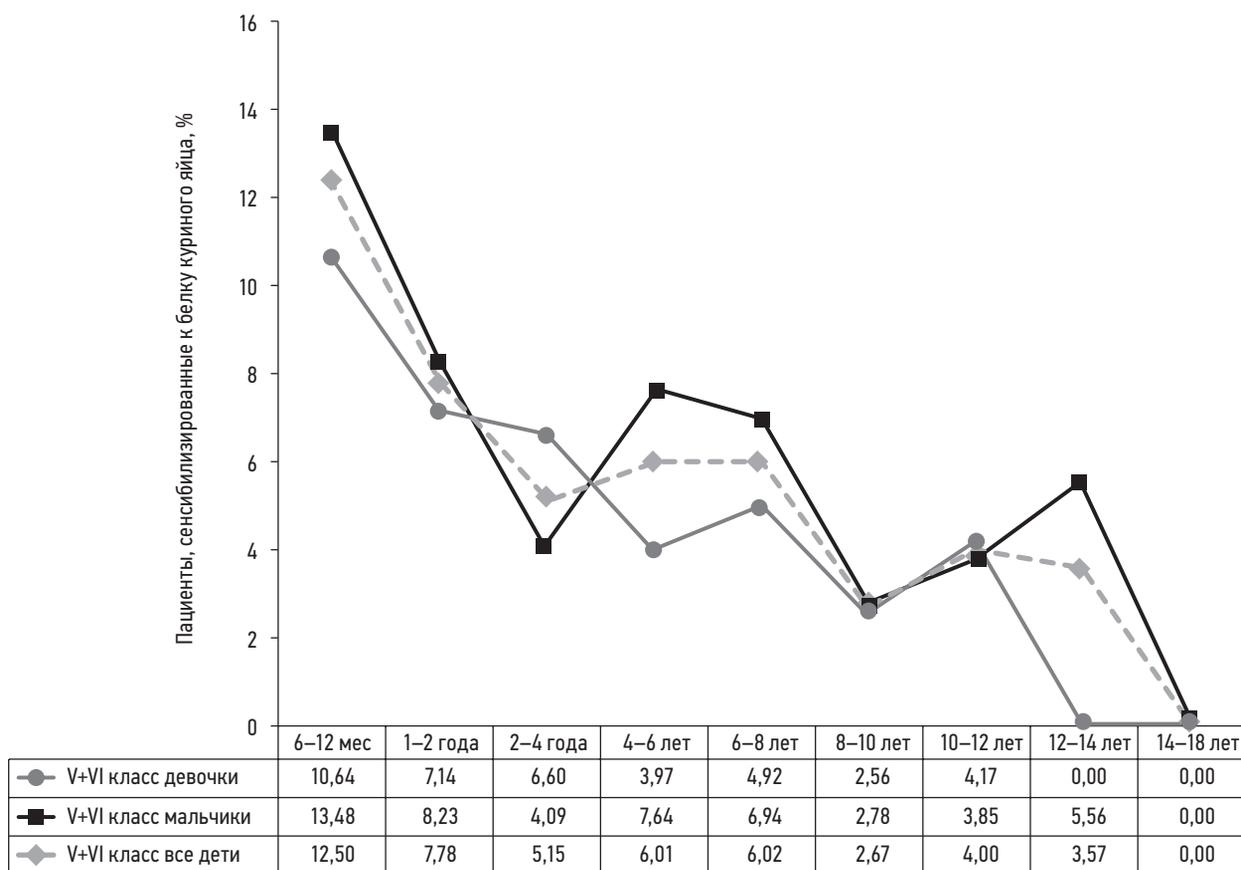


Рис. 4. Частота высокопозитивного IgE-ответа на экстракт аллергенов белка куриного яйца у детей разных возрастов (процент от общего количества позитивных ответов).

Fig. 4. Frequency of highly positive IgE-response to white egg allergens extract in children of different ages (percentage of the total number of positive responses).

образом, снижение частоты сенсибилизации к куриному яйцу у пациентов старших возрастных групп может быть свидетельством развития толерантности к данному пищевому продукту с возрастом.

Нами отмечено, что сенсибилизация к куриному белку не только различается у детей российской популяции в зависимости от возраста, но у детей старше 12 лет зависит также от пола пациента. У детей первого года жизни наблюдаются максимальная частота сенсибилизации и наибольшее число пациентов с максимальной степенью сенсибилизации. Эти результаты согласуются с данными работы Р. Херарадаки и соавт. [20], в которой показано, что аллергия к белкам куриного яйца чаще всего манифестирует в течение первых 2 лет жизни ребёнка.

Мы обнаружили, что с возрастом частота сенсибилизации к куриному белку значительно снижается: у девочек к 12 годам, у мальчиков — к 14. До 12 лет частота сенсибилизации к куриному белку не зависит от пола, однако после 12 лет у девочек снижение частоты сенсибилизации значимо больше, чем у мальчиков.

Отмечены также возрастные диапазоны, в которых частота выявления позитивных ответов существенно

не меняется: 1–6 и 6–12 лет для девочек, 1–6 и 6–14 лет для мальчиков. В возрастном диапазоне 1–6 лет процент детей с выявленными антителами одинаков независимо от пола и составляет $32,0 \pm 1,7\%$ у девочек и $35,2 \pm 3,0\%$ у мальчиков. Аналогичное наблюдение сделано для детей старшего возрастного диапазона: среди девочек 6–12 лет $20,9 \pm 0,9\%$ сенсибилизированы к куриному белку, а среди мальчиков 6–14 лет — $21,5 \pm 2,5\%$. Для девочек старше 12 лет частота выявления IgE к экстракту аллергенов белка куриного яйца снижается до $10,3 \pm 1,7\%$, у мальчиков старше 14 лет — до $16,2\%$.

Нами установлено, что у большинства детей (71,8%) IgE-ответ соответствовал I–II классу сенсибилизации (IgE <3,5 кЕ/л). Мы провели поиск клинически значимого уровня IgE к экстракту аллергенов белка куриного яйца в доступных литературных источниках. Так, в работе Т.Т. Пергу и соавт. [21] предложена граница 2 кЕ/л, при превышении которой сенсибилизация пациентов считается клинически значимой и ассоциирована с клиническими симптомами пищевой аллергии. В то же время в работе Н.А. Sampson [22] сообщается о границе 6 кЕ/л для IgE к куриному белку, при которой получено 95% прогностическое

значение параметра, т.е. пациенты с уровнем IgE >6,0 кЕ/л имеют клинически подтвержденную пищевую аллергию, обусловленную куриным яйцом. При этом в ряде других работ исследовался уровень IgE к куриному белку, при котором пациенты не развивали толерантность к данному аллергену с возрастом. Порог 50,0 кЕ/л расценивается рядом авторов не только как маркер клинически значимой аллергии, но и как один из предикторов персистирующего течения аллергии к куриному яйцу, т.е. невозможность развития толерантности с возрастом [19].

В нашем исследовании средняя частота предельно высоких значений IgE у детей была низкая (у 6,3% детей IgE >50,0 кЕ/л), при этом, рассматривая каждую возрастную группу в отдельности, мы обнаружили, что доля детей первого года жизни с высоким и предельно высоким уровнем аллергенспецифических IgE составила 12,5%. Таким образом, дети первого года жизни не только наиболее часто показывали позитивный IgE-ответ на аллергены белка куриного яйца, но также имели более высокие уровни антител изотипа IgE в сравнении с детьми других возрастных диапазонов. При этом дети старше 12 лет демонстрировали не только сниженную частоту позитивных ответов, но и меньшую степень сенсибилизации.

Опираясь на данные работ А. Urisu и соавт. [19], Т.Т. Ренгу и соавт. [21] и Н.А. Sampson [22], а также результаты собственного исследования о преобладании низких и средних уровней антител изотипа IgE к экстракту аллергенов белка куриного яйца у обследованных детей, можно предположить, что количество детей, у которых с возрастом сохранится пищевая аллергия на куриное яйцо, относительно невелико. Более чем для 70% пациентов с позитивным ответом на белок куриного яйца сенсибилизация может быть клинически незначима, и только у 6% ожидается персистирующая пищевая аллергия (отсутствие толерантности с возрастом).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обнаруженная нами зависимость выраженности IgE-ответа от возраста, а для детей старше 12 лет — также и от пола, может свидетельствовать об изменении течения заболевания у пациентов к пубертатному возрасту. У пациентов старших возрастных диапазонов значительно снижается доля высокопозитивного IgE-ответа,

и возрастает доля пациентов со средним и низким уровнем сенсибилизации к белку куриного яйца. Мы полагаем, что в снижение выраженности IgE-ответа на аллергены белка куриного яйца существенный вклад вносят не только возрастные изменения, но и длительность периода элиминации аллергенного продукта. Полученные нами данные свидетельствуют о снижении лабораторных признаков сенсибилизации к куриному белку у детей с возрастом и позволяют предположить развитие толерантности к данному источнику аллергенов у большинства детей старше 12 лет.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: М.А. Сновская, Е.Л. Семикина, С.Г. Макарова — концепция и дизайн исследования; М.А. Сновская, О.А. Ерешко, Д.С. Ясаков, А.А. Галимова — сбор материала; М.А. Сновская — обработка материала, статистический анализ, написание текста рукописи; Е.Л. Семикина, С.Г. Макарова — редактирование текста рукописи.

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. М.А. Snovskaya, E.L. Semikina, S.G. Makarova — study concept and design; М.А. Snovskaya, O.A. Ereshko, D.S. Yasakov, A.A. Galimova — data collection; М.А. Snovskaya — data processing, statistical analysis, writing the text; E.L. Semikina, S.G. Makarova — editing.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wei-Liang Tan J., Valerio C., Barnes E.H., et al. A randomized trial of egg introduction from 4 months of age in infants at risk for egg allergy // *J Allergy Clin Immunol.* 2017. Vol. 139, N 5. P. 1621–1628. doi: 10.1016/j.jaci.2016.08.035
2. Savage J.H., Matsui E.C., Skripak J.M., et al. The natural history of egg allergy // *J Allergy Clin Immunol.* 2007. Vol. 120, N 6. P. 1413–1417. doi: 10.1016/j.jaci.2007.09.040
3. Dang T.D., Peters R.L., Koplin J.J., et al. Egg allergen specific IgE diversity predicts resolution of egg allergy in the population cohort HealthNuts // *Allergy.* 2019. Vol. 74, N 2. P. 318–326. doi: 10.1111/all.13572
4. Peters R.L., Koplin J.J., Gurrin L.C., et al. The prevalence of food allergy and other allergic diseases in early childhood in a population-based study: HealthNuts age 4-year follow-up //

- J Allergy Clin Immunol 2017. Vol. 140, N 1. P. 1451–1453. doi: 10.1016/j.jaci.2017.02.019
5. 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.
6. Федотова М.М., Федорова О.С., Коновалова У.В., и др. Пищевая аллергия к куриному яйцу: обзор современных исследований // Бюллетень сибирской медицины. 2018. Т. 17, № 2. С. 156–166. doi: 10.20538/1682-0363-2018-2-156-166
7. 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
8. Fernandes R.A., Regateiro F., Pereira C., et al. Anaphylaxis in a food allergy outpatient department: One-year review // Eur Ann Allergy Clin Immunol 2018. Vol. 50, N 2. P. 81–88. doi: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.45
9. Liew W.K., Williamson E., Tang M.L. Anaphylaxis fatalities and admissions in Australia // J Allergy Clin Immunol. 2009. Vol. 123, N 2. P. 434–442. doi: 10.1016/j.jaci.2008.10.049
10. Somanunt S., Chinratanapisit S., Pacharn P., et al. The natural history of atopic dermatitis and its association with Atopic March // Asian Pac J Allergy Immunol. 2017. Vol. 35, N 3. P. 137–143. doi: 10.12932/AP0825
11. Christiansen E.S., Kjaer H.F., Eller E., et al. Early-life sensitization to hen's egg predicts asthma and rhinoconjunctivitis at 14 years of age // Pediatr Allergy Immunol. 2017. Vol. 28, N 8. P. 776–783. doi: 10.1111/pai.12815
12. Anto J.M., Pinart M., Akdis M., et al. Understanding the complexity of IgE-related phenotypes from childhood to young adulthood: Mechanisms of the Development of Allergy (MeDALL) seminar // J Allergy Clin Immunol. 2012. Vol. 129, N 4. P. 943–954. doi: 10.1016/j.jaci.2012.01.047
13. Bousquet J., Gern J.E., Martinez F.D., et al. Birth cohorts in asthma and allergic diseases: Report of a NIAID/NHLBI/MeDALL joint workshop // J Allergy Clin Immunol. 2014. Vol. 133, N 6. P. 1535–1546. doi: 10.1016/j.jaci.2014.01.018
14. Сновская М.А., Намазова-Баранова Л.С., Семикина Е.Л., и др. Возрастная эпидемиология распространенности антительного ответа у детей с пищевой аллергией // Вестник Российской академии медицинских наук. 2016. Т. 71, № 1. С. 68–76. doi: 10.15690/vramn637
15. Rona R.J., Keil T., Summers C., et al. The prevalence of food allergy: A meta-analysis // J Allergy Clin Immunol. 2007. Vol. 120, N 3. P. 638–646. doi: 10.1016/j.jaci.2007.05.026
16. Anagnostou A. Optimizing patient care in egg allergy diagnosis and treatment // J Asthma Allergy. 2021. Vol. 14. P. 621–628. doi: 10.2147/JAA.S283307
17. Vance G.H., Lewis S.A., Grimshaw K.E., et al. Exposure of the fetus and infant to hens' egg ovalbumin via the placenta and breast milk in relation to maternal intake of dietary egg // Clin Exp Allergy. 2005. Vol. 35, N 10. P. 1318–1326. doi: 10.1111/j.1365-2222.2005.02346.x
18. Варламов Е.Е., Пампура А.Н., Окунева Т.С. Прогностические критерии развития толерантности к продуктам питания у детей с пищевой аллергией // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2008. Т. 53, № 6. С. 88–93.
19. Urisu A., Kondo Y., Tsuge I. Hen's egg allergy // Chem Immunol Allergy. 2015. Vol. 101. P. 124–130. doi: 10.1159/000375416
20. Хепарадаки П., Фиоччи А., Грабенхенрих Л., et al. Incidence and natural history of hen's egg allergy in the first 2 years of life—the EuroPrevall birth cohort study // Allergy. 2016. Vol. 71, N 3. P. 350–357. doi: 10.1111/all.12801
21. Perry T.T., Matsui E.C., Conover-Walker M.K., et al. The relationship of allergen-specific IgE levels and oral food challenge outcome // J Allergy Clin Immunol. 2004. Vol. 114, N 1. P. 144–149. doi: 10.1016/j.jaci.2004.04.009
22. Sampson H.A. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy // J Allergy Clin Immunol. 2001. Vol. 107, N 5. P. 891–896. doi:10.1067/mai.2001.114708

REFERENCES

1. Wei-Liang Tan J, Valerio C, Barnes EH, et al. A randomized trial of egg introduction from 4 months of age in infants at risk for egg allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(5):1621–1628. doi: 10.1016/j.jaci.2016.08.035
2. Savage JH, Matsui EC, Skripak JM, et al. The natural history of egg allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(6):1413–1417. doi: 10.1016/j.jaci.2007.09.040
3. Dang TD, Peters RL, Koplin JJ, et al. Egg allergen specific IgE diversity predicts resolution of egg allergy in the population cohort *Health Nuts. Allergy.* 2019;74(2):318–326. doi: 10.1111/all.13572
4. Peters RL, Koplin JJ, Gurrin LC, et al. The prevalence of food allergy and other allergic diseases in early childhood in a population-based study: HealthNuts age 4-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(1):1451–1453. doi: 10.1016/j.jaci.2017.02.019
5. Pampura AN, Varlamov EE, Konjukova NG. Food allergy in infants. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo.* 2016;95(3):152–157. (In Russ).
6. Fedotova MM, Fedorova OS, Konovalova UV, et al. Hen's egg allergy: an update. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2018;17(2):156–166. (In Russ). doi: 10.20538/1682-0363-2018-2-156-166
7. 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
8. Fernandes RA, Regateiro F, Pereira C, et al. Anaphylaxis in a food allergy outpatient department: One-year review. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2018;50(2):81–88. doi: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.45
9. Liew WK, Williamson E, Tang ML. Anaphylaxis fatalities and admissions in Australia. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(2):434–442. doi: 10.1016/j.jaci.2008.10.049
10. Somanunt S, Chinratanapisit S, Pacharn P, et al. The natural history of atopic dermatitis and its association with atopic march. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2017;35(3):137–143. doi: 10.12932/AP0825
11. Christiansen ES, Kjaer HF, Eller E, et al. Early-life sensitization to hen's egg predicts asthma and rhinoconjunctivitis at 14 years of age. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017;28(8):776–783. doi: 10.1111/pai.12815
12. Anto JM, Pinart M, Akdis M, et al. Understanding the complexity of IgE-related phenotypes from childhood to young

adulthood: Mechanisms of the Development of Allergy (MeDALL) seminar. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(4):943–954. doi: 10.1016/j.jaci.2012.01.047

13. Bousquet J, Gern JE, Martinez FD, et al. Birth cohorts in asthma and allergic diseases: Report of a NIAID/NHLBI/MeDALL joint workshop. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(6):1535–1546. doi: 10.1016/j.jaci.2014.01.018

14. Snovskaya MA, Namazova-Baranova LS, Semikina EL, et al. Age-specific epidemiology of the antibody response prevalence in children with food allergy. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2016;71(1):68–76. (In Russ). doi: 10.15690/vramn637

15. Rona RJ, Keil T, Summers C, et al. The prevalence of food allergy: A meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(3):638–646. doi: 10.1016/j.jaci.2007.05.026

16. Anagnostou A. Optimizing patient care in egg allergy diagnosis and treatment. *J Asthma Allergy.* 2021;14:621–628. doi: 10.2147/JAA.S283307

17. Vance GH, Lewis SA, Grimshaw KE, et al. Exposure of the fetus and infant to hens' egg ovalbumin via the placenta and breast

milk in relation to maternal intake of dietary egg. *Clin Exp Allergy.* 2005;35(10):1318–1326. doi: 10.1111/j.1365-2222.2005.02346.x

18. Varlamov EE, Pampura AN, Okuneva TS. Prognostic indicators of the development of food tolerance in children with food allergy. *Russian Journal of Perinatology and Pediatrics.* 2008;53(6):88–93. (In Russ).

19. Urisu A, Kondo Y, Tsuge I. Hen's egg allergy. *Chem Immunol Allergy.* 2015;101:124–130. doi: 10.1159/000375416

20. Xepapadaki P, Fiocchi A, Grabenhenrich L, et al. Incidence and natural history of hen's egg allergy in the first 2 years of life—the EuroPrevall birth cohort study. *Allergy.* 2016;71(3):350–357. doi: 10.1111/all.12801

21. Perry TT, Matsui EC, Conover-Walker MK, et al. The relationship of allergen-specific IgE levels and oral food challenge outcome. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114(1):144–149. doi: 10.1016/j.jaci.2004.04.009

22. Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107(5):891–896. doi: 10.1067/mai.2001.114708

ОБ АВТОРАХ

* **Сновская Марина Андреевна**, к.м.н., в.н.с.;

адрес: Россия, 119991, Москва,

Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5263-6743>;

eLibrary SPIN: 9899-1095; e-mail: snows@inbox.ru

Семикина Елена Леонидовна, д.м.н.;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8923-4652>;

eLibrary SPIN: 3647-4967; e-mail: semikinaelena@yandex.ru

Макарова Светлана Геннадиевна, д.м.н., профессор;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3056-403X>;

eLibrary SPIN: 2094-2840; e-mail: sm27@yandex.ru

Ерешко Оксана Александровна, к.м.н.;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1650-652X>;

eLibrary SPIN: 3893-9946; e-mail: ksenya2005@inbox.ru

Ясаков Дмитрий Сергеевич, к.м.н.;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1330-2828>;

eLibrary SPIN: 4715-0974; e-mail: dmyasakov@mail.ru

Галимова Альбина Альбертовна;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6701-3872>;

eLibrary SPIN: 2960-6185; e-mail: albina86@yandex.ru

AUTHORS' INFO

* **Marina A. Snovskaya**, MD, Cand. Sci. (Med.),

Leading Research Associate;

address: 2 b. 1, Lomonosovsky prospekt, Moscow, 119991, Russia;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5263-6743>;

eLibrary SPIN: 9899-1095; e-mail: snows@inbox.ru

Elena L. Semikina, MD, Dr. Sci. (Med.);

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8923-4652>;

eLibrary SPIN: 3647-4967; e-mail: semikinaelena@yandex.ru

Svetlana G. Makarova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3056-403X>;

eLibrary SPIN: 2094-2840; e-mail: sm27@yandex.ru

Oksana A. Ereshko, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1650-652X>;

eLibrary SPIN: 3893-9946; e-mail: ksenya2005@inbox.ru

Dmitry S. Yasakov, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1330-2828>;

eLibrary SPIN: 4715-0974; e-mail: dmyasakov@mail.ru

Albina A. Galimova;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6701-3872>;

eLibrary SPIN: 2960-6185; e-mail: albina86@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1575>

Роль IL-33 и IL-1 β в развитии персистирующего аллергического ринита у детей с избыточной массой тела/ожирением

А.Е. Королева¹, В.В. Бекезин¹, И.Н. Сергеева², Е.А. Волкова³, Р.Я. Мешкова^{1, 4}¹ Смоленский государственный медицинский университет, Смоленск, Российская Федерация² Смоленская областная детская клиническая больница, Смоленск, Российская Федерация³ Детская клиническая больница, Смоленск, Российская Федерация⁴ Клиническая больница № 1, Центр аллергологии-иммунологии, Смоленск, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Имеются немногочисленные работы по изучению роли цитокинов у детей с аллергическим ринитом на фоне ожирения.

Цель — изучить уровень концентрации цитокинов IL-1 β , IL-33, IL-6, TNF- α и общего IgE в сыворотке крови при интермиттирующем и персистирующем течении аллергического ринита у детей младшего школьного возраста с избыточной массой тела/ожирением.

Материалы и методы. Проведено одномоментное обсервационное исследование 69 детей в возрасте 7–10 лет с аллергическим ринитом в период ремиссии с ноября 2020 г. по февраль 2021 г. Всем детям в течение 3 дней осуществлялось комплексное обследование, включавшее определение содержания IL-1 β , IL-33, IL-6, TNF- α и общего IgE. Перед взятием крови на анализ дети не должны были принимать назальные глюкокортикостероиды, антилейкотриеновые препараты в течение последних 4 нед, антигистаминные препараты — в течение последних 7 дней. Для оценки жировой массы тела применяли биомпедансометрию с вычислением процента жировой массы тела (%ЖМТ).

Результаты. В исследование включены 44 ребёнка с аллергическим ринитом и избыточной массой тела/ожирением (группа I) и 25 детей с аллергическим ринитом и нормальной массой тела (группа II). Показано наличие интермиттирующего течения АР в I группе у 11 (25,0%) (подгруппа IA) и персистирующего течения у 33 (75,0%) (подгруппа IB) детей, в группе II — у 13 (52,0%) (подгруппа IIA) и 12 (48,0%) (подгруппа IIB) соответственно. Установлено, что уровень IL-1 β в сыворотке крови был достоверно выше в подгруппе IB по сравнению с детьми подгруппы IA ($p=0,009$). Концентрация IL-33 у детей с персистирующим аллергическим ринитом и ожирением была достоверно ниже по сравнению с детьми с интермиттирующим аллергическим ринитом и ожирением ($p=0,039$). Уровень IL-33 в сыворотке крови обратно коррелировал с %ЖМТ у детей подгруппы IA ($r=-0,667$; $p=0,035$). Концентрация IL-1 β обратно коррелировала с %ЖМТ у детей подгруппы IIB ($r=-0,738$; $p=0,037$). Уровни IL-6, TNF- α и общего IgE у детей с ожирением не зависели от характера течения аллергического ринита.

Заключение. Впервые установлено, что предикторами персистирующего течения аллергического ринита на фоне ожирения у детей являются снижение концентрации IL-33 и повышение IL-1 β в сыворотке крови. Выявленная обратная корреляционная связь между %ЖМТ и концентрацией IL-33 у детей с интермиттирующим течением аллергического ринита открывает окно возможностей для персонализированной тактики ведения детей с аллергическим ринитом и ожирением.

Ключевые слова: аллергический ринит; интерлейкин-1 β ; интерлейкин-33; ожирение; избыточная масса тела; дети младшего школьного возраста.

Как цитировать

Королева А.Е., Бекезин В.В., Сергеева И.Н., Волкова Е.А., Мешкова Р.Я. Роль IL-33 и IL-1 β в развитии персистирующего аллергического ринита у детей с избыточной массой тела/ожирением // *Российский аллергологический журнал*. 2022. Т. 19, № 4. С. 472–482. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1575>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1575>

The role of IL-33 and IL-1 β in the development of persistent allergic rhinitis in overweight/obese children

Anna E. Koroleva¹, Vladimir V. Bekezin¹, Irina N. Sergeeva², Elena A. Volkova³, Raisa Ya. Meshkova^{1, 4}

¹ Smolensk State Medical University, Smolensk, Russian Federation

² Smolensk Regional Children's Clinical Hospital, Smolensk, Russian Federation

³ Children's Clinical Hospital, Smolensk, Russian Federation

⁴ Smolensk Clinical Hospital № 1, Smolensk, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: Few works were devoted to the study of the role of cytokines in children with allergic rhinitis (AR) with comorbid obesity.

AIMS: To study the level of cytokines interleukin (IL)1 β , IL-33, IL-6, tumor necrosis factor (TNF)- α , and total IgE in the blood serum of overweight/obese children with intermittent and persistent AR.

MATERIALS AND METHODS: This cross-sectional observational study analyzed 69 children aged 7–10 years with AR in the remission period and was conducted from November 2020 to February 2021. All children went through a comprehensive examination for 3 days, including the definition of the serum concentrations IL-1 β , IL-33, IL-6, TNF- α , and total IgE. Before blood sampling, children did not use nasal glucocorticosteroids, antileukotriene drugs for the last 4 weeks, and antihistamines for the last 7 days. Bioimpedansometry was used to assess the body weight by calculating the %FM (percentage of body fat mass).

RESULTS: The study included 44 children with AR and overweight/obesity (group I) and 25 children with AR and normal body weight (group II). The analysis of AR showed that in group I, intermittent AR was detected in 11 (25.0%) children (subgroup IA), whereas a persistent course was found in 33 children (75.0%) (subgroup IB). In group II, intermittent AR was detected in 13 (52.0%) children (subgroup IIA), whereas persistent AR in 12 children (48.0%) (subgroup IIB). The level of IL-1 β in the blood serum was significantly higher in the subgroup IB than in subgroup IA ($p=0.009$). The concentration of IL-33 in children with persistent AR and obesity was significantly lower than that in children with intermittent AR and obesity ($p=0.039$). The level of IL-33 in the serum negatively correlated with %FM in group IA ($r=-0.6673$, $p=0.035$). The concentration of IL-1 β negatively correlated with %FM in group IIB ($r=-0,738$, $p=0,037$). The levels of IL-6, TNF, and total IgE in obese children did not depend on the severity of AR.

CONCLUSIONS: The predictors of persistent AR in children with obesity are a decrease in the level of IL-33 and an increase in IL-1 β in the blood serum. The negative correlation between the degree of obesity and IL-33 concentration in children with intermittent AR opens a window of opportunity for the personified management of children with AR and comorbid obesity.

Keywords: allergic rhinitis; interleukin-1 β ; interleukin-33; obesity; overweight; children.

To cite this article

Koroleva AE, Bekezin VV, Sergeeva IN, Volkova EA, Meshkova RYa. The role of IL-33 and IL-1 β in the development of persistent allergic rhinitis in overweight/obese children. *Russian Journal of Allergy*. 2022;19(4):472–482. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1575>

Список сокращений

IgE (Immunoglobulin E) — иммуноглобулин E, повышается, как правило, при аллергии

IL-1 β (Interleukin 1, beta) — интерлейкин 1 бета, провоспалительный цитокин, член семейства интерлейкина 1

IL-6 (Interleukin 6) — интерлейкин 6, провоспалительный цитокин

IL-33 (Interleukin 33) — цитокин, принадлежащий к семейству интерлейкина 1, с иммунорегуляторными свойствами

TNF- α (Tumor necrosis factor α) — фактор некроза опухоли-альфа, многофункциональный провоспалительный цитокин

ОБОСНОВАНИЕ

Одной из глобальных проблем здравоохранения является эпидемический рост аллергического ринита (АР) в детской популяции [1]. АР представляет собой IgE-опосредованное воспаление и характеризуется Th₂-иммунным ответом [2]. К важным факторам риска АР относят генетическую предрасположенность и воздействие окружающей среды [3]. В последнее время особое внимание уделяется факторам образа жизни, таким как диетические привычки и физическая активность [3], в то же время на протяжении последних десятилетий наблюдается рост распространённости избыточной массы тела/ожирения среди детей [4].

В настоящее время подтверждена роль ожирения в качестве фактора риска и утяжеления течения бронхиальной астмы у детей и взрослых [5]. Концепция единства дыхательных путей предполагает наличие тесной патогенетической связи между бронхиальной астмой и АР [2]. В связи с этим избыток жировой ткани может способствовать развитию и утяжелению АР посредством различных иммунопатологических эффектов [6]. В исследовании M.W. Nap и соавт. [7] показано, что IL-1 β способствует формированию тяжёлого персистирующего течения АР у детей с ожирением и может служить биомаркером обострения и активации аллергических заболеваний. Кроме того, высокий уровень IL-1 β прямо коррелировал с повышенной концентрацией лептина у детей с АР и ожирением. В то же время отсутствовали изменения в уровнях концентрации IL-6, TNF- α , IL-4 в сыворотке крови детей с АР и ожирением [8]. Роль других цитокинов в патогенезе АР на фоне избытка жировой ткани ещё предстоит выяснить.

Концентрация IL-33 при АР имеет ряд особенностей, выделяющих этот цитокин в ряду наиболее важных как с теоретической, так и практической точки зрения. Установлено, что IL-33 продуцируется клетками первой линии защиты, в частности эпителиальными, при воздействии на них аллергенов. Следует отметить, что IL-33 также продуцируется адипоцитами в ответ на стимуляцию TNF- α [9]. IL-33, связываясь со специфическим рецептором ST2 (growth stimulation expressed gene 2), индуцирует выработку цитокинов Th₂-типа [10].

Исследования, посвящённые изучению частоты встречаемости ожирения у детей с АР, достаточно противоречивы. По данным метаанализа 30 исследований [11], повышенный индекс массы тела ассоциирован с риском развития АР у детей, но не у взрослых. С другой стороны, имеются исследования, в которых не выявлено связи между ожирением и АР [12]. В целом, исследования по изучению причинно-следственной связи ожирения и IgE-зависимой аллергии немногочисленны и носят зачастую противоречивый характер. Всё это вызывает необходимость углублённого изучения цитокинового профиля у детей с АР на фоне избытка жировой массы.

Цель исследования — изучить уровни концентрации цитокинов IL-1 β , IL-33, IL-6, TNF- α и общего IgE в сыворотке крови при интермиттирующем и персистирующем течении АР у детей младшего школьного возраста с избыточной массой тела/ожирением.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено одномоментное обсервационное исследование. Отбор детей в исследование произведён методом случайной выборки. Выборку детей с АР формировали по данным регистров врачей аллергологов-иммунологов Центра аллергологии-иммунологии ОГБУЗ «Клиническая больница № 1» (Смоленск) и ОГБУЗ «Смоленская областная детская клиническая больница» (Смоленск). На основании последовательности случайных чисел, сгенерированных на компьютере, произведён случайный отбор 90 детей с АР, из них 69 в результате обследования включены в исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения: дети младшего школьного возраста (7–10 лет); дети с врачом-верифицированным диагнозом АР в период ремиссии; дети с избыточной массой тела/конституционально-экзогенным ожирением (основная группа); дети с нормальной массой тела (группа сравнения); подписанное информированное добровольное согласие родителей/законных представителей ребёнка на участие в исследовании.

Критерии не включения: наличие подозрения или подтвержденной бронхиальной астмы в анамнезе; наличие подозрения или подтвержденного атопического дерматита в анамнезе; использование назальных глюкокортикостероидов, антилейкотриеновых препаратов в течение последних 4 нед, использование антигистаминных препаратов в течение последних 7 дней; дети с вторичным ожирением (при нейроэндокринных заболеваниях) — гипоталамическим, ятрогенным, моногенным, синдромальным; обострение хронических заболеваний; хронические иммунные заболевания (сахарный диабет 1-го типа, хронический гломерулонефрит, системные заболевания соединительной ткани и др.); дети с дефицитом массы тела.

Критерии исключения: наличие острого инфекционного заболевания, обострение хронического заболевания; желание родителей/законных представителей пациента и/или пациента прекратить участие в исследовании.

Условия проведения

Клинические и лабораторные исследования выполнены на базе Центра аллергологии-иммунологии ОГБУЗ «Клиническая больница № 1» (Смоленск). Биоимпедансное исследование проведено в «Центре здоровья детей» на базе ОГБУЗ «Детская клиническая больница» (Смоленск).

Продолжительность исследования

Исследование проведено в период с ноября 2020 г. по февраль 2021 г. Всем детям в течение 3 дней выполнялось комплексное обследование на базе дневного стационара Центра аллергологии-иммунологии, включавшее сбор аллергоанамнеза, осмотр пациентов, постановку кожно-скарификационных проб с аэроаллергенами и сбор венозной крови для иммунологических исследований. Далее пациентов направляли на биоимпедансное исследование для установления процентного содержания жировой массы тела (%ЖМТ).

Описание медицинского вмешательства

У всех исследуемых детей определяли концентрацию IL-1 β , IL-33, IL-6, TNF- α и общего IgE в сыворотке крови. Кровь для анализа собиралась квалифицированным медицинским персоналом в утреннее время (8.00–9.00), натощак, из локтевой вены. Для оценки %ЖМТ проводили биоимпедансное исследование.

Основной исход исследования

Установить число детей с АР, имеющих избыточную массу тела/ожирение.

Дополнительные исходы исследования

В исследуемых группах проведён корреляционный анализ уровней IL-1 β , IL-33, IL-6, TNF- α и общего IgE с %ЖМТ.

Анализ в подгруппах

В соответствии с результатом измерения %ЖМТ сформированы следующие группы: группа I (основная) — дети с АР и избыточной массой тела/ожирением; группа II — дети с АР и нормальной массой тела. Каждая группа разделена на две подгруппы в зависимости от течения АР: подгруппа IA — дети с интермиттирующим течением АР и избыточной массой тела/ожирением, IB — дети с персистирующим течением АР и избыточной массой тела/ожирением; подгруппа IIA — дети с интермиттирующим течением АР и нормальной массой тела, IIB — дети с персистирующим течением АР и нормальной массой тела.

Методы регистрации исходов

Содержание в сыворотке крови IL-1 β , IL-33, IL-6, TNF- α и общего IgE определяли методом иммуноферментного анализа на полуавтоматическом анализаторе Dupex (США) с применением программы Revelation. Для определения концентраций IL-1 β , IL-33, IL-6 и TNF- α использовали реагенты компании Cloud-Clone Corp. (США) с чувствительностью методов <5,7, <6,4, <0,35 и <0,52 пг/мл соответственно; для определения общего IgE — реагенты ООО «Компания АлкорБио» (Санкт-Петербург, Россия) с чувствительностью метода не менее 2,3 МЕ/мл.

Биоимпедансометрия основана на измерении электрического сопротивления биологических тканей. Исследование проводили по тетраполярной методике с помощью биоимпедансного анализатора «АВС-01 МЕДАСС» (Россия). Результаты значений %ЖМТ оценивали по протоколу биоимпедансометрии в категориях «истощение», «фитнес-стандарт», «норма», «избыточный вес», «ожирение». Всем детям проведены антропометрические измерения массы тела (кг) и роста (см).

Этическая экспертиза

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России (выписка из протокола № 2 от 02.11.2020). Родители или законные представители детей предварительно подписывали информированное согласие на участие детей в исследовании.

Статистический анализ

Расчёт выборки на этапе планирования не проводился. Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ STATISTICA 10 (StatSoft Inc., США). Нормальность распределения оценивали с использованием критерия Шапиро–Уилка. Распределение показателей считали нормальным при уровне значимости $p > 0,05$. Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы с интерквартильным размахом — 25-й и 75-й процентиля (Me [T1; T2]). Для выявления парных различий в случае неоднородности дисперсий использовали непараметрический критерий Манна–Уитни, в остальных случаях — критерий

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

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследование включено 69 детей с АР младшего школьного возраста (7–10 лет). В основную группу вошли 44 ребёнка с избыточной массой тела/ожирением, в группу сравнения — 25 детей с нормальной массой тела. Дети в группах были сопоставимы по возрасту и полу. У детей с избыточной массой тела/ожирением персистирующее течение АР выявлено в 33/44 (75%) случаях, тогда как у детей с нормальным весом — в 12/25 (48%). Достоверные различия между группами получены по росту, массе тела и %ЖМТ.

Демографическая характеристика участников исследования приведена в табл. 1, расчёт %ЖМТ в подгруппах — на рис. 1.

Основные результаты исследования

По данным биоимпедансного исследования (см. табл. 1), избыточная масса тела/ожирение у детей с АР выявлены в 63,7% случаев (у 44/69); персистирующее течение АР у детей с высоким %ЖМТ имело место в 75% случаев, тогда как у детей с нормальным %ЖМТ — в 48,0% ($p=0,045$).

Сравнительный анализ концентрации цитокинов продемонстрировал достоверные различия в группах детей в зависимости от характера течения АР и наличия избыточной массы тела/ожирения (табл. 2). Так, у детей группы I с персистирующим АР содержание IL-1 β было достоверно выше в сравнении с детьми с интермиттирующим

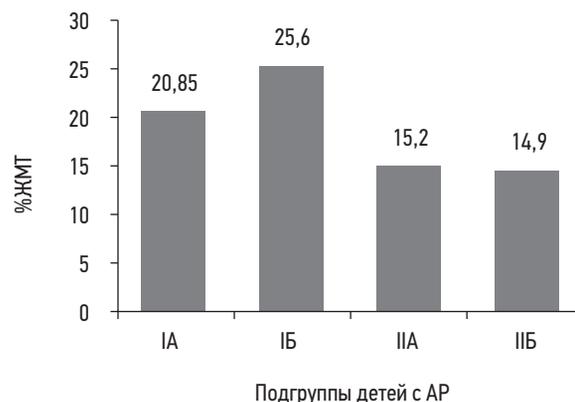


Рис. 1. %ЖМТ в подгруппах детей с аллергическим ринитом.
Fig. 1. %FM in subgroups of children with allergic rhinitis.

течением АР ($p=0,009$). Напротив, уровень IL-33 в группе I был достоверно ниже при персистирующем течении по сравнению с интермиттирующим АР ($p=0,039$). В группе детей с АР и нормальной массой тела не выявлено достоверных различий в концентрации IL-1 β и IL-33 в зависимости от характера течения заболевания. Статистически значимых различий концентрации IL-6, TNF- α и общего IgE в сыворотке не выявлено вне зависимости от массы тела и тяжести течения АР у детей.

Дополнительные результаты исследования

В ходе исследования у детей с АР были проанализированы корреляционные связи уровня исследуемых цитокинов и общего IgE с %ЖМТ (табл. 3, рис. 2). Оказалось, что концентрация IL-33 в сыворотке детей с АР и избыточной массой тела/ожирением (подгруппа IA) обратно коррелировала с %ЖМТ, в то же время уровень IL-1 β обратно коррелировал с %ЖМТ у детей с АР и нормальной массой тела (подгруппа IIB); см. рис. 2.

Таблица 1. Демографическая характеристика детей с аллергическим ринитом

Table 1. Demographic characteristics of children with allergic rhinitis

Показатели	Группа I (n=44)	Группа II (n=25)	p
Возраст, лет	8 [7; 9]	8 [7; 8]	0,372
Пол:			
• мальчики, n (%)	33 (75)	13 (52,0)	0,093
• девочки, n (%)	11 (25)	12 (48,0)	
Рост, см	135,5 [128; 139]	127 [122; 134]	0,003
Масса тела, кг	32,5 [29; 37]	25 [23; 28]	<0,0001
%ЖМТ	25,4 [23,8; 28,5]	15,1 [13,7; 17,4]	<0,0001
Течение аллергического ринита:			
• персистирующее, n (%)	33 (75,0)	12 (48,0)	0,045
• интермиттирующее, n (%)	11 (25,0)	13 (52,0)	

Таблица 2. Зависимость уровней цитокинов от характера течения аллергического ринита у детей с избыточной массой тела/ожирением**Table 2.** Dependence of cytokine level on the currents allergic rhinitis in overweight/obese children

Цитокины	Группа I		p	Группа II		p
	IA	IB		IIA	IIB	
IL-1 β , пг/мл	0,024 [0,008; 0,029] n=9	0,057 [0,046; 0,351] n=24	0,009	0,217 [0,028; 0,951] n=8	0,052 [0,02; 0,457] n=9	0,469
IL-33, пг/мл	10,9 [9,9; 13,2] n=10	9,65 [8,5; 10,4] n=28	0,039	7,8 [6,3; 13,1] n=11	9,55 [2,8; 13,5] n=10	0,961
IL-6, пг/мл	0,321 [0,112; 1,402] n=7	0,368 [0,223; 0,956] n=19	0,862	0,625 [0,059; 0,92] n=8	0,493 [0,171; 1,101] n=8	0,961
TNF- α , пг/мл	0,775 [0,421; 1,629] n=8	0,546 [0,297; 0,843] n=25	0,168	0,76 [0,52; 1,56] n=11	0,899 [0,527; 1,714] n=8	0,577
Общий IgE, МЕ/мл	235,2 [179,6; 359,4] n=12	170,5 [82,6; 504,7] n=31	0,797	387,5 [6,6; 561,5] n=11	278,2 [79,6; 530] n=13	0,598

Таблица 3. Коэффициенты корреляции уровней исследуемых цитокинов с %ЖМТ у детей с аллергическим ринитом**Table 3.** Correlation coefficients of the level of the studied cytokines with %FM in children with allergic rhinitis

Показатель	%ЖМТ							
	IA		IB		IA		IB	
	r	p	r	p	r	p	r	p
IL-6, пг/мл	-0,5139	0,1927	0	1	0,1114	0,812	0,0637	0,7956
TNF- α , пг/мл	-0,2681	0,5208	0,3449	0,0913	0,4104	0,3126	-0,5581	0,1929
Общий IgE, МЕ/мл	0,0035	0,9913	0,1178	0,5354	-0,2015	0,6323	-0,2345	0,4632

Нежелательные явления

Значения сывороточных уровней IL-1 β , IL-33, IL-6, TNF- α в нашем исследовании в некоторых случаях были ниже предела обнаружения, предложенного производителем.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

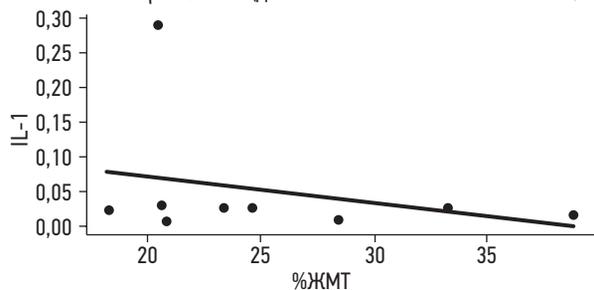
Ожирение у детей является предиктором персистирующего течения АР. Биомаркерами персистирующего течения АР на фоне избыточной массы тела/ожирения у детей в возрасте 7–10 лет являются снижение концентрации IL-33 и повышение IL-1 β в сыворотке крови.

Обсуждение основного результата исследования

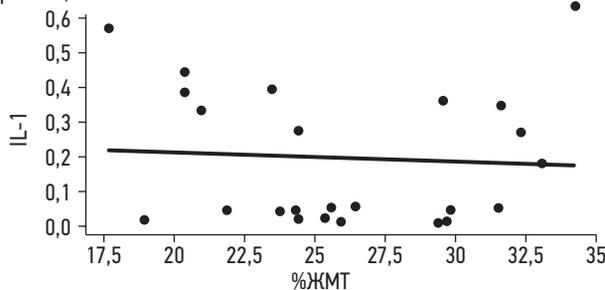
В нашем исследовании избыточная масса тела/ожирение у детей с АР в возрасте 7–10 лет установлена в 63,7% случаев. При этом ожирение у детей младшего

школьного возраста является фактором риска более тяжёлого течения АР. Ожирение характеризуется гипертрофией белой жировой ткани и нарушением метаболической активности адипоцитов, что приводит к хроническому системному воспалению слабой степени [13]. Адипоциты секретируют различные гормоны жировой ткани — адипоциткины, в том числе с про- или противовоспалительной активностью [6]. Известно, что изменение уровня адипокинов может приводить к сдвигу иммунного ответа в сторону Th₂-типа, что увеличивает риск atopических заболеваний [14]. По данным поперечного исследования [15], у детей в возрасте 3–10 лет выявлена положительная ассоциация между избыточной массой тела/ожирением и повышенным риском atopических заболеваний (аллергический ринит, бронхиальная астма) в сравнении с детьми с нормальным весом. В литературе встречаются и другие данные, свидетельствующие о том, что у детей с экзогенно-конституциональным типом ожирения имеет место обратная корреляция с АР независимо от пола [16]. В нескольких исследованиях было показано, что у детей

Зависимость IL-1β от %ЖМТ (дети с АР и избыточной массой тела/ожирением)

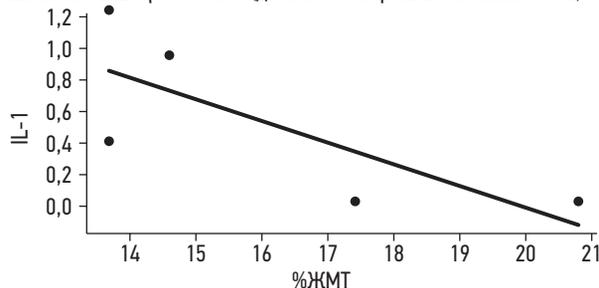


$r_s = -0,2594$ ($p\text{-value} = 0,5007$)
 $IL-1 = 0,1436 - 0,0037 \cdot \%ЖМТ$
 $R^2 = 7,7284\%$

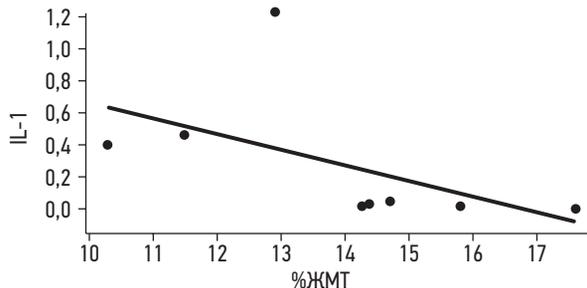


$r_s = -0,0805$ ($p\text{-value} = 0,7085$)
 $IL-1 = 0,2574 - 0,0024 \cdot \%ЖМТ$
 $R^2 = 0,3387\%$

Зависимость IL-1β от %ЖМТ (дети с АР и нормальной массой тела)

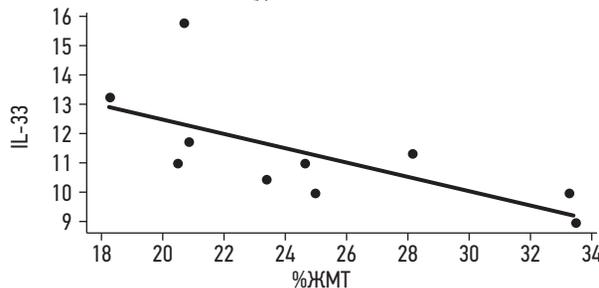


$r_s = -0,8208$ ($p\text{-value} = 0,0886$)
 $IL-1 = 2,6659 - 0,1332 \cdot \%ЖМТ$
 $R^2 = 56,295\%$

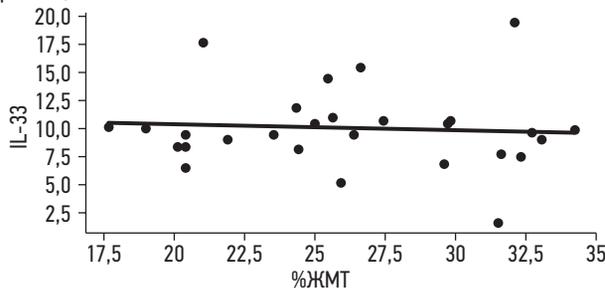


$r_s = -0,7381$ ($p\text{-value} = 0,0366$)
 $IL-1 = 1,6299 - 0,0929 \cdot \%ЖМТ$
 $R^2 = 28,4836\%$

Зависимость IL-33 от %ЖМТ (дети с АР и избыточной массой тела/ожирением)

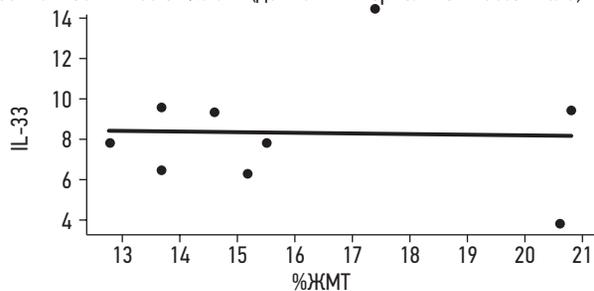


$r_{xy} = -0,6673$ ($p\text{-value} = 0,035$)
 $IL-33 = 17,3379 - 0,2438 \cdot \%ЖМТ$
 $R^2 = 44,53\%$

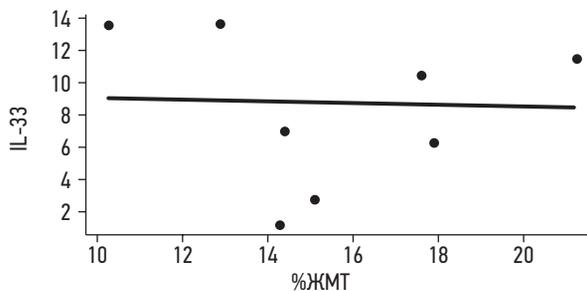


$r_{xy} = -0,0132$ ($p\text{-value} = 0,947$)
 $IL-33 = 11,1229 - 0,0447 \cdot \%ЖМТ$
 $R^2 = 0,37\%$

Зависимость IL-33 от %ЖМТ (дети с АР и нормальной массой тела)



$r_{xy} = -0,0454$ ($p\text{-value} = 0,9077$)
 $IL-33 = 9,0385 - 0,0449 \cdot \%ЖМТ$
 $R^2 = 0,2\%$



$r_{xy} = -0,0306$ ($p\text{-value} = 0,9376$)
 $IL-33 = 9,4519 - 0,0443 \cdot \%ЖМТ$
 $R^2 = 0,09\%$

— Оценка линейной регрессии • Экспериментальные данные

Рис. 2. Корреляционный анализ уровней исследуемых цитокинов и %ЖМТ у детей с аллергическим ринитом.

Примечание. r_{xy} — коэффициент корреляции Пирсона; r_s — коэффициент корреляции Спирмена; R^2 — коэффициент детерминации.

Fig. 2. Correlation analysis of the level of the studied cytokines with %FM in children with allergic rhinitis.

Note: r_{xy} — Pearson's correlation coefficient; r_s — Spearman's correlation coefficient; R^2 — determination coefficient.

с ожирением отмечаются более тяжёлые клинические симптомы АР [8, 17], что согласуется с полученными нами данными. Неоднозначные результаты исследований у детей могут быть вызваны многими факторами, такими как наследственная предрасположенность к ожирению, возраст, коморбидные заболевания, социальный статус семьи.

Одной из актуальных проблем является поиск биомаркеров, которые можно использовать для прогнозирования тяжести и оценки ответа на терапию пациентов детского возраста с АР на фоне ожирения. Нами был исследован спектр цитокинов в сыворотке крови детей с АР и различной массой тела, а именно IL-1 β , IL-6, IL-33 и TNF- α . Продемонстрировано, что высокое содержание IL-1 β в сыворотке крови детей с АР и ожирением может способствовать аллергическому воспалению и утяжелению симптомов заболевания (медиана IL-1 β у детей подгруппы IB в 2,38 раза больше, чем медиана IL-1 β у детей подгруппы IA). При этом нами выявлена обратная корреляционная связь между IL-1 β и %ЖМТ только у детей с АР и нормальной массой тела (подгруппа IB). Следовательно, увеличение %ЖМТ у детей с АР и нормальным весом не сопровождается гиперпродукцией IL-1 β . Семейство IL-1 состоит из про- и противовоспалительных белков (IL-1 α , IL-1 β , IL-1RA, IL-18, IL-36Ra, IL-36 α , IL-37, IL-36 β , IL-36 γ , IL-38 и IL-33). Известно, что провоспалительный IL-1 β является важным маркером активации иммунной системы [18]. По данным литературы, избыточное высвобождение биологически активного IL-1 β является фактором риска среднетяжёлого и тяжёлого персистирующего АР у детей и, следовательно, может использоваться в качестве биомаркера обострения или активации АР и других аллергических заболеваний [19]. В исследовании с участием детей с АР в возрасте 6–10 лет продемонстрировано, что при снижении веса у детей с высоким индексом массы тела отмечалось снижение IL-1 β и улучшение симптомов АР [7].

Нами впервые установлено, что уровень IL-33 в сыворотке крови детей с избыточной массой тела/ожирением был ниже при персистирующем течении АР по сравнению с интермиттирующим течением заболевания. Возможно, это обусловлено более высоким значением %ЖМТ у детей в группе с персистирующим АР. Мы также обнаружили, что концентрация IL-33 в сыворотке детей с АР (подгруппа IA) обратно коррелирует с %ЖМТ. В экспериментальных моделях было показано, что введение мышам IL-33 приводило к уменьшению жировой ткани и размеров адипоцитов [20]. В исследовании по изучению ожирения у детей была выявлена обратная корреляция между сывороточным IL-33 и индексом массы тела [21]. Следует отметить, что на клетках слизистой оболочки носа у больных АР экспрессирован ST2-рецептор. Предполагается, что IL-33/ST2 играет решающую роль в назальном аллергическом воспалении. Данная гипотеза не только подчёркивает ключевую регуляторную роль цитокинов эпителиального происхождения (IL-33, IL-25, TSLP) при АР, но и связывает иммунопатогенез АР и бронхиальной астмы [22]. Роль

IL-33 в развитии АР была продемонстрирована в экспериментальных исследованиях, проведённых на мышинной модели. Показано, что IL-33 экспрессируется в эпителиальных клетках слизистой оболочки носа и высвобождается после контакта с аллергеном. Продукция IL-33 после воздействия аллергена была связана с увеличением данного белка в промывной жидкости носа. Данные результаты позволяют предположить, что измерение уровня IL-33 в промывной жидкости носа после провокации аллергеном может быть использовано в качестве маркера АР [23]. В исследовании В. Rogala и J. Glück [24] обнаружено повышение уровня IL-33 в сыворотке крови у пациентов с интермиттирующим АР с сенсibilизацией к пыльце деревьев и/или трав, что согласуется с нашими данными. В исследовании Н. Fan и соавт. [25] отмечалось повышение уровня IL-33 в сыворотке детей с АР, получающих иммунотерапию. В одномоментном исследовании пациентов с сезонным АР обнаружены повышенный уровень IL-33 в сыворотке крови в сравнении со здоровым контролем, а также положительная корреляция между повышенным уровнем IL-33 и тяжестью АР [26]. Таким образом, IL-33 играет существенную роль в развитии аллергического воспаления слизистой оболочки носа, тесно связанного с симптомами заболевания.

Следует отметить, что изменений уровня исследуемых цитокинов в группе детей с АР и нормальным весом нами не выявлено. В то же время уровни IL-6 и TNF- α в сыворотке у детей с избыточной массой тела/ожирением не отличались в зависимости от течения АР, что согласуется с данными литературы [7].

В литературе имеются немногочисленные работы по изучению роли IL-1 β и IL-33 в патогенезе АР. Полученные нами результаты свидетельствуют о значительном вкладе избыточной массы тела/ожирения в дисбаланс цитокинов и характер течения АР у детей, что в перспективе открывает возможности персонализированного подхода к терапии заболевания.

Ограничения исследования

Наше исследование имеет некоторые ограничения: во-первых, небольшой размер выборки вследствие ограниченного финансирования; во-вторых, данные результаты могут экстраполироваться только на детей младшего школьного возраста (7–10 лет); кроме того, отсутствует оценка гендерных различий в исследуемой когорте детей. Следовательно, необходимы дальнейшие исследования с большим размером выборки для выяснения роли цитокинов в патогенезе аллергического ринита у детей с избыточной массой тела/ожирением.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что избыточная масса тела/ожирение способствует развитию персистирующего течения АР у детей младшего школьного возраста. Впервые установлено,

что предикторами персистирующего течения АР на фоне коморбидного ожирения у детей являются снижение уровня концентрации IL-33 и повышение IL-1 β в сыворотке крови. Данные цитокины могут рассматриваться в качестве биомаркеров персистирующего течения АР у детей с избыточной массой тела/ожирением. Выявленная обратная корреляция между степенью ожирения и концентрацией IL-33 у детей с интермиттирующим течением АР открывает окно возможностей персонализированной тактики ведения детей с АР и ожирением.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование выполнено на средства внебюджетного финансирования ФГБОУ ВО СГМУ МЗ РФ.

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

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: А.Е. Королева — сбор и обработка материала, осмотр и обследование пациентов, статистическая обработка материала, написание текста; В.В. Бекезин — концепция

и дизайн исследования; И.Н. Сергеева — осмотр и обследование пациентов; Е.А. Волкова — проведение биоимпедансного исследования пациентов; Р.Я. Мешкова — редактирование.

Благодарности. Выражаем огромную признательность за помощь и активное участие в статистической обработке данных Э.Л. Нивеницыну.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. The study was carried out with extrabudgetary 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. А.Е. Koroleva — collection and processing of material, examination and examination of patients, statistical processing of the material, writing the text; В.В. Bekezin — concept and design of the study; И.Н. Sergeeva — examination and examination of patients; Е.А. Volkova — conducting a bioimpedance study of patients; R.Ya. Meshkova — editing.

Acknowledgments. We express our deep gratitude for the help and active participation in the statistical processing of data to E.L. Nivenitsyn.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Asher I., Montefort S., Björkstén B., et al. 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
2. Liu Y., Sha J., Meng C., Zhu D. Mechanism of lower airway hyperresponsiveness induced by allergic rhinitis // *J Immunol Res*. 2022. Vol. 2022. P. 4351345. doi: 10.1155/2022/4351345
3. Weinmayr G., Forastiere F., Büchele G., et al. Overweight/Obesity and respiratory and allergic disease in children: international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC) phase two // *PLoS One*. 2014. Vol. 9, N 12. P. e113996. doi: 10.1371/journal.pone.0113996
4. Abarca-Gómez L., Abdeen Z.A., Hamid Z.A., et al. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: A pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults // *The Lancet*. 2017. Vol. 390, N 10113. P. 2627–2642. doi: 10.1016/S0140-6737(17)32129-3
5. Peters U., Dixon A.E., Forno E. Obesity and asthma // *J Allergy Clin Immunol*. 2018. Vol. 141, N 4. P. 1169–1179. doi: 10.1016/j.jaci.2018.02.004
6. Umamo G.R., Pistone C., Tondina E., et al. Pediatric obesity and the immune system // *Front Pediatr*. 2019. Vol. 7. P. 487. doi: 10.3389/fped.2019.00487
7. Han M.W., Kim S.H., Oh I., et al. Obesity can contribute to severe persistent allergic rhinitis in children through leptin and interleukin-1 β // *Int Arch Allergy Immunol*. 2021. Vol. 182, N 6. P. 546–552. doi: 10.1159/000512920
8. Zeng Q., Luo X., Han M., et al. Leptin/Osteopontin axis regulated type 2 helper cell response in allergic rhinitis with obesity // *EBio Medicine*. 2018. Vol. 32. P. 43–49. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.05.037
9. Zeyda M., Wernly B., Demyanets S., et al. Severe obesity increases adipose tissue expression of interleukin-33 and its receptor ST2, both predominantly detectable in endothelial cells of human adipose tissue // *Int J Obes (Lond)*. 2013. Vol. 37, N 5. P. 658–665. doi: 10.1038/ijo.2012.118
10. Wang E.W., Jia X.S., Ruan C.W., Ge Z.R. miR-487b mitigates chronic heart failure through inhibition of the IL-33/ST2 signaling pathway // *Oncotarget*. 2017. Vol. 8, N 31. P. 51688–51702. doi: 10.18632/oncotarget.18393
11. Zhou J., Luo F., Han Y., et al. Obesity/overweight and risk of allergic rhinitis: A meta-analysis of observational studies // *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2020. Vol. 75, N 5. P. 1272–1275. doi: 10.1111/all14143
12. Sybilski A.J., Raciborski F., Lipiec A., et al. Obesity -- A risk factor for asthma, but not for atopic dermatitis, allergic rhinitis and sensitization // *Public Health Nutr*. 2015. Vol. 18, N 3. P. 530–536. doi: 10.1017/S1368980014000676
13. Kelishadi R., Roufarshabaf M., Soheili S., et al. Association of childhood obesity and the immune system: A systematic review of reviews // *Childhood Obesity*. 2017. Vol. 13, N 4. P. 332–346. doi: 10.1089/chi.2016.0176
14. Fang X., Henao-Mejia J., Henrickson S.E. Obesity and immune status in children // *Current Opinion Pediatrics*. 2020. Vol. 32, N 6. P. 805–815. doi: 10.1097/MOP0000000000000953
15. Vehapoglu A., Cakin Z.E., Kahraman F.U., et al. Is overweight/obesity a risk factor for atopic allergic disease in prepubertal

children? A case-control study // *J Pediatric Endocrinol Metabolism*. 2021. Vol. 34, N 6. P. 727–732. doi: 10.1515/jpem-2021-0051

16. Han Y.Y., Forno E., Gogna M., Celedón J.C. Obesity and rhinitis in a nationwide study of children and adults in the United States // *J Allergy Clin Immunol*. 2016. Vol. 137, N 5. P. 1460–1465. doi: 10.1016/j.jaci.2015.12.1307

17. Liu W., Zeng Q., Zhou L., et al. Association of leptin with disease severity and inflammation indicators in Chinese obese children with allergic rhinitis // *Pediatric Allergy Immunol*. 2018. Vol. 29, N 2. P. 186–193. doi: 10.1111/pai.12856

18. Yazdi A.S., Ghoreschi K. The interleukin-1 family // *Adv Exp Med Biology*. 2016. Vol. 941. P. 21–29. doi: 10.1007/978-94-024-0921-5_2

19. Han M.W., Kim S.H., Oh I., et al. Serum IL-1 β can be a biomarker in children with severe persistent allergic rhinitis // *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2019. Vol. 15, N 1. P. 58. doi: 10.1186/s13223-019-0368-8

20. De Oliveira M.F., Talvani A., Rocha-Vieira E. IL-33 in obesity: where do we go from here? // *Inflamm Res*. 2019. Vol. 68, N 3. P. 185–194. doi: 10.1007/s00011-019-01214-2

21. Hasan A., Al-Ghimlas F., Warsame S., et al. IL-33 is negatively associated with the BMI and confers a protective lipid/metabolic

profile in non-diabetic but not diabetic subjects // *BMC Immunol*. 2014. Vol. 15, N 1. P. 19. doi: 10.1186/1471-2172-15-19

22. Hong H., Liao S., Chen F., et al. Role of IL-25, IL-33, and TSLP in triggering united airway diseases toward type 2 inflammation // *Allergy*. 2020. Vol. 75, N 11. P. 2794–2804. doi: 10.1111/all.14526

23. Haenuki Y., Matsushita K., Futatsugi-Yumikura S., et al. A critical role of IL-33 in experimental allergic rhinitis // *J Allergy Clin Immunol*. 2012. Vol. 130, N 1. P. 184–194.e11. doi: 10.1016/j.jaci.2012.02.013

24. Rogala B., Glück J. The role of interleukin-33 in rhinitis // *Curr Allergy Asthma Rep*. 2013. Vol. 13, N 2. P. 196–202. doi: 10.1007/s11882-013-0338-z

25. Fan H., Qin T.J., Ye L.S., et al. Expression of IL-25 and IL-33 and the count of EOS in peripheral blood of children with allergic rhinitis receiving immunotherapy // *Lin Chung Er Bi*. 2018. Vol. 32, N 6. P. 443–446. doi: 10.13201/j.issn.1001-1781.2018.06.011

26. Sakashita M., Yoshimoto T., Hirota T., et al. Association of serum interleukin-33 level and the interleukin-33 genetic variant with Japanese cedar pollinosis // *Clin Exp Allergy*. 2008. Vol. 38, N 12. P. 1875–1881. doi: 10.1111/j.1365-2222.2008.03114.x

REFERENCES

1. Asher I, Montefort S, Björkstén B, et al. 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
2. Liu Y, Sha J, Meng C, Zhu D. Mechanism of lower airway hyperresponsiveness induced by allergic rhinitis. *J Immunol Res*. 2022;2022:4351345. doi: 10.1155/2022/4351345
3. Weinmayr G, Forastiere F, Büchele G, et al. Overweight/Obesity and respiratory and allergic disease in children: International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC) phase two. *PLoS One*. 2014;9(12):e113996. doi: 10.1371/journal.pone.0113996
4. Abarca-Gómez L, Abdeen ZA, Hamid ZA, et al. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: A pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017;390(10113):2627–2642. doi: 10.1016/S0140-6737(17)32129-3
5. Peters U, Dixon AE, Forno E. Obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(4):1169–1179. doi: 10.1016/j.jaci.2018.02.004
6. Umamo GR, Pistone C, Tondina E, et al. Pediatric obesity and the immune system. *Front. Pediatr*. 2019;7:487. doi: 10.3389/fped.2019.00487
7. Han MW, Kim SH, Oh I, et al. Obesity can contribute to severe persistent allergic rhinitis in children through leptin and interleukin-1 β . *Int Arch Allergy Immunol*. 2021;182(6):546–552. doi: 10.1159/000512920
8. Zeng Q, Luo X, Han M, et al. Leptin/Osteopontin axis regulated type 2t helper cell response in allergic rhinitis with obesity. *EBio Medicine*. 2018;(32):43–49. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.05.037
9. Zeyda M, Wernly B, Demyanets S, et al. Severe obesity increases adipose tissue expression of interleukin-33 and its receptor ST2, both predominantly detectable in endothelial cells of human adipose tissue. *Int J Obes (Lond)*. 2013;37(5):658–665. doi: 10.1038/ijo.2012.118
10. Wang EW, Jia XS, Ruan CW, Ge ZR. miR-487b mitigates chronic heart failure through inhibition of the IL-33/ST2 signaling pathway. *Oncotarget*. 2017;8(31):51688–51702. doi: 10.18632/oncotarget.18393
11. Zhou J, Luo F, Han Y, et al. Obesity/overweight and risk of allergic rhinitis: A meta-analysis of observational studies. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2020;75(5):1272–1275. doi: 10.1111/all14143
12. Sybilski AJ, Raciborski F, Lipiec A, et al. Obesity -- A risk factor for asthma, but not for atopic dermatitis, allergic rhinitis and sensitization. *Public Health Nutr*. 2015;18(3):530–536. doi: 10.1017/S1368980014000676
13. Kelishadi R, Roufarshbaf M, Soheili S, et al. Association of childhood obesity and the immune system: A systematic review of reviews. *Childhood Obesity*. 2017;13(4):332–346. doi: 10.1089/chi.2016.0176
14. Fang X, Henao-Mejia J, Henrickson SE. Obesity and immune status in children. *Current Opinion Pediatrics*. 2020;32(6):805–815. doi: 10.1097/MOP0000000000000953
15. Vehapoglu A, Cakin ZE, Kahraman FU, et al. Is overweight/obesity a risk factor for atopic allergic disease in prepubertal children? A case-control study. *J Pediatric Endocrinol Metabolism*. 2021;34(6):727–732. doi: 10.1515/jpem-2021-0051
16. Han YY, Forno E, Gogna M, Celedón J.C. Obesity and rhinitis in a nationwide study of children and adults in the United States. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(5):1460–1465. doi: 10.1016/j.jaci.2015.12.1307
17. Liu W, Zeng Q, Zhou L, et al. Association of leptin with disease severity and inflammation indicators in Chinese obese children with allergic rhinitis. *Pediatric Allergy Immunol*. 2018;29(2):186–193. doi: 10.1111/pai.12856
18. Yazdi AS, Ghoreschi K. The interleukin-1 family. *Adv Exp Med Biology*. 2016;(941):21–29. doi: 10.1007/978-94-024-0921-5_2
19. Han MW, Kim SH, Oh I, et al. Serum IL-1 β can be a biomarker in children with severe persistent allergic rhinitis. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 201;15(1):58. doi: 10.1186/s13223-019-0368-8

20. De Oliveira, Talvani A, Rocha-Vieira E. IL-33 in obesity: where do we go from here? *Inflamm Res*. 2019;68(3):185–194. doi: 10.1007/s00011-019-01214-2
21. Hasan A, Al-Ghimlas F, Warsame S, et al. IL-33 is negatively associated with the BMI and confers a protective lipid/metabolic profile in non-diabetic but not diabetic subjects. *BMC Immunol*. 2014;15(1):19. doi: 10.1186/1471-2172-15-19
22. Hong H, Liao S, Chen F, et al. Role of IL-25, IL-33, and TSLP in triggering united airway diseases toward type 2 inflammation. *Allergy*. 2020;75(11):2794–2804. doi: 10.1111/all.14526
23. Haenuki Y, Matsushita K, Futatsugi-Yumikura S, et al. A critical role of IL-33 in experimental allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(1):184–194. doi: 10.1016/j.jaci.2012.02.013
24. Rogala B, Glück J. The role of interleukin-33 in rhinitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2013;13(2):196–202. doi: 10.1007/s11882-013-0338-z
25. Fan H, Qin TJ, Ye LS, et al. Expression of IL-25 and IL-33 and the count of EOS in peripheral blood of children with allergic rhinitis receiving immunotherapy. *Lin Chung Er Bi*. 2018;32(6):443–446. doi: 10.13201/j.issn.1001-1781.2018.06.011
26. Sakashita M, Yoshimoto T, Hirota T, et al. Association of serum interleukin-33 level and the interleukin-33 genetic variant with Japanese cedar pollinosis. *Clin Exp Allergy*. 2008;38(12):1875–1881. doi: 10.1111/j.1365-2222.2008.03114.x

ОБ АВТОРАХ

*** Королева Анна Евгеньевна;**

адрес: Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, д. 28;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2655-1284>;
eLibrary SPIN: 6007-1896; e-mail: anna.ochkurenko@gmail.com

Бекезин Владимир Владимирович, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9141-5348>;
eLibrary SPIN: 2518-3769; e-mail: smolenskbvv@yandex.ru

Сергеева Ирина Николаевна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8863-1103>;
e-mail: serg.irina72@mail.ru

Волкова Елена Александровна;
e-mail: VL-71@yandex.ru

Мешкова Раиса Яковлевна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7806-9484>;
eLibrary SPIN: 8937-1230; e-mail: meshkova.raisa@yandex.ru

AUTHORS' INFO

*** Anna E. Koroleva**, MD;
address: 28, Krupskay street, Smolensk, 214019, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2655-1284>;
eLibrary SPIN: 6007-1896; e-mail: anna.ochkurenko@gmail.com

Vladimir V. Bekezin, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9141-5348>;
eLibrary SPIN: 2518-3769; e-mail: smolenskbvv@yandex.ru

Irina N. Sergeeva;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8863-1103>;
e-mail: serg.irina72@mail.ru

Elena A. Volkova;
e-mail: VL-71@yandex.ru

Raisa Ya. Meshkova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7806-9484>;
eLibrary SPIN: 8937-1230; e-mail: meshkova.raisa@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1543>

Разработка и внедрение в амбулаторную практику электронной компьютерной программы «Диагностика бронхиальной астмы у детей»

Р.М. Файзуллина¹, Н.В. Самигуллина^{1, 2}¹ Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Российская Федерация² Клиническая больница скорой медицинской помощи г. Уфы, Уфа, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. В настоящее время остаются недостаточно эффективными критерии дифференциальной диагностики бронхиальной астмы и ряда заболеваний органов дыхания у детей, сопровождаемых синдромом бронхиальной обструкции. В то же время важно своевременное назначение противовоспалительной терапии.

Цель — разработка и внедрение в практику амбулаторных медицинских организаций компьютерной программы для своевременной диагностики бронхиальной астмы у детей и назначения базисной терапии.

Материалы и методы. Проведён сравнительный комплексный анализ факторов риска формирования заболевания у 155 детей с бронхиальной астмой и 155 клинически здоровых детей, перенёсших в раннем возрасте эпизоды бронхиальной обструкции; разработана программа для электронной вычислительной машины, позволяющая своевременно диагностировать астму. Программа была апробирована при наблюдении за 68 детьми с эпизодами бронхиальной обструкции.

Результаты. Установлено 62 наиболее значимых признака (предикторы заболевания), положенных в основу разработанной программы для электронной вычислительной машины «Диагностика бронхиальной астмы у детей». Апробация программы в клинических условиях показала высокую согласованность результата с заключением аллерголога-иммунолога. Согласно статистическому анализу, чувствительность метода составила 88,2%, специфичность — 94,1% ($p < 0,05$). Программа была внедрена в практику медицинских организаций амбулаторного этапа.

Заключение. Полученные данные обуславливают возможность применения предложенной программы для электронной вычислительной машины как инструмента своевременной диагностики бронхиальной астмы у детей.

Ключевые слова: бронхиальная астма; дети; диагностика.

Как цитировать

Файзуллина Р.М., Самигуллина Н.В. Разработка и внедрение в амбулаторную практику электронной компьютерной программы «Диагностика бронхиальной астмы у детей» // *Российский аллергологический журнал*. 2022. Т. 19, № 4. С. 483–493. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1543>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1543>

Development and implementation in outpatient practice of an electronic computer program “Diagnostics of bronchial asthma in children”

Rezeda M. Fayzullina¹, Natalia V. Samigullina^{1, 2}

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

² Clinical Hospital of Emergency Medical Care of the city of Ufa, Ufa, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: Currently, the criteria for the differential diagnosis of bronchial asthma and several respiratory diseases in children, accompanied by bronchial obstruction syndrome, remain insufficiently effective. Moreover, timely administration of anti-inflammatory therapy is important.

AIM: To develop and introduce a computer program for the timely diagnosis of asthma in children and appointment of basic therapy into outpatient practice.

MATERIALS AND METHODS: A comparative comprehensive analysis of risk factors for disease development in 155 children with bronchial asthma and 155 clinically healthy children who suffered episodes of bronchial obstruction at an early age was conducted, and a computer program that allows timely diagnosis of asthma was developed. The program was tested during the observation of 68 children with episodes of bronchial obstruction.

RESULTS: Sixty-two most significant signs (disease predictors) were established, which formed the basis of the computer program “Diagnostics of bronchial asthma in children.” The application of the program in clinical conditions showed a high consistency of the result with the conclusion of an allergist-immunologist. The sensitivity and specificity of the method were 88.2% and 94.1%, respectively ($p < 0.05$). The program was introduced into outpatient practice.

CONCLUSION: The data obtained determine the possibility of using the proposed computer program as a tool for the timely diagnosis of bronchial asthma in children.

Keywords: bronchial asthma; children; diagnostics.

To cite this article

Fayzullina RM, Samigullina NV. Development and implementation in outpatient practice of an electronic computer program “Diagnostics of bronchial asthma in children”. *Russian Journal of Allergy*. 2022;19(4):483–493. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1543>

ОБОСНОВАНИЕ

Бронхиальная астма (БА) — самое распространённое хроническое заболевание органов дыхания в детском возрасте [1–3]. В основе патогенеза БА лежит хроническое персистирующее воспаление респираторного тракта, при длительном течении которого возможно формирование ремоделирования стенки дыхательных путей [4, 5]. Установлено, что дебют заболевания в 60–80% случаев возникает в возрасте детей до 6 лет [1, 6, 7]. Проблема своевременной диагностики БА — одна из наиболее актуальных в современной педиатрии. Остаются недостаточно эффективными критерии дифференциальной диагностики БА и ряда заболеваний органов дыхания, сопровождающихся синдромом бронхиальной обструкции [8]. Диагностика БА нередко вызывает затруднения у практических врачей и приводит к ошибкам [9, 10]. Чрезвычайно высокая вариабельность клинических признаков и лабораторных показателей затрудняет их использование в дифференциально-диагностических целях. Практически ни один из этих показателей в отдельности не может служить достаточно достоверным дифференциально-диагностическим критерием обструктивного бронхита и БА [1, 11–13].

Диагностика БА у детей раннего возраста является чрезвычайно сложной задачей, поскольку кашель и эпизоды свистящих хрипов являются клиническим признаком большого количества заболеваний органов дыхания. Синдром бронхиальной обструкции является распространённой патологией у детей всех возрастных групп: обструктивные состояния на фоне вирусной инфекции регистрируют в 10–30% случаев, и только у 1/3 пациентов они являются манифестацией БА [1, 14, 15]. Повторные эпизоды бронхиальной обструкции могут встречаться при многих врождённых и приобретённых заболеваниях и отягчаются развитием БА более чем в 80% случаев [1, 16]. Известно, что в подавляющем большинстве случаев БА начинается с эпизодов обструктивного бронхита, однако не всегда последний трансформируется в БА [1, 17, 18]. По мнению разных авторов, у детей с лёгким течением БА диагноз выявляется редко, а у значительной части пациентов со среднетяжёлым и тяжёлым течением БА диагностируется только через несколько лет от начала болезни [1, 9, 10].

В настоящее время предложены различные методики ранней диагностики БА. Разработан метод расчёта риска БА на основе использования предиктивного индекса по развитию астмы (Asthma Predictive Index, API) [1, 14, 19, 20]. У детей грудного возраста, имевших ≥ 3 эпизодов свистящих хрипов, связанных с действием триггеров, при наличии атопического дерматита и/или аллергического ринита, эозинофилии в крови следует подозревать БА, проводить обследование и дифференциальную диагностику [1, 18, 21]. По данным отечественных учёных, начало клинических проявлений в возрасте старше 1 года, развитие экспираторной одышки с первого дня острой респираторной

вирусной инфекции, отчётливый эффект от бронхолитической терапии свидетельствуют в пользу БА [22]. Однако практически ни один из этих показателей в отдельности (включая уровень IgE) не может служить достаточно достоверным дифференциально-диагностическим критерием обструктивного бронхита и БА [1, 9, 14, 23]. В то же время очень важной задачей является своевременное назначение ребёнку базисной противовоспалительной терапии, что позволяет уменьшить риск ремоделирования респираторного тракта [1, 2, 7, 24].

Цель исследования — разработка и внедрение в практику амбулаторных медицинских организаций компьютерной программы для своевременной диагностики БА у детей и назначения базисной терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Для установления факторов риска формирования БА проведено ретроспективное исследование «случай–контроль»: анализ историй развития ребёнка (форма 112/у). Для уточнения анамнеза проводился устный опрос родителей всех включённых в исследование детей. Всю информацию заносили в электронную базу данных.

Критерии соответствия

Критерии включения: верифицированный диагноз БА; отсутствие признаков обострения БА (период ремиссии); подписанное информированное согласие на участие в исследовании; отсутствие хронических заболеваний в стадии обострения, наследственных заболеваний, гельминтозов.

Критерии невключения: отсутствие БА; подозрение на хронические, наследственные заболевания, гельминтозы; несогласие законных представителей.

Описание медицинского вмешательства

Был тщательно собран анамнез в отношении периода беременности и родов: особенности течения беременности и родов, наличие осложнений у матери ребёнка, сведения о перенесённых во время беременности заболеваниях.

В ходе беседы с родителями уточняли вопросы о первых клинических симптомах БА у ребёнка, а также на первом году и в последующей жизни, времени и обстоятельствах их появления, возможных причинах, проводимом лечении и его эффективности. Подробно изучали вопросы наследственности с выяснением, имеется ли отягощённость по аллергическим заболеваниям в семье ребёнка. Собраны сведения об экологическом микроокружении ребёнка.

Собраны подробные сведения о заболеваниях, перенесённых ребёнком в раннем возрасте, виде вскармливания и времени введения прикормов в его рацион, о профилактических прививках, реакциях на пищевые продукты и лекарства.

Уточняли информацию по частоте перенесённых ребёнком вирусных инфекций и их клиническим особенностям, наличию гипертермии, характеру и длительности кашля, проводимому лечению и его эффективности. Тщательно выясняли и подвергали анализу особенности клинической картины при каждом эпизоде респираторных симптомов у детей. Изучали связь возникновения кашля, одышки, свистящего дыхания с возможными причинными факторами (вирусные инфекции, неспецифические раздражающие факторы, аллергены).

При сравнительном анализе данных основной и контрольной групп детей исследована диагностическая значимость отдельных клинических, анамнестических и параклинических признаков и их сочетания из числа простых и наиболее доступных на амбулаторно-поликлиническом этапе, зарегистрированных в дебюте заболевания. При исследовании диагностической значимости отдельных признаков использовали последовательную диагностическую процедуру Вальда [25, 26].

По результатам опроса была составлена таблица диагностических коэффициентов (ДК) для расчёта диагностического индекса и диагностики БА у детей с применением последовательной диагностической процедуры, которая основана на сравнении отношений значений вероятностей комплекса наиболее существенных признаков со значением соответствующих им заранее определённых порогов [26]. Установлены наиболее значимые предикторы из числа простых и доступных на амбулаторно-поликлиническом этапе.

Этическая экспертиза

Все участники исследования (их представители) подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом (Протокол № 6 от 26.06.2017).

Статистический анализ

Статистическую обработку материала осуществляли с использованием современных принципов математического анализа медико-биологических исследований. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием статистических программ Statistica 6.0 (StatSoft).

До проведения статистического анализа определяли характер распределения каждого признака с помощью вычисления критерия Шапиро–Уилка (исходно средние значения не были известны). Поскольку абсолютное большинство количественных данных имели распределение, отличное от нормального, то при статистическом анализе использовали методы непараметрической статистики. В качестве меры центральной тенденции указывали медиану (значение, соответствующее середине ряда упорядоченных от минимальной до максимальной величин), в качестве меры рассеяния — интерквартильный размах (значения 25-го и 75-го квартилей). Различия относительных показателей изучали по точному критерию Фишера

(двусторонний). Для каждого показателя вычисляли уровень его значимости. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05.

Для оценки роли факторов риска в формировании БА составляли таблицу сопряжённости и вычисляли показатель отношения шансов (ОШ). Для оценки достоверности полученных данных вычисляли доверительный интервал (ДИ) по методу Woolf [27].

На основе математического анализа были определены предикторы формирования БА у детей и рассчитаны ДК для каждого из них. Для автоматизированного подсчёта суммы ДК нами была разработана программа для ЭВМ «Диагностика бронхиальной астмы у детей».

Анализ диагностической значимости разработанного метода диагностики БА проводили с применением метода бинарной логистической регрессии и построения ROC-кривых с помощью программы IBM SPSS Statistics [28].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Под нашим наблюдением находилось 378 детей: 155 пациентов с установленным диагнозом БА (основная группа); 155 клинически здоровых детей, перенёсших в раннем возрасте эпизоды обструктивного бронхита (контрольная группа); 68 детей с бронхиальной обструкцией, у которых проводилось тестирование программы для электронной вычислительной машины (ЭВМ) для диагностики БА (рабочая группа). Средний возраст детей основной группы составил 9 (7; 11) лет, контрольной группы — 9 (8; 11) лет. По полу в исследуемых группах распределение оказалось следующим: в основной группе было 86 (55,5%) мальчиков и 69 (44,5%) девочек, в контрольной группе — 82 (52,9%) и 73 (47,1%) соответственно. Таким образом, группы пациентов были сопоставимы по полу и возрасту. В рабочую группу были включены дети 3 (2; 4) лет, из которых 38 (55,9%) мальчиков и 30 (44,1%) девочек.

Через 3 года после введения в практику амбулаторных медицинских организаций разработанной нами программы был проведён анализ 88 амбулаторных карт детей с бронхиальной астмой для оценки эффективности внедрения.

Основные результаты исследования

Нами проведён комплексный анализ более 400 факторов риска БА, воздействующих на организм ребёнка в процессе онтогенеза.

Проведённый математический анализ позволил установить наиболее значимые из них. Установлено, что отягощённая наследственность по аллергическим заболеваниям и БА по линии матери (ОШ=4,43 и ОШ=5,09 соответственно) и по линии отца (ОШ=1,70 и ОШ=2,20 соответственно) является значимым предиктором БА.

Анализ факторов риска перинатального периода позволил установить значимость таких признаков, как курение матери во время беременности (ОШ=3,24); воздействие вредных профессиональных факторов во время беременности (ОШ=2,32); экстрагенитальная патология у матери (ОШ=2,21); нефропатия у матери во время беременности (ОШ=3,14); острые инфекции (в том числе острая респираторная вирусная инфекция) во время беременности (ОШ=2,04); кесарево сечение (ОШ=2,28); преждевременные роды (ОШ=2,28); преждевременное излитие околоплодных вод (ОШ=2,24); обвитие пуповины (ОШ=2,62); острая асфиксия в родах и искусственная вентиляция лёгких (ОШ=3,33).

Установлена значимость таких факторов риска, как искусственное вскармливание (ОШ=2,34) и необоснованно раннее введение прикормов (ОШ=2,28). Предикторами формирования также были клинические проявления атопического дерматита как до 1 года (ОШ=11,56), так и после 1 года жизни (ОШ=5,96); пищевая (ОШ=7,01) и лекарственная аллергия (ОШ=2,78); острая крапивница и отёк Квинке (ОШ=3,86); риноконъюнктивальный синдром (ОШ=14,69) и заложенность носа (ОШ=20,90) вне острой респираторной вирусной инфекции.

Факторами риска БА также служило неблагоприятное экологическое микроокружение: наличие мягкой мебели (ОШ=2,25), ковров (ОШ=2,16) и мягких игрушек (ОШ=3,21) в спальне ребёнка; хранение книг и журналов на открытых полках (ОШ=4,28); цветущие растения в квартире (ОШ=3,07); тараканы (ОШ=1,99); сырость (ОШ=2,87) и плесень в квартире (ОШ=2,81); газовая плита (ОШ=2,31) и отсутствие вытяжного шкафа на кухне (ОШ=2,28); проживание в экологически неблагоприятной местности.

Установлено, что вирусные инфекции с частотой 5 (ОШ=2,19) и ≥ 6 (ОШ=2,81) раз в течение года также являются значимым фактором риска БА.

Предиктором формирования болезни является дебют клинических симптомов в возрасте до 1 года (ОШ=1,65) или после 3 лет (ОШ=6,68) с частотой эпизодов 2 раза (ОШ=2,29), 3 раза (ОШ=11,69) или более 3 раз в течение года (ОШ=11,44). Триггерами клинических симптомов БА чаще всего являются вирусные инфекции, однако низкий показатель ОШ (0,32) свидетельствует о невысокой диагностической ценности данного признака. В то же время отчётливая связь респираторных симптомов с воздействием таких неспецифических раздражающих факторов, как физическая нагрузка, психоэмоциональное напряжение, ветер, резкая смена температуры окружающего воздуха, смена погоды, резкие запахи, пыль, дым, обладает большей специфичностью в отношении БА (ОШ=74,33).

Развитие приступа при контакте со значимым аллергеном является абсолютно специфичным признаком БА (ОШ=843,65). Отчётливый эффект от применения β_2 -агонистов короткого действия (ОШ=2,00) и улучшение клинического состояния в первые сутки лечения (ОШ=2,14) были специфичны для БА.

Таким образом, в результате было отобрано 62 наиболее значимых и специфичных фактора риска БА, к каждому из которых был рассчитан ДК.

Апробация программы для ЭВМ по оценке прогноза бронхиальной астмы у детей с эпизодами бронхиальной обструкции

Для автоматического подсчёта коэффициентов нами разработана программа для ЭВМ с целью оценки прогноза БА у детей с эпизодами бронхиальной обструкции. При использовании программы для диагностики БА у ребёнка вычисляли алгебраическую сумму коэффициентов по всем признакам:

- при сумме +13 и более с вероятностью 95% возможна постановка диагноза БА;
- при сумме -13 и менее возможно исключить БА с той же вероятностью;
- при сумме в диапазоне от -13 до +13 баллов диагноз БА не определён и требует дальнейшего наблюдения за пациентом и использования программы в динамике, однако такие дети должны рассматриваться в качестве группы риска по формированию БА.

На рис. 1 представлены основные разделы и результат программы.

Программа написана на языке C++. Среда программирования Borland C++ Builder 6. Минимальные системные требования: операционная система Windows, объём оперативной памяти 128 Мб; занимаемый объём места на жёстком диске 2 мегабайта; монитор с разрешением 800×600 пикселей или выше. Получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2016618821 от 08.08.2016 (рис. 2).

Тестирование программы проводилось на базе лечебно-профилактических учреждений города Уфы. По результатам апробации программы у 68 детей раннего возраста, наблюдавшихся с эпизодами бронхиальной обструкции, с использованием диагностической программы были получены следующие результаты:

- определён диагноз БА (сумма ДК $\geq +13$) у 32 пациентов;
 - не определён диагноз БА (сумма ДК ≤ -13) у 36 пациентов;
 - у 32 пациентов по результату программы определён диагноз БА, что подтвердилось при дальнейшем обследовании у 30 пациентов, а у 2 детей в дальнейшем был установлен другой диагноз (рецидивирующий обструктивный бронхит);
 - у 36 детей по результатам программы диагноз БА не был определён, из них у 32 БА не подтвердилась также и при дальнейшем обследовании, в 4 случаях в последующем БА всё же была диагностирована.
- Рассчитанные характеристики метода говорят о высокой чувствительности и специфичности методики, а также

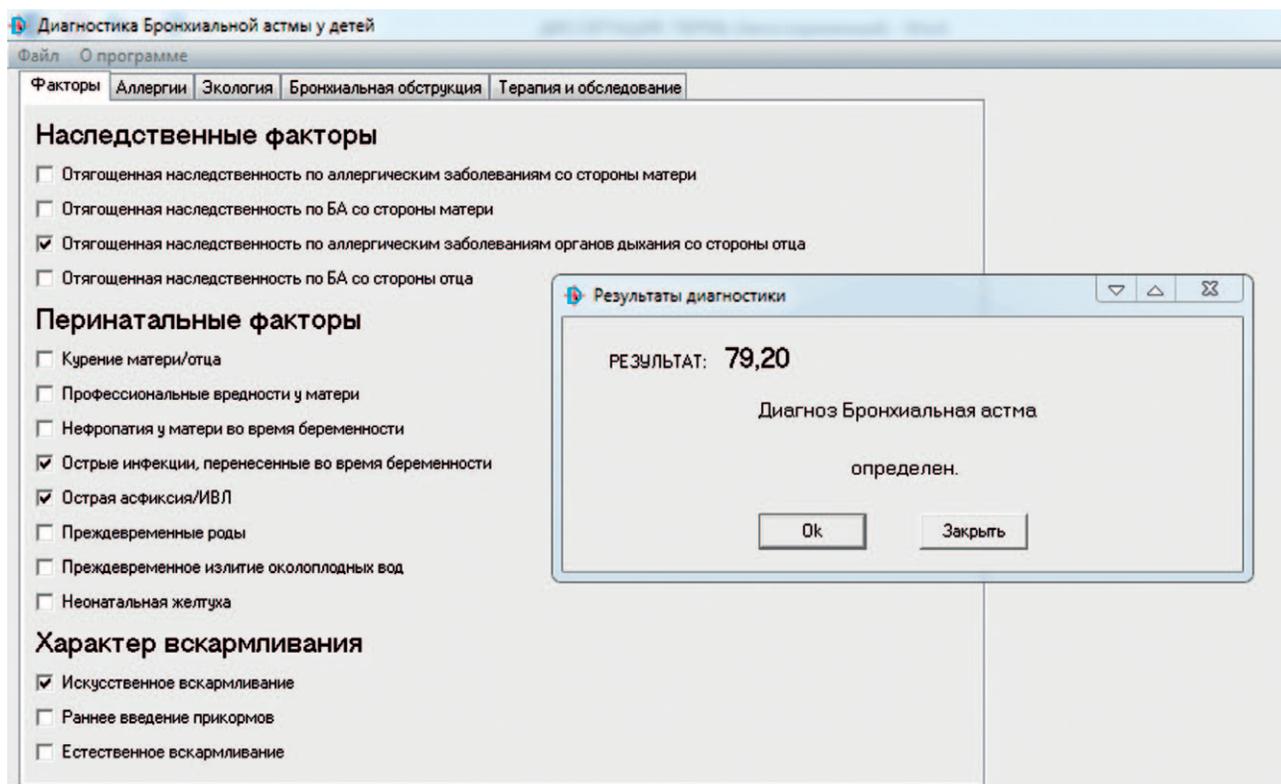


Рис. 1. Основные разделы и результат программы.

Fig. 1. The main sections and the result of the program.



Рис. 2. Свидетельство о государственной регистрации программы «Диагностика бронхиальной астмы у детей».

Fig. 2. Certificate of state registration of the program «Diagnostics of bronchial asthma in children».

её диагностической эффективности, что делает её полезным инструментом в своевременной диагностике БА, особенно у детей раннего возраста.

Было проанализировано, насколько результаты работы программы согласуются с мнением врачей. На рис. 3 показано, что 68 пациентов с эпизодами бронхиальной обструкции наряду с тестированием программы были осмотрены педиатром и аллергологом-иммунологом. Показано, что частота постановки диагноза БА в результате использования программы согласуется в большей степени с мнением аллерголога, чем педиатра. Постановка диагноза аллергологом (48,5%) практически совпадает с результатом программы (47,1%). Педиатром диагноз БА выставлялся реже (36,8%).

Таким образом, результат использования программы для ЭВМ «Диагностика бронхиальной астмы у детей» сопоставим с заключением аллерголога-иммунолога, что обосновывает возможность применения программы в работе педиатров.

Методом логистической регрессии установлено, что площадь под ROC-кривой составляет 0,912, что характеризует качество предложенной модели как отличное (рис. 4, табл. 1).

По результатам ROC-анализа чувствительность метода составила 88,2%, специфичность 94,1% ($p < 0,05$). Полученные данные обуславливают возможность применения предложенной программы для ЭВМ в качестве инструмента своевременной диагностики БА у детей.

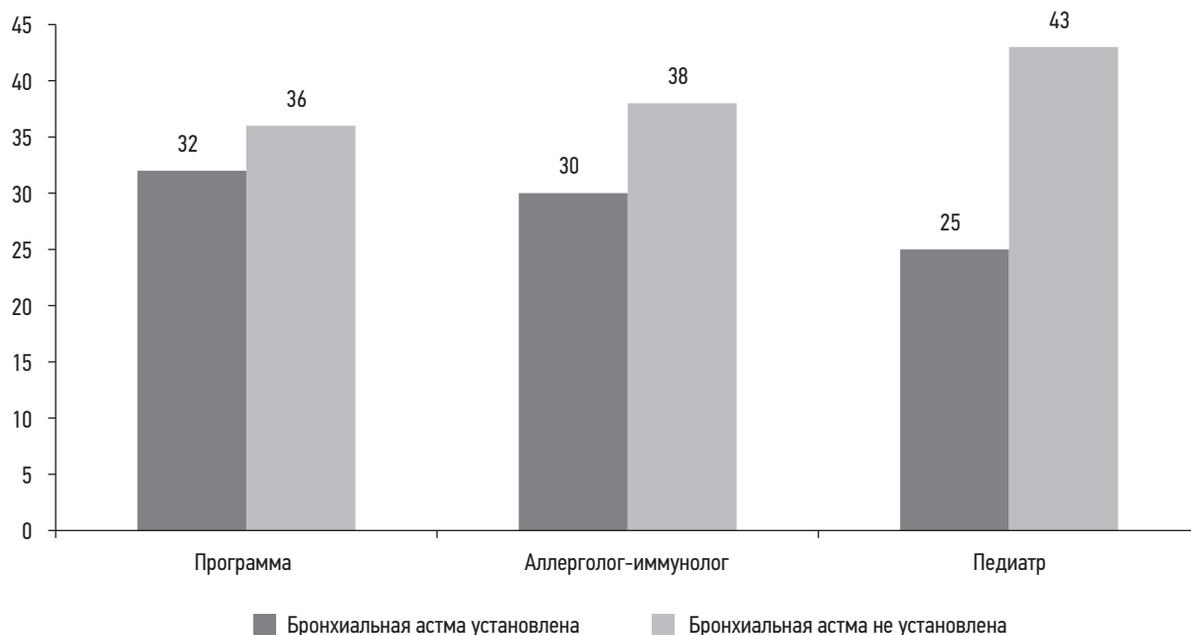


Рис. 3. Сопоставление верификации диагноза бронхиальной астмы у детей раннего и дошкольного возраста с рецидивами бронхо-обструктивного синдрома по данным осмотра педиатра, аллерголога-иммунолога и результату программы для ЭВМ «Диагностика бронхиальной астмы у детей», %. $\chi^2=0,025$; $p < 0,05$.

Fig. 3. Comparison of the verification of the diagnosis of asthma according to the examination of a pediatrician, an allergist-immunologist and the result of the computer program «Diagnostics of bronchial asthma in children» in children of early and preschool age with relapses of obstructive syndrome, %. $\chi^2=0,025$; $p < 0,05$.

На основе проведенного исследования нами были разработаны методические рекомендации для практических врачей, утверждённые Министерством здравоохранения Республики Башкортостан (рис. 5).

наблюдение за пациентом как педиатра, так и аллерголога-иммунолога и использование программы в динамике. Такие пациенты формируют группу риска по БА и требуют тщательного наблюдения для первичной профилактики

ОБСУЖДЕНИЕ

Основным пользователем программы «Диагностика бронхиальной астмы у детей» предполагается педиатр амбулаторно-поликлинического этапа. Хронометраж работы с программой позволил установить, что время, затрачиваемое на работу, составляет 5–7 мин. Учитывая, что норматив времени на одно посещение пациентом участкового врача-педиатра в связи с заболеванием, необходимый для выполнения в амбулаторных условиях трудовых действий по оказанию медицинской помощи (в том числе затраты времени на оформление медицинской документации), составляет 15 мин [29], врач имеет возможность применить программу во время приёма ребёнка с подозрением на БА. Если по результату программы БА определена, то педиатр может выставить предварительный диагноз, назначить обследование и противовоспалительное лечение в соответствии с рекомендациями Национальной программы [1], после чего направить ребёнка к аллергологу-иммунологу для верификации окончательного диагноза [30].

В случае, когда результат программы составил более -13, но менее +13 баллов, требуется дальнейшее

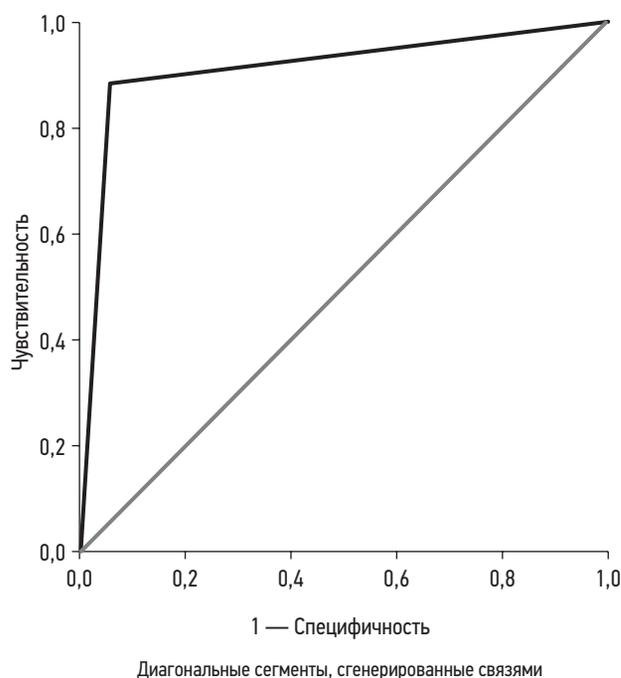


Рис. 4. ROC-кривая исследуемого метода.

Fig. 4. ROC-curve of the studied method.

Таблица 1. Рассчитанные показатели качества диагностической модели**Table 1.** Calculated quality indicators of the diagnostic model

Площадь под кривой				
Переменные результата проверки: VAR00002				
Область	Стандартная ошибка ^a	Асимптотическая знач. ^b	Асимптотический 95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
0,912	0,040	0,000	0,833	0,990

Примечание. Для переменной или переменных результата проверки: VAR00002 есть по крайней мере одна связь между группой положительного актуального состояния и группой отрицательного актуального состояния. Статистика может быть смещена. ^a — в соответствии с непараметрическим предположением; ^b — нулевая гипотеза = действительная площадь = 0,5.

Note: For the test result variable or variables: VAR00002, there is at least one link between the positive status group and the negative status group. Statistics may be biased. ^a — in accordance with the non-parametric assumption; ^b — null hypothesis = actual area = 0.5.

заболевания. В этом случае педиатр может назначить противовоспалительную терапию ингаляционными глюкокортикоидами в низких дозах или блокаторами лейкотриеновых рецепторов на 4–8 нед с обязательным мониторингом состояния пациента на фоне лечения через 1 и 3 мес [1, 11, 24].

Анализ эффективности программы для ЭВМ по оценке прогноза бронхиальной астмы у детей

Через 3 года после внедрения программы в работу детских амбулаторных медицинских организаций нами был проведён анализ её эффективности.

Нами были осмотрены 88 детей с рецидивирующими симптомами бронхиальной обструкции. По результатам применения программы получены следующие данные:

- у 21 (23,9%) ребёнка определена БА (сумма ДК $\geq +13$), в связи с чем детям назначена базисная терапия в соответствии с показаниями и тяжестью симптомов;

- у 36 (40,9%) детей БА не определена (сумма ДК ≤ -13), в связи с чем рассмотрены альтернативные диагнозы и проведена дифференциальная диагностика заболевания;
- у 31 (35,2%) ребёнка результат программы не позволил чётко установить наличие БА (результат находился в диапазоне $-13 < \text{ДК} < +13$), в связи с чем дети были отнесены к группе риска по формированию БА, за ними проводилось динамическое наблюдение с оценкой симптомов на фоне вирусных инфекций, аллергических проявлений, изменения состояния на фоне терапии.

Итак, в течение года наблюдения за детьми группы риска диагнозов БА был выставлен 12 (13,6%) пациентам, исключён у 19 (21,6%) детей (выставлены альтернативные диагнозы). Анализ медицинской документации пациентов показал, что своевременно (в течение года) диагнозы БА установлен в подавляющем большинстве случаев — 33 (37,5%) детям; у остальных 55 (62,5%) детей диагнозы БА были исключены.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, разработанная компьютерная программа «Диагностика бронхиальной астмы у детей» позволяет диагностировать БА у детей с первыми эпизодами бронхиальной обструкции, что способствует решению задачи совершенствования своевременной диагностики БА на амбулаторно-поликлиническом этапе. Методика обладает высокими показателями чувствительности и специфичности, показала себя как простой и надёжный метод диагностики БА и выделения детей группы риска для пристального врачебного наблюдения в плане формирования БА и своевременного назначения соответствующей терапии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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



Рис. 5. Методические рекомендации по диагностике бронхиальной астмы у детей.

Fig. 5. Guidelines for the diagnosis of bronchial asthma in children.

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

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: Р.М. Файзуллина, Н.В. Самигуллина — концепция и дизайн исследования, обработка материала, статистический анализ; Н.В. Самигуллина — сбор материала, написание текста; Р.М. Файзуллина — редактировании текста статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Национальная программа. Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика / под ред. Н.А. Геппе, Н.Г. Колосова, Е.Г. Кондюрина, и др. 6-е изд., перераб. и доп. Москва: МедКом-Про, 2022.
2. Балаболкин И.И., Смирнов И.Е. Аллергическая бронхиальная астма у детей: особенности развития и современные подходы к терапии // Российский педиатрический журнал. 2018. Т. 21, № 1. С. 38-45. doi: 10.18821/1560-9561-2018-21-1-38-45
3. Kalliola S., Malmberg L.P., Malmstrom K., et al. Airway hyperresponsiveness in young children with respiratory symptoms: A five-year follow-up // *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019. Vol. 122, N 5. P. 492-497. doi: 10.1016/j.anai.2019.02.025
4. Денисова А.Р., Геппе Н.А., Колосова Н.Г., и др. Современные подходы к оптимизации терапии бронхиальной астмы у детей // Вопросы практической педиатрии. 2021. Т. 16, № 4. С. 158-165. doi: 10.20953/1817-7646-2021-4-158-164
5. Овсянников Д.Ю., Фурман Е.Г., Елисеева Т.И. Бронхиальная астма у детей. Москва: Российский университет дружбы народов, 2019. 211 с.
6. Геппе Н.А., Колосова Н.Г. Значение современных руководств в улучшении мониторингования и лечения бронхиальной астмы у детей (обзор) // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2017. Т. 16, № 3. С. 165-168.
7. GINA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma, 2021. Режим доступа: www.ginasthma.org. Дата обращения: 05.04.2022.
8. Овсянников Д.Ю., Болибок А.М., Халед М., и др. Гетерогенность бронхообструктивного синдрома и бронхиальной астмы у детей: трудности диагностики // Трудный пациент. 2017. Т. 15, № 1-2. С. 43-52.
9. Овсянников Д.Ю. Трудности и ошибки диагностики и терапии бронхиальной астмы у детей // Медицинский совет. 2017. № 1. С. 100-106. doi: 10.21518/2079-701X-2017-1-100-106
10. Yang C.L., Simons E., Foty R.G., et al. Misdiagnosis of asthma in schoolchildren // *Pediatr Pulmonol.* 2017. Vol. 52, N 3. P. 293-302. doi: 10.1002/ppul.23541
11. Овсянников Д.Ю., Фурман Е.Г., Елисеева Т.И. Бронхиальная астма у детей. Москва: Российский университет дружбы народов, 2019. 211 с.
12. Иванова Н.А. Рецидивирующая обструкция бронхов и бронхиальная астма у детей первых пяти лет жизни // Российский

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. R.M. Faizullina, N.V. Samigullina — concept and design of research, data processing, statistical analysis; N.V. Samigullina — data collection, writing the text; R.M. Faizullina — editing.

вестник перинатологии и педиатрии. 2016. Т. 61, № 5. С. 64-69. doi: 10.21508/1027-4065-2016-61-5-64-69

13. Jong C.C., Pedersen E.S., Goutas M., et al. Do clinical investigations predict long-term wheeze? A follow-up of pediatric respiratory outpatients // *Pediatr Pulmonol.* 2019. Vol. 54, N 8. P. 1156-1161. doi: 10.1002/ppul.24347

14. Papadopoulos N.G., Arakawa H., Carlsen K.H., et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma // *Eur J Allergy Clin Immunol.* 2012. Vol. 67, N 8. P. 976-997. doi: 10.1111/j.1398-9995.2012.02865.x

15. Martinez F.D. The state of asthma research: considerable advances but still a long way to go // *An J Respir Crit Care Med.* 2019. Vol. 199, N 4. P. 397-399. doi: 10.1164/rccm.201901-0013ED

16. Давиденко Е.В. Прогнозирование развития бронхиальной астмы у детей, перенесших в раннем возрасте острый обструктивный бронхит // Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. 2014. № 4. С. 89-91.

17. Bush A. Pathophysiological mechanisms of asthma // *Front Pediatr.* 2019. N 7. P. 68. doi: 10.3389/fped.2019.00068

18. Геппе Н.А., Иванова Н.А., Камаев А.В., и др. Бронхиальная обструкция на фоне острой респираторной инфекции у детей дошкольного возраста; диагностика, дифференциальная диагностика, терапия и профилактика. Москва: МедКом-Про, 2019. 80 с.

19. Hesselmar B., Saalman R., Wennergren G., et al. An index to predict asthma in wheezing young children produced promising initial results // *Acta Paediatr.* 2017. Vol. 106, N 9. P. 1532-1533. doi: 10.1111/apa.13916

20. Wi C.I., Park M.A., Juhn Y.J. Development and initial testing of Asthma predictive index for a retrospective study: An exploratory study // *J Asthma.* 2015. Vol. 52, N 2. P. 183-190. doi: 10.3109/02770903.2014.952438

21. DeVries A., Vercelli D. Early predictors of asthma and allergy in children: the role of epigenetics // *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2015. Vol. 15, N 5. P. 435-439. doi: 10.1097/ACI.0000000000000201

22. Рыбакова О.Г., Федоров И.А. Диагностика бронхиальной астмы у детей раннего возраста // Доктор РУ. 2019. № 9. С. 43-45. doi: 10.31550/1727-2378-2019-164-9-43-45

23. Зайцева С.В., Застрожина А.К., Зайцева О.В., Снитко С.Ю. Фенотипы бронхиальной астмы у детей: от диагностики к лечению // Практическая пульмонология. 2018. № 3. С. 76-87.

24. Геппе Н.А., Кондюрина Е.Г., Ревякина В.А., и др. Терапия бронхиальной астмы у детей: возрастные аспек-

ты // Педиатрия. Consilium Medicum. 2021. № 2. С. 113–122. doi: 10.26442/26586630.2021.2.200928

25. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. Ленинград: Медицина, 1978. 294 с.

26. Дашутина Е.В., Блощицкий В.П. Разработка и реализация алгоритма оценки информативности признаков при диагностике заболеваний. Режим доступа: <https://masters.donntu.ru/2012/fknt/dashutina/library/article2.htm><http://www.masters.donntu.edu.ua/2012/fknt/dashutina/library/article2.htm>. Дата обращения: 10.02.2022.

27. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Москва: МедиаСфера, 2006. 312 с.

28. Григорьев С.Г., Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В. Роль и место логистической регрессии и ROC-анализа в решении медицин-

ских диагностических задач // Журнал инфектологии. 2016. Т. 8, № 4. С. 36–45. doi: 10.22625/2072-6732-2016-8-4-36-45

29. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 2 июня 2015 г. N 290н «Об утверждении типовых отраслевых норм времени на выполнение работ, связанных с посещением одним пациентом врача-педиатра участкового, врача-терапевта участкового, врача общей практики (семейного врача), врача-невролога, врача-оториноларинголога, врача-офтальмолога и врача-акушера-гинеколога». Режим доступа: <https://base.garant.ru/71169514/>. Дата обращения: 10.02.2022.

30. Приказ Минздрава РФ от 10.05.2017 N 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи». Режим доступа: <https://minjust.consultant.ru/documents/35361?items=1&page=1>. Дата обращения 10.02.2022.

REFERENCES

1. National Program. Bronchial asthma in children. Treatment strategy and prevention. Ed. by N.A. Geppe, N.G. Kolosov, E.G. Kondyurin, et al. 6th ed. revised and updated. Moscow: MedKom-Pro; 2022. (In Russ).

2. Balabolkin II, Smirnov IE. Allergic bronchial asthma in children: features of the development and modern therapy. *Russian pediatric journal*. 2018;21(1):38–45. (In Russ). doi: 10.18821/1560-9561-2018-21-1-38-45

3. Kalliola S, Malmberg LP, Malmstrom K, et al. Airway hyperresponsiveness in young children with respiratory symptoms: A five-year follow-up. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;122(5):492–497. doi: 10.1016/j.anai.2019.02.025

4. Denisova AR, Geppe NA, Kolosova NG, et al. Modern approaches to optimizing the treatment of bronchial asthma in children. *Problems of modern pediatry*. 2021;16(4):158–165. (In Russ). doi: 10.20953/1817-7646-2021-4-158-164

5. Ovsyannikov DY, Furman EG, Eliseeva TI. Bronchial asthma in children. Moscow: RUDN University; 2019. 211 p. (In Russ).

6. Geppe NA, Kolosova NG. The importance of modern guidelines in improving the monitoring and treatment of bronchial asthma in children (review). *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. 2017;16(3):165–168. (In Russ).

7. GINA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma; 2021. Available from: www.ginasthma.org. Accessed: 10.02.2022.

8. Ovsyannikov DY, Bolibok AM, Haled M, et al. Heterogeneity of bronchoobstructive syndrome and bronchial asthma in children: Diagnostic difficulties. *Difficult patient*. 2017;15(1-2):43–52. (In Russ).

9. Ovsyannikov DY. Challenges and errors in the diagnosis and treatment of asthma in children. *Medicinskij sovet*. 2017;(1):100–106 (In Russ). doi: 10.21518/2079-701X-2017-1-100-106

10. Yang CL, Simons E, Foty RG, et al. Misdiagnosis of asthma in schoolchildren. *Pediatr Pulmonol*. 2017;52(3):293–302. doi: 10.1002/ppul.23541

11. Ovsyannikov DY, Furman EG, Eliseeva TI. Bronchial asthma in children. Moscow: RUDN University; 2019. 211 p. (In Russ).

12. Ivanova NA. Recurrent bronchial obstruction and asthma in children during the first five years of life. *Russian bulletin of perinatology and pediatrics*. 2016;61(5):64–69. (In Russ). doi: 10.21508/1027-4065-2016-61-5-64-69

13. Jong CC, Pedersen ES, Goutaki M, et al. Do clinical investigations predict long-term wheeze? A follow-up of pediatric respiratory outpatients. *Pediatr Pulmonol*. 2019;54(8):1156–1161. doi: 10.1002/ppul.24347

14. Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen KH, et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma. *Eur J Allergy Clin Immunol*. 2012;67(8):976–997. doi: 10.1111/j.1398-9995.2012.02865.x

15. Martinez FD. The state of asthma research: considerable advances but still a long way to go. *An J Respir Crit Care Med*. 2019;199(4):397–399. doi: 10.1164/rccm.201901-0013ED

16. Davidenko EV. Prediction of the development of bronchial asthma in children who have had acute obstructive bronchitis at an early age. *Belgorod state university scientific bulletin. Medicine. Pharmacy*. 2014;(4):89–91. (In Russ).

17. Bush A. Pathophysiological mechanisms of asthma. *Front Pediatr*. 2019;(7):68. doi: 10.3389/fped.2019.00068

18. Geppe NA, Ivanova NA, Kamaev AV, et al. Bronchial obstruction on the background of acute respiratory infection in preschool children; diagnosis, differential diagnosis, therapy and prevention. Moscow: MedKom-Pro; 2019. 80 p. (In Russ).

19. Hesselmar B, Saalman R, Wennergren G, et al. An index to predict asthma in wheezing young children produced promising initial results. *Acta Paediatr*. 2017;106(9):1532–1533. doi: 10.1111/apa.13916

20. Wi CI, Park MA, Juhn YJ. Development and initial testing of Asthma predictive index for a retrospective study: an exploratory study. *J Asthma*. 2015;52(2):183–190. doi: 10.3109/02770903.2014.952438

21. DeVries A, Vercelli D. Early predictors of asthma and allergy in children: the role of epigenetics. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2015;15(5):435–439. doi: 10.1097/ACI.0000000000000201

22. Rybakova OG, Fedorov IA. Diagnosis of bronchial asthma in young children. *Doktor Ru*. 2019;(9):43–45. (In Russ). doi: 10.31550/1727-2378-2019-164-9-43-45

23. Zajceva SV, Zastrozhina AK, Zajceva OV, Snitko SY. Phenotypes of bronchial asthma in children: from diagnosis to treatment. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2018;(3):76–87. (In Russ).

24. Geppe NA, Kondyurina EG, Revyakina VA, et al. Therapy of bronchial asthma in children: age-related aspects. *Pediatriya. Consilium Medicum*. 2021;(2):113–122. (In Russ). doi: 10.26442/26586630.2021.2.200928

25. Gubler EV. Computational methods of analysis and recognition of pathological processes. Leningrad: Meditsina; 1978. 294 p. (In Russ).
26. Dashutina EV, Bloschickij VP. Development and implementation of an algorithm for assessing the informative value of signs in the diagnosis of diseases. (In Russ). Available from: <https://masters.donntu.ru/2012/fknt/dashutina/library/article2.htm>. Accessed: 10.02.2022.
27. Rebrova OY. Statistical analysis of medical data. Moscow: MediaSfera; 2006. 312 p. (In Russ).
28. Grigor'ev SG, Lobzin YV, Skripchenko NV. The role and place of logistic regression and ROC analysis in solving medical diagnostic problems. *Zhurnal infektologii*. 2016;8(4):36–45. (In Russ). doi: 10.22625/2072-6732-2016-8-4-36-45
29. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of June 2, 2015 N 290n "Ob utverzhdenii tipovykh otraslevykh norm vremeni na vypolnenie rabot, svyazannykh s poseshcheniem odnim patsientom vracha-pediatra uchastkovogo, vracha-terapevta uchastkovogo, vracha obshchei praktiki (semeinogo vracha), vracha-nevrologa, vracha-otorinolaringologa, vracha-oftal'mologa i vracha-akushera-ginekologa". Available from: <https://base.garant.ru/71169514/>. Accessed: 10.02.2022.
30. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of 10.05.2017 No. 203n «Ob utverzhdenii kriteriev ocenki kachestva medicinskoj pomoshchi». Available from: <https://minjust.consultant.ru/documents/35361?items=1&page=1>. Accessed: 10.02.2022.

ОБ АВТОРАХ

* **Самигуллина Наталья Владимировна**, к.м.н., доцент;
адрес: Россия, 450000, Уфа, ул. Батырская, д. 39, стр. 2;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3415-0595>;
eLibrary SPIN: 7643-3619; e-mail: samigullinanw@gmail.com

Файзуллина Резеда Мансафовна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9001-1437>;
eLibrary SPIN: 6706-3639; e-mail: fayzyullina@yandex.ru

AUTHORS' INFO

* **Natalia V. Samigullina**, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor;
address: 39 build. 2 Batyrskaya str., Ufa, 450000, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3415-0595>;
eLibrary SPIN: 7643-3619; e-mail: samigullinanw@gmail.com

Rezeda M. Faizullina, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9001-1437>;
eLibrary SPIN: 6706-3639; e-mail: fayzyullina@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1582>

Генетические факторы риска пищевой аллергии: обзор полногеномных исследований

У.В. Кутас¹, О.С. Федорова¹, Е.Ю. Брагина²

¹ Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Российская Федерация

² Томский национальный исследовательский медицинский центр, Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томск, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Пищевая аллергия является актуальной проблемой для общественного здравоохранения во всём мире: заболевание снижает качество жизни пациентов, повышает риск развития непрогнозируемых анафилактических реакций.

Цель — анализ генетических исследований в когортах пациентов с пищевой аллергией, направленных на оценку роли генетических факторов в развитии данной патологии.

Материалы и методы. Проведён анализ результатов полногеномных ассоциативных исследований по изучению влияния генетических факторов на развитие пищевой аллергии. В обзор включены оригинальные статьи, опубликованные в период с 01.01.2012 по 31.12.2021.

Результаты. Данный обзор позволил систематизировать данные о связи генетических вариаций, связанных с пищевой аллергией, в результате полногеномного скрининга. Из 8 анализируемых исследований максимальный эффект с развитием IgE-опосредованной пищевой аллергии на арахис установлен для варианта rs10018666 гена *SLC2A9* у европейцев. Для некоторых аллергенов найдены ассоциации со специфическими локусами: например, варианты rs9273440 (*HLA-DQB1*), rs115218289 (*ITGA6*), rs10018666 (*SLC2A9*) и другие являются уникальными для арахиса. Ассоциированные варианты связаны преимущественно с нарушениями врождённого/адаптивного иммунного ответа и функционирования эпителиального барьера, подтверждая их ведущую роль в развитии пищевой аллергии. Помимо ассоциаций с пищевой аллергией, большинство идентифицированных генов влияют на развитие других фенотипов аллергического марша, включая атопический дерматит, атопическую бронхиальную астму, аллергический ринит, а также неаллергических заболеваний (сахарный диабет 2-го типа, болезнь Паркинсона, инфаркт миокарда и др.).

Заключение. Суммируя результаты полногеномных ассоциативных исследований, необходимо отметить, что в развитии пищевой аллергии участвуют варианты, локализованные как в известных для атопии, так и во вновь выявленных локусах, не имеющих отношение к развитию других аллергических заболеваний. Особенности структуры пищевой сенсibilизации и недостаточность исследований по вопросам подверженности пищевой аллергии в России определяют направление дальнейших научных исследований в этой области.

Ключевые слова: пищевая аллергия; генетические факторы риска; однонуклеотидные полиморфные варианты; полногеномные ассоциативные исследования.

Как цитировать

Кутас У.В., Федорова О.С., Брагина Е.Ю. Генетические факторы риска пищевой аллергии: обзор полногеномных исследований // *Российский аллергологический журнал*. 2022. Т. 19, № 4. С. 494–507. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1582>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1582>

Genetic risk factors of food allergy: a review of genome-wide studies

Ulyana V. Kutas¹, Olga S. Fedorova¹, Elena Yu. Bragina²

¹ Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

² Tomsk National Research Medical Center, Research Institute of Medical Genetics, Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: Food allergy (FA) is an urgent problem for public health worldwide. This disease reduces the quality of life of patients and increases the risk of developing unpredictable anaphylactic reactions.

AIM: Conduct an analysis of genetic studies in cohorts of patients with FA aimed at assessing the role of genetic factors in the development of this pathology.

MATERIALS AND METHODS: The results of genome-wide association studies aimed at studying the influence of genetic factors in FA development. The review includes original articles published for the period from January 1, 2012 to December 31, 2021.

RESULTS: This systematic review analyzed data on the relationship of genetic variations associated with FA. Eight studies were analyzed, and the maximum effect with the development of IgE-mediated FA on peanuts was found for the rs10018666 variant of the *SLC2A9* gene in Europeans. Some allergens associated with specific loci have been found, for example, variants rs9273440 (*HLA-DQB1*), rs115218289 (*ITGA6*), rs10018666 (*SLC2A9*), and others are unique to peanut. Associated variants are predominantly associated with disorders of the innate/adaptive immune response and functioning of the epithelial barrier, confirming their leading role in FA development. In addition to associations with FA, most of the identified genes affect the development of other "allergic march" phenotypes, including atopic dermatitis, bronchial asthma, allergic rhinitis, and non-allergic (type 2 diabetes mellitus, Parkinson's disease, myocardial infarction, and others) diseases.

CONCLUSIONS: Summarizing the results of genome-wide associative studies, it should be noted that the development of food allergies involves variants localized both in known atopic and newly identified loci that are not related to the development of other allergic diseases. The peculiarities of the structure of food sensitization and the lack of research on the susceptibility to food allergies in Russia determine the direction of further scientific research in this area.

Keywords: food allergy; genetic risk factors; single nucleotide polymorphisms; genome wide association studies.

To cite this article

Kutas UV, Fedorova OS, Bragina EYu. Genetic risk factors of food allergy: a review of genome-wide studies. *Russian Journal of Allergy*. 2022;19(4): 494–507. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1582>

ОБОСНОВАНИЕ

Пищевая аллергия (ПА) является актуальной проблемой для общественного здравоохранения во всём мире: данное заболевание снижает качество жизни пациентов, повышает риск развития непрогнозируемых анафилактических реакций [1]. Согласно данным исследований, наблюдается тенденция к росту распространённости ПА в мире, в том числе отмечается неоднородность показателей распространённости в разных странах (от 1–5% в Европе и США до 10% в Австралии) [2, 3]. Наиболее часто данная патология манифестирует в младенческом и раннем детском возрасте [2, 3]. В США значимыми аллергенами в детской популяции являются арахис, молоко, моллюски и лесные орехи, а в Китае — куриное яйцо, молоко, рыба, креветки и соя [3, 4]. В Российской Федерации в популяции детей в возрасте 7–10 лет распространённость заболевания составляет 1,2%, а ведущими пищевыми аллергенами являются рыба, яблоко, яйцо, морковь, фундук, арахис [4]. При этом ПА имеет большое значение в дебюте atopического марша и дальнейшем развитии таких аллергических заболеваний, как atopический дерматит, бронхиальная астма, аллергический ринит, у детей старшей возрастной группы [5–7].

Распространённость ПА у городских жителей выше по сравнению с сельскими районами и возрастает с уровнем урбанизации страны [8]. В мире частота анафилактических реакций неуклонно растёт: увеличивается частота госпитализаций по поводу анафилактического шока, вызванного пищевым триггером [9, 10].

Согласно накопленным данным, отмечается значимый вклад в развитие ПА как факторов внешней среды, так и генетической предрасположенности [11]. Наследуемость для ПА, по данным нескольких близнецовых исследований, варьирует от 15 до 82% [12–14]. Широкий диапазон наследуемости свидетельствует о том, что в развитие заболевания существенный вклад вносит генетическая компонента, которая может быть модифицирована воздействием средовой составляющей, поэтому исследования генетических факторов развития ПА важны в каждом конкретном регионе проживания.

Исследования, направленные на поиск полногеномных ассоциаций (genome-wide association study, GWAS), позволяют определить связь генетических вариаций с определённым признаком. Так, за последнее время с помощью GWAS идентифицированы новые генетические локусы, отражающие взаимосвязь с развитием ПА [15]. Помимо GWAS, выполнены многочисленные исследования, в которых применён подход, основанный на отдельных генах-кандидатах патогенеза заболевания.

Цель систематического обзора — анализ полногеномных ассоциативных исследований ПА, направленных на оценку роли генетических факторов в развитии данной патологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Методология

Проведён анализ данных литературы, в которых представлены результаты эпидемиологических одномоментных исследований, направленных на изучение влияния генетических факторов в развитии ПА. Поиск выполнен с использованием ресурсов, каталогизирующих биомедицинскую научную литературу: PubMed и eLibrary. В обзор включены оригинальные статьи, опубликованные за период с 1 января 2012 г. по 31 декабря 2021 г.

Алгоритм анализа

1-й этап. Первичный поиск публикаций по ключевым словам и заголовкам. Для поиска в системе PubMed использованы следующие ключевые слова: «food allergy», «genetic risk factors», «single nucleotide polymorphism», «genome wide association study», «candidate gene association study». Поиск в электронной библиотеке eLibrary осуществлялся по следующим словам: «пищевая аллергия», «генетические маркеры», «генетические факторы риска», «полиморфизм генов». На данном этапе изучены материалы 415 статей из системы PubMed и 13 статей из системы eLibrary.

2-й этап. Проанализированы материалы публикаций, полученных при первоначальном поиске; исключены 355 работ, не содержащих данные о генетических маркерах, связанных с развитием ПА, а также дубликаты. Русскоязычных статей, удовлетворяющих критериям поиска, не найдено. Для дальнейшего анализа на данном этапе выбрано 73 публикации.

3-й этап. Проведён тщательный анализ полного текста 73 публикаций. На данном этапе исключены обзорные публикации, сравнительные клинические исследования, ретроспективные исследования и т.д. По результатам третьего этапа для подготовки обзора в анализ включены 8 публикаций, содержащих данные о результатах эпидемиологических исследований, соответствующих критериям включения. Обязательными критериями включения являлись полнота схемы исследования, включая характеристику выборки, критерии отбора и дизайн исследования (полногеномный поиск ассоциаций), наличие данных о генетических факторах риска развития ПА.

Алгоритм поиска публикаций представлен на рис. 1.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика эпидемиологических исследований

В данном обзоре представлены результаты 8 одномоментных исследований, проведённых в период с 2012 по 2021 г. и направленных на поиск полногеномных ассоциаций (табл. 1) [16–23]. В ходе данных исследований обнаружены связанные с развитием ПА генетические маркеры в различных локусах гена.

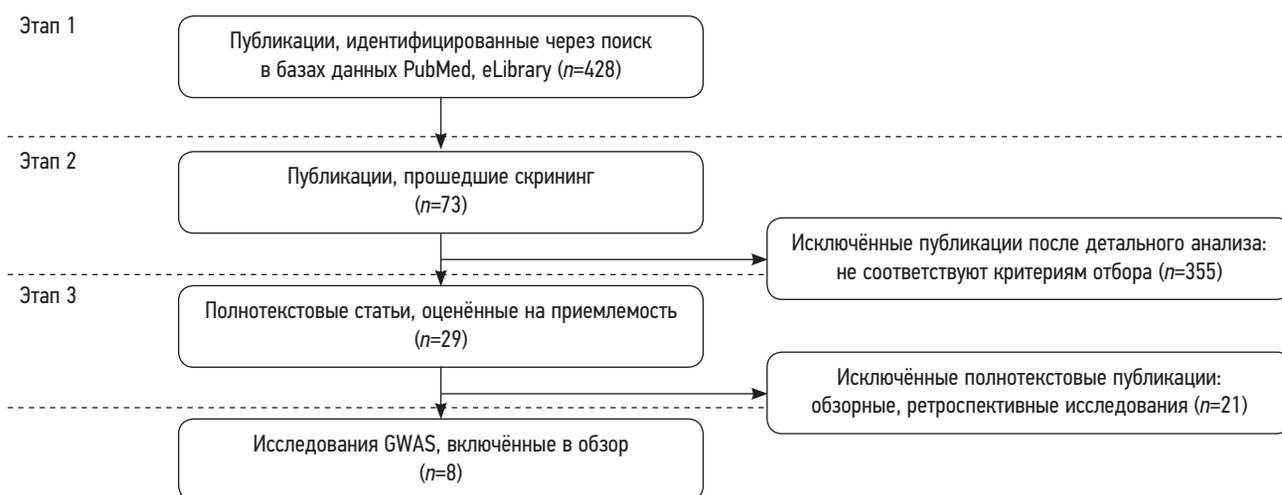


Рис. 1. Алгоритм поиска публикаций.

Fig. 1. The algorithm for searching for publications.

В соответствии с методологией ряд работ выполнен в дизайне одномоментных рандомизированных исследований ($n=4$) [16–19], остальные — в дизайне случай-контроль ($n=4$) [20–23]. Исследования выполнены в разных возрастных группах: детские когорты ($n=3$), взрослые индивиды ($n=5$), а также семейные выборки ($n=1$). Исследования, проанализированные в обзоре, включают выборки с различными этническими группами как европейского ($n=5$), так и азиатского ($n=3$) происхождения, а также смешанные выборки, например мексиканско-американские.

Самым масштабным по численности участников является одномоментное исследование, проведённое в Японии, с общим числом 11 379 человек в возрасте 18–55 лет, однако его недостатки связаны со скрининговым характером диагностики ПА, основанным на анкетировании, что значительно ограничивает интерпретацию результатов [17].

В большинстве случаев исследователи использовали в качестве основных критериев диагностики ПА повышение концентрации специфического IgE ($\geq 0,35$ кЕдА/л) и положительные результаты кожных прик-тестов с наиболее распространёнными пищевыми аллергенами (средний диаметр папулы ≥ 3 мм) в сочетании с клиническими проявлениями ПА [16, 19–23]. В некоторых исследованиях для подтверждения ПА использовали золотой стандарт диагностики — оральные провокационные тесты с пищевыми аллергенами [20, 23].

Несмотря на широкий географический диапазон исследований, в ходе анализа выявлено, что авторы преимущественно оценивали сенсibilизацию к наиболее значимым аллергенам, таким как молоко, яйцо, арахис [16, 19, 20, 22, 23]. В стороне не осталась и проблема, связанная с непереносимостью продуктов, содержащих в составе gliadin [18, 21]. В одном из исследований авторы изучали пищевые аллергены, учитывая особенности питания географического региона [17].

Технология полногеномного исследования

GWAS является инструментом исследования генетической архитектуры многофакторных заболеваний человека, который применяется для выявления генетических факторов, связанных с риском развития и клиническими фенотипами. Этот метод основан на определении частоты однонуклеотидных полиморфных вариантов (single nucleotide polymorphism, SNP), распределённых по всему геному, с использованием микрочипов или других технологий, которые позволяют одновременно генотипировать от нескольких десятков тысяч до нескольких миллионов SNP в одном образце. Возможность обнаружения различий в распространённости SNP между сравниваемыми группами больных и индивидов контрольной группы сделала GWAS методом, широко используемым для изучения генетической предрасположенности к комплексным заболеваниям, формирующимся на полигенной основе.

Со времени первого GWAS в 2002 г. [24], анализирующего генетическую предрасположенность к инфаркту миокарда, достижения этих исследований в идентификации генетических вариантов остаются весьма умеренными. Преимущественно это связано с исследованием фенотипов (реализация которых зависит не только от генетических факторов, но и выраженного участия средового компонента), популяционными особенностями и сложностью формирования групп пациентов и контроля. Самым успешным считается GWAS, выполненный R.J. Klein и соавт. в 2005 г. [25], в результате которого идентифицирован вариант в гене фактора комплемента H (*CFH*), влияющий на развитие наиболее распространённой формы слепоты в западном мире, возрастной дегенерации жёлтого пятна. Позже подобные успехи были достигнуты для других заболеваний: например, обнаружена связь между болезнью Крона и вариантом rs11209026 в гене рецептора к интерлейкину 23 (*IL23R*), которая в дальнейшем была подтверждена в репликационных исследованиях [26, 27].

Таблица 1. Результаты исследований по поиску полногеномных ассоциаций за период с 2012 по 2021 г.
Table 1. Results of studies on the search for genome-wide associations performed in the period from 2012 to 2021

Автор, год, страна	Этническая принадлежность	Общий размер выборки	Критерии формирования выборки	Фенотип пищевой аллергии	Аллергены	Генетические аспекты			Валидность
						Локус	Хромосома	SNP	
					-	1q21.3		rs12123821	ОШ 2,55; $p=8,4 \times 10^{-10}$
					-	5q31.1		rs11949166	ОШ 0,60; $p=1,2 \times 10^{-13}$
				Дети с IgE-опосредованной ПА без проявлений АтД	-	FLG	1q21.3	rs12123821	ОШ 1,77; 95% ДИ 1,15–2,74; $p=0,0094$
				Куриное яйцо	Куриное яйцо	FLG	1q21.3	rs12123821	ОШ 2,67; $p=7,0 \times 10^{-8}$
				Молоко	Молоко	FLG	1q21.3	rs12123821	ОШ 3,59; $p=2,4 \times 10^{-9}$
				Арахис	Арахис	FLG	1q21.3	rs12123821	ОШ 2,35; $p=1,5 \times 10^{-4}$
				Дети с IgE-опосредованной ПА без проявлений АтД	-	IL5/RAD50			ОШ 1,61; 95% ДИ 1,27–2,04; $p=8,9 \times 10^{-5}$
				Дети с IgE-опосредованной ПА и АтД	-	IL4/IL13/IL4/IL13	5q31.1	rs11949166	ОШ 1,69; 95% ДИ 1,50–1,91; $p=2,4 \times 10^{-17}$
				Дети с IgE-опосредованной ПА без проявлений АтД	-	C11orf30/LRRCS2	11q13.5	rs2212434	ОШ 1,14; 95% ДИ 0,90–1,44; $p=0,29$
				Дети с IgE-опосредованной ПА и АтД	-				ОШ 1,40; 95% ДИ 1,25–1,58; $p=1,9 \times 10^{-8}$
				Дети с IgE-опосредованной ПА	-	SERPINB7	18q21.3	rs12964116	$p=1,8 \times 10^{-8}$
				Арахис	Арахис			rs12964116	$p=1,9 \times 10^{-10}$
				Куриное яйцо	Куриное яйцо	SERPINB7/B2	18q21.3	rs1243064	$p=4,2 \times 10^{-8}$
				Арахис	Арахис	HLA-DQB1	6p21	rs9273440	$p=6,6 \times 10^{-7}$
				IgE-опосредованная ПА, вызванная физическими упражнениями после употребления продуктов из пшеницы	Глиадин	HLA-DPB1*02:01:02	6	rs9277630	ОШ 4,51; 95% ДИ 2,66–7,63; $p=2,28 \times 10^{-9}$
				Клинические проявления ПА, и/или содержание специфического IgE $\geq 0,35$ кЕДА/л в сыворотке крови	-	LOC101927947	4	rs4235235	$p=4,82 \times 10^{-8}$
				Клинические проявления ПА, и/или содержание специфического IgE $\geq 0,35$ кЕДА/л в сыворотке крови	Яйцо	ZNF652	17	rs1343795	$p=4,47 \times 10^{-7}$
				Клинические проявления ПА, и/или содержание специфического IgE $\geq 0,35$ кЕДА/л в сыворотке крови, и/или КИТ диаметр волдыря >3 мм	Яйцо	ZNF652	17	rs4572450	
				Клинические проявления ПА, и/или содержание специфического IgE $\geq 0,35$ кЕДА/л в сыворотке крови, и/или КИТ диаметр волдыря >3 мм	Арахис	ADGB	6	rs4896888	ОШ 0,15; 95% ДИ 0,07–0,31; $p=2,66 \times 10^{-7}$
				Клинические проявления ПА, и/или содержание специфического IgE $\geq 0,35$ кЕДА/л в сыворотке крови, и/или КИТ диаметр волдыря >3 мм	-	IQCE	7	rs1036504	ОШ 2,95; 95% ДИ 1,84–4,75; $p=8,29 \times 10^{-6}$

Таблица 1. Окончание
Table 1. Ending

Автор, год, страна	Этническая принадлежность	Общий размер выборки	Критерии формирования выборки	Фенотип пищевой аллергии	Аллергены	Генетические аспекты			Валидность
						Локус	Хромосома	SNP	
Martino и соавт., 2016, Австралия [23]	Европейская популяция	Группа случайная (n=73); группа контроля (n=148)	Клинические проявления ПА, и/или содержание специфического IgE ≥0,35 кЕдА/л в сыворотке крови, пищевые провокационные тесты, и/или КПП диаметр волдыря >3 мм	IgE-опосредованная ПА	Арахис	SLC2A9	4	rs10018666	OШ 5,9; p=4×10 ⁻⁸
Hong и соавт., 2015, США [16]	Европейская популяция	n=2197	Клинические проявления ПА, и/или содержание специфического IgE ≥0,35 кЕдА/л в сыворотке крови, и/или КПП диаметр волдыря >3 мм	IgE-опосредованная ПА	Арахис	Межгенный регион HLA-DQB1-HLA-DQA2	6p21.32	rs7192-T rs9275596-C	OШ 1,7; 95% ДИ 1,4-2,1; p=5,5×10 ⁻⁸ OШ 1,7; 95% ДИ 1,4-2,1; p=6,8×10 ⁻¹⁰
	Невропелльская популяция (мексиканцы, индусы, китайцы и др.)	n=497	Клинические проявления ПА, и/или КПП диаметр волдыря >3 мм	IgE-опосредованная ПА	Арахис	HLA-DR и -DQ	6p21.32	rs7192-T rs9275596-C	OШ 1,2; 95% ДИ 0,8-1,8; p=0,198 OШ 1,2; 95% ДИ 0,8-1,8; p=0,327
Asai и соавт., 2017, Канада [22]	Европейская популяция	Группа случайная (n=850); группа контроля (n=926)	Клинические проявления ПА, и/или КПП диаметр волдыря >3 мм	IgE-опосредованная ПА	Арахис	ITGA6	2	rs115218289	p=1,80×10 ⁻⁸
Rubicz и соавт., 2014, США [18]	Мексиканско-американская популяция	n=1367	IgG	Клеточно-опосредованная ПА	Глиадин	HLA-DRA и BTN2L2	6	rs3135350	p=8,6×10 ⁻⁸
Khor и соавт., 2017, Япония [17]	Азиатская популяция	n=11379	Анкетирование	IgE-опосредованная ПА	Персик Креветка	HLA-DR/ HLA-DQ	6	rs28359884 rs74995702	OШ 1,68; p=1,15×10 ⁻⁷ OШ 1,91; p=6,30×10 ⁻¹⁷

Примечание. ПА — пищевая аллергия; АтД — атопический дерматит; ПКТ — прик-тест кожный.
Note: ПА — food allergy; АтД — atopic dermatitis; ПКТ — skin prick test.

Значимые сигналы GWAS относительно аллергических заболеваний зарегистрированы для генов, продукты которых преимущественно участвуют в иммунных реакциях, включая *HLA-DQ*, *C11orf30*, *IL1R1*, а также другие гены, в частности *FLG*, продукт которого обеспечивает поддержание функции кожного барьера [28]. Некоторые ассоциации имеют исключительно фенотипспецифичный характер: например, обнаружена связь варианта rs4915551 в гене *DENND1B* (1q31) с бронхиальной астмой у пациентов с высоким индексом массы тела [29]. В настоящее время потенциал полногеномных исследований по-прежнему остаётся высоким для открытия причинных генов многофакторных заболеваний.

Ген *FLG*. Филлагрин является белком, имеющим решающее значение для структуры и функции рогового слоя кожи. Этот белок оказывает значимую роль в развитии atopического дерматита [30]. Его предшественник профиллагрин кодируется геном *FLG* на хромосоме 1q23.3 [31]. Ранее учёными было выявлено, что LoF-мутация в гене *FLG* с потерей функции сильно связана с развитием atopического дерматита [32]. Данная мутация в гене эпидермального барьера повышает риск сенсибилизации к арахису и в дальнейшем риск ПА на арахис, вероятно, из-за повышенного проникновения аллергена через дефектный кожный барьер [33].

Нулевая мутация — это мутация, при которой полностью исчезает активность определённого продукта, связанного с данным геном, или появляется продукт, который не функционирует должным образом. Так, нулевые мутации в гене *FLG* были связаны с развитием в течение жизни аллергических состояний [31]. В европейской популяции исследователями установлено, что вариант rs12123821, расположенный в регионе 1q21.3 и находящийся в неравновесии по сцеплению с нулевой мутацией в гене *FLG*, оказывает значимое влияние на развитие ПА, связанной с употреблением таких продуктов, как арахис, молоко и яйцо, причём независимо от наличия у пациента atopического дерматита [20]. Это указывает на то, что мутации в *FLG* вносят большой вклад в сенсибилизацию к различным аллергенам, способствуя развитию не только atopического дерматита, но и других аллергических заболеваний (в частности, является значимым фактором риска для развития ПА).

Ген *HLA*. Гены *HLA* кодируют семейства белков клеточной поверхности, которые функционируют как ключевые детерминанты распознавания антигена иммунной системой. Данная область связана с большим количеством как иммунных, инфекционных, так и аллергических заболеваний [34]. Ряд исследований показал высокую значимость генов *HLA* в развитии ПА [20]. Исследователи из Германии обнаружили, что локус *HLA-DQB1*, расположенный на хромосоме 6p21, вносит значимый вклад в развитие аллергии на арахис, а именно найдена связь с вариантом rs9273440 ($p=6,6 \times 10^{-7}$). Примечательно, что дети с аллергией на молоко и куриное яйцо

не вносили вклад в данную ассоциацию, что свидетельствует о специфичности локуса *HLA-DQB1* именно для аллергии на арахис [20].

В чикагском исследовании также установлена связь ПА на арахис с генами *HLA-DQB1* (rs7192-T) и *HLA-DQA2* (rs9275596-C) [16] вне зависимости от уровня специфического IgE к арахису. Однако полученные данные характерны только для европейской популяции: при исследовании вариантов rs7192 и rs9275596 у пациентов с ПА на арахис в популяции неевропейского происхождения ассоциаций не выявлено [16]. Не установлено доказательств связи данных SNP (rs7192 и rs9275596) с аллергией на яйцо и молоко [16].

В исследовании, основанном на анкетировании и включающем в анализ 11 379 человек азиатского происхождения, выявлена связь генов *HLA-DR* и *HLA-DQ* к специфичным для данного региона аллергенам, таким как персик и креветка [17]. Найдена значимая ассоциация варианта rs28359884 (*HLA-DQA1*, *HLA-DRB5*, *HLA-DRB1*) с употреблением персиков и варианта rs74995702 (*HLA-DQA1*, *HLA-DRB5*, *HLA-DRB1*, *HLA-DQB1*, *HLA-DQA2*, *HLA-DRA*) с употреблением креветок. Отмечается также, что данные SNP были номинально связаны у индивидов, имеющих аллергическую реакцию на яблоки и крабов [17].

Нельзя не отметить, что ряд исследований устанавливает связь генов *HLA* с аллергией на пищевые агенты, в состав которых входит глиадин: в частности, найдена связь полиморфного варианта rs3135350, расположенного в межгенном регионе (*HLA-DRA/BTNL2*) [18]. Значимые сигналы получены в локусе *HLA-DPB1*02:01:02* (rs9277630) для IgE-опосредованной пищевой аллергии, вызванной физическими упражнениями, после употребления продуктов из пшеницы [21]. Этот полиморфизм может выступать потенциальным маркером анафилаксии, вызванной физической нагрузкой, на приём пшеницы.

Данные исследования в очередной раз подтверждают большое значение генов *HLA* в развитии аллергических заболеваний, в частности ПА, что, однако, не является узкоспецифичным.

Локус *C11orf30/LRRC32*. Регион *C11orf30/LRRC32*, расположенный на 11-й хромосоме, имеет важное значение в развитии аллергических заболеваний: в целом этот регион, по-видимому, детерминирует развитие atopического марша [35, 36]. Известно, что ген *C11orf30* кодирует белок EMSY, который ассоциируется с atopией и предрасположенностью к полисенсибилизации [37, 38]. Ген *LRRC32* кодирует одноимённый мембранный белок, содержащий лейцинбогатые повторы (белок LRRC32) [39].

Полногеномный анализ ассоциаций, проведённый в европейской популяции (Германия), показал, что в данном локусе нуклеотидная замена (rs2212434) ассоциирована с развитием ПА [20]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что регион *C11orf30/LRRC32* вносит свой вклад в развитие ПА вне зависимости от наличия

атопического дерматита у индивида (см. табл. 1) [20]. Это указывает на возможность использования данного SNP как потенциального маркера ПА.

Ген *SERPINB7*. Ген *SERPINB7* располагается на 18-й хромосоме и кодирует одноимённый белок, который является ингибитором серпиновой пептидазы класса В, типа 7 [40]. В этом локусе выявлены две нуклеотидные замены, связанные с ПА, одна из которых — rs12964116 — показала значительную связь с ПА в общем и с аллергией на арахис в частности [20]. Вариант rs12964116 является низкополиморфным во всех мировых популяциях [41]. Вторая нуклеотидная замена — rs1243064 — ассоциирована с аллергией на куриное яйцо [20] и, в отличие от rs12964116, наоборот, широко распространена как у европейцев, так и в других популяциях.

Помимо выраженного влияния на развитие аллергических заболеваний, полиморфный вариант rs12964116 ассоциирован с болезнями почек, онкологическими заболеваниями [42–46], а вариант rs1243064 существенно связан с синдромом дефицита внимания и гиперактивностью. Характерные мутации гена *SERPINB7* выявляются у пациентов с ладонно-подошвенной кератодермией (тип Нагашимы) [40]. Стоит отметить, что в отношении кератозов в литературе встречаются сведения об их коморбидности с аллергической патологией, в частности атопическим дерматитом [47].

Ген *ZNF652*. В ходе проведённого исследования в Китае, оценившего влияние аллергических заболеваний у родителей на развитие ПА у потомства, установлено, что rs4572450 и rs16948048, локализованные в регионе гена *ZNF652*, ассоциированы с развитием аллергических проявлений на куриное яйцо [19]. Интересно то, что наличие атопического дерматита у матерей связано с высоким риском развития ПА на яйца у их детей, при этом на арахис таких данных не показано [19]. Расположенный на 17-й хромосоме ген *ZNF652* кодирует белок семейства «цинковых пальцев» 652. Оба ассоциированных с ПА варианта (rs4572450 и rs16948048) затрагивают сайты связывания транскрипционных факторов, являются функционально значимыми для разного спектра заболеваний. Ранее было выявлено, что rs16948048 также имеет связь с развитием дерматита как в европейской, так и в азиатской популяциях [48]. Помимо выявленной связи с ПА и дерматитом, оба полиморфных варианта связаны с болезнями кровеносной системы (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца) [49–52]. Плейотропные ассоциации варианта rs4572450 имеют отношение к нарушениям функционирования нервной системы (болезнь Паркинсона), а также к болезням, связанным с метаболизмом (например, остеопороз) [53–56].

Гены *ADGB* и *IQCE*. Ген *ADGB*, кодирующий белок андроглобин, располагается на 6-й хромосоме, а *IQCE* кодирует белок IQ — область, содержащую в себе белок E, который является частью белкового комплекса плазматической мембраны [19]. Исследовательской группой

из Китая обнаружена также ассоциация от приёма в пищу арахиса в варианте rs4896888, расположенного в гене андроглобина. В гене *IQCE* была впервые обнаружена связь ПА с двумя полногеномными вариантами rs1036504 и rs2917750 [19]. Интересно то, что все три нуклеотидные замены встречались только у мальчиков. Оба гена (*ADGB* и *IQCE*) не являются известными импринтированными генами [19]. Ранее обнаружено, что варианты, локализованные в регионе этих генов, связаны с инфекционными заболеваниями: так, rs4896888 ассоциирован с проказой, а rs1036504 — с вирусом иммунодефицита человека [57, 58]. Данных о связи с другими аллергическими заболеваниями ранее не обнаружено.

Ген *SLC2A9*. Ген *SLC2A9* располагается на коротком плече 4-й хромосомы, кодирует белок GLUT9 — облегчённый переносчик глюкозы 9. У человека GLUT9 имеет два варианта сплайсинга с разными паттернами экспрессии: GLUT9a экспрессируется во многих тканях, в то время как GLUT9b (также называемый GLUT9ΔN) экспрессируется преимущественно в почках и в меньшей степени в печени [59]. Базолатеральный GLUT9 является основным почечным транспортёром, участвующим в реабсорбции уратов [61]. В австралийской группе детей с подтверждённой IgE-опосредованной ПА впервые найдена связь с аллергией на арахис и вариантом rs10018666 гена *SLC2A9* [23]. Однако эта ассоциация неспецифична в отношении ПА, поскольку в ряде исследований установлена связь варианта rs10018666 с развитием болезней мочевыделительной системы (гиперурикемия, нефролитиаз, подагра), сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда), а также другими болезнями, связанными с нарушениями метаболизма (сахарный диабет 2-го типа, ожирение) [60–71], что свидетельствует о выраженной плейотропии гена *SLC2A9*.

Ген *ITGA6*. Ген *ITGA6* располагается на 2-й хромосоме, кодирует часть семейства белков альфа-цепи интегрин. Интегрины представляют собой гетеромерные интегральные мембранные белки, состоящие из альфа- и бета-цепей, которые участвуют в адгезии и передаче сигналов на клеточной поверхности [22]. В канадском полногеномном исследовании найдена ассоциация варианта rs115218289 с аллергией к арахису [22]. По данным литературы, ген *ITGA6* имеет отношение к буллёзному эпидермолиту — редкому наследственному заболеванию, характеризующему тяжёлым поражением кожных покровов, а также слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта [72, 73].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стремительное развитие технологий персонализированной медицины диктует необходимость проведения популяционных исследований с применением подходов молекулярной эпидемиологии. В ходе анализа опубликованных результатов генетических исследований в когортах

пациентов с пищевой аллергией методология полногеномного поиска ассоциаций использована в качестве информативного инструмента исследования генетической архитектуры многофакторных заболеваний. Несмотря на то, что в данный обзор включены разные по мощности и однородности исследования, это позволило систематизировать наборы локусов, генов и нуклеотидных последовательностей, ассоциированных с развитием ПА. Наиболее ценные результаты получены в масштабных многоцентровых исследованиях, включающих крупные биологические коллекции.

В ходе проведённого анализа литературы выявлено, что некоторые локусы связаны не только с развитием ПА, но и атопического дерматита, бронхиальной астмы, аллергического ринита. Для некоторых аллергенов идентифицированы специфические локусы, ассоциированные с частым развитием сенсибилизации к конкретному пищевому аллергену (так, локус *HLA-DQB1* ассоциирован с развитием ПА к арахису).

Немаловажно, что во многих исследованиях изучен вопрос генетических особенностей, в том числе с учётом различий этнических групп в разных географических регионах, таких как Китай, США, страны Европы, при этом опубликованных молекулярно-эпидемиологических данных по связи ПА с различными генами в российской популяции не найдено. В этой связи особую актуальность приобретают масштабные эпидемиологические исследования риска развития ПА в российской популяции с использованием результатов полногеномных исследований для идентификации локусов, ассоциированных с данной патологией.

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. 1008–25. doi: 10.1111/all.12429
2. Agache I., Akdis C.A., Chivato T., et al. EAACI white paper on research, innovation and quality care. 2019 [Accessed 2019 Febr 14]. Режим доступа: www.eaaci.org/resources/books/white-paper.html. Дата обращения: 15.01.2022.
3. 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
4. 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
5. Renz H., Allen K.J., Sicherer S.H., et al. Food allergy // *Nature Rev Disease Primers*. 2018. Vol. 4, N 1. P. 1–20. doi: 10.1038/nrdp.2017.98
6. 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

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: У.В. Кутас — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, подготовка и написание текста, О.С. Федорова — формулирование концепции, анализ литературных источников, редактирование и написание текста, Е.Ю. Брагина — анализ литературных источников, редактирование и написание текста.

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. U.V. Kutas — literature review, collection and analysis of literary sources, preparation and writing of the text; O.S. Fedorova — formulation of the concept, analysis of literary sources, editing and writing of the text; E.Yu. Bragina — analysis of literary sources, editing and writing of the text.

7. Wahn U. What drives the allergic march? // *Allergy*. 2000. Vol. 55, N 7. P. 591–599. doi: 10.1034/j.1398-9995.2000.00111.x
8. 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*. 2020. Vol. 8, N 4. P. 1349–1358.e16. doi: 10.1016/j.jaip.2019.11.042
9. Paul J.T., Gowland M.H., Sharma V., et al. Increase in anaphylaxis-related hospitalizations but no increase in fatalities: an analysis of United Kingdom national anaphylaxis data, 1992–2012 // *J Allergy Clin Immunol*. 2015. Vol. 135, N 4. P. 956–963.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2014.10.021
10. Wood R., Camargo C., Lieberman P., et al. Anaphylaxis in America: the prevalence and characteristics of anaphylaxis in the United States // *J Allergy Clin Immunol*. 2014. Vol. 133, N 2. P. 461–467. doi: 10.1016/j.jaci.2013.08.016
11. Simons F.E., Ebisawa M., Sanchez-Borges M., et al. 2015 update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines // *World Allergy Organ J*. 2015. Vol. 8, N 1. P. 32. doi: 10.1186/s40413-015-0080-1

12. Tham E.H., Leung D.Y. Mechanisms by which atopic dermatitis predisposes to food allergy and the atopic march // *Allergy Asthma Immunol Res.* 2019. Vol. 11, N 1. P. 4–15. doi: 10.4168/aaair.2019.11.1.4
13. Sicherer S.H., Furlong T.J., Maeset H.H., et al. Genetics of peanut allergy: A twin study // *J Allergy Clin Immunol.* 2000. Vol. 106, N 1, Pt 1. P. 53–56. doi: 10.1067/mai.2000.108105
14. Spergel J.M., Beausoleil J.L., Pawlowski N.A. Resolution of childhood peanut allergy // *Annals Allergy Asthma Immunol.* 2000. Vol. 85, N 6, Pt 1. P. 473–476. doi: 10.1016/S1081-1206(10)62574-4
15. Kanchan K., Clay S., Irizar H., et al. Current insights into the genetics of food allergy // *Am Acad Allergy Asthma Immunol.* 2021. Vol. 147, N 1. P. 15–28. doi: 10.1016/j.jaci.2020.10.039
16. Hong X., Hao K., Ladd-Acosta C., et al. Genome-wide association study identifies peanut allergy-specific loci and evidence of epigenetic mediation in US children // *Nature Communications.* 2015. N 6. P. 6304. doi: 10.1038/ncomms7304
17. Khor S., Hao K., Ladd-Acosta C., et al. Genome-wide association study of self-reported food reactions in Japanese identifies shrimp and peach specific loci in the HLA-DR/DQ gene region // *Sci Reports.* 2017. Vol. 8, N 1. P. 1069. doi: 10.1038/s41598-017-18241-w
18. Rubicz R., Yolken R., Alaedini A., et al. Genome-Wide genetic and transcriptomic investigation of variation in antibody response to dietary antigens // *Genetic Epidemiol.* 2014. Vol. 38, N 5. P. 439–446. doi: 10.1002/gepi.21817
19. Liu X., Hong X., Tsai H.J., et al. Genome-wide association study of maternal genetic effects and parent-of-origin effects on food allergy // *Medicine.* 2018. Vol. 97, N 9. P. e0043. doi: 10.1097/MD.00000000000010043
20. Marenholz I., Grosche S., Kalb B., et al. Genome-wide association study identifies the SERPINB gene cluster as a susceptibility locus for food allergy // *Nature Communications.* 2017. Vol. 8, N 1. P. 1056. doi: 10.1038/s41467-017-01220-0
21. Fukunaga K., Chinuki Y., Hamada Y., et al. Genome-wide association study reveals an association between the HLA-DPB1*02:01:02 allele and wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis // *Am J Human Genetics.* 2021. Vol. 108, N 8. P. 1540–1548. doi: 10.1016/j.ajhg.2021.06.017
22. Asai Y., Eslami A., Ginkel C.D., et al. Genome-wide association study and meta-analysis in multiple populations identifies new loci for peanut allergy and establishes c11orf30/EMSY as a genetic risk factor for food allergy // *J Allergy Clin Immunol.* 2017. Vol. 141, N 3. P. 991–1001. doi: 10.1016/j.jaci.2017.09.015
23. Martino D.J., Ashley S., Koplun J., et al. Genome-wide association study of peanut allergy reproduces association with amino acid polymorphisms in HLA-DRB1 // *Clin Exp Allergy.* 2016. Vol. 47, N 2. P. 217–223. doi: 10.1111/cea.12863
24. Ozaki K., Ohnishi Y., Iida A., et al. Functional SNPs in the lymphotoxin-alpha gene that are associated with susceptibility to myocardial infarction // *Nature Genetics.* 2002. Vol. 32, N 4. P. 650–654. doi: 10.1038/ng1047
25. Klein R.J., Zeiss C., Chew E.Y., et al. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration // *Science.* 2005. Vol. 308, N 5720. P. 385–389. doi: 10.1126/science.1109557
26. Duerr R.H., Taylor K.D., Brant S.R., et al. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene // *Science.* 2006. Vol. 314, N 5804. P. 1461–1463. doi: 10.1126/science.1135245
27. Lacher M., Schroepf S., Helmbrecht J., et al. Association of the interleukin-23 receptor gene variant rs11209026 with Crohn's disease in German children // *Asta paediatrica.* 2010. Vol. 99, N 5. P. 727–733. doi: 10.1111/j.1651-2227.2009.01680.x
28. Zhu Z., Lee P.H., Chaffin M.D., et al. A genome-wide cross-trait analysis from UK Biobank highlights the shared genetic architecture of asthma and allergic diseases // *Nature Genetics.* 2018. Vol. 50, N 6. P. 857–864. doi: 10.1038/s41588-018-0121-0
29. Melen E., Granell R., Kogevinas M., et al. Genome-wide association study of body mass index in 23 000 individuals with and without asthma // *Clin Exp Allergy.* 2013. Vol. 43, N 4. P. 463–474. doi: 10.1111/cea.12054
30. Sandilands A., Sutherland C., Irvine A.D., et al. Filaggrin in the frontline: role in skin barrier function and disease // *J Cell Sci.* 2009. Vol. 122, N 9. P. 1285–1294. doi: 10.1242/jcs.033969
31. 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
32. Baurecht H., Irvine A.D., Novak E., et al. Toward a major risk factor for atopic eczema: Meta-analysis of filaggrin polymorphism data // *J Allergy Clin Immunol.* 2007. Vol. 120, N 6. P. 1406–1412. doi: 10.1016/j.jaci.2007.08.067
33. Brown S.J., Asai Y., Cordell H.J., et al. Loss-of-function variants in the filaggrin gene are a significant risk factor for peanut allergy // *J Allergy Clin Immunol.* 2011. Vol. 127, N 3. P. 661–667. doi: 10.1016/j.jaci.2011.01.031
34. MacArthur J., Bowler E., Cerezo M., et al. The new NHGRI-EBI Catalog of published genome-wide association studies (GWAS Catalog) // *Nucleic Acids Res.* 2017. Vol. 45. P. 896–901. doi: 10.1093/nar/gkw1133
35. Chen J., Chen Q., Wu C., et al. Genetic variants of the C11orf30-LRRC32 region are associated with childhood asthma in the Chinese population // *Allergologia Immunopathol.* 2020. Vol. 48, N 4. P. 390–394. doi: 10.1016/j.aller.2019.09.002
36. Manz J. Regulatory mechanisms underlying atopic dermatitis: Functional characterization of the C11orf30/LRRC32 locus and analysis of genome-wide expression profiles in patients: dissertation. Neuherberg: Technical University of Munich, 2017.
37. Hughes-Davies L., Huntsman D., Ruas M., et al. EMSY links the BRCA2 pathway to sporadic breast and ovarian cancer // *Cell.* 2003. Vol. 115, N 5. P. 523–535. doi: 10.1016/s0092-8674(03)00930-9
38. Greisenegger E.K., Zimprich F., Zimprich A., et al. Association of the chromosome 11q13.5 variant with atopic dermatitis in Austrian patients // *Eur J Dermatol.* 2013. Vol. 23, N 2. P. 142–145. doi: 10.1684/ejd.2013.1955
39. Ollendorff V., Szeppetowski P., Mattei M.G., et al. New gene in the homologous human 11q13-q14 and mouse 7F chromosomal regions // *Mamm Genome.* 1992. Vol. 2, N 3. P. 195–200. doi: 10.1007/BF00302877
40. Kubo A., Shiohama A., Sasaki T., et al. Mutations in SERPINB7, encoding a member of the serine protease inhibitor superfamily, cause Nagashima-type palmoplantar keratosis // *Am J Human Genetics.* 2013. Vol. 93, N 5. P. 945–956. doi: 10.1016/j.ajhg.2013.09.015
41. Karczewski K.J., Francioli L.C., Tiao G., et al. The mutational constraint spectrum quantified from variation in 141,456 humans // *Nature.* 2020. Vol. 581, N 7809. P. 434–443. doi: 10.1038/s41588-020-2308-7
42. Johnatty S.E., Beesley J., Chen X., et al. Evaluation of candidate stromal epithelial cross-talk genes identifies association between risk of serous ovarian cancer and TERT, a cancer susceptibility “hot-spot” // *PLOS Genetics.* 2010. Vol. 6, N 7. P. e1001016. doi: 10.1371/journal.pgen.1001016.

43. Xia Y., Li Y., Du Y., et al. Association of MEGSIN 2093C-2180T haplotype at the 3' untranslated region with disease severity and progression of IgA nephropathy // *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2006. Vol. 21, N 6. P. 1570–1574. doi: 10.1093/ndt/gfk096
44. Xia Y.F., Huang S., Li X., et al. A family-based association study of megsin A23167G polymorphism with susceptibility and progression of IgA nephropathy in a Chinese population // *Clin Nephrol*. 2006. Vol. 65, N 3. P. 153–159. doi: 10.5414/cnp65153
45. Lim C.S., Kim S.M., Oh Y.K., et al. Megsin 2093T-2180C haplotype at the 3' untranslated region is associated with poor renal survival in Korean IgA nephropathy patients // *Clin Nephrol*. 2008. Vol. 70, N 2. P. 101–109. doi: 10.5414/cnp70101
46. Maixnerova D., Merta M., Reiterova J., et al. The influence of two megsin polymorphisms on the progression of IgA nephropathy // *Folia Biologica*. 2008. Vol. 54, N 2. P. 40–45.
47. Fenner J., Silverberg N.B. Skin diseases associated with atopic dermatitis // *Clin Dermatol*. 2018. Vol. 36, N 5. P. 631–640. doi: 10.1016/j.clindermatol.2018.05.004
48. Ellinghaus D., Baurecht H., Esparza-Gordillo J., et al. High-density genotyping study identifies four new susceptibility loci for atopic dermatitis // *Nature Genetics*. 2013. Vol. 45, N 7. P. 808–812. doi: 10.1038/ng.2642
49. Newton-Cheh C., Johnson T., Gateva V., et al. Genome-wide association study identifies eight loci associated with blood pressure // *Nature Genetics*. 2009. Vol. 41, N 6. P. 666–676. doi: 10.1038/ng.361
50. Niu W., Zhang Y., Ji K., et al. Confirmation of top polymorphisms in hypertension genome wide association study among Han Chinese // *Clin Chimica Acta*. 2010. Vol. 411, N 19–20. P. 1491–1495. doi: 10.1016/j.cca.2010.06.004
51. Hong K.W., Jin H.S., Lim J.E., et al. Recapitulation of two genomewide association studies on blood pressure and essential hypertension in the Korean population // *J Human Genetics*. 2010. Vol. 55, N 6. P. 336–341. doi: 10.1038/jhg.2010.31
52. Wain L.V., Verwoert G.C., O'Reilly P.F., et al. Genome-wide association study identifies six new loci influencing pulse pressure and mean arterial pressure // *Nature Genetics*. 2011. Vol. 43, N 10. P. 1005–1011. doi: 10.1038/ng.922
53. Rivadeneira F., Styrkársdóttir U., Estrada K., et al. Twenty bone-mineral-density loci identified by large-scale meta-analysis of genome-wide association studies // *Nature Genetics*. 2009. Vol. 41, N 11. P. 1199–206. doi: 10.1038/ng.446
54. Do C.B., Tung J.Y., Dorfman E., et al. Web-based genome-wide association study identifies two novel loci and a substantial genetic component for Parkinson's disease // *PLoS Genetics*. 2011. Vol. 7, N 6. P. e1002141. doi: 10.1371/journal.pgen.1002141
55. Kiel D.P., Demissie S., Dupuis J., et al. Genome-wide association with bone mass and geometry in the Framingham Heart Study // *BMC Med Genetics*. 2007. Vol. 8, Suppl. 1. P. S14. doi: 10.1186/1471-2350-8-S1-S14
56. Schunkert H., König I.R., Kathiresan S., et al. Large-scale association analysis identifies 13 new susceptibility loci for coronary artery disease // *Nature Genetics*. 2011. Vol. 43, N 4. P. 333–338. doi: 10.1038/ng.784
57. Zhang F., Liu H., Chen S., et al. Identification of two new loci at IL23R and RAB32 that influence susceptibility to leprosy // *Nature Genetics*. 2011. Vol. 43, N 12. P. 1247–1251. doi: 10.1038/ng.973
58. Hendrickson S.L., Lautenberger J.A., Chinn L.W., et al. Genetic variants in nuclear-encoded mitochondrial genes influence AIDS progression // *PLoS One*. 2010. Vol. 5, N 9. P. e12862. doi: 10.1371/journal.pone.0012862
59. Augustin R., Carayannopoulos M.O., Dowd L.O., et al. Identification and characterization of human glucose transporter-like protein-9 (GLUT9): Alternative splicing alters trafficking // *J Biological Chemistry*. 2004. Vol. 279, N 16. P. 16229–16236. doi: 10.1074/jbc.M312226200
60. Bobulescu I.A., Moe O.W. Renal transport of uric acid: Evolving concepts and uncertainties // *Adv Chronic Kidney Dis*. 2012. Vol. 19, N 6. P. 358–371. doi: 10.1053/j.ackd.2012.07.009
61. Tabara Y., Kohara K., Kawamoto R., et al. Association of four genetic loci with uric acid levels and reduced renal function: The J-SHIPP Suita study // *Am J Nephrol*. 2010. Vol. 32, N 3. P. 279–286. doi: 10.1159/000318943
62. Polasek O., Gunjaca G., Kolcic I., et al. Association of nephrolithiasis and gene for glucose transporter type 9 (SLC2A9): study of 145 patients // *Croatian Med J*. 2010. Vol. 51, N 1. P. 48–53. doi: 10.3325/cmj.2010.51.48
63. Brandstätter A., Lamina C., Kiechl S., et al. Sex and age interaction with genetic association of atherogenic uric acid concentrations // *Atherosclerosis*. 2010. Vol. 210, N 2. P. 474–478. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.12.013
64. Li C., Han L., Levin A.M., et al. Multiple single nucleotide polymorphisms in the human urate transporter 1 (hURAT1) gene are associated with hyperuricaemia in Han Chinese // *J Med Genetics*. 2010. Vol. 47, N 3. P. 204–210. doi: 10.1136/jmg.2009.068619
65. Dehghan A., Köttgen A., Yang Q., et al. Association of three genetic loci with uric acid concentration and risk of gout: A genome-wide association study // *Multicenter Study*. 2008. Vol. 372, N 9654. P. 1953–1961. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61343-4
66. Brandstätter A., Kiechl S., Kollerits B., et al. Sex-specific association of the putative fructose transporter SLC2A9 variants with uric acid levels is modified by BMI // *Diabetes Care*. 2008. Vol. 31, N 8. P. 1662–1667. doi: 10.2337/dc08-0349
67. Stark K., Reinhard W., Neureuther K., et al. Association of common polymorphisms in GLUT9 gene with gout but not with coronary artery disease in a large case-control study // *PLoS One*. 2008. Vol. 3, N 4. P. e1948. doi: 10.1371/journal.pone.0001948
68. Wallace C., Newhouse S.J., Braund P., et al. Genome-wide association study identifies genes for biomarkers of cardiovascular disease: serum urate and dyslipidemia // *Am J Human Genetics*. 2008. Vol. 82, N 1. P. 139–149. doi: 10.1016/j.ajhg.2007.11.001
69. Kolz M., Johnson T., Sanna S., et al. Meta-analysis of 28,141 individuals identifies common variants within five new loci that influence uric acid concentrations // *PLoS Genet*. 2009. Vol. 5, N 6. P. e1000504. doi: 10.1371/journal.pgen.1000504
70. Li S., Sanna S., Maschio A., et al. The GLUT9 gene is associated with serum uric acid levels in sardinia and chianti cohorts // *PLoS Genet*. 2007. Vol. 3, N 11. P. e194. doi: 10.1371/journal.pgen.0030194
71. Suhre K., Shin S.Y., Petersen A.K., et al. Human metabolic individuality in biomedical and pharmaceutical research // *Nature*. 2011. Vol. 477, N 7362. P. 54–60. doi: 10.1038/nature10354
72. Fine J.D., Bruckner-Tuderman L., Eady R.A., et al. Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification // *J American Academy Dermatol*. 2014. Vol. 70, N 6. P. 1103–1126. doi: 10.1016/j.jaad.2014.01.903
73. Chung H.J., Uitto J. Epidermolysis bullosa with pyloric atresia // *Dermatol Clin*. 2010. Vol. 28, N 1. P. 43–54. doi: 10.1016/j.det.2009.10.005

REFERENCES

1. 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
2. Agache I, Akdis CA, Chivato T, et al. EAACI white paper on research, innovation and quality care. 2019 [Accessed 2019 Febr 14]. Available from: www.eaaci.org/resources/books/white-paper.html. Accessed: 15.01.2022.
3. 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
4. Fedorova OS. The prevalence of food allergies 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
5. Renz H, Allen KJ, Sicherer SH, et al. Food allergy. *Nature Rev Disease Primers*. 2018;4(1):1–20. doi: 10.1038/nrdp.2017.98
6. 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
7. Wahn U. What drives the allergic march? *Allergy*. 2000;55(7):591–599. doi: 10.1034/j.1398-9995.2000.00111.x
8. 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*. 2020;8(4):1349–1358. e16. doi: 10.1016/j.jaip.2019.11.042
9. Paul JT, Gowland MH, Sharma V, et al. Increase in anaphylaxis-related hospitalizations but no increase in fatalities: an analysis of United Kingdom national anaphylaxis data, 1992–2012. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(4):956–963.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2014.10.021
10. Wood R, Camargo C, Lieberman P, et al. Anaphylaxis in America: The prevalence and characteristics of anaphylaxis in the United States. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(2):461–467. doi: 10.1016/j.jaci.2013.08.016
11. Simons FE, Ebisawa M, Sanchez-Borges M, et al. 2015 update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines. *World Allergy Organ J*. 2015;8(1):32. doi: 10.1186/s40413-015-0080-1
12. Tham EH, Leung DY. Mechanisms by which atopic dermatitis predisposes to food allergy and the atopic march. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2019;11(1):4–15. doi: 10.4168/aa.2019.11.1.4
13. Sicherer SH, Furlong TJ, Maeset HH, et al. Genetics of peanut allergy: A twin study. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106(1 Pt 1):53–56. doi: 10.1067/mai.2000.108105
14. Spergel JM, Beausoleil JL, Pawlowski NA. Resolution of childhood peanut allergy. *Annals Allergy Asthma Immunol*. 2000;85(6 Pt 1):473–476. doi: 10.1016/S1081-1206(10)62574-4
15. Kanchan K, Clay S, Irizar H, et al. Current insights into the genetics of food allergy. *Am Acad Allergy Asthma Immunol*. 2021;147(1):15–28. doi: 10.1016/j.jaci.2020.10.039
16. Hong X, Hao K, Ladd-Acosta C, et al. Genome-wide association study identifies peanut allergy-specific loci and evidence of epigenetic mediation in US children. *Nature Communications*. 2015;6:6304. doi: 10.1038/ncomms7304
17. Khor S, Hao K, Ladd-Acosta C, et al. Genome-wide association study of self-reported food reactions in Japanese identifies shrimp and peach specific loci in the HLA-DR/DQ gene region. *Sci Reports*. 2017;8(1):1069. doi: 10.1038/s41598-017-18241-w
18. Rubicz R, Yolken R, Alaedini A, et al. Genome-wide genetic and transcriptomic investigation of variation in antibody response to dietary antigens. *Genetic Epidemiol*. 2014;38(5):439–446. doi: 10.1002/gepi.21817
19. Liu X, Hong X, Tsai HJ, et al. Genome-wide association study of maternal genetic effects and parent-of-origin effects on food allergy. *Medicine*. 2018;97(9):e0043. doi: 10.1097/MD.00000000000010043
20. Marenholz I, Grosche S, Kalb B, et al. Genome-wide association study identifies the SERPINB gene cluster as a susceptibility locus for food allergy. *Nature Communications*. 2017;8(1):1056. doi: 10.1038/s41467-017-01220-0
21. Fukunaga K, Chinuki Y, Hamada Y, et al. Genome-wide association study reveals an association between the HLA-DPB1*02:01:02 allele and wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Am J Human Genetics*. 2021;108(8):1540–1548. doi: 10.1016/j.ajhg.2021.06.017
22. Asai Y, Eslami A, Ginkel CD, et al. Genome-wide association study and meta-analysis in multiple populations identifies new loci for peanut allergy and establishes c1orf30/EMSY as a genetic risk factor for food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;141(3):991–1001. doi: 10.1016/j.jaci.2017.09.015
23. Martino DJ, Ashley S, Koplin J, et al. Genome-wide association study of peanut allergy reproduces association with amino acid polymorphisms in HLA-DRB1. *Clin Exp Allergy*. 2016;47(2):217–223. doi: 10.1111/cea.12863
24. Ozaki K, Ohnishi Y, Iida A, et al. Functional SNPs in the lymphotoxin-alpha gene that are associated with susceptibility to myocardial infarction. *Nature Genetics*. 2002;32(4):650–654. doi: 10.1038/ng1047
25. Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, et al. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science*. 2005;308(5720):385–389. doi: 10.1126/science.1109557
26. Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, et al. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science*. 2006;314(5804):1461–1463. doi: 10.1126/science.1135245
27. Lacher M, Schroepf S, Helmbrecht J, et al. Association of the interleukin-23 receptor gene variant rs11209026 with Crohn's disease in German children. *Asta Paediatrica*. 2010;99(5):727–733. doi: 10.1111/j.1651-2227.2009.01680.x
28. Zhu Z, Lee PH, Chaffin MD, et al. A genome-wide cross-trait analysis from UK Biobank highlights the shared genetic architecture of asthma and allergic diseases. *Nature Genetics*. 2018;50(6):857–864. doi: 10.1038/s41588-018-0121-0
29. Melen E, Granell R, Kogevinas M, et al. Genome-wide association study of body mass index in 23 000 individuals with and without asthma. *Clin Exp Allergy*. 2013;43(4):463–474. doi: 10.1111/cea.12054
30. Sandilands A, Sutherland C, Irvine AD, et al. Filaggrin in the frontline: Role in skin barrier function and disease. *J Cell Sci*. 2009;122(9):1285–1294. doi: 10.1242/jcs.033969
31. 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.anai.2019.10.008
32. Baurecht H, Irvine AD, Novak E, et al. Toward a major risk factor for atopic eczema: Meta-analysis of filaggrin polymorphism data. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(6):1406–1412. doi: 10.1016/j.jaci.2007.08.067
33. Brown SJ, Asai Y, Cordell HJ, et al. Loss-of-function variants in the filaggrin gene are a significant risk factor for peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):661–667. doi: 10.1016/j.jaci.2011.01.031

34. MacArthur J, Bowler E, Cerezo M, et al. The new NHGRI-EBI Catalog of published genome-wide association studies (GWAS Catalog). *Nucleic Acids Res.* 2017;45(D1):896–901. doi: 10.1093/nar/gkw1133
35. Chen J, Chen Q, Wu C, et al. Genetic variants of the C11orf30-LRRC32 region are associated with childhood asthma in the Chinese population. *Allergologia Immunopathol.* 2020;48(4):390–394. doi: 10.1016/j.aller.2019.09.002
36. Manz J. Regulatory mechanisms underlying atopic dermatitis: Functional characterization of the C11orf30/LRRC32 locus and analysis of genome-wide expression profiles in patients: dissertation. Neuherberg: Technical university of Munich; 2017.
37. Hughes-Davies L, Huntsman D, Ruas M, et al. EMSY links the BRCA2 pathway to sporadic breast and ovarian cancer. *Cell.* 2003;115(5):523–535. doi: 10.1016/s0092-8674(03)00930-9
38. Greisenegger EK, Zimprich F, Zimprich A, et al. Association of the chromosome 11q13.5 variant with atopic dermatitis in Austrian patients. *Eur J Dermatol.* 2013;23(2):142–145. doi: 10.1684/ejd.2013.1955
39. Ollendorff V, Szepietowski P, Mattei MG, et al. New gene in the homologous human 11q13-q14 and mouse 7F chromosomal regions. *Mamm Genome.* 1992;2(3):195–200. doi: 10.1007/BF00302877
40. Kubo A, Shiohama A, Sasaki T, et al. Mutations in SERPINB7, encoding a member of the serine protease inhibitor superfamily, cause Nagashima-type palmoplantar keratosis. *Am J Human Genetics.* 2013;93(5):945–956. doi: 10.1016/j.ajhg.2013.09.015
41. Karczewski KJ, Francioli LC, Tiao G, et al. The mutational constraint spectrum quantified from variation in 141,456 humans. *Nature.* 2020;581(7809):434–443. doi: 10.1038/s41586-020-2308-7
42. Johnatty SE, Beesley J, Chen X, et al. Evaluation of candidate stromal epithelial cross-talk genes identifies association between risk of serous ovarian cancer and TERT, a cancer susceptibility “hot-spot”. *PLoS Genetics.* 2010;6(7):e1001016. doi: 10.1371/journal.pgen.1001016
43. Xia Y, Li Y, Du Y, et al. Association of MEGSIN 2093C-2180T haplotype at the 3' untranslated region with disease severity and progression of IgA nephropathy. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2006;21(6):1570–1574. doi: 10.1093/ndt/gfk096
44. Xia YF, Huang S, Li X, et al. A family-based association study of megsin A23167G polymorphism with susceptibility and progression of IgA nephropathy in a Chinese population. *Clin Nephrol.* 2006;65(3):153–159. doi: 10.5414/cnp65153
45. Lim CS, Kim SM, Oh YK, et al. Megsin 2093T-2180C haplotype at the 3' untranslated region is associated with poor renal survival in Korean IgA nephropathy patients. *Clin Nephrol.* 2008;70(2):101–109. doi: 10.5414/cnp70101
46. Maixnerova D, Merta M, Reiterova J, et al. The influence of two megsin polymorphisms on the progression of IgA nephropathy. *Folia Biologica.* 2008;54(2):40–45.
47. Fenner J, Silverberg NB. Skin diseases associated with atopic dermatitis. *Clin Dermatol.* 2018;36(5):631–640. doi: 10.1016/j.clindermatol.2018.05.004
48. Ellinghaus D, Baurecht H, Esparza-Gordillo J, et al. High-density genotyping study identifies four new susceptibility loci for atopic dermatitis. *Nature Genetics.* 2013;45(7):808–812. doi: 10.1038/ng.2642
49. Newton-Cheh C, Johnson T, Gateva V, et al. Genome-wide association study identifies eight loci associated with blood pressure. *Nature Genetics.* 2009;41(6):666–676. doi: 10.1038/ng.361
50. Niu W, Zhang Y, Ji K, et al. Confirmation of top polymorphisms in hypertension genome wide association study among Han Chinese. *Clin Chimica Acta.* 2010;411(19-20):1491–1495. doi: 10.1016/j.cca.2010.06.004
51. Hong KW, Jin HS, Lim JE, et al. Recapitulation of two genomewide association studies on blood pressure and essential hypertension in the Korean population. *J Human Genetics.* 2010;55(6):336–341. doi: 10.1038/jhg.2010.31
52. Wain LV, Verwoert GC, O'Reilly PF, et al. Genome-wide association study identifies six new loci influencing pulse pressure and mean arterial pressure. *Nature Genetics.* 2011;43(10):1005–1011. doi: 10.1038/ng.922
53. Rivadeneira F, Styrkársdóttir U, Estrada K, et al. Twenty bone-mineral-density loci identified by large-scale meta-analysis of genome-wide association studies. *Nature Genetics.* 2009;41(11):1199–1206. doi: 10.1038/ng.446
54. Do CB, Tung JY, Dorfman E, et al. Web-based genome-wide association study identifies two novel loci and a substantial genetic component for Parkinson's disease. *PLoS Genetics.* 2011;7(6):e1002141. doi: 10.1371/journal.pgen.1002141
55. Kiel DP, Demissie S, Dupuis J, et al. Genome-wide association with bone mass and geometry in the Framingham Heart Study. *BMC Med Genetics.* 2007;8(Suppl 1):S14 doi: 10.1186/1471-2350-8-S1-S14
56. Schunkert H, König IR, Kathiresan S, et al. Large-scale association analysis identifies 13 new susceptibility loci for coronary artery disease. *Nature Genetics.* 2011;43(4):333–338. doi: 10.1038/ng.784
57. Zhang F, Liu H, Chen S, et al. Identification of two new loci at IL23R and RAB32 that influence susceptibility to leprosy. *Nature Genetics.* 2011;43(12):1247–1251. doi: 10.1038/ng.973
58. Hendrickson SL, Lautenberger JA, Chinn LW, et al. Genetic variants in nuclear-encoded mitochondrial genes influence AIDS progression. *PLoS One.* 2010;5(9):e12862. doi: 10.1371/journal.pone.0012862
59. Augustin R, Carayannopoulos MO, Dowd LO, et al. Identification and characterization of human glucose transporter-like protein-9 (GLUT9): Alternative splicing alters trafficking. *J Biological Chemistry.* 2004;279(16):16229–16236. doi: 10.1074/jbc.M312226200
60. Bobulescu IA, Moe OW. Renal transport of uric acid: evolving concepts and uncertainties. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2012;19(6):358–371. doi: 10.1053/j.ackd.2012.07.009
61. Tabara Y, Kohara K, Kawamoto R, et al. Association of four genetic loci with uric acid levels and reduced renal function: The J-SHIP Suita study. *Am J Nephrol.* 2010;32(3):279–286. doi: 10.1159/000318943
62. Polasek O, Gunjaca G, Kolcic I, et al. Association of nephrolithiasis and gene for glucose transporter type 9 (SLC2A9): Study of 145 patients. *Croatian Med J.* 2010;51(1):48–53. doi: 10.3325/cmj.2010.51.48
63. Brandstätter A, Lamina C, Kiechl S, et al. Sex and age interaction with genetic association of atherogenic uric acid concentrations. *Atherosclerosis.* 2010;210(2):474–478. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.12.013
64. Li C, Han L, Levin AM, et al. Multiple single nucleotide polymorphisms in the human urate transporter 1 (hURAT1) gene are associated with hyperuricaemia in Han Chinese. *J Med Genetics.* 2010;47(3):204–210. doi: 10.1136/jmg.2009.068619
65. Dehghan A, Köttgen A, Yang Q, et al. Association of three genetic loci with uric acid concentration and risk of gout: A genome-wide association study. *Multicenter Study.* 2008;372(9654):1953–1961. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61343-4

66. Brandstätter A, Kiechl S, Kollerits B, et al. Sex-specific association of the putative fructose transporter SLC2A9 variants with uric acid levels is modified by BMI. *Diabetes Care*. 2008;31(8):1662–1667. doi: 10.2337/dc08-0349
67. Stark K, Reinhard W, Neureuther K, et al. Association of common polymorphisms in GLUT9 gene with gout but not with coronary artery disease in a large case-control study. *PLoS One*. 2008;3(4):e1948. doi: 10.1371/journal.pone.0001948
68. Wallace C, Newhouse SJ, Braund P, et al. Genome-wide association study identifies genes for biomarkers of cardiovascular disease: Serum urate and dyslipidemia. *Am J Human Genetics*. 2008;82(1):139–149. doi: 10.1016/j.ajhg.2007.11.001
69. Kolz M, Johnson T, Sanna S, et al. Meta-analysis of 28,141 individuals identifies common variants within five new loci that influence uric acid concentrations. *PLoS Genet*. 2009;5(6):e1000504. doi: 10.1371/journal.pgen.1000504
70. Li S, Sanna S, Maschio A, et al. The GLUT9 gene is associated with serum uric acid levels in Sardinia and Chianti cohorts. *PLoS Genet*. 2007;3(11):e194. doi: 10.1371/journal.pgen.0030194
71. Suhre K, Shin SY, Petersen AK, et al. Human metabolic individuality in biomedical and pharmaceutical research. *Nature*. 2011;477(7362):54–60. doi: 10.1038/nature10354
72. Fine JD, Bruckner-Tuderman L, Eady RA, et al. Inherited epidermolysis bullosa: Updated recommendations on diagnosis and classification. *J Am Academy Dermatol*. 2014;70(6):1103–1126. doi: 10.1016/j.jaad.2014.01.903
73. Chung HJ, Uitto J. Epidermolysis bullosa with pyloric atresia. *Dermatol Clin*. 2010;28(1):43–54. doi: 10.1016/j.det.2009.10.005

ОБ АВТОРАХ

*** Кутас Ульяна Вениаминовна;**

адрес: Россия, 634050, Томск, Московский тр., 2;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3495-0832>;
eLibrary SPIN: 3201-5750; e-mail: uliaka007@gmail.com

Федорова Ольга Сергеевна;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7130-9609>;
eLibrary SPIN: 5285-4593; e-mail: fedorova.os@ssmu.ru

Брагина Елена Юрьевна;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1103-3073>;
eLibrary SPIN: 8776-6006; e-mail: elena.bragina72@gmail.com

AUTHORS' INFO

*** Ulyana V. Kutas;**

address: 2, Moscovski Trakt, Tomsk, 634050, Russia;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3495-0832>;
eLibrary SPIN: 3201-5750; e-mail: uliaka007@gmail.com

Olga S. Fedorova;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7130-9609>;
eLibrary SPIN: 5285-4593; e-mail: fedorova.os@ssmu.ru

Elena Yu. Bragina;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1103-3073>;
eLibrary SPIN: 8776-6006; e-mail: elena.bragina72@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1568>

Особенности состояния кожного барьера у больных врождённым буллёзным эпидермолизом как фактор транскутанной сенсibilизации пищевыми аллергенами

А.А. Галимова¹, С.Г. Макарова^{1, 2}, Н.Н. Мурашкин^{1, 3, 4}¹ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация² Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация³ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация⁴ Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Врождённый буллёзный эпидермолиз (ВБЭ) представляет собой гетерогенную группу наследственных дерматозов, возникающих в результате патогенного варианта генома, кодирующего белки дермо-эпидермального соединения (зона базальной мембраны). Основными клиническими проявлениями буллёзного эпидермолиза является образование пузырей и/или эрозий на коже и слизистых оболочках в ответ на незначительное механическое воздействие. К одному из наиболее распространённых симптомов при буллёзном эпидермолизе относится зуд, который не только снижает качество жизни, но и вызывает дополнительные повреждения кожи. Не исключается также влияние коморбидной патологии, которая может усиливать зуд.

Вполне вероятно, что воспаление кожи, вторичное по отношению к нарушению кожного барьера, каскады заживления ран и нерегулируемая активация эпидермальных чувствительных нервных окончаний вовлечены в патофизиологию зуда на молекулярном и клеточном уровне. Диффузное поражение кожи и слизистых оболочек, приводящее к потере ими барьерных свойств, способствует избыточному поступлению антигенов, в том числе аллергенов пищевого и непищевого происхождения, и может способствовать транскутанной сенсibilизации. Однако вопросы пищевой сенсibilизации и пищевой аллергии у данной категории больных изучены недостаточно. Понимание причин возникновения этих процессов может иметь решающее значение для разработки оптимизированной тактики ведения детей с врождённым буллёзным эпидермолизом и улучшения качества их жизни.

В обзоре обобщены обновлённые данные о клинических и генетических аспектах врождённого буллёзного эпидермолиза.

Ключевые слова: врождённый буллёзный эпидермолиз; пищевая аллергия; пищевая сенсibilизация; транскутанная сенсibilизация; дети.

Как цитировать

Галимова А.А., Макарова С.Г., Мурашкин Н.Н. Особенности состояния кожного барьера у больных врождённым буллёзным эпидермолизом как фактор транскутанной сенсibilизации пищевыми аллергенами // *Российский аллергологический журнал*. 2022. Т. 19, № 4. С. 508–518. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1568>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1568>

Specificity of the condition of the skin barrier in patients with congenital epidermolysis bullosa as a factor of transcutaneous sensitization by food allergens

Albina A. Galimova¹, Svetlana G. Makarova^{1, 2}, Nikolay N. Murashkin^{1, 3, 4}

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

² Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

³ The First Sechenov Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

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

ABSTRACT

Congenital epidermolysis bullosa is a heterogeneous group of hereditary dermatoses resulting from a pathogenic variant of the genome-encoding proteins of the dermo-epidermal junction. Epidermolysis bullosa is mainly manifested as the formation of blisters and erosions on the skin and mucous membranes in response to minor mechanical action. Itching is one of the most common symptoms of epidermolysis bullosa, reduces the quality of life, and causes additional skin damage.

The influence of comorbid pathology, which can increase itching, is not excluded. Skin inflammation secondary to a disruption in the skin barrier, wound-healing cascades, and unregulated activation of epidermal sensitive nerve endings are involved in the pathophysiology of itching at the molecular and cellular levels. Diffuse damage to the skin and mucous membranes, leading to the loss of their barrier properties, contributes to the excessive intake of antigens, including allergens of food and non-food origin, and to transcutaneous sensitization. However, food sensitization and food allergy in these patients have not been sufficiently studied. Understanding the causes of these processes may be crucial for the development of optimized techniques for managing children with congenital epidermolysis bullosa and improvement of their quality of life.

This review summarizes updated data on clinical and genetic aspects of congenital epidermolysis bullosa.

Keywords: congenital epidermolysis bullosa; food allergy; food sensitization; transcutaneous sensitization; children.

To cite this article

Galimova AA, Makarova SG, Murashkin NN. Specificity of the condition of the skin barrier in patients with congenital epidermolysis bullosa as a factor of transcutaneous sensitization by food allergens. *Russian Journal of Allergy*. 2022;19(4):508–518. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1568>

Список сокращений

ВБЭ — врождённый буллёзный эпидермолиз
 ДБЭ — дистрофический буллёзный эпидермолиз

ПБЭ — простой буллёзный эпидермолиз
 ПгрБЭ — пограничный буллёзный эпидермолиз

ВВЕДЕНИЕ

Врождённый буллёзный эпидермолиз (ВБЭ) представляет собой гетерогенную группу тяжёлых орфанных дерматозов, характеризующихся хрупкостью кожи и слизистых оболочек с образованием пузырей и эрозий в ответ на минимальное механическое воздействие [1, 2].

Согласно актуальной классификации ВБЭ от 2020 г. [3], на сегодняшний день существует четыре основных типа заболевания — простой (ПБЭ), дистрофический (ДБЭ), пограничный (ПгрБЭ) и синдром Киндлер. Каждый из этих типов ВБЭ имеет свой генетический профиль, проявления, клиническое течение и тяжесть [3]. Генетические дефекты синтеза одного из структурных белков кожи приводят к нестабильности микроархитектурных связей между дермой и эпидермисом. На сегодняшний день известно более чем о 29 патогенных нуклеотидных вариантах, связанных с развитием ВБЭ. В зависимости от уровня расположения молекулярного и структурного дефекта в коже клинические проявления могут включать шелушение, пузыри, эрозии, изъязвления, раны или рубцы [3]. Таким образом, фенотип различных форм БЭ коррелирует с дефектным геном. Так, при ПБЭ поражение происходит на уровне базального слоя эпидермиса, при ДБЭ — на уровне плотной пластинки базальной мембраны, ПгрБЭ характеризуется формированием пузырей на уровне светлой пластинки базальной мембраны, а при синдроме Киндлер образование пузырей происходит на разных уровнях в эпидермисе.

Эпидемиологические данные о заболеваемости и распространённости ВБЭ в мире весьма вариabельны и стали систематизироваться лишь после создания регистров пациентов в разных странах. Так, в США одна из основных исследовательских групп по ВБЭ, проанализировавшая выборку, состоявшую из 3271 пациента, оценила заболеваемость (за период с 1986 по 2002 г.) и распространённость (2002) заболевания в стране в 19,57 и 11,07 на 1 млн человек соответственно [4]. В Италии, по состоянию на 2002 г., было зарегистрировано более 700 пациентов, общая распространённость на 1 млн новорождённых составила 10,1, а частота — 20,1 [5]. В Великобритании около 5000 человек страдают различными формами ВБЭ [6]. Точные данные по распространённости БЭ в России неизвестны. Ведётся национальный российский регистр под патронажем благотворительного фонда «Дети-бабочки», в котором в настоящее время насчитывается 572 человека. Имеются также отдельные статистические данные, согласно которым средний показатель распространённости ВБЭ в субъектах Российской Федерации составляет 3,64

на 1 млн населения, а максимальный показатель приходится на Республику Дагестан — 19,73 на 1 млн населения [7, 8]. Высокий показатель распространённости (более 10 на 1 млн населения) зафиксирован и в других регионах России — Томской и Костромской областях, в Чеченской Республике и Мордовии [8].

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ВРОЖДЁННОГО БУЛЛЁЗНОГО ЭПИДЕРМОЛИЗА

Классификация ВБЭ сложна, поскольку патогенные нуклеотидные варианты в одном и том же гене могут наследоваться по аутосомно-доминантному или рецессивному типу, что обуславливает формирование различных клинических фенотипов [3]:

- ПБЭ (наиболее распространённый тип БЭ) почти всегда наследуется по аутосомно-доминантному типу, но сообщалось о редких аутосомно-рецессивных формах [3]; развивается вследствие патогенных нуклеотидных вариаций в 13 различных генах, наиболее распространёнными считаются патогенные варианты генома, кодирующие кератин 5 или 14 [3];
- ДБЭ может наследоваться по аутосомно-доминантному или аутосомно-рецессивному типу, в зависимости от присутствующего подтипа, однако доминирующий ДБЭ является вторым наиболее распространённым типом БЭ [3] и вызывается патогенными нуклеотидными заменами в гене *COL7A1* [9];
- ПгрБЭ передаётся по аутосомно-рецессивному типу [3], развивается вследствие патогенных нуклеотидных вариантов в 8 разных генах, из них наиболее распространены *LAMA3/LAMB3/LAMC2* и *COL17A1* [3];
- синдром Киндлер является аутосомно-рецессивным [3], вызывается мутациями в гене *FERMT1* [3].

Основным клиническим признаком ВБЭ является образование пузырей на коже в местах механического воздействия. В зависимости от слоя кожи пузыри могут быть более поверхностными и приводить к эрозиям, как в случае с ПБЭ, или же они могут быть более глубокими и приводить к изъязвлениям, как в случаях с ПгрБЭ, ДБЭ и синдромом Киндлер [3]. Пузыри могут быть локализованы на конечностях или генерализованы, поражая различные участки тела. Поражения кожи у этих пациентов носят хронический характер вследствие механического постоянного воздействия. Слизистые оболочки полости рта, пищевода, трахеи, мочеполовой системы и глаз также подвержены

формированию эрозий, язв и рубцов. Прогрессирующее заживление может приводить к контрактурам, формированию микростомы и стриктуры пищевода [3].

Фенотипическая экспрессивность при БЭ сильно различается не только между типами, но и внутри каждого из них. Спектр клинических проявлений ВБЭ варьирует от пациентов с дискретными кожными симптомами, часто почти незаметными, до пациентов с тяжёлыми кожными и внекожными поражениями, вызванными серьёзным поражением дермо-эпидермального соединения [10].

КОЖНЫЙ ЗУД КАК ОДИН ИЗ ВАЖНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ ПРИ ВРОЖДЁННОМ БУЛЛЁЗНОМ ЭПИДЕРМОЛИЗЕ

Пациенты с ВБЭ сталкиваются со множеством хронических и достаточно сложных проблем, приводящих к значительному снижению качества жизни [11]. Зуд является наиболее распространённым и неприятным симптомом БЭ, и он неизменно считается одним из главных источников беспокойства пациентов. Дети описывают невыносимый, постоянный зуд, который доставляет не только физические неудобства, но и представляет серьёзную психологическую нагрузку [8, 12, 13].

В нескольких исследованиях изучалась распространённость зуда при БЭ [8, 14–19], в ряде из которых использовались оценки, данные самими пациентами [13, 14, 17]. Так, в одном из исследований 60,3% из 104 больных испытывали наибольший дискомфорт именно в отношении зуда [18]. В исследовании, включавшем 40 взрослых пациентов с любым из трёх основных типов ВБЭ (ПЭБ, ПгрЭБ или ДБЭ), сообщили о зуде в 85% случаях, что практически аналогично данным по оценке распространённости зуда при атопическом дерматите [19, 20]. Аналогичные данные по частоте встречаемости зуда были получены среди детей с ВБЭ и составили 85% [8]. Как правило, в большинстве случаев локализация зуда совпадает с очагами поражения кожи, особенно в виде эрозий и корок [8].

Самая высокая частота жалоб на зуд была отмечена у лиц с ПгрБЭ (100%) и ДБЭ (100%), за которыми следовали доминирующий ДБЭ (87%) и ПБЭ (74%) [19]. Аналогичные результаты были при обследовании 146 пациентов всех возрастов и всех типов ВБЭ [16], где зуд характеризовался как наиболее неприятный симптом и оценивался пациентами выше боли, проблем с питанием и раневых инфекций. Выявлено, что частота и интенсивность зуда коррелируют с тяжестью заболевания. В том же исследовании частота зуда, о которой сообщали сами пациенты, возрастала с увеличением тяжести заболевания: самая высокая при рецессивном ДБЭ составила в среднем 3,9 по пятибалльной шкале Лайкерта [16]. Ряд исследований демонстрирует, что частота и интенсивность зуда различаются при разных формах ВБЭ. Так, пациенты с рецессивным

ДБЭ сообщали о более высоких уровнях боли и зуда по сравнению с пациентами с доминирующим ДБЭ, ПБЭ и другими кожными заболеваниями [14, 16–18, 21]. Другое большое исследование показало, что большинство пациентов с рецессивным ДБЭ испытывали зуд (у 72/83; 85%), а наличие зуда не зависело от тяжести кожного процесса [15]. Корейское поперечное исследование 13 пациентов с рецессивным ДБЭ тяжёлой или средней степени тяжести также оценивало зуд с использованием визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) [17]. Средний балл по ВАШ в рецессивном ДБЭ составил $7,54 \pm 2,07$, что считается сильным зудом. Показатели ВАШ были выше при тяжёлом, чем при промежуточном рецессивном ДБЭ, а также были выше при «очень тяжёлом», чем при «тяжёлом» течении заболевания, как сообщали пациенты по пятибалльной общей оценке пациентов [17]. Тем не менее существуют данные о некоторых различиях в пределах одной и той же формы ВБЭ. Так, например, в исследовании, проведённом в США, лишь 16% (из 32) пациентов с рецессивным ДБЭ испытывали дискомфорт, вызванный зудом [22], что не исключает влияния других сопутствующих состояний.

Поскольку зуд приводит к расчёсам, которые дополнительно повреждают кожу, что приводит к формированию новых пузырей и ещё большему ухудшению состояния уже существующих ран, важно устранить триггеры, приводящие к запуску порочного круга. Причинами зуда, вероятно, являются сухость кожных покровов, наличие стойкого воспаления, влияние внешних физических факторов. Известно, что эти факторы усиливают зуд и при других кожных заболеваниях, таких как, например, атопический дерматит и псориаз [23, 24], что может свидетельствовать о некотором сходстве механизмов нарушения кожного барьера. Данные результаты подчёркивают важность профилактики и лечения сухости кожи у пациентов с БЭ.

Точный механизм зуда, возникающий при ВБЭ, до конца неясен. Вероятно, задействованы несколько звеньев патофизиологии ВБЭ. В ответ на механическое повреждение кератиноциты выделяют ряд цитокинов [тимический стромальный лимфопоэтин (TSLP), интерлейкины (IL) 6, 25 и 33, хемокины], которые высвобождаются в кровоток, что приводит к активации воспалительных клеток и иммунного ответа по Th17 и Th2 типу в месте повреждения [13]. В последующих каскадах воспаления и заживления ран Т-клетки, эозинофилы, макрофаги и тканевые тучные клетки высвобождают множества медиаторов зуда, которые связываются с соответствующими рецепторами на окончаниях чувствительных нервов в коже. Затем нервные импульсы передают ощущение зуда в головной мозг через контралатеральные спиноталамические тракты спинного мозга [13]. Кожные нервные окончания при стимуляции также высвобождают медиаторы зуда, которые связываются с рецепторами иммунных клеток, дополнительно усиливая локальный зуд и воспалительную реакцию (нейрогенное воспаление) [13]. Потенциальным сопутствующим механизмом является стимуляция

фибробластов к высвобождению периостина, что дополнительно способствует активации воспалительного ответа 2-го типа (Th2) [13].

ПИЩЕВАЯ АЛЛЕРГИЯ И ПИЩЕВАЯ СЕНСИБИЛИЗАЦИЯ

Пищевая аллергия — это побочная реакция на специфический пищевой антиген, которая опосредована иммунологическими механизмами и возникает у человека, восприимчивого к этому специфическому аллергену [25, 26].

То, что отличает пищевую аллергию от других побочных реакций на пищевые продукты, заключается в лежащем в основе патогенетическом механизме: пищевая аллергия представляет собой патологическую реакцию, возникающую в результате специфического иммунного ответа, которая, как правило, воспроизводима и возникает при воздействии определённого пищевого белка. На основании специфического иммунопатогенетического механизма выделяют IgE-опосредованные, не-IgE-опосредованные и смешанные реакции на пищевые продукты [25].

Пищевая аллергия включает широкий спектр клинических проявлений — от лёгких форм с органной локализацией до тяжёлых и потенциально жизнеугрожающих форм с системным поражением. Различают гастроинтестинальные, кожные и респираторные симптомы пищевой аллергии [25]. Вариабельность клинических проявлений и сложность лежащих в их основе иммунологических механизмов зачастую затрудняют диагностику и усложняют изучение эпидемиологии пищевой аллергии [27, 28].

Распространённость пищевой аллергии заметно увеличилась в последние десятилетия, как и число госпитализаций по поводу острых аллергических реакций, вызванных пищевыми продуктами [29]. По данным G. Pouessel и соавт. [30], пищевые продукты ответственны за 37% случаев госпитализаций в отделение интенсивной терапии по поводу анафилаксии и 79% случаев развития рецидивирующей анафилаксии. Пищевая аллергия, о которой сообщают сами пациенты, встречается ещё чаще, и её влияние бывает недооценённым [31]. По результатам анализа проекта EuroPrevall обнаружено, что распространённость пищевой аллергии у взрослых, по самооценке, колеблется от 1,0 до 18,9%, распространённость пищевой сенсibilизации — от 6,6 до 23,6%, распространённость вероятной пищевой аллергии — от 0,3 до 5,6%, при этом в качестве причинной пищи преобладают продукты растительного происхождения [32, 33]. По данным крупного анализа S.A. Lyons и соавт. [34], в который вошла выборка детей от 7 до 10 лет, распространённость пищевой аллергии, по данным самооценки, колебалась от 6,5 до 24,6%, распространённость пищевой сенсibilизации — от 11,0 до 28,7% в зависимости от географического положения, а частота вероятной пищевой аллергии была значительно ниже — от 1,9 до 5,6%, при этом полученные данные согласуются с предыдущим исследованием.

Имунологические механизмы, лежащие в основе как местных, так и системных проявлений IgE-опосредованной пищевой аллергии, представляют собой реакции гиперчувствительности I типа на специфические пищевые аллергены. В фазе аллергической сенсibilизации происходит первый контакт с аллергеном, который определяет начальный иммунологический ответ, приводящий к нарушению толерантности с последующей продукцией аллергенспецифических IgE. Первый контакт с пищевыми антигенами обычно происходит перорально, но возможны и другие способы сенсibilизации.

Существуют данные, что повреждённый кожный барьер может способствовать проникновению аллергена, приводить к развитию транскутанной сенсibilизации, которая в последующем может реализовать аллергию при отсутствии пероральной толерантности к этим аллергенам [35–37].

После образования IgE прикрепляются к высокоаффинному рецептору своего Fc-фрагмента на мембране тканевых тучных клеток и циркулирующих базофилов, цитоплазма которых содержит вазоактивные вещества и медиаторы анафилаксии, такие как гистамин [38]. Таким образом, эти клетки становятся сенсibilизированными и при повторной экспозиции аллергена активируются и дегранулируют, высвобождая анафилактические медиаторы. Это фаза аллергических реакций, лежащих в основе различных клинических проявлений (ранняя фаза реакции) [39]. После дегрануляции эффекторных клеток также происходит продукция *de novo* других иммунологических медиаторов, включая фактор активации тромбоцитов, лейкотриены и цитокины (IL-4, IL-5 и IL-13), которые вместе способствуют аллергическому воспалению.

В дополнение к такой немедленной фазе существует также поздняя фаза IgE-опосредованной аллергической реакции, отличная от отсроченных клеточных реакций замедленной гиперчувствительности. Несколько хемотаксических медиаторов, высвобождаемых в тканях во время ранней фазы реакции, привлекают другие воспалительные эффекторные клетки, которые активируют и хронизируют воспаление за счёт продукции дополнительных воспалительных медиаторов [40].

НАРУШЕНИЕ ТОЛЕРАНТНОСТИ К ПИЩЕВЫМ БЕЛКАМ, РАЗВИТИЕ ПИЩЕВОЙ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ И ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ

Толерантность к пищевым продуктам является активным процессом, индуцируемым пероральным воздействием пищевых антигенов [41], и в настоящее время рассматривается как антигенспецифическое распознавание пищевых эпитопов. Таким образом, развитие пищевой толерантности происходит в раннем возрасте, с вовлечением различных иммунных и неиммунных клеток, а также

может быть перепрограммирована, например, воспалительными стимулами с последующим возникновением аллергических реакций [42].

Иницирующие события, ведущие к нарушению оральной толерантности, аллергической сенсibilизации и в дальнейшем к развитию пищевой аллергии, изучаются. Вполне вероятно, что несколько путей могут, в конечном итоге, привести к нарушению процесса формирования или к потере пероральной толерантности [42].

Нарушение толерантности к пищевым антигенам в основном вызывается сигналами опасности, ведущими к продукции провоспалительных цитокинов эпителиальными клетками кишечника [43]. Сигналы опасности посредством патогенассоциированных молекулярных паттернов (PAMP) или молекулярных паттернов, связанных с повреждением (DAMP), активируют ряд эпителиальных путей, что приводит к выработке воспалительных цитокинов, таких как IL-25 и IL-31, которые влияют на антигенпрезентирующие клетки, придавая им функциональный провоспалительный фенотип [44]. Другие цитокины, в том числе TSLP и IL-33, перепрограммируют антигенпрезентирующие клетки, превращая их в клетки, способные смещать дифференцировку наивных лимфоцитов в сторону IL-4 и IL-13, продуцируя клетки Th2, а не T-регуляторные клетки (T_{reg}), с последующим развитием аллергической реакции [45, 46].

Среди других типов клеток, участвующих в нарушении толерантности, выделяют врождённые лимфоидные клетки типа 2 (ILC2), сходные с лимфоцитами Th2, но не обладающие специфичностью к антигену, и клетки, продуцирующие IL-9 (Th9-клетки), которые представляют собой тучные клетки слизистой оболочки, способные продуцировать различные воспалительные цитокины, способные подавлять функцию T_{reg}-клеток [47].

Аналогично дисфункции кишечного барьера, к развитию аллергической сенсibilизации может приводить и дисфункция кожного барьера. При воздействии пищевых аллергенов через кожу механизмы нормального толерантного ответа на пищевые антигены в слизистой оболочке кишечника не включаются, что, соответственно, может способствовать развитию аллергической сенсibilизации [48].

Таким образом, дефицит барьерной функции кожи может приводить к развитию транскutánной аллергической сенсibilизации к пищевым антигенам [39, 49–51].

КОЖНЫЙ БАРЬЕР И МЕХАНИЗМЫ ТРАНСКУТАННОЙ СЕНСIBILИЗАЦИИ

Кожа представляет собой сложный орган, который выполняет множество функций, в том числе защитную. Внешние повреждения и патогены контролируются и предотвращаются благодаря строению и барьерному иммунитету кожи. Однако кожа не является стерильной: показано, что микробиота кожи играет важную роль в обеспечении местного иммунитета, ограничивая рост патогенных бактерий [52, 53]. Поверхность кожи покрыта антимикробными

пептидами и липидами, которые секретируются на клеточной поверхности для контроля роста бактерий [54]. Сам эпидермис состоит из кератиноцитов, образующих многослойный роговой эпителий с вкраплениями меланоцитов. Эпидермоциты являются основным компонентом эпидермиса и синтезируют множество антимикробных пептидов [55, 56], а также экспрессируют Toll-подобные рецепторы (Toll-like receptor, TLR). TLR являются важным рецептором распознавания патогенных паттернов, которые при активации приводят к выработке воспалительных цитокинов и инициации иммунного ответа [57]. В нижней части эпидермиса располагаются клетки Лангерганса — внутриэпидермальные макрофаги, выполняющие антигенпредставляющую функцию для T-хелперов. В эпидермисе также обнаруживаются и резидентные T-клетки памяти [54].

Дерма имеет более разнообразный набор клеток, включая структурные клетки, такие как фибробласты, и иммунные клетки, в частности дермальные дендритные клетки и макрофаги, тучные клетки и Foxp3+ T_{regs}, врождённые лимфоидные клетки, которые также участвуют в формировании кожного барьера [54].

Основная функция дермальных фибробластов заключается в секреции компонентов внеклеточного матрикса, таких как проколлаген [54]. Фибробласты экспрессируют также весь спектр TLR на более высоком уровне, чем кератиноциты, что демонстрирует их важную роль в обнаружении патогенов [58].

Однако при ВЭЗ вследствие генетического дефекта развивается локальный воспалительный ответ, что ещё больше усиливает дисфункцию кожного барьера, делая его проницаемым для аллергенов. В ответ на это воспаление кератиноциты экспрессируют цитокины, такие как TSLP, IL-1 β , IL-6, IL-25, IL-33 и OX40L [59]. Действие этих цитокинов направлено на индукцию воспалительного ответа 2-го типа, в который входит активация T-хелперов 2-го типа и врождённых лимфоидных клеток. Указанные цитокины ответственны также за стимуляцию созревания дендритных клеток [59]. Активация дендритных клеток является ключевым звеном взаимодействия врождённого и адаптивного иммунитета. Клетки Лангерганса первыми встречают и захватывают антиген, далее происходит его процессинг и презентация, в ходе которых клетки Лангерганса превращаются в дендритные клетки и мигрируют через дерму в региональные лимфатические узлы, где происходит формирование приобретённого иммунного ответа в презентации антигена и пролиферации наивных Th0-клеток, преимущественно в сторону воспалительного ответа 2-го типа и индукции специфических цитокинов (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13). T-хелперы 2-го типа и врождённые лимфоидные клетки продуцируют IL-4 и IL-13, которые в свою очередь стимулируют рост и дифференцировку B-клеток и формируют пул B-клеток и T-клеток памяти, а также способствуют переключению изотипа иммуноглобулина на IgE [59]. T-клетки памяти циркулируют по большому кругу кровообращения, откуда они вновь попадают

в кожу, распределяются в другие органы и имеют большое значение при повторной экспозиции аллергена. Однако данная модель демонстрирует основной путь транскутанной сенсibilизации, который может быть применим к большинству аллергенов, но уже в совокупности с влиянием различных адъювантов и вариантами нарушений эпидермального барьера в контексте определённых дерматозов [59].

Ввиду редкости заболевания практически отсутствуют работы по коморбидности ВБЭ и пищевой аллергии. В единичных работах описывается встречаемость повышенных уровней общего и аллергенспецифических IgE у пациентов с ВБЭ [60, 61]. Опубликованные нами ранее результаты исследований показали довольно высокую частоту пищевой сенсibilизации и пищевой аллергии у детей с ДБЭ [61, 62]. Наличие пищевой сенсibilизации было обнаружено у 25% детей контрольной группы (дети без БЭ) и у 37% детей группы ДБЭ. В большинстве случаев в качестве пищевых аллергенов были определены продукты, содержащие Act d 1 (7,69%), который обладает перекрёстной реактивностью с латексным компонентом перчаток, в которых данным пациентам проводят медицинские манипуляции [62]. Более глубоким повреждением не только кожных покровов, но и слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, характеризуется течение дистрофической формы БЭ, что может свидетельствовать в пользу вклада транскутанной сенсibilизации у данной группы детей. А клинически значимая пищевая аллергия была выявлена у 20,7% детей с ВБЭ (в 10% случаев при ПБЭ и в 24,2% — при ДБЭ), основными причинно-значимыми аллергенами определены белки коровьего молока, злаки, яйца [61].

В обследованной группе больных с не диагностированной ранее пищевой аллергией наблюдалось утяжеление симптомов основного заболевания, тогда как выявление и исключение причинно-значимых аллергенов позволяли купировать часть симптомов у детей с ВБЭ, обусловленным коморбидной пищевой аллергией [61].

Недавно описан клинический случай утяжеления течения ПБЭ при наличии сопутствующих пищевой аллергии и атопического дерматита, что повлияло на фенотипическую картину заболевания [63].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Потеря кожей и слизистыми оболочками барьерных свойств обуславливает избыточное поступление антигенов, в том числе аллергенов пищевого происхождения. Неспособность сформировать толерантность, ведущую к развитию пищевой аллергии, может произойти

и в кишечнике, и в коже. Как уже известно, у пациентов с ВБЭ имеются нарушения как барьерных функций слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, так и кожного покрова, что увеличивает риски развития пищевой аллергии.

Изучение роли пищевой аллергии и пищевой сенсibilизации у больных ВБЭ является важным не только с научной, но и с практической точки зрения. Учитывая характерную для заболевания высокую потребность в питательных веществах и энергии, характерную для них нутритивную недостаточность, трудности при формировании рациона и достижения адекватной обеспеченности пациента нутриентами, наличие коморбидной пищевой аллергии не может быть недооценено и должно приниматься во внимание при рекомендациях по питанию.

Изучение особенностей сенсibilизации у детей с ВБЭ должно лечь в основу профилактики аллергии у этой сложной категории пациентов.

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: А.А. Галимова — подготовка материала для статьи и написание текста, редактирование статьи; С.Г. Макарова — написание текста, редактирование статьи; Н.Н. Мурашкин — написание текста, редактирование статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work: Albina A. Galimova — preparation and writing of the article text, article editing; Svetlana G. Makarova — writing of article text, article editing, Nikolay N. Murashkin — writing of article text, article editing.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Has C., Fischer J. Inherited epidermolysis bullosa: New diagnostics and new clinical phenotypes // *Exp Dermatol*. 2019. Vol. 28, N 10. P. 1146–1152. doi: 10.1111/exd.13668
2. Mariath L.M., Santin J.T., Schuler-Faccini L., Kiszewski A.E. Inherited epidermolysis bullosa: update on the clinical and genetic aspects // *An Bras Dermatol*. 2020. Vol. 95, N 5. P. 551–569. doi: 10.1016/j.abd.2020.05.001

3. Has C., Bauer J.W., Bodemer C., et al. Consensus reclassification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility // *Br J Dermatol*. 2020. Vol. 183, N 4. P. 614–627. doi: 10.1111/bjd.18921
4. Fine J. Epidemiology of inherited epidermolysis bullosa based on incidence and prevalence estimates from the national epidermolysis bullosa registry // *JAMA Dermatol*. 2016. Vol. 152, N 11. P. 1231–1238. doi: 10.1001/jamadermatol.2016.2473
5. Tadini G., Gualandri L., Colombi M., et al. The Italian registry of hereditary epidermolysis bullosa // *Ital Dermatol Venereol*. 2005. Vol. 140, N 4. P. 359–372.
6. Mellerio J.E. Epidermolysis bullosa care in the United Kingdom // *Dermatol Clin*. 2010. Vol. 28, N 2. P. 395–396, xiv. doi: 10.1016/j.det.2010.02.015
7. Кубанов А.А., Альбанова В.И., Карамова А.Э., и др. Распространенность врожденного буллезного эпидермолиза у населения Российской Федерации // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2015. № 3. С. 21–30.
8. Буллезный эпидермолиз: руководство для врачей / под ред. Н.Н. Мурашкина, Л.С. Намазовой-Барановой. Москва: ПедиатрЪ, 2019. 443 с.
9. Yuen W.Y., Pas H.H., Sinke R.J. Junctional epidermolysis bullosa of late onset explained by mutations in COL17A1 // *Br J Dermatol*. 2011. Vol. 164, N 2. P. 1280–1284. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10359.x
10. Bruckner-Tuderman L., Has C. Molecular heterogeneity of blistering disorders: the paradigm of epidermolysis bullosa // *J Invest Dermatol*. 2012. Vol. 132, Suppl 3. P. E2–5. doi: 10.1038/skinbio.2012.2
11. Goldschneider K.R., Lucky A.W. Pain management in epidermolysis bullosa // *Dermatol Clin*. 2010. Vol. 28, N 2. P. 273–282, ix. doi: 10.1016/j.det.2010.01.008
12. Van Scheppingen C., Lettinga A.T., Duipmans J.C., et al. Main problems experienced by children with epidermolysis bullosa: a qualitative study with semi-structured interviews // *Acta Derm Venereol*. 2008. Vol. 88, N 2. P. 143–150. doi: 10.2340/00015555-0376
13. Papanikolaou M., Onoufriadis A., Mellerio J.E., et al. Prevalence, pathophysiology and management of itch in epidermolysis bullosa // *Br J Dermatol*. 2021. Vol. 184, N 5. P. 816–825. doi: 10.1111/bjd.19496
14. Bruckner A.L., Losow M., Wisk J., et al. The challenges of living with and managing epidermolysis bullosa: Insights from patients and caregivers // *Orphanet J Rare Dis*. 2020. Vol. 15, N 1. P. 1. doi: 10.1186/s13023-019-1279-y
15. Eng V.A., Solis D.C., Gorell E.S., et al. Patient reported outcomes and quality of life in recessive dystrophic epidermolysis bullosa: a global cross-sectional survey // *J Am Acad Dermatol*. 2021. Vol. 85, N 5. P. 1161–1167. doi: 10.1016/j.jaad.2020.03.028
16. Danial C., Adeduntan R., Gorell E.S., et al. Prevalence and characterization of pruritus in epidermolysis bullosa // *Pediatr Dermatol*. 2015. Vol. 32, N 1. P. 53–59. doi: 10.1111/pde.12391
17. Jeon I.K., On H.R., Kim S.C. Quality of life and economic burden in recessive dystrophic epidermolysis bullosa // *Ann Dermatol*. 2016. Vol. 28, N 1. P. 6–14. doi: 10.5021/ad.2016.28.1.6
18. Schröder N.H., Korte E.W., Duipmans J.C., et al. Identifying epidermolysis bullosa patient needs and perceived treatment benefits: An explorative study using the patient benefit index // *J Clin Med*. 2021. Vol. 10, N 24. P. 5836. doi: 10.3390/jcm10245836
19. Snauwaert J.J., Yuen W.Y., Jonkman M.F., et al. Burden of itch in epidermolysis bullosa // *Br J Dermatol*. 2014. Vol. 171, N 1. P. 73–78. doi: 10.1111/bjd.12885
20. Dawn A., Papoiu A.D., Chan Y.H., et al. Itch characteristics in atopic dermatitis: results of a web-based questionnaire // *Br J Dermatol*. 2009. Vol. 160, N 4. P. 642–644. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08941.x
21. Fine J.D., Johnson L.B., Weiner M., Suchindran C. Assessment of mobility, activities and pain in different subtypes of epidermolysis bullosa // *Clin Exp Dermatol*. 2004. Vol. 29, N 2. P. 122–127. doi: 10.1111/j.1365-2230.2004.01428.x
22. Choi S., Solis D., Nazarov J., et al. 224 Quality of life in recessive dystrophic epidermolysis bullosa: The altavoice patient registry, 2012–2015 // *J Invest Dermatol*. 2017. Vol. 137, N 5. P. S38.
23. Dawn A., Papoiu A.D., Chan Y.H., et al. Itch characteristics in atopic dermatitis: results of a web-based questionnaire // *Br J Dermatol*. 2009. Vol. 160, N 3. P. 642–644. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08941.x
24. Yosipovitch G., Goon A., Wee J., et al. The prevalence and clinical characteristics of pruritus among patients with extensive psoriasis // *Br J Dermatol*. 2000. Vol. 143, N 3. P. 969–973. doi: 10.1046/j.1365-2133.2000.03829.x
25. Muraro A., Roberts G., Worm M., et al. Food allergy and anaphylaxis guidelines // *Allergy*. 2014. Vol. 69, N 8. P. 1026–1045.
26. Eiwegger T., Hung L., San Diego K.E., et al. Recent developments and highlights in food allergy // *Allergy*. 2019. Vol. 74, N 12. P. 2355–2367. doi: 10.1111/all.14082
27. Renz H., Allen K.J., Sicherer S.H., et al. Food allergy // *Nat Rev Dis Primers*. 2018. N 4. P. 17098. doi: 10.1038/nrdp.2017.98
28. De Martinis M., Sirufo M.M., Viscido A., Ginaldi L. Food allergy insights: A changing landscape // *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2020. Vol. 68, N 2. P. 8. doi: 10.1007/s00005-020-00574-6
29. Turner P.J., Gowland M.H., Sharma V., et al. Increase in anaphylaxis-related hospitalizations but no increase in fatalities: An analysis of United Kingdom national anaphylaxis data, 1992–2012 // *J Allergy Clin Immunol*. 2015. Vol. 35, N 4. P. 956–963.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2014.10.021
30. Pouessel G., Beaudouin E., Tanno L.K., et al. Food-related anaphylaxis fatalities: Analysis of the Allergy Vigilance Network(R) database // *Allergy*. 2019. Vol. 74, N 6. P. 1193–1196. doi: 10.1111/all.13717
31. 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
32. Burney P.G., Potts J., Kummeling I., et al. The prevalence and distribution of food sensitization in European adults // *Allergy*. 2014. Vol. 69, N 3. P. 365–371. doi: 10.1111/all.12341
33. Lyons S.A., Burney P.G., Ballmer-Weber B.K., et al. Food allergy in adults: substantial variation in prevalence and causative foods across Europe // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019. Vol. 7, N 6. P. 1920–1928.e11. doi: 10.1016/j.jaip.2019.02.044
34. Lyons S.A., Clausen M., Knulst A.C., et al. Prevalence of food sensitization and food allergy in children across Europe // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020. Vol. 8, N 8. P. 2736–2746.e9. doi: 10.1016/j.jaip.2020.04.020
35. Lack G. Epidemiologic risks for food allergy // *J Allergy Clin Immunol*. 2008. Vol. 121, N 6. P. 1331–1336. doi: 10.1016/j.jaci.2008.04.032

36. Martin P.E., Eckert J.K., Koplin J.J., et al. Which infants with eczema are at risk of food allergy? Results from a population-based cohort // *Clin Exp Allergy*. 2015. Vol. 45, N 1. P. 255–264. doi: 10.1111/cea.12406

37. Grimshaw K.E., Roberts G., Selby A., et al. Risk factors for hen's egg allergy in Europe: EuroPrevall birth cohort // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020. Vol. 8, N 4. P. 1341–1348.e1345. doi: 10.1016/j.jaip.2019.11.040

38. Chinthrajah R.S., Tupa D., Prince B.T., et al. Diagnosis of food allergy // *Pediatr Clin N Am*. 2015. Vol. 62, N 6. P. 1393–1408. doi: 10.1016/j.pcl.2015.07.009

39. Johnston L.K., Chien K.B., Bryce P.J. The immunology of food allergy // *J Immunol*. 2014. Vol. 192, N 6. P. 2529–2534. doi: 10.4049/jimmunol.1303026

40. Aalberse R.C., Platts-Mills T.A., Rispens T. The developmental history of IgE and IgG4 antibodies in relation to atopy, eosinophilic esophagitis and the modified TH2 response // *Curr Allergy Asthma Rep*. 2016. Vol. 16, N 6. P. 45. doi: 10.1007/s11882-016-0621-x

41. Satitsuksanoa P., Jansen K., Głobińska A., et al. Regulatory immune mechanisms in tolerance to food allergy // *Front Immunol*. 2018. N 9. P. 2939. doi: 10.3389/fimmu.2018.02939

42. Chinthrajah R.S., Hernandez J.D., Boyd S.D., et al. Molecular and cellular mechanisms of food allergy and food tolerance // *J Allergy Clin Immunol*. 2016. Vol. 137, N 4. P. 984–997. doi: 10.1016/j.jaci.2016.02.004

43. Huang Y.J., Marsland B.J., Bunyavanich S., et al. The microbiome in allergic disease: Current understanding and future opportunities-2017 PRACTALL document of the American Academy of Allergy, Asthma, Immunology and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology // *J Allergy Clin Immunol*. 2017. Vol. 139, N 4. P. 1099–1110. doi: 10.1016/j.jaci.2017.02.007

44. De Martinis M., Sirufo M.M., Viscido A., Ginaldi L. Food allergy insights: A changing landscape // *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2020. Vol. 68, N 2. P. 8. doi: 10.1007/s00005-020-00574-6

45. Yu L.C. Intestinal epithelial barrier dysfunction in food hypersensitivity // *J Allergy (Cairo)*. 2012. Vol. 2012. P. 596081. doi: 10.1155/2012/596081

46. Nakajima-Adachi H., Shibahara K., Fujimura Y., et al. Critical role of intestinal interleukin-4 modulating regulatory T cells for desensitization, tolerance, and inflammation of food allergy // *PLoS ONE*. 2017. Vol. 12, N 2. P. e0172795. doi: 10.1371/journal.pone.0172795

47. Eiwegger T., Hung L., San Diego K.E., et al. Recent developments and highlights in food allergy // *Allergy*. 2019. Vol. 74, N 12. P. 2355–2367. doi: 10.1111/all.14082

48. Cabanillas B., Brehler A.C., Novak N. Atopic dermatitis phenotypes and the need for personalized medicine // *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2017. Vol. 17, N 4. P. 309–315. doi: 10.1097/ACI.0000000000000376

49. Schmiechen Z.C., Weissler K.A., Frischmeyer-Guerrerio P.A. Recent developments in understanding the mechanisms of food allergy // *Curr Opin Pediatr*. 2019. Vol. 31, N 6. P. 807–814. doi: 10.1097/MOP.0000000000000806

50. Leyva-Castillo J.M., Galand C., Kam C., et al. Mechanical skin injury promotes food anaphylaxis by driving intestinal mast cell expansion // *Immunity*. 2019. Vol. 50, N 5. P. 1262–1275. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.023

51. Kim J.E., Kim J.S., Cho D.H., Park H.J. Molecular mechanisms of cutaneous inflammatory disorder: Atopic dermatitis // *Int J Mol Sci*. 2016. Vol. 17, N 8. P. 1234. doi: 10.3390/ijms17081234

52. Belkaid Y., Segre J.A. Dialogue between skin microbiota and immunity // *Science*. 2014. Vol. 346, N 6212. P. 954–959. doi: 10.1126/science.1260144

53. Nakatsuji T., Chen T.H., Narala S., et al. Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against *Staphylococcus aureus* and are deficient in atopic dermatitis // *Sci Transl Med*. 2017. Vol. 9, N 378. P. eaah4680. doi: 10.1126/scitranslmed.aah4680

54. Chambers E.S., Vukmanovic-Stejić M. Skin barrier immunity and ageing // *Immunology*. 2020. Vol. 160, N 2. P. 116–125. doi: 10.1111/imm.13152

55. Harder J., Meyer-Hoffert U., Wehkamp K., et al. Differential gene induction of human β -defensins (hBD-1, -2, -3, and -4) in keratinocytes is inhibited by retinoic acid // *J Invest Dermatol*. 2004. Vol. 123, N 3. P. 522–529. doi: 10.1111/j.0022-202X.2004.23234.x

56. Braff M.H., Di Nardo A., Gallo R.L. Keratinocytes store the antimicrobial peptide cathelicidin in lamellar bodies // *J Invest Dermatol*. 2005. Vol. 124, N 2. P. 394–400. doi: 10.1111/j.0022-202X.2004.23443.x

57. Kollisch G., Kalali B.N., Voelcker V., et al. Various members of the Toll-like receptor family contribute to the innate immune response of human epidermal keratinocytes // *Immunology*. 2005. Vol. 114, N 4. P. 531–541. doi: 10.1111/j.1365-2567.2005.02122.x

58. Yao C., Oh J.H., Lee D.H., et al. Toll-like receptor family members in skin fibroblasts are functional and have a higher expression compared to skin keratinocytes // *Int J Mol Med*. 2015. Vol. 35, N 5. P. 1443–1450. doi: 10.3892/ijmm.2015.2146

59. Izadi N., Luu M., Ong P.Y., Tam J.S. The role of skin barrier in the pathogenesis of food allergy // *Children (Basel)*. 2015. Vol. 2, N 3. P. 382–402. doi: 10.3390/children2030382

60. Marcelo H., Grunwald M.D., Amichai M.D., et al. Dystrophic epidermolysis bullosa associated with eosinophilic infiltrate and elevated serum IgE // *Pediatric Dermatology*. 1999. Vol. 16, N 1. P. 16–18. doi: 10.1046/j.1525-1470.1999.99004.x

61. Makarova S., Murashkin N., Epishev R., et al. Food allergy as comorbid condition in children with epidermolysis bullosa. The results of the observational study // *Acta Dermato-Venereologica*. 2020. Vol. 100, N S200. P. 33–34. doi: 10.2340/00015555-3586

62. Makarova S., Valenta R., Lupinek S., et al. Patients with epidermolysis bullosa (eb) due to mutations in collagen type 7 show markedly higher ige sensitizations to allergens than eb patients with mutations in keratins // *Allergy*. 2018. Vol. 73, N S105. P. 729.

63. Галимова А.А., Макарова С.Г., Мурашкин Н.Н., и др. Пищевая аллергия как коморбидный фон у ребенка с врожденным буллезным эпидермолизом // *Российский педиатрический журнал*. 2021. Т. 24, № 4. С. 250.

REFERENCES

1. Has C, Fischer J. Inherited epidermolysis bullosa: New diagnostics and new clinical phenotypes. *Exp Dermatol*. 2019;28(10):1146–1152. doi: 10.1111/exd.13668

2. Mariath LM, Santin JT, Schuler-Faccini L, Kiszewski AE. Inherited epidermolysis bullosa: Update on the clinical and genetic aspects. *An Bras Dermatol*. 2020;95(5):551–569. doi: 10.1016/j.abd.2020.05.001

3. Has C, Bauer JW, Bodemer C, et al. Consensus reclassification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility. *Br J Dermatol*. 2020;183(4):614–627. doi: 10.1111/bjd.18921
4. Fine J. Epidemiology of inherited epidermolysis bullosa based on incidence and prevalence estimates from the national epidermolysis bullosa registry. *JAMA Dermatol*. 2016;152(11):1231–1238. doi: 10.1001/jamadermatol.2016.2473
5. Tadini G, Gualandri L, Colombi M, et al. The Italian registry of hereditary epidermolysis bullosa. *Ital Dermatol Venereol*. 2005;140(4):359–372.
6. Mellerio JE. Epidermolysis bullosa care in the United Kingdom. *Dermatol Clin*. 2010;28(2):395–396. xiv. doi: 10.1016/j.det.2010.02.015
7. Kubanov AA, Albanova VI, Karamova AE, et al. Prevalence of congenital epidermolysis bullosa in the population of the Russian Federation. *Bulletin Dermatol Venereol*. 2015;(3):21–30. (In Russ).
8. Epidermolysis bullosa: A guide for doctors. Ed. by N.N. Murashkin, L.S. Namazova-Baranova. Moscow: Pediatr*; 2019. 443 p. (In Russ).
9. Yuen WY, Pas HH, Sinke RJ. Junctional epidermolysis bullosa of late onset explained by mutations in COL17A1. *Br J Dermatol*. 2011;164(2):1280–1284. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10359.x
10. Bruckner-Tuderman L, Has C. Molecular heterogeneity of blistering disorders: the paradigm of epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol*. 2012;132(Suppl 3):E2–5. doi: 10.1038/skinbio.2012.2
11. Goldschneider KR, Lucky AW. Pain management in epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin*. 2010;28(2):273–282. ix. doi: 10.1016/j.det.2010.01.008
12. Van Scheppingen C, Lettinga AT, Duipmans JC, et al. Main problems experienced by children with epidermolysis bullosa: A qualitative study with semi-structured interviews. *Acta Derm Venereol*. 2008;88(2):143–150. doi: 10.2340/00015555-0376
13. Papanikolaou M, Onoufriadis A, Mellerio JE, et al. Prevalence, pathophysiology and management of itch in epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol*. 2021;184(5):816–825. doi: 10.1111/bjd.19496
14. Bruckner AL, Losow M, Wisk J, et al. The challenges of living with and managing epidermolysis bullosa: insights from patients and caregivers. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):1. doi: 10.1186/s13023-019-1279-y
15. Eng VA, Solis DC, Gorell ES, et al. Patient reported outcomes and quality of life in recessive dystrophic epidermolysis bullosa: A global cross-sectional survey. *J Am Acad Dermatol*. 2021;85(5):1161–1167. doi: 10.1016/j.jaad.2020.03.028
16. Danial C, Adeduntan R, Gorell ES, et al. Prevalence and characterization of pruritus in epidermolysis bullosa. *Pediatr Dermatol*. 2015;32(1):53–59. doi: 10.1111/pde.12391
17. Jeon IK, On HR, Kim SC. Quality of life and economic burden in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Ann Dermatol*. 2016;28(1):6–14. doi: 10.5021/ad.2016.28.1.6
18. Schröder NH, Korte EW, Duipmans JC, et al. Identifying epidermolysis bullosa patient needs and perceived treatment benefits: an explorative study using the patient benefit index. *J Clin Med*. 2021;10(24):5836. doi: 10.3390/jcm10245836
19. Snauwaert JJ, Yuen WY, Jonkman MF, et al. Burden of itch in epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol*. 2014;171(1):73–78. doi: 10.1111/bjd.12885
20. Dawn A, Papoiu AD, Chan YH, et al. Itch characteristics in atopic dermatitis: results of a web-based questionnaire. *Br J Dermatol*. 2009;160(4):642–644. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08941.x
21. Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Suchindran C. Assessment of mobility, activities and pain in different subtypes of epidermolysis bullosa. *Clin Exp Dermatol*. 2004;29(2):122–127. doi: 10.1111/j.1365-2230.2004.01428.x
22. Choi S, Solis D, Nazaroff J, et al. 224 Quality of life in recessive dystrophic epidermolysis bullosa: The AltaVoice patient registry, 2012–2015. *J Invest Dermatol*. 2017;137(5):S38.
23. Dawn A, Papoiu AD, Chan YH, et al. Itch characteristics in atopic dermatitis: Results of a web-based questionnaire. *Br J Dermatol*. 2009;160(3):642–644. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08941.x
24. Yosipovitch G, Goon A, Wee J, et al. The prevalence and clinical characteristics of pruritus among patients with extensive psoriasis. *Br J Dermatol*. 2000;143(3):969–973. doi: 10.1046/j.1365-2133.2000.03829.x
25. Muraro A, Roberts G, Worm M, et al. Food allergy and anaphylaxis guidelines. *Allergy*. 2014;69(8):1026–1045.
26. Eiwegger T, Hung L, San Diego KE, et al. Recent developments and highlights in food allergy. *Allergy*. 2019;74(12):2355–2367. doi: 10.1111/all.14082
27. Renz H, Allen KJ, Sicherer SH, et al. Food allergy. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;(4):17098. doi: 10.1038/nrdp.2017.98
28. De Martinis M, Sirufo MM, Viscido A, Ginaldi L. Food allergy insights: A changing landscape. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2020;68(2):8. doi: 10.1007/s00005-020-00574-6
29. Turner PJ, Gowland MH, Sharma V, et al. Increase in anaphylaxis-related hospitalizations but no increase in fatalities: an analysis of United Kingdom national anaphylaxis data, 1992–2012. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(4):956–963.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2014.10.021
30. Pouessel G, Beaudouin E, Tanno LK, et al. Food-related anaphylaxis fatalities: analysis of the Allergy Vigilance Network(R) database. *Allergy*. 2019;74(6):1193–1196. doi: 10.1111/all.13717
31. 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
32. Burney PG, Potts J, Kummeling I, et al. The prevalence and distribution of food sensitization in European adults. *Allergy*. 2014;69(3):365–371. doi: 10.1111/all.12341
33. Lyons SA, Burney PG, Ballmer-Weber BK, et al. Food allergy in adults: substantial variation in prevalence and causative foods across Europe. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(6):1920–1928.e11. doi: 10.1016/j.jaip.2019.02.044
34. Lyons SA, Clausen M, Knulst AC, et al. Prevalence of food sensitization and food allergy in children across Europe. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(8):2736–2746.e9. doi: 10.1016/j.jaip.2020.04.020
35. Lack G. Epidemiologic risks for food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(6):1331–1336. doi: 10.1016/j.jaci.2008.04.032
36. Martin PE, Eckert JK, Koplin JJ, et al. Which infants with eczema are at risk of food allergy? Results from a population-based cohort. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(1):255–264. doi: 10.1111/cea.12406
37. Grimshaw KE, Roberts G, Selby A, et al. Risk factors for hen's egg allergy in Europe: EuroPrevall birth cohort. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(4):1341–1348.e1345. doi: 10.1016/j.jaip.2019.11.040
38. Chinthrajah RS, Tupa D, Prince BT, et al. Diagnosis of food allergy. *Pediatr Clin N Am*. 2015;62(6):1393–1408. doi: 10.1016/j.pcl.2015.07.009
39. Johnston LK, Chien KB, Bryce PJ. The immunology of food allergy. *J Immunol*. 2014;192(6):2529–2534. doi: 10.4049/jimmunol.1303026
40. Aalberse RC, Platts-Mills TA, Rispens T. The developmental history of IgE and IgG4 antibodies in relation to atopy, eosinophilic esophagitis and the modified Th2 response. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2016;16(6):45. doi: 10.1007/s11882-016-0621-x

41. Satitsuksanoa P, Jansen K, Głobińska A, et al. Regulatory immune mechanisms in tolerance to food allergy. *Front Immunol.* 2018;(9):2939. doi: 10.3389/fimmu.2018.02939
42. Chinthrajah RS, Hernandez JD, Boyd SD, et al. Molecular and cellular mechanisms of food allergy and food tolerance. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(4):984–997. doi: 10.1016/j.jaci.2016.02.004
43. Huang YJ, Marsland BJ, Bunyavanich S, et al. The microbiome in allergic disease: Current understanding and future opportunities–2017 PRACTALL document of the American Academy of Allergy, Asthma, Immunology and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(4):1099–1110. doi: 10.1016/j.jaci.2017.02.007
44. De Martinis M, Sirufo MM, Viscido A, Ginaldi L. Food allergy insights: a changing landscape. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2020;68(2):8. doi: 10.1007/s00005-020-00574-6
45. Yu LC. Intestinal epithelial barrier dysfunction in food hypersensitivity. *J Allergy (Cairo).* 2012;2012:596081. doi: 10.1155/2012/596081
46. Nakajima-Adachi H, Shibahara K, Fujimura Y, et al. Critical role of intestinal interleukin-4 modulating regulatory T cells for desensitization, tolerance, and inflammation of food allergy. *PLoS ONE.* 2017;12(2):e0172795. doi: 10.1371/journal.pone.0172795
47. Eiwegger T, Hung L, San Diego KE, et al. Recent developments and highlights in food allergy. *Allergy.* 2019;74(12):2355–2367. doi: 10.1111/all.14082
48. Cabanillas B, Brehler AC, Novak N. Atopic dermatitis phenotypes and the need for personalized medicine. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2017;17(4):309–315. doi: 10.1097/ACI.0000000000000376
49. Schmiechen ZC, Weissler KA, Frischmeyer-Guerrero PA. Recent developments in understanding the mechanisms of food allergy. *Curr Opin Pediatr.* 2019;31(6):807–814. doi: 10.1097/MOP.0000000000000806
50. Leyva-Castillo JM, Galand C, Kam C, et al. Mechanical skin injury promotes food anaphylaxis by driving intestinal mast cell expansion. *Immunity.* 2019;50(5):1262–1275. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.023
51. Kim JE, Kim JS, Cho DH, Park HJ. Molecular mechanisms of cutaneous inflammatory disorder: atopic dermatitis. *Int J Mol Sci.* 2016;17(8):1234. doi: 10.3390/ijms17081234
52. Belkaid Y, Segre JA. Dialogue between skin microbiota and immunity. *Science.* 2014;346(6212):954–959. doi: 10.1126/science.1260144
53. Nakatsuji T, Chen TH, Narala S, et al. Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against *Staphylococcus aureus* and are deficient in atopic dermatitis. *Sci Transl Med.* 2017;9(378):eaah4680. doi: 10.1126/scitranslmed.aah4680
54. Chambers ES, Vukmanovic-Stejić M. Skin barrier immunity and ageing. *Immunology.* 2020;160(2):116–125. doi: 10.1111/imm.13152
55. Harder J, Meyer-Hoffert U, Wehkamp K, et al. Differential gene induction of human β -defensins (hBD-1, -2, -3, and -4) in keratinocytes is inhibited by retinoic acid. *J Invest Dermatol.* 2004;123(3):522–529. doi: 10.1111/j.0022-202X.2004.23234.x
56. Braff MH, Di Nardo A, Gallo RL. Keratinocytes store the antimicrobial peptide cathelicidin in lamellar bodies. *J Invest Dermatol.* 2005;124(2):394–400. doi: 10.1111/j.0022-202X.2004.23443.x
57. Kollisch G, Kalali BN, Voelcker V, et al. Various members of the Toll-like receptor family contribute to the innate immune response of human epidermal keratinocytes. *Immunology.* 2005;114(4):531–541. doi: 10.1111/j.1365-2567.2005.02122.x
58. Yao C, Oh JH, Lee DH, et al. Toll-like receptor family members in skin fibroblasts are functional and have a higher expression compared to skin keratinocytes. *Int J Mol Med.* 2015;35(5):1443–1450. doi: 10.3892/ijmm.2015.2146
59. Izadi N, Luu M, Ong PY, Tam JS. The role of skin barrier in the pathogenesis of food allergy. *Children (Basel).* 2015;2(3):382–402. doi: 10.3390/children2030382
60. Marcelo H, Grunwald MD, Amichai MD, et al. Dystrophic epidermolysis bullosa associated with eosinophilic infiltrate and elevated serum IgE. *Pediatric Dermatology.* 1999;16(1):16–18. doi: 10.1046/j.1525-1470.1999.99004.x
61. Makarova S, Murashkin N, Epishev R, et al. Food allergy as comorbid condition in children with epidermolysis bullosa. The results of the observational study. *Acta Dermato-Venereologica.* 2020;100(S200):33–34. doi: 10.2340/00015555-3586
62. Makarova S, Valenta R, Lupinek S, et al. Patients with epidermolysis bullosa (eb) due to mutations in collagen type 7 show markedly higher ige sensitizations to allergens than eb patients with mutations in keratins. *Allergy.* 2018;73(S105):729.
63. Galimova AA, Makarova SG, Murashkin NN, et al. Food allergy as a comorbid background in a child with congenital epidermolysis bullosa. *Russ Pediatric J.* 2021;24(4):250. (In Russ).

ОБ АВТОРАХ

* Галимова Альбина Альбертовна;

адрес: Россия, 119991, Москва,

Ломоносовский пр-т, 2, стр. 1;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6701-3872>;

eLibrary SPIN: 2960-6185; e-mail: albina86@yandex.ru

Макарова Светлана Геннадиевна, д.м.н., профессор;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3056-403X>;

eLibrary SPIN: 2094-2840; e-mail: sm27@yandex.ru

Мурашкин Николай Николаевич, д.м.н., профессор;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2252-8570>;

eLibrary SPIN: 5906-9724; e-mail: m_nn2001@mail.ru

AUTHORS' INFO

* Albina A. Galimova, MD;

address: 2 build. 1, Lomonosovsky prospekt,

Moscow, 119991 Russia;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6701-3872>;

eLibrary SPIN: 2960-6185; e-mail: albina86@yandex.ru

Svetlana G. Makarova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3056-403X>;

eLibrary SPIN: 2094-2840; e-mail: sm27@yandex.ru

Nikolay N. Murashkin, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2252-8570>;

eLibrary SPIN: 5906-9724; e-mail: m_nn2001@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

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

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

О.Г. Елисютина^{1, 2}, Е.С. Феденко¹, Е.В. Смольников^{1, 2}, А.О. Литовкина^{1, 2}, О.В. Штырбул¹

¹ Государственный научный центр «Институт иммунологии», Москва, Российская Федерация

² Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

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

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

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

Как цитировать

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

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

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

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

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

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

ABSTRACT

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

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

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

To cite this article

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

АКТУАЛЬНОСТЬ

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

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

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

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

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

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

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

Клинический случай 1

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

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

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

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

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

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

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования

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

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

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

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

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

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

Диагноз

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

Лечение

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

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

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

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

На основании результатов компонентной аллергодиагностики разработана персоналифицированная тактика ведения пациентки.

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

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

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



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

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



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

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

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

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

Исход и результаты последующего наблюдения

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

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

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

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

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

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

Клинический случай 2

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Семейный аллергоанамнез отягощён: АТД у старшей сестры и матери.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования

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

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

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

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

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

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

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

Диагноз

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

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

Лечение

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

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

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

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

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



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

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



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

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

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

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

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

Исход и результаты последующего наблюдения

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

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

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

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



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

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

ОБСУЖДЕНИЕ

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

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

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

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

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

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

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

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

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

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

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

REFERENCES

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

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

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

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

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

ОБ АВТОРАХ

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

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

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

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

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

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

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

Смольников Евгений Валентинович;

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

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

Литовкина Алла Олеговна;

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

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

Штырбул Ольга Владимировна, к.м.н.;

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

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

AUTHORS' INFO

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

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

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

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

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

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

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

Eugeniy V. Smolnikov;

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

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

Alla O. Litovkina;

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

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

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

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

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

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author