

R | Russian J | Journal A | of Allergy

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

Volume 19 • Issue 4 • 2022



RAACI
THE RUSSIAN ASSOCIATION OF ALLERGOLOGISTS
AND CLINICAL IMMUNOLOGISTS



NRC INSTITUTE
OF IMMUNOLOGY
FMBA OF RUSSIA
FOUNDED IN 1983



Pharma Print Media



rusalljournal.ru/raj

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 (Пауда, 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 иницирован 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).

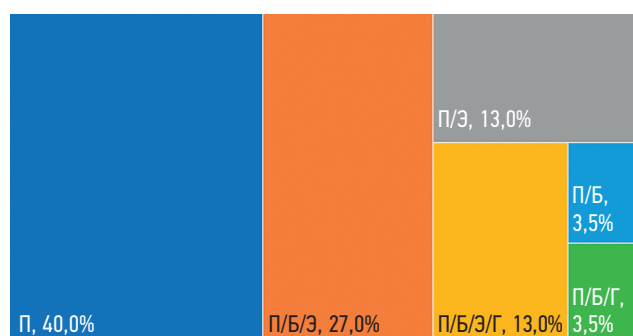


Рис. 1. Варианты сочетания типов сенсибилизации у пациентов с сезонным аллергическим ринитом, получавших анти-IgE-терапию омализумабом.

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

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)	13 (57)	5 (71)	0,481
	5 (2–15)	13 (11–26)	0,046
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 pre-seasonal 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, Kurbatcheva 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

ACT — asthma control test	FEV ₁ — forced expiratory volume in 1 second
AQLQ — Asthma Quality of Life Questionnaire	SBA — severe bronchial asthma
AR — allergic rhinitis	sCCs — systemic corticosteroids
CIDN — chronic inflammatory diseases of the nose	SNOT-22 — Sinonasal Outcome Test
CRS — chronic rhinosinusitis	VAS — visual analog scale
CRSwNP — chronic rhinosinusitis with nasal polyps	

BACKGROUND

Severe asthma is a complex, heterogeneous condition that affects 3%–10% of patients with asthma [1]. Eosinophilic asthma is one of the most common, severe, and difficult-to-treat subtypes of asthma, often associated with comorbid inflammatory diseases of the nose such as chronic rhinosinusitis (CRS) with nasal polyps [2].

CRS is a group of disorders with multifactorial etiologies, involving immune and epithelial barrier components influenced by the microbiome, environmental and genetic factors that result in the inflammation of the sinonasal mucosa [2–4].

Clinically, inflammatory diseases of the nose in patients with asthma are associated with more severe sinonasal symptoms and poorer quality of life. Asthma with nasal polyposis is also more difficult to control because these patients are more prone to exacerbations, increased airway obstruction, and more extensive eosinophilic inflammation [2–4].

An underlying systemic inflammatory link between diseases of the nose and asthma provides compelling evidence for systemic treatment with novel biologics targeting major type 2 inflammatory pathways [1, 3]. However, clear criteria on the selection of patients for a particular targeted drug have not yet been established, and the search for markers of response to biological therapy is ongoing.

This paper presents an analysis of the effectiveness of anti-IL-4,13 therapy in patients with severe bronchial asthma (SBA) and chronic inflammatory diseases of the nose (CIDN).

The study aimed to evaluate the effectiveness of anti-IL-4,13 therapy in comorbid patients from the SBA regional register.

METHODS AND MATERIALS

Study design

This open-label, observational, prospective, nonrandomized study examined the efficacy of dupilumab in comorbid patients from the regional SBA register by comparing linked samples (pre-post analysis).

Eligibility criteria

The study was conducted based on the regional SBA register of the Sverdlovsk region. The organization and functioning of the SBA register are described comprehensively in a previously published paper [5].

Inclusion criteria: patients from the regional SBA register with concomitant CIDN who were prescribed dupilumab as part of step 5 of asthma management. CIDN included allergic rhinitis (AR), CRS, and CRS with nasal polyps (CRSwNP).

Exclusion criteria: patients from the regional SBA register who were prescribed any other targeted drugs and patients aged <18 years.

Study duration

From February 2020 to July 2022, the register included 37 patients who were prescribed dupilumab. In this study, the maximum follow-up period for each patient was 12 months.

Description of medical intervention

The diagnosis of patients included in the register had been confirmed, and SBA phenotyping before the targeted therapy was prescribed. According to the International Classification of Diseases, 10th Revision (ICD-10), patients were classified as groups with allergic asthma (J45.0), non-allergic asthma (J45.1), and mixed asthma (J45.8). SBA phenotyping was described in detail in our previous paper [6].

AR was diagnosed in accordance with the clinical practice guidelines for the management of this disease, approved in 2018, and subsequently amended [7, 8].

CRSwNP and CRS without polyps were diagnosed based on the history, clinical presentation (symptoms for ≥6 months: persistent nasal congestion and nasal obstruction, possible anosmia, and scanty nasal discharge), taking into account consultation of an ENT specialist and the results of computed tomography of the paranasal sinuses.

Dupilumab was prescribed to patients with allergic, non-allergic, and mixed asthma according to the instructions for use (starting dose of 600 mg, then 300 mg subcutaneously once every 2 weeks).

To assess the dynamics of patients' condition and the safety of the therapy, the following control points were

established: baseline visit, month 4 visit, and month 12 visit. At the time of data analysis (October 2022), of 37 patients, 34 completed month 4 visit and 20 completed month 12 visit.

Primary outcome

The primary efficacy endpoint of dupilumab therapy was the change in the mean Asthma Control Test (ACT) score and the increase in the proportion of patients with partially and fully controlled SBA.

Secondary outcomes

The study also assessed the dynamics of SBA exacerbations, number of hospitalizations due to asthma exacerbations, emergency calls per patient per year before the start of biological therapy and during the year of dupilumab treatment, changes in the amount of pharmacotherapy (need for short-acting bronchodilators and proportion of patients requiring systemic corticosteroids). Changes in the quality of life of patients with SBA were assessed using the Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ). Spirometry (forced expiratory volume in 1 s, FEV₁) and blood eosinophil counts were analyzed in dynamics. The dynamics of nasal symptoms was recorded using the Sinonasal Outcome Test (SNOT-22) questionnaire and the visual analog scale (VAS). Adverse events were monitored.

Subgroup analysis

The study also formed subgroups of patients based on CIDN phenotypes: patients with CRSwNP, CRS (without polyps), AR, AR + CRSwNP, and without nasal diseases. In subgroups, a comparative analysis of the mean score in the ACT was carried out before the start of biological therapy and at month 4 or 12 of therapy.

The dependence of changes over time in the mean score in ACT and FEV₁ (%) on the baseline peripheral blood eosinophil count and at month 12 of dupilumab therapy was also assessed, which formed the subgroups of patients with a baseline eosinophil count: subgroup 1 (<300 cells/ μ L) and subgroup 2 (\geq 300 cells/ μ L).

Outcome registration methods

At control points, patients reported information about asthma exacerbations and episodes of seeking medical attention because of exacerbations. Information about the therapy used and side effects of drugs was collected from patients. A general blood test with white blood cell differential was performed, and external respiration function was assessed. Patients completed questionnaires on asthma control (ACT), quality of life (AQLQ), and nasal symptoms (SNOT-22 and VAS).

Ethical aspects

The study was approved by the Local Ethics Committee of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher

Education Ural State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Ekaterinburg, Russia, Meeting Minutes No. 8 of November 20, 2020). All patients signed the informed consent form when included in the SBA register, including the use of examination and observation results for scientific purposes. The study observed the principles of the Declaration of Helsinki.

Statistical analysis

Since the study was conducted in real-world clinical practice, the sample size was not pre-calculated. StatTech v. 2.8.8 (000 Stattech, Russia) was used for the statistical analysis. Significance level was set at $p < 0.05$.

The Shapiro–Wilk test was used to assess the normality of distribution of quantitative parameters. Normally distributed quantitative parameters are presented as arithmetic means and standard deviations ($M \pm SD$) with 95% confidence interval limits (95% CI). The median with quartiles was used to describe non-normally distributed quantitative data (Me; Q1–Q3). Categorical parameters were indicated as absolute values and percentages. The Mann–Whitney U-test was used to compare two groups of quantitative parameters with non-normal distribution. In two linked samples with non-normally distributed quantitative parameters, the comparison was performed using the Wilcoxon test. In non-normally distributed quantitative parameters, the Kruskal–Wallis test was used to compare three or more groups. Post hoc comparisons were performed using Dunn's test with Holm's correction. One-way analysis of variance (ANOVA) and Tukey's test for post hoc analysis were used to compare scores in ≥ 3 groups, assuming a normal data distribution. Percentages in the analysis of multi-way contingency table were compared using Pearson's chi-square test. One-way ANOVA and paired Student's t-test with Holm's correction for post hoc comparisons were used to compare scores in related groups with a normal distribution. By using Pillai's trace test, we assessed the statistical significance of changes in parameters over time. The nonparametric Friedman test was used to compare ≥ 3 dependent samples with non-normal distribution. Post hoc analysis was performed using the Conover–Iman test with Holm's correction.

RESULTS

Study population

In the registry, female patients comprised 81.1% of patients receiving dupilumab, 54.1% had non-allergic eosinophilic SBA, 19 (52.8%) had CRSwNP, 16 (43.2%) had AR, and 7 (19.4%) had CRS. Combinations of CIDN are presented in Table 1, and 4 (10.8%) patients did not have concomitant CIDN. Intolerance to NSAIDs was more common in patients with CRSwNP (patients with CRSwNP, $n=6$; patients with AR+CRSwNP, $n=5$). A significant increase in total IgE was observed in patients with AR, which can be explained by the presence of concomitant atopic dermatitis. An increase

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

Parameters	Total <i>n</i> =37	AR <i>n</i> =7	CRSwNP <i>n</i> =10	AR+CRSwNP <i>n</i> =9	CRS without polyps <i>n</i> =7	W/o CIDN <i>n</i> =4
Women, <i>n</i> (%)	30 (81.1)	5 (13.5)	8 (21.6)	7 (18.9)	7 (18.9)	3 (8.1)
Men, <i>n</i> (%)	7 (18.9)	2 (5.4)	2 (5.4)	2 (5.4)	0	1 (2.7)
Mean age, years, 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)
Mean age at diagnosis of asthma, years, 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)
BA phenotype J45.0, <i>n</i> (%)	7 (18.9)	4	0	2	0	1
BA phenotype J45.1, <i>n</i> (%)	20 (54.1)	0	9	1	7	3
BA phenotype J45.8, <i>n</i> (%)	10 (27.0)	3	1	6	0	0
Body mass index (kg/m 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)
Intolerance to NSAIDs, <i>n</i> (%)	16 (43.2)	0	6 (16.2)	5 (13.5)	4 (10.8)	1 (2.7)
Smoking, <i>n</i> (%)	4 (10.8)	2	2	0	0	0
Atopic dermatitis, <i>n</i> (%)	6 (16.2)	5	0	1	0	0
Total IgE, IU/L, 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)
Phadiatop, PAU/L, 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)

Note: AR, allergic rhinitis; BA, bronchial asthma; CRSwNP, chronic rhinosinusitis with nasal polyps; CRS, chronic rhinosinusitis; CIDN, chronic inflammatory diseases of the nose; NSAIDs, non-steroid anti-inflammatory drugs.

in Phadiatop to 8.37 (3.45–39.5) and 7.1 (4.3–10.8) PAU/L* (*Phadia arbitrary units, measurements developed by Pharmacia Diagnostics) in patients with AR and AR+CRSwNP, respectively, was found (Table 1).

Key study findings

The ACT questionnaire revealed the SBA control level. Data from 19 patients on 12-month dupilumab therapy were available for analysis. Linked sample analysis revealed an increase in the mean ACT score after 4 months of therapy ($p < 0.001$). By month 12 of therapy, the trend persisted ($p < 0.001$) (Fig. 1a). Before the start of therapy, asthma symptoms were poorly controlled in all patients (ACT ≤ 19 points). During dupilumab therapy, the proportion of patients with ACT scores ≥ 20 increased. By month 4 of therapy, 52.6% of patients had partially controlled SBA (ACT 20–24 points). The proportion of patients with poorly controlled asthma also decreased from 100% before therapy to 42.1% at 1 year of therapy ($p < 0.001$). By month 12 of therapy, 57.9% of the patients scored ≥ 20 points in the ACT, including 4 (21.1%) patients with well-controlled asthma (ACT of 25 points) (Fig. 1, b).

Additional study results

As disease control improved, the number of used short-acting beta-agonist doses decreased from 17.5 doses per

week (Q1–Q3: 5.8–24.5) at baseline to 1 dose per week per patient (Q1–Q3: 0.0–2.2) at month 12 of dupilumab therapy ($p < 0.001$) (Fig. 2, a). During dupilumab therapy, the number of patients receiving systemic corticosteroids (sCCs) also decreased from 68.5% ($n=13$) at baseline to 10.5% ($n=2$) at month 4 of therapy ($p < 0.001$) with maintained trends until month 12 of therapy (Fig. 2, b).

Improvement in SBA control was accompanied by a statistically significant decrease in the number of asthma exacerbations from 2.19 ± 1.83 per patient per year at baseline to 0.22 ± 0.55 per patient at month 12 of dupilumab therapy ($p < 0.001$) (Fig. 3). Accordingly, the use of healthcare resources (hospitalizations and emergency calls due to SBA exacerbations) decreased. Before the initiation of dupilumab therapy, 12 patients were hospitalized for exacerbations of bronchial asthma, of which seven had repeated hospitalizations over the year. The mean number of hospitalizations was 1.0 ± 1.27 per patient per year. During the 12-month dupilumab therapy, three hospitalizations were reported during the first 4 months of observation and 3 hospitalizations during months 4–12 of observation (the mean number of hospitalizations was 0.11 ± 0.47 and 0.17 ± 0.51 , respectively; $p < 0.001$). A downward trend in emergency calls because of SBA exacerbations was observed, but was not statistically significant ($p=0.205$).

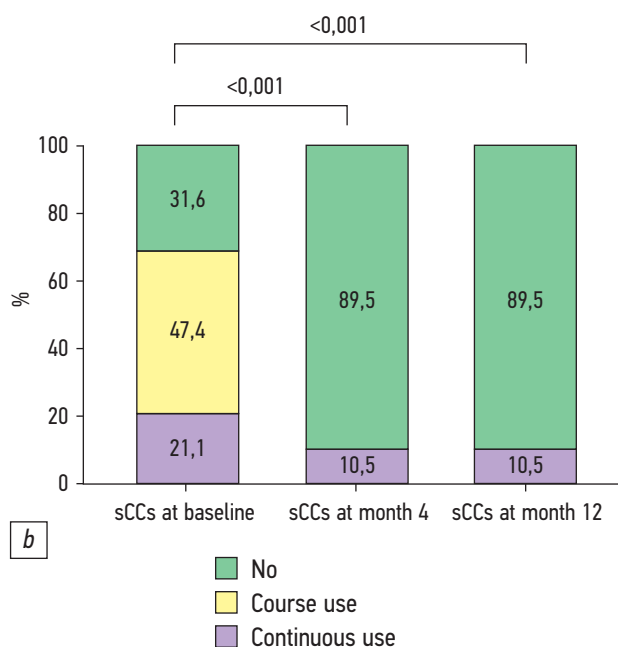
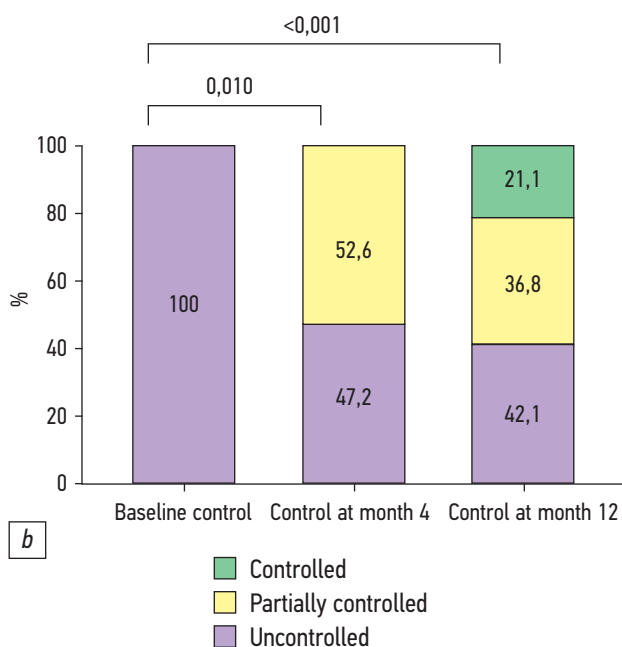
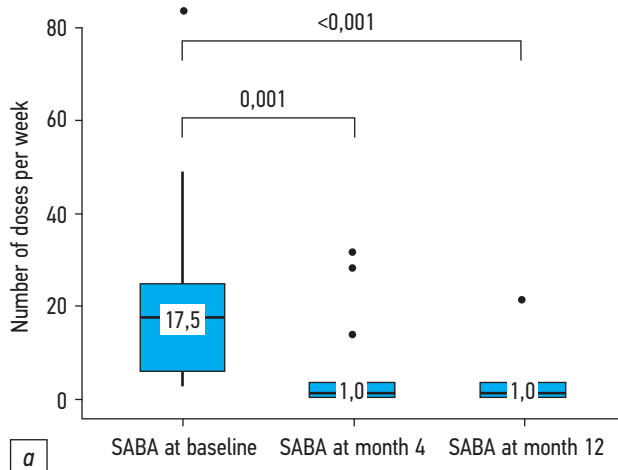
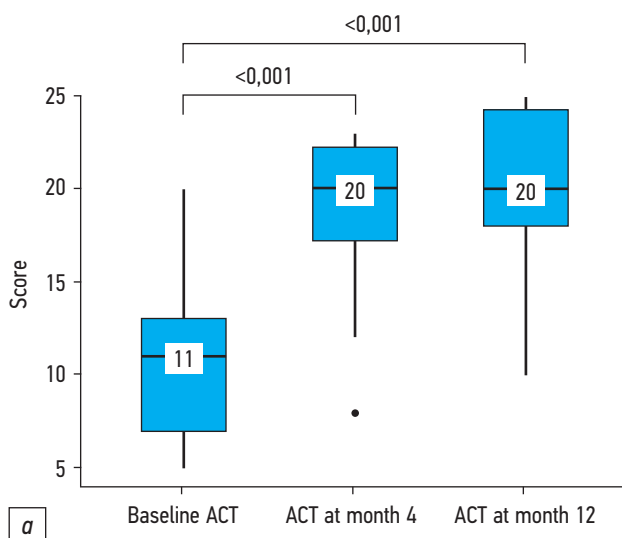


Fig. 1. Level of control of severe bronchial asthma in patients from the registry according to the ACT questionnaire: *a*, dynamics of ACT scores ($p_{total} < 0.001$); *b*, asthma control in patients on 12-month dupilumab therapy ($p_{total} < 0.001$).

Fig. 2. Need for anti-inflammatory drugs in patients from the register with >12 months of dupilumab therapy: *a*, beta2-adrenergic agonists ($p_{total} < 0.001$); *b*, systemic corticosteroids ($p_{total} < 0.001$).

The dynamics of the AQLQ scores indicated an increase in the quality of life ($p < 0.001$): initially, the mean score was 2.91 (Q1–Q3: 2.43–3.86); at month 4 of therapy, it was 5.39 (Q1–Q3: 4.14–5.91), and at month 12, it was 5.89 (Q1–Q3: 4.70–6.59).

FEV₁ was used to assess the dynamics of external respiration function. Its value was 55.4%±16.7 (95% CI 47.1–63.7) and significantly increased to 81.5%±19.1 at month 12 of therapy (95% CI 72.0–91.0) ($p < 0.001$; Fig. 4).

During the dupilumab therapy, eosinophils in the peripheral blood increased from 460 cells/μL (Q1–Q3: 306–706) at baseline to 522 cells/μL (Q1–Q3: 257–880) at month 12 of therapy ($p=0.504$; Fig. 5).

Biological therapy resulted in a decrease in nasal symptoms, which was confirmed by a significant decrease in the SNOT-22 and VAS scores from month 4 to month 12 of therapy ($p < 0.001$ and $p < 0.001$, respectively, Fig. 6).

Subgroup analysis

No statistically significant differences were recorded before the start of biological therapy when comparing the mean ACT scores in subgroups formed by CIDN phenotypes ($p=0.521$). By month 4 of dupilumab therapy, a statistically significant difference was found ($p=0.003$): asthma control was significantly better in patients with CRSwNP and

AR+CRSwNP than in patients with concomitant CRS without polyps ($p=0.002$ and $p=0.010$, respectively; Fig. 7). By month 12 of treatment, the trend persisted; however, given the small number of patients in the subgroups, assessing statistical significance was impossible.

The analysis of the efficacy of dupilumab therapy based on the baseline level of peripheral blood eosinophils revealed no differences between subgroups 1 and 2 before therapy in the ACT score, 10 (Q1–Q3: 6–13) and 11 (Q1–Q3: 7–12), respectively ($p=0.667$) and FEV₁, 53.00 (Q1–Q3: 50.75–63.75) and 57.00 (41.50–66.50), respectively ($p=0.832$). The ACT score increased to 18 (Q1–Q3: 16–19) and FEV₁ to 64.50 (Q1–Q3: 51.50–81.75) in subgroup 1 (<300 cells/ μ L) at month 12 of therapy. The changes were not statistically significant ($p=0.125$ and $p=1.000$, respectively). The ACT score statistically significantly increased to 22 (Q1–Q3: 19–25) and FEV₁ to 86.00 (Q1–Q3: 69.25–98.00) in subgroup 2 (≥ 300 cells/ μ L) ($p < 0.001$; Fig. 8).

Adverse events

The following adverse events were recorded during dupilumab therapy: pain at the injection site ($n=5$), increased blood pressure ($n=1$), headache ($n=2$), weakness ($n=1$), and lacrimation ($n=1$). All adverse events were mild, did not require drug cessation, and resolved on their own or with drug therapy (antihypertensive drugs and cromoglicic acid eye drops).

DISCUSSION

Dupilumab therapy in patients with SBA and concomitant CIDN for 12 months increased the proportion of patients with partially and fully controlled asthma from 0% at baseline to 57.9% ($p < 0.001$). The improvement in clinical and functional parameters was accompanied by a decrease in the asthma exacerbation rate and the use of healthcare resources, improvement of the quality of life, and improvement of nasal breathing. These results supplement studies of the efficacy of dupilumab in patients with SBA using data from real-world clinical practice on the effect of the drug on comorbidities of the nose and paranasal sinuses.

Evidence for the efficacy and safety of dupilumab has been obtained from phase II and III randomized trials [9–14]. Women were also predominant participants of these studies (51%–62.9%); however, they included patients from the age of 12 years, and the mean age of the patients was lower (47.9–52 years). For the primary endpoints in the QUEST study, the reduction in the frequency of severe asthma exacerbations and the increase in FEV₁ was statistically significantly higher in the active treatment groups (200 or 300 mg dupilumab subcutaneously every 2 weeks) regardless of the baseline level of biomarkers [11]. In the subsequent VENTURE study, dupilumab generally reduced the number of asthma exacerbations compared with placebo by 59% with a reduction in the dose of oral sCCs; the effect was better in the subgroup

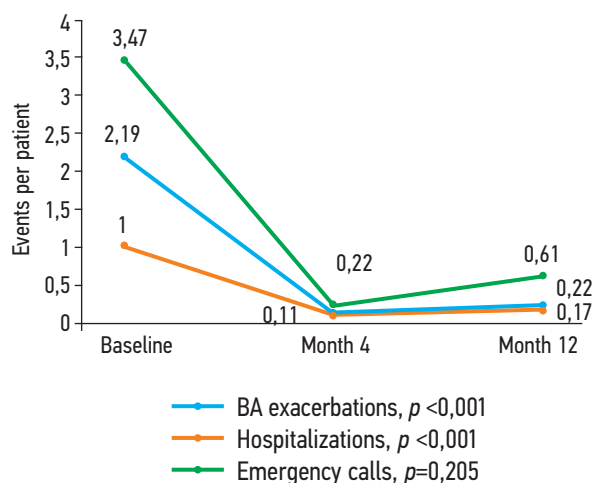


Fig. 3. Emergency calls, hospitalizations, and asthma exacerbations in patients with over 12 months of dupilumab therapy. BA, bronchial asthma.

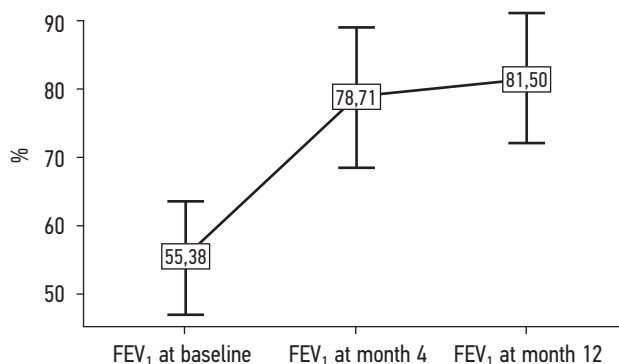


Fig. 4. Dynamics of the forced expiratory volume in 1 second (FEV₁ level, %) in patients with over 12 months of dupilumab therapy ($p < 0.001$).

with a baseline eosinophil level of ≥ 300 cells/ μ L than in the subgroup with <300 cells/ μ L; however, the difference was not statistically (71% and 60%, respectively) [13]. Corren et al. [12] also showed that the effect of dupilumab (exacerbation rate, increase in FEV₁, and improvement in ACQ control) was not dependent on the signs of allergic asthma. In the VENTURE study, 52% of patients discontinued corticosteroids by week 24 of dupilumab therapy, whereas in the placebo group, glucocorticoid withdrawal was registered in 29% of patients, which could be associated with an increase in adherence to treatment. Therefore, investigation of how drugs work in real-world practice, excluding the “ideal” conditions of large randomized trials, may yield different results.

In contrast to the VENTURE study, we obtained a more significant response to dupilumab in terms of respiratory function and ACT score in patients with baseline eosinophil count of ≥ 300 cells/ μ L vs. patients with baseline eosinophil count of <300 cells/ μ L. We found three real-world studies on the efficacy of dupilumab. Carpagnano et al. [15] used

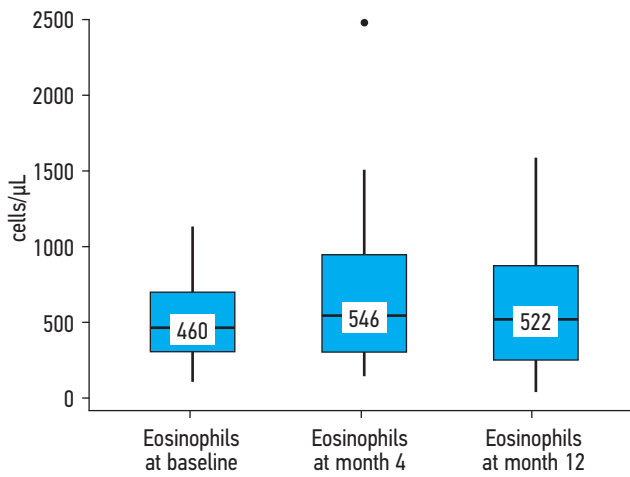
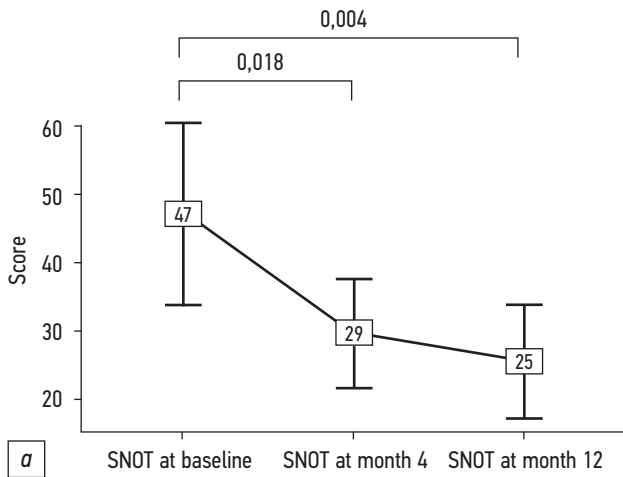
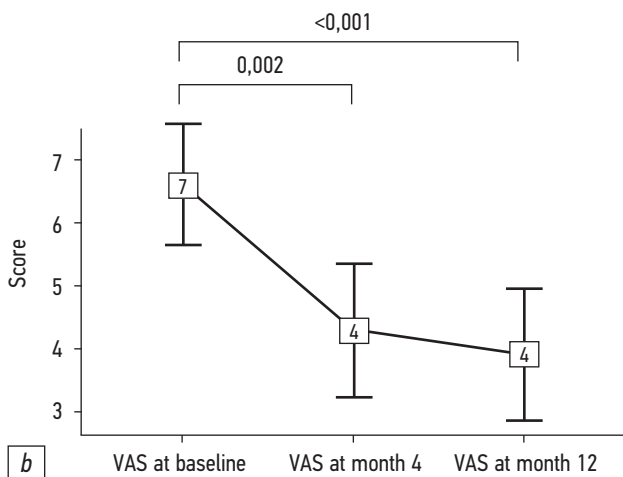


Fig. 5. Dynamics of blood eosinophil levels in patients over 12 months of dupilumab therapy ($p=0.504$).

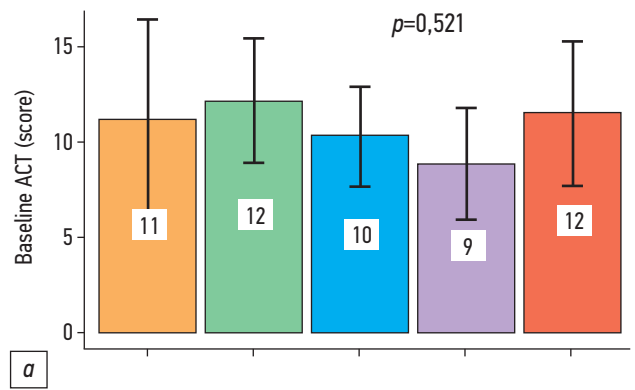


a

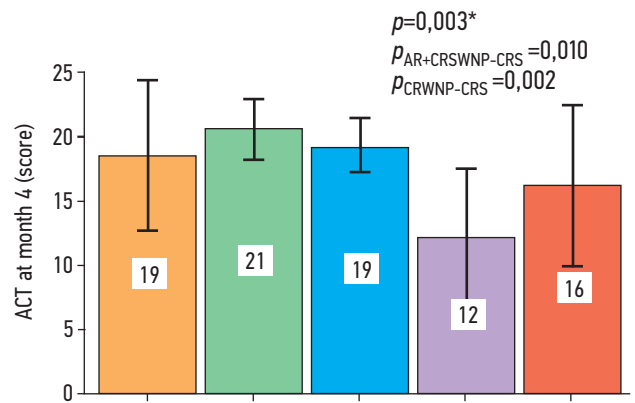


b

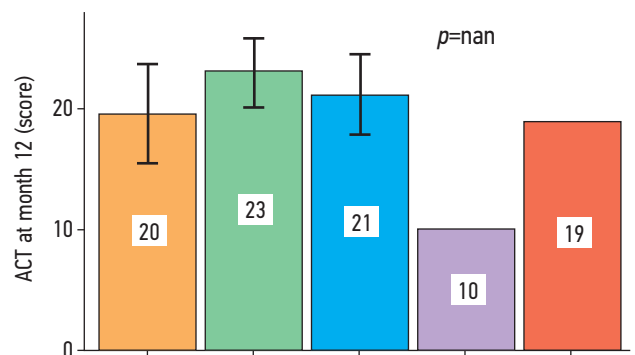
Fig. 6. Dynamics of sinonasal symptoms in patients with over 12 months of dupilumab therapy: *a*, according to the SNOT-22 questionnaire ($p_{total} < 0.001$); *b*, according to VAS scores ($p_{total} < 0.001$).



a



b



c

CIDN phenotype

- AR
- CRSwNP
- AR+CRSwNP
- CRS
- No CIDN

Fig. 7. Dynamics of ACT questionnaire scores before the start of biological therapy (*a*), at month 4 (*b*; * statistically significant difference), and at month 12 (*c*) of dupilumab therapy. AR, allergic rhinitis; CRSwNP, chronic rhinosinusitis with nasal polyps; CRS, chronic rhinosinusitis; CIDN, chronic inflammatory diseases of the nose.

peripheral blood eosinophil levels >300 cells/ μ L and/or FeNO >25 ppb as the criteria for selecting patients ($n=12$) for the study and obtained a statistically significant increase in ACT scores at month 3 of therapy (at baseline 13, 25 ± 4.65 ; at month 3, 19.17 ± 4.45 ; $p < 0.01$), increase in FEV₁ (at baseline, $62.58\%\pm 15.73\%$; at month 3, $71.00\%\pm 13.11\%$; $p < 0.01$). Dupin et al. [16] analyzed 64 patients, of which 53.1% were women and 30% had CRSwNP. The eosinophil levels in the peripheral blood and total IgE level did not affect the effectiveness of dupilumab (ACT score dynamics, exacerbation rate and frequency of hospitalizations, use of sCCs, and FEV₁). Patients with CRSwNP had higher FEV₁ values after 12 months of dupilumab therapy than patients with CRS without polyps: 2.4 [Q1–Q3: 1.75–3.09] and 1.81 [Q1–Q3: 1.13–2.50], respectively ($p=0.0321$). As in our study, patients experienced a rapid increase in FEV₁ by month 3 of therapy and then stabilization until month 12 [16]. Mümmeler et al. [17] analyzed the outcomes of dupilumab therapy in 38 patients and showed improvements in ACT and FEV₁, decrease in FeNO, decrease in the exacerbation rate, and need for corticosteroids. Higher response rates have been reported in patients with baseline FeNO of >25 ppb.

Study limitations

The sample size was not previously calculated. The sample size ($n=37$) was small because the study was conducted in routine clinical practice, and this does not allow the extrapolation of the results to the general population. Moreover, the study had no control group.

CONCLUSION

In real-world clinical practice settings, 1 year of anti-IL-4,13 therapy with dupilumab for SBA in patients with concomitant CIDN improved asthma control. The improvement in clinical and functional parameters was accompanied by a decrease in the asthma exacerbation rate and use of healthcare resources, and improvement in nasal breathing and accordingly the quality of life. We obtained a more significant response to dupilumab in terms of respiratory function and ACT score in patients with baseline eosinophilia ≥ 300 cells/ μ L compared with patients with baseline eosinophil count of <300 cells/ μ L. Patients with concomitant CIDN had decreased nasal symptoms. Patients with SBA and comorbid AR+CRSwNP or CRSwNP respond better to dupilumab therapy than patients with concomitant CRS without polyps.

ADDITIONAL INFORMATION

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

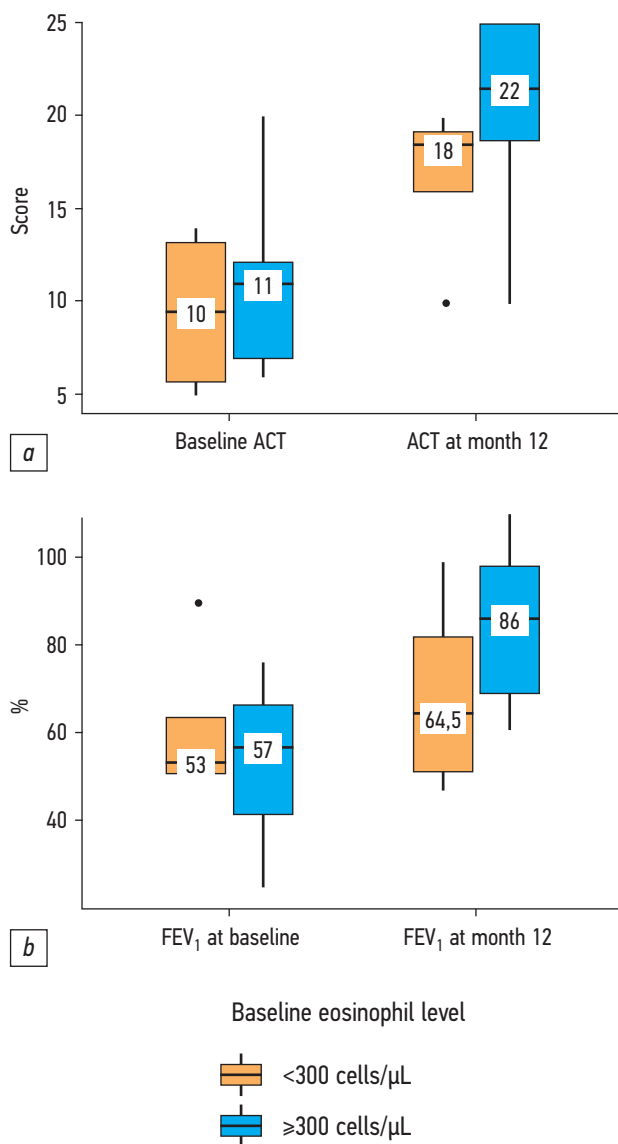


Fig. 8. Dynamics of ACT questionnaire scores (a) and FEV₁ (b) at month 12 of dupilumab therapy. FEV₁, forced expiratory volume in 1 second.

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.

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. *Respirology*. 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://nrcc.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. Carpagnano 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. 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;9(3):1177–1185.e4. doi: 10.1016/j.jaip.2020.09.014

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Agache I., Akdis CA., Akdis M., et al. EAACI 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 EAACI 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 аллергологический 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://nrcc.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. 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. Vol. 9, N 3. P. 1177–1185.e4. doi: 10.1016/j.jaip.2020.09.014

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

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

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

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>

BACKGROUND

Currently, despite certain advances in the diagnosis and treatment of asthma, several patients fail to achieve disease control. This fact necessitates the search for new therapeutic approaches that consider various etiopathogenetic alternatives of the development of chronic inflammation [1].

Studies in the last 25 years directed toward researching the clinical and pathogenetic features of asthma have made it possible to define the concept of disease phenotypes and endotypes. In 1999, Wenzel et al. [2] examined tissue samples obtained by endobronchial biopsy and suggested two subtypes of inflammation, depending on the involvement of eosinophils. This became the basis for distinguishing asthma endotypes, namely, Th2-high (eosinophilic) and Th2-low (non-eosinophilic) [3]. Continuing research in this direction, Simpson et al. [4] studied the cellular composition of induced sputum of patients with asthma and found other cells along eosinophils, particularly neutrophils. This significantly expanded the concept of the possible mechanisms of chronic inflammation development in asthma and allowed, in addition to eosinophilic version, to additionally distinguish neutrophilic, mixed granulocytic, and paucigranulocytic types of inflammation [5]. Further investigation of pathogenetic mechanisms has led to the emergence of new data indicating an involvement of type 2 innate lymphoid cells in the formation and maintenance of eosinophilic inflammation in asthma [3]. Thus, the modern concept of the problem allows distinguishing two asthma endotypes, i.e., T2 endotype, where eosinophilic inflammation develops, and non-T2 endotype, which is characterized by a neutrophilic or paucigranulocytic inflammation [6]. More than 50% of patients with asthma have a T2 endotype. Studies on the pathogenetic features of eosinophilic inflammation made it possible to distinguish its biomarkers: absolute count of peripheral blood eosinophils, eosinophil count in induced sputum, nitric oxide levels in exhaled air, and levels of total IgE, periostin, dipeptidylpeptidase-4 (DPP4), and some cytokines (thymic stromal lymphopoietin [TSLP], IL-25, IL-33, IL-4, IL-5, and IL-13) in the blood serum [7]. However, the value of individual biomarkers in the characterization of eosinophilic inflammation continues, which is unclear.

The development of eosinophilic inflammation in the bronchial mucosa in these patients can be induced by secondary agents — specific (allergens) and nonspecific (viruses, microorganisms, and pollutants), which get into contact with the epithelium of the respiratory tract, leading to its damage and release of alarmins (TSLP, IL-25, and IL-33). Moreover, allergens cause the development of antibody immune response with the participation of Th2 lymphocytes producing IL-4, IL-13, and IL-5, B-lymphocytes, differentiating in plasma cells, and synthesizing allergen-specific IgE, and the activation of type 2 innate lymphoid cells (ILC2). In turn, nonspecific stimuli such as ambient

particulate matter (PM), when the epithelium of the respiratory tract is exposed to them, lead to the preferential activation of innate immunity mechanisms involving ILC2, which synthesizes IL-13 and IL-5 [8, 9].

Ambient PM is a mixture of solid and liquid particles with different chemical compositions, shapes, and sizes. Particle size is essential because, depending on this parameter, fine particles can reach different parts of the respiratory tract [10]. Thus, the following fractions are distinguished according to the aerodynamic particle size: PM10 (aerodynamic particle diameter of $<10\ \mu\text{m}$), PM2.5 (aerodynamic particle diameter of $<2.5\ \mu\text{m}$), and PM0.1 (aerodynamic particle diameter of $<0.1\ \mu\text{m}$). PM10 can reach the bronchi, and PM2.5 can reach the bronchioles [11, 12]. In addition, ambient PM such as transition metals and quinones from gasoline and diesel combustion products, cigarette smoke, and secondary organic aerosols formed in the atmosphere, when inhaled and deposited in the respiratory tract, can induce chemical reactions and formation of active forms of oxygen (OH , O_2^- , HO_2 , O_3 , and H_2O_2) that lead to oxidative stress and epithelium damage [13].

Studies on cell cultures have shown that epithelial cytokines are released because of epithelial cell damage by PM, which leads to the stimulation of dendritic cell maturation and subsequent activation of Th2 lymphocytes [14]. Owing to their electrostatic properties and porous surface, suspended solids easily interact with aeroallergens (plant pollen allergens, house dust mites, mold spores, and animal hair), changing their allergenic properties [11]. Suspended particles, binding to pollen grains, accelerate the release of allergens and enhance their absorption in the respiratory tract [15].

Nevertheless, the presented data are based on the results of studies conducted mainly on cell cultures [14]. The number of studies on the effect of PM on eosinophilic inflammation development in patients with asthma is limited. Therefore, further research in this direction continues to be relevant.

This study aimed to characterize eosinophilic inflammation in the T2 endotype of asthma under the effect of ambient PM based on the analysis of individual biomarkers.

MATERIALS AND METHODS

Study design

An observational single-center cross-sectional sampling “case–control” study was conducted.

Eligibility criteria

A total of 150 patients with asthma were examined, of which 61 patients with T2 asthma were included in the study. *Inclusion criteria:* aged 18–65 years and established clinical diagnosis of allergic or non-allergic T2 asthma.

Exclusion criteria: allergen-specific immunotherapy or biological therapy at the time of examination or medical records on the use of these therapy options earlier.

The control group consisted of 30 people who were selected by the copy-pair method from individuals comparable by sex, age, body mass index, and profession (occupation) but do not have symptoms of asthma and other allergic diseases. Both groups and the control group provided written informed consent to participate in the study, which involved the collection of biological material (blood serum).

Terms and Conditions

The study was conducted at the Republican Center for Clinical Immunology of State Autonomous Healthcare Institution Republican Clinical Hospital of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Kazan) and LLC "Clinical and Diagnostic Center Yasin" (Kazan), where patients with asthma referred for consultation by local therapists and the control group were examined.

Study duration

The study was conducted from November 2019 to August 2022, and biological material (blood serum) was collected from February 2020 to May 2021.

Description of medical intervention

The diagnosis of asthma was established in accordance with current clinical recommendations [16]. The examination program consisted of general clinical and specific allergological methods. General clinical methods included analysis of medical history, physical examination results, laboratory (including general blood test with differential white blood cell count and absolute eosinophil count), and instrumental methods of diagnostics (spirometry with bronchodilatation test — inhalation of 400 µg of salbutamol broncholytic). In turn, specific allergological examinations included the analysis of allergological history, skin prick testing with standard allergens, and total and specific IgE levels in blood serum. To determine the level of disease control, the asthma control test was performed [16]. Additionally, in the asthma group and control group, the levels of IL-33, IL-25, IL-4, IL-5, IL-13, and DPP4 in the blood serum was determined using MILLIPLEX MAP Human TH17 Magnetic Bead Panel – Immunology Multiplex Assay, MILLIPLEX MAP Human Cytokine/Chemokine Magnetic Bead Panel II – Immunology Multiplex Assay, and MILLIPLEX MAP Human Cardiovascular Disease Magnetic Bead Panel 6 – Cardiovascular Disease (CVD) Immunology Multiplex Assay (Merck, Germany), and periostin concentration was determined using enzyme-linked immunoassay (HUMAN PERIOSTIN/OSF-2 ELISA KIT).

In addition, a database of the Federal State Healthcare Institution "Center for Hygiene and Epidemiology in the Republic of Tatarstan (Tatarstan)" for monitoring the content of ambient PM in Kazan (<https://fbuz16.ru>) was analyzed from January 2014 (start of monitoring ambient PM) to December 2020 to characterize the concentrations of PM fractions in residential areas with the assessment of average annual

concentrations of PM_{2.5} and PM₁₀ fractions (PM_{2.5}Avr and PM₁₀Avr), averaged over seven full calendar years, and maximum annual average concentrations of PM_{2.5} and PM₁₀ fractions (PM_{2.5}MaxAvr and PM₁₀MaxAvr) of ambient PM over the same period. An approach based on the use of long-term averaged data as exposition parameters has been applied in epidemiological studies on the effect of ambient PM on public health [17, 18].

Main study outcome

The study determined the role of individual biomarkers in the characterization of eosinophilic inflammation and the role of ambient PM in the development and maintenance of eosinophilic inflammation in patients with T2 asthma.

Subgroup analysis

As a result of the examination, two groups were formed, namely, allergic asthma group ($n=34$) and the non-allergic asthma group ($n=27$). The levels of eosinophilic inflammation biomarkers were compared and analyzed, and the relationship between the indicated parameters and ambient PM was assessed.

Outcome registration methods

The results of general clinical and specific allergological examinations were recorded in patient's individual card. Data on the levels of eosinophilic inflammation biomarkers were recorded in the journal of laboratory examinations.

Ethical review

The study was approved by the local ethics committee of FSFEI HE "Kazan State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Protocol No. 4 dated April 28, 2020).

Statistical analysis

Considering the approaches adopted in one-stage studies of biomarkers, the sample size (91 blood serum samples) provides a statistical power of at least 95% [19]. The statistical analysis of data was performed using the R software package (version 4.0.5, USA). Descriptive analysis of the parameters, considering the deviation from the normal distribution, included the calculation of median and quartiles (Me [Q1; Q3]). Comparative analysis was based on the statistical significance of the difference in indicators according to the nonparametric Mann–Whitney Z-test. The Spearman coefficient was used to assess the correlation dependence of the indicators. To assess the relationship between serum levels of cytokines and the average annual concentrations of PM_{2.5} and PM₁₀, multivariate regression analysis was used. In the regression models, sex, age, and body mass index were used as cofounders. The critical level of significance (p) when testing the statistical hypotheses was equal to 0.05.

RESULTS

Study population

We examined 61 patients aged 18–65 (mean age, 41.18) years with T2 asthma, including 21 men and 40 women. The allergic asthma group included 34 patients (mean age, 31.9 years), whereas the non-allergic asthma group included 27 patients (mean age, 49.0 years). The characteristics of the patients are presented in Table 1.

At the time of examination, 15 (44.12%) patients with allergic and 8 (29.63%) patients with non-allergic asthma did not receive basic anti-inflammatory therapy, which was associated with low adherence of a certain number of patients to treatment (willfully did not use the prescribed anti-inflammatory therapy and used only short-acting β_2 agonists). Unfortunately, at present, treating patients with asthma in many regions of the world, including Russia, is a significant problem [20]. In 6 (9.84%) patients, asthma was diagnosed for the first time; thus, biomaterial was collected before the start of therapy with inhaled corticosteroids (ICS).

The control group consisted of 30 people who were selected by the copy-pair method from individuals comparable by sex, age, body mass index, and profession (occupation), but had no symptoms of asthma and other allergic diseases.

Main results

The results showed high values of the absolute number of peripheral blood eosinophils in patients with allergic and non-allergic asthma: allergic asthma group, Me [Q1; Q3], 291.75 cells/ μ L [140.60; 516.50]; non-allergic asthma group, 286.00 cells/ μ L [170.00; 451.00], whereas in the control group, this marker did not exceed 56.50 cells/ μ L [48.50; 111.00] ($p=0.000001$), which confirms the presence

of eosinophilic inflammation (Table 2). Moreover, IL-5 levels in the blood serum did not differ significantly in the allergic and non-allergic asthma groups, i.e., 6.33 pg/mL [2.32; 8.77] and 4.17 pg/mL [1.82; 14.64], respectively, and as expected, in both cases, it was significantly higher than in the control group, 2.32 pg/mL [2.32; 2.32] ($p=0.006$ and $p=0.017$, respectively). In addition, despite the significantly high values of the absolute number of eosinophils and IL-5 in both groups, the correlation between these markers could not be found. However, after the exclusion of patients receiving basic anti-inflammatory therapy with ICS at the time of examination from both groups, a direct correlation was found between IL-5 levels in the blood serum and the absolute number of peripheral blood eosinophils ($rS=0.47$; $p=0.033$). Generally, similar data were obtained for IL-13, and its levels in the allergic and non-allergic asthma groups were 92.26 pg/mL [35.33; 305.46] and 205.05 pg/mL [54.01; 322.67], respectively, and was significantly higher than that in the control group ($p=0.007$ and $p=0.0001$, respectively; Table 2). In addition, a correlation was not found between IL-13 levels and absolute number of peripheral blood eosinophils. Regarding IL-4, its level was high only in the allergic asthma group and correlated with high levels of total IgE ($rS=0.38$; $p=0.045$). Moreover, in the non-allergic asthma group, these parameters had low values and did not differ from that of the control group.

The level of another biomarker of eosinophilic inflammation — periostin — in the allergic and non-allergic asthma groups did not differ from that of the control group (10.00 mg/L [3.50; 27.00]). However, when comparing this marker in the allergic and non-allergic asthma groups, statistically significant differences were found: in the allergic asthma group, the level of periostin was 11.94 mg/L [4.30; 25.03],

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

Indicators		Allergic asthma; $n=34$	Non-allergic asthma; $n=27$
Mean age, years		31.9	49.0
Sex	Male	15	6
	Female	19	21
Severity of asthma, n (%)	Mild	5 (14.7)	2 (7.4)
	Moderate	21 (61.8)	12 (44.4)
Concomitant conditions, n (%)	Severe	8 (23.5)	13 (48.2)
	Allergic rhinitis	32 (94.1)	0
Number of patients receiving basic therapy with corticosteroids, n (%)	CRSwNP	0	11 (40.7)
	ICS as monotherapy or in combination with LABA	18 (52.94)	14 (51.85)
Number of patients who did not receive basic therapy, n (%)	ICS and SCS in combination with LABA and/or LAMA	1 (2.94)	5 (18.52)
		15 (44.12)	8 (29.63)

Note: CRSwNP, chronic rhinosinusitis with nasal polyps; ICS/SCS, inhaled/systemic corticosteroids; LABA, long-acting β_2 -agonists; LAMA, long-acting muscarinic receptor antagonists.

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

Biomarkers	Allergic asthma Me [Q1; Q3]	Non-allergic asthma Me [Q1; Q3]	Control group Me [Q1; Q3]	<i>p</i>
IgE, IU/mL	251.50 [165.20; 496.10]	61.02 [24.01; 84.05]	-	0.0001 ^a
Eosinophil count, cells per μ L, abs.	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, pg/mL	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, pg/mL	9.15 [1.80; 23.82]	3.73 [1.80; 10.55]	1.80 [1.80; 22.23]	-
IL-4, pg/mL	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, pg/mL	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, pg/mL	92.26 [35.33; 305.46]	205.05 [54.01; 322.67]	40.28 [27.62; 9.87]	0.007 ^b 0.0001 ^c
Periostin, mg/L	11.94 [4.30; 25.03]	6.85 [2.10; 35.80]	10.00 [3.50; 27.00]	0.012 ^a
DPP4, pg/mL	1121.50 [893.40; 1212.00]	926.27 [665.11; 1118.00]	1167.00 [957.32; 1311.00]	0.045 ^c

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

whereas in the non-allergic asthma group, it was significantly lower at 6.85 mg/L [2.10; 35.80] ($p=0.012$).

Generally, similar data were recorded in relation to DPP4 levels, and its values in the allergic asthma group did not differ from that in the control group, i.e., 1121.50 pg/mL [893.40; 1212.00] and 1167.00 pg/mL [957.32; 1311.00], respectively, and that in the non-allergic phenotype asthma group was even lower than that in the control group, 926.27 pg/mL [665.11; 1118.00] ($p=0.045$).

We paid special attention to the assessment of alarmins. In the allergic asthma group, the IL-25 level was 0.03 pg/mL [0.03; 0.11], which was significantly higher than those in the non-allergic asthma ($p=0.009$) and control ($p=0.021$) groups. Moreover, the results of the correlation analysis demonstrated a direct relationship between IL-25 and IgE ($rS=0.41$; $p=0.042$), IL-25 and IL-4 ($rS=0.45$; $p=0.043$), IL-25 and IL-13 ($rS=0.81$; $p=0.000001$) in the allergic asthma group. In addition, no significant differences were found in the levels of IL-33 in the blood serum of the asthma and control groups.

Simultaneously, we studied the relationship between the levels of ambient PM (PM_{2.5}; PM₁₀) and individual biomarkers of eosinophilic inflammation (Fig. 1). The regression analysis showed that an increase in the PM_{2.5}Avr level by 1 μ g/m³ leads to an increase in IL-33 and IL-25 levels in the non-allergic asthma group by 19.810 \pm 8.948 and 0.014 \pm 0.005 pg/mL, respectively (Table 3). Additionally, IL-25 levels increased

in patients by 0.006 \pm 0.002 pg/mL and increased PM₁₀Avr levels. Moreover, significant increase was not found in IL-33 and IL-25 levels with high levels of PM_{2.5}Avr and PM₁₀Avr in the allergic asthma group. Regression analysis data also confirmed that an increase in PM₁₀Avr levels in ambient air by 1 μ g/m³ leads to an increase in IL-13 levels by 6.228 \pm 2.878 pg/mL in the non-allergic asthma group, and an increase in PM_{2.5}Avr by 1 μ g/m³ leads to an increase in DPP4 levels by 74.210 \pm 32.180 pg/mL.

Additional study results

Although ambient PM is involved in the pathogenesis of both allergic and non-allergic asthma, significant regression models were obtained only for the non-allergic asthma group.

Adverse events

No adverse events were observed during the study.

DISCUSSION

Summary of the main result of the study

This paper describes eosinophilic inflammation in T2 asthma under the influence of ambient PM. Moreover, the role of ambient PM in the development and sustaining of eosinophilic inflammation in patients with T2 asthma is determined.

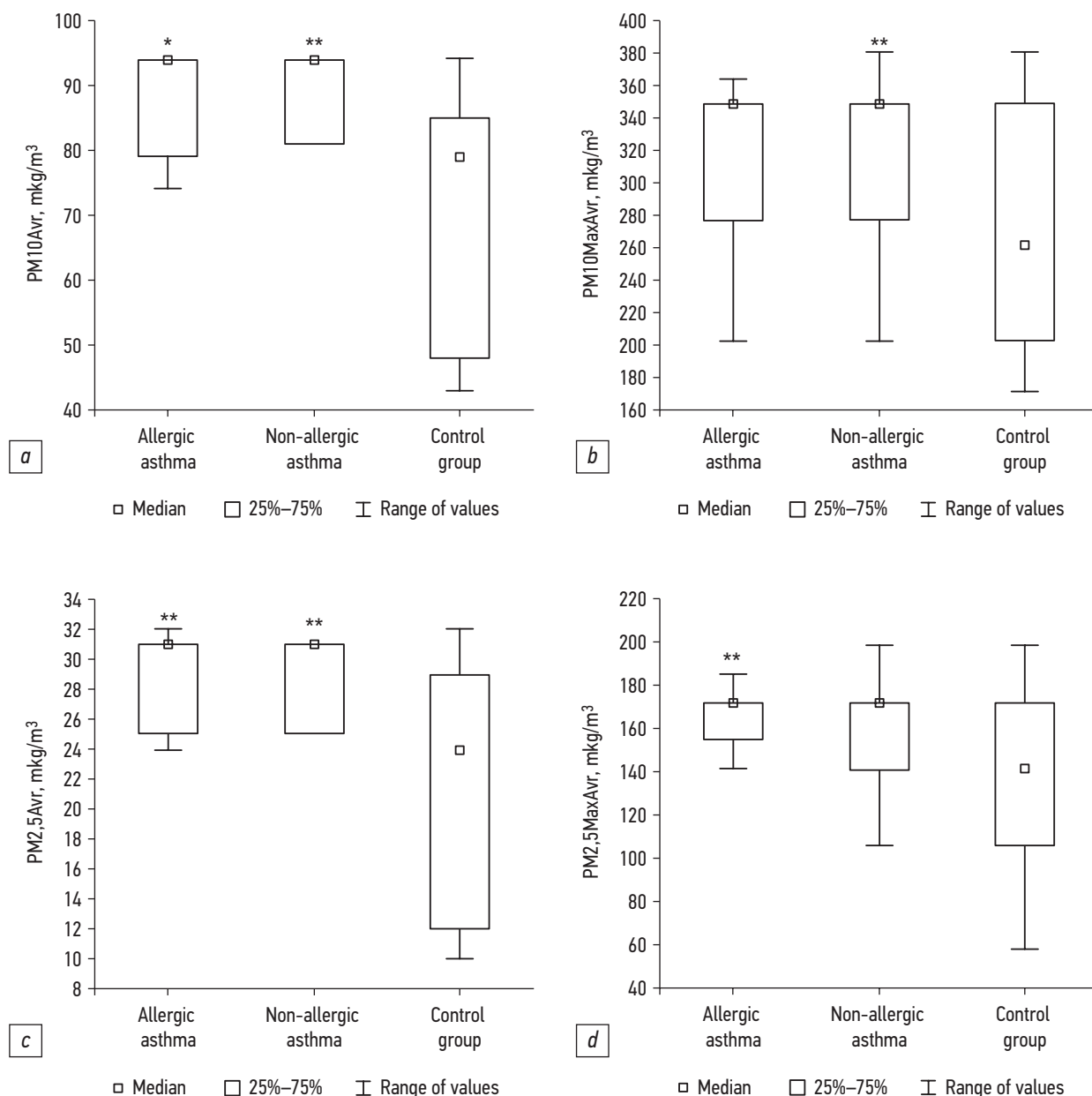


Fig. 1. Ambient air pollution in the residence of patients with asthma and controls: *a*, PM10Avr; *b*, PM10MaxAvr; *c*, PM2,5Avr; *d*, PM2,5MaxAvr.

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

Discussion of the main result of the study

Data indicate the presence of eosinophilic inflammation in patients of both groups. This is evidenced by the high absolute number of peripheral blood eosinophils and increased IL-5 levels in the blood serum of the allergic and non-allergic asthma groups. In addition, a direct correlation was found between IL-5 levels in the blood serum and absolute number of peripheral blood eosinophils in patients not receiving therapy with ICS and/or systemic corticosteroids, which is associated with the possible effect of this drug on the severity of eosinophilic inflammation. Other authors revealed similar findings [21, 22]. In addition, IL-13 influences the development

of peripheral blood eosinophilia by inducing the expression of chemokine molecules, particularly eotaxin-1 [9, 23]. Our study highlighted significantly high levels of IL-13 in both groups.

The results regarding IL-4 and IgE levels were also anticipated. High IL-4 levels were found only in patients with allergic asthma, and it correlated with high levels of total IgE. In addition, in the non-allergic asthma group, the levels of these markers were low and did not differ from that of the control group. Our results generally correspond to the development of eosinophilic inflammation in allergic asthma because IL-4 promotes the differentiation of Th2 lymphocytes and the switch from IgM heavy-chain synthesis to IgE [9].

Table 3. Coefficients of regression models

Biomarkers	Non-allergic asthma (J45.1) and control group	Allergic asthma (J45.0) and control group	Allergic asthma (J45.0) and non-allergic asthma (J45.1)
	$\beta_{J45.1} \pm SE, \beta_{PM} \pm SE$	$\beta_{J45.0} \pm SE$	$\beta_{J45.1*PM} \pm SE$
IL-33, pg/mL	-	-	$\beta_{BA\ j45.1*PM2.5Avr} = 19.810 \pm 8.948$ $p = 0.039^b$
DPP4, pg/mL	-	-	$\beta_{BA\ j45.1*PM2.5Avr} = 74.210 \pm 32.180$ $p = 0.034^c$
IL-25, pg/mL	-	-	$\beta_{BA\ j45.1*PM2.5Avr} = 0.014 \pm 0.00$ $p = 0.013^d$ $\beta_{BA\ j45.1*PM10Avr} = 0.006 \pm 0.002$ $p = 0.011^d$
IL-13, pg/mL	$\beta_{BA\ j45.1} = 0.052 \pm 0.022$ $p = 0.021^a$	-	$\beta_{BA\ j45.1*PM10Avr} = 6.228 \pm 2.878$ $p = 0.039^e$
IL-5, pg/mL	$\beta_{BA\ j45.1} = 0.010 \pm 0.004$ $p = 0.028^a$	-	-
Eosinophils	$\beta_{BA\ j45.1} = 0.351 \pm 0.049$ $p = 0.001^a$	$\beta_{BA\ j45.0} = 0.404 \pm 0.164$ $p = 0.018$	-

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 (PM2.5Avr and PM10Avr), and variable of interaction between asthma and PM. Cofounders in multivariate regression models: ^a age, body mass index, and sex; ^b age, sex, body mass index, and total IgE; ^c sex, total IgE, and asthma severity; ^d age, sex, body mass index, and asthma severity; ^e sex and asthma severity. PM, particulate matter; SE, standard error.

Analysis data of other biomarkers of eosinophilic inflammation, periostin and DPP4, were unclear. Indeed, levels of periostin in the allergic and non-allergic asthma groups did not differ from those in the control group, whereas high levels of periostin were found in the allergic asthma group, which may be due to concomitant pathologies such as allergic rhinitis in a significant number of patients in this group and their lower body mass index. Kimura et al. [24] reported similar results; when they studied the levels of serum periostin in patients with asthma and allergic rhinitis, a negative correlation was found between body mass index and periostin levels. In addition, they revealed a trend toward an increase in the level of periostin in patients with allergic rhinitis.

Generally, similar data were registered in relation to DPP4, and its levels in the allergic asthma group did not differ from that in the control group, and in the non-allergic asthma group, they were even lower than that in the control group ($p = 0.045$). These differences can probably be explained by the use of ICS as basic therapy in the vast majority of patients with asthma. Solanki et al. [25] also showed a significant decrease in levels of serum periostin in patients with asthma after 4 weeks of initiation of corticosteroid therapy. In addition, evidence revealed lower significance of periostin and DPP4 for characterizing eosinophilic inflammation in patients with asthma [26, 27].

We also assessed alarmins. Damage to the epithelium of the respiratory tract when exposed to allergens, pollutants, and tobacco smoke leads to the secretion of alarmins [8]. We registered significantly high levels of IL-25 in the allergic asthma group. Papińska-Goryca et al. [28] reported similar data when studying the levels of IL-25 in induced sputum,

which revealed high levels of IL-25 in the allergic asthma group. As shown in previous studies, IL-25 enhances the production of IL-4, IL-5, and IL-13 by Th2 lymphocytes and IL-5 and IL-13 by ILC2 [29], whereas the inhibition of IL-25 leads to a decrease in the levels of Th2 cytokines [30]. In the present study, a relationship between IL-25 and total IgE, IL-25 and IL-4, IL-25, and IL-13 was found only in patients with allergic asthma, which generally fits into the concept of eosinophilic inflammation pathogenesis in allergic asthma.

However, we failed to identify significant differences in IL-33 levels in the blood serum of patients with allergic and non-allergic asthma. However, when assessing the relationship between the number of ambient microparticles and levels of alarmins using multivariate regression analysis, the level of PM2.5Avr increased by $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$, which leads to an increase in the levels of IL-33 and IL-25 in the non-allergic asthma group. Alarmins released from epithelial cells upon exposure to PM activate ILC2, which synthesizes IL-5 and IL-13 [9]. In turn, IL-13 activates the synthesis of matrix peptides, including DPP4 [27]. In our study, an increase in PM10Avr by $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ increased DPP4 levels by 74.210 ± 32.180 pg/mL. In addition, in patients of the same group, with an increase in the amount of PM10Avr, level of IL-25 also increased. Thus, our data generally correlate with modern views on the development of eosinophilic inflammation in patients with non-allergic phenotype of T2 asthma. Moreover, in the allergic asthma group, no significant increase in IL-33 and IL-25 levels associated with higher levels of average annual concentrations of PM2.5 and PM10 in areas where patients live, which suggests the secondary role of ambient

PM compared with the influence of specific stimuli (allergens) in the induction of eosinophilic inflammation in the allergic asthma group.

Study limitations

In this study, data on the content of ambient PM (PM_{2.5} and PM₁₀) are based on geospatial approach (distance from places of residence of the patient group and control group to monitor points of the “Hygiene and Epidemiology Center in the Republic of Tatarstan (Tatarstan)”). To obtain more accurate data in the future, reducing the distance between indicators’ measurement points is possible. In addition, our results can only be extrapolated to residents of industrial cities because the study considered data on the content of ambient PM within a large city, and its residents comprised the study population. The prevalence of patients with moderate and severe asthma is also a certain limitation.

CONCLUSION

Regression analysis data demonstrate that ambient PM plays the main role in the development and maintenance of eosinophilic inflammation, primarily in patients with non-allergic phenotype of T2 asthma. Conversely, in patients with an allergic asthma, results indicate the secondary role of PM.

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. Kuruville 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, Brüggemann 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

The key part in the induction of eosinophilic inflammation in this case, clearly, belongs to allergens.

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.

- 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 anti-allergic 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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Global Initiative for Asthma [Интернет]. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2022. Режим доступа: www.ginasthma.org. Дата обращения: 15.10.2022.
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- Akdis C.A., Arkwright P.D., Brügger 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
- Arias-Pérez R.D., Taborda 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
- 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
- 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
- Laakey 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
- 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
- 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
- Клинические рекомендации. Бронхиальная астма. 2021. Режим доступа: <https://raaci.ru/dat/pdf/BA.pdf>. Дата обращения: 20.10.2022.

17. Quédrago 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

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. Barycheva;
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

ОБ АВТОРАХ

* Хакимова Миляуша Рашитовна;

адрес: Россия, 420012, Казань, ул. Бултерова, 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

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

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,

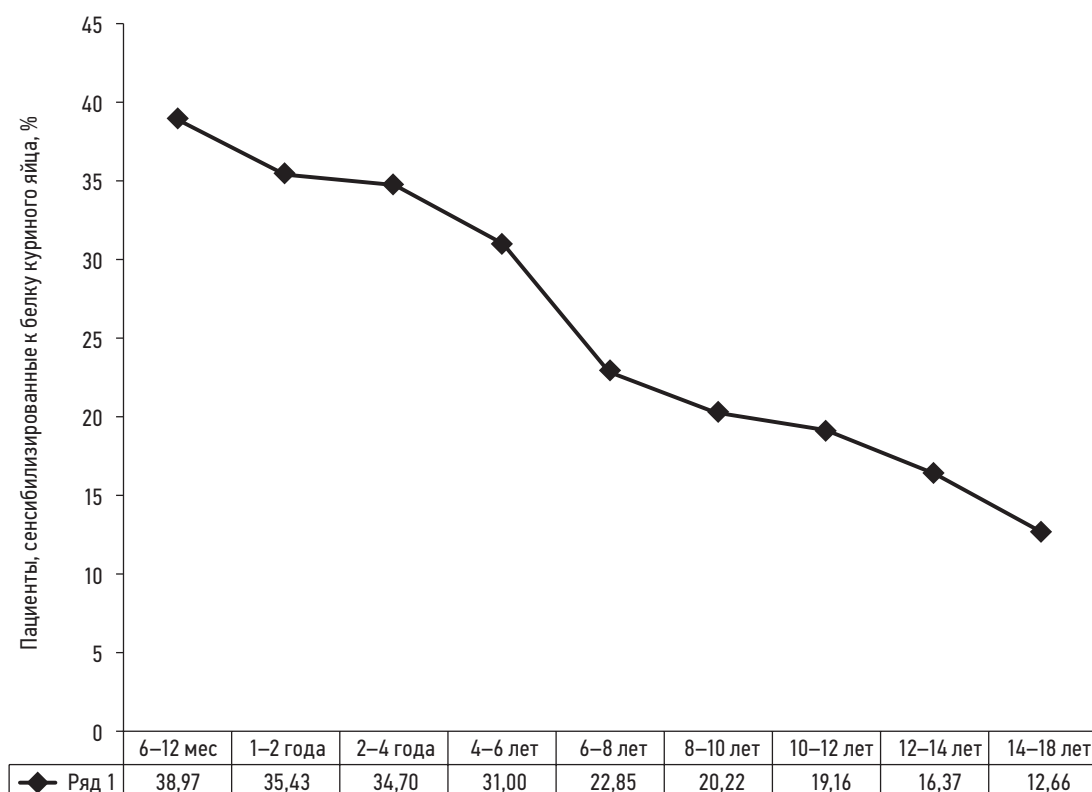


Рис. 1. Возрастная динамика выявления клинически значимого уровня IgE-антител к экстракту аллергенов белка куриного яйца.

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

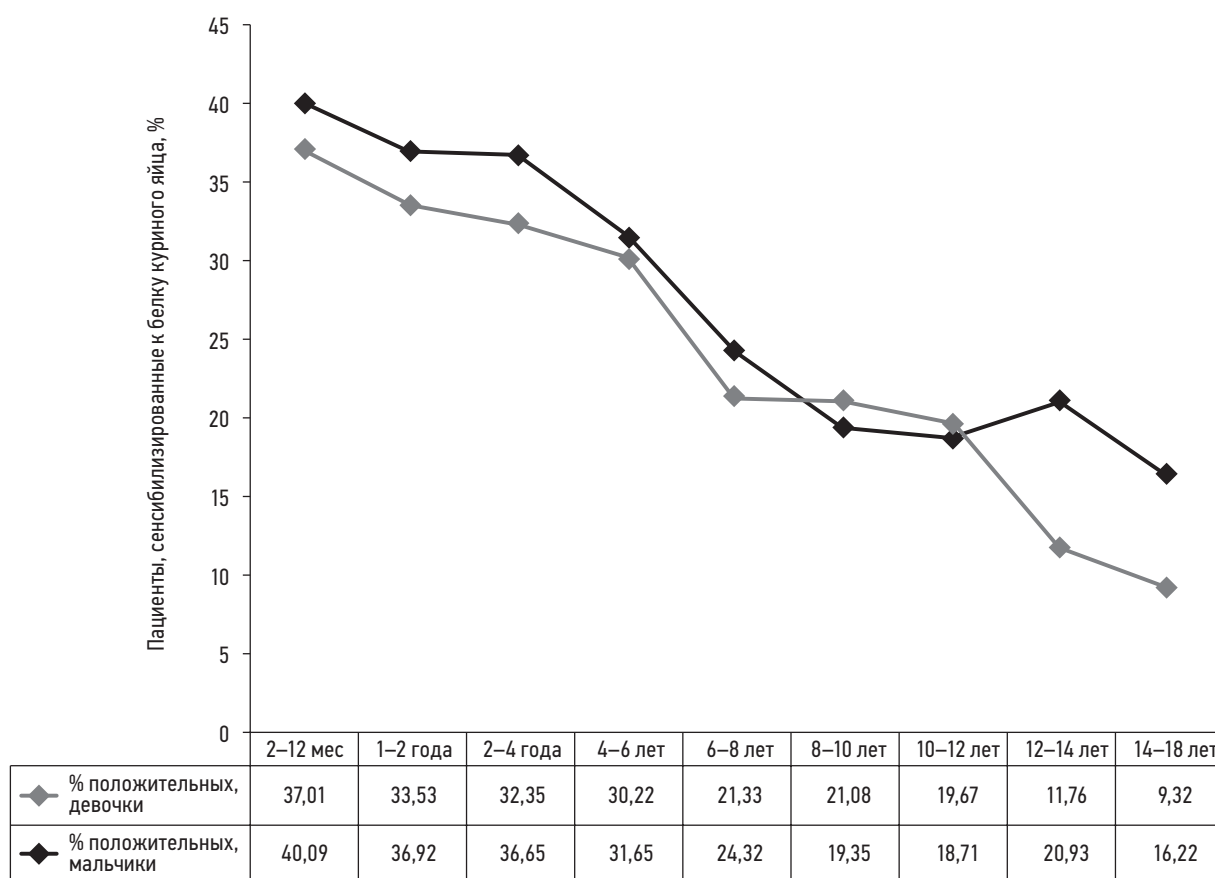


Рис. 2. Частота IgE-положительного ответа на экстракт аллергенов белка куриного яйца в зависимости от пола пациента.

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
	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.

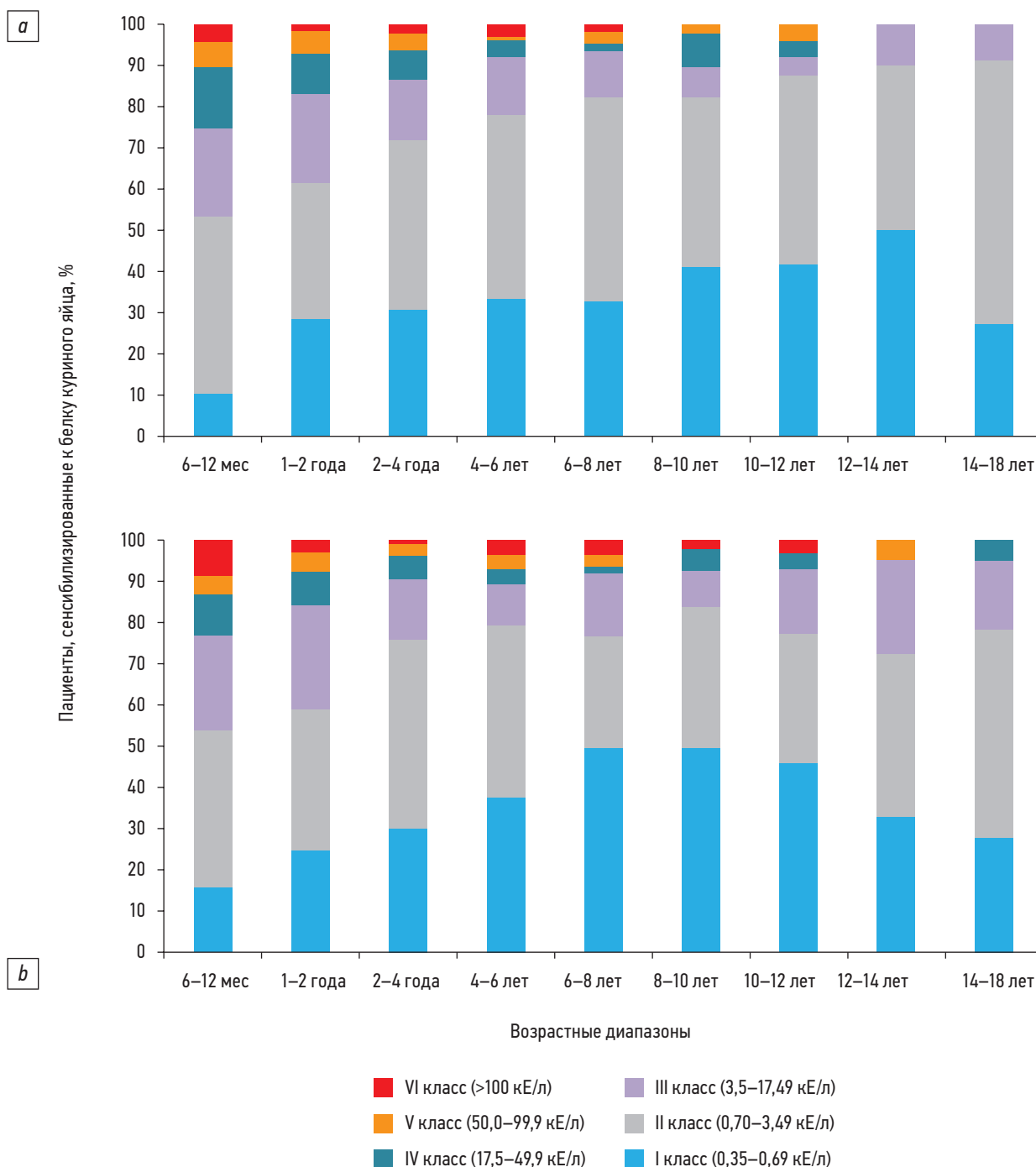


Рис. 3. Выраженность сенситизации к белку куриного яйца у детей разных возрастов: *a* — девочки; *b* — мальчики.

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

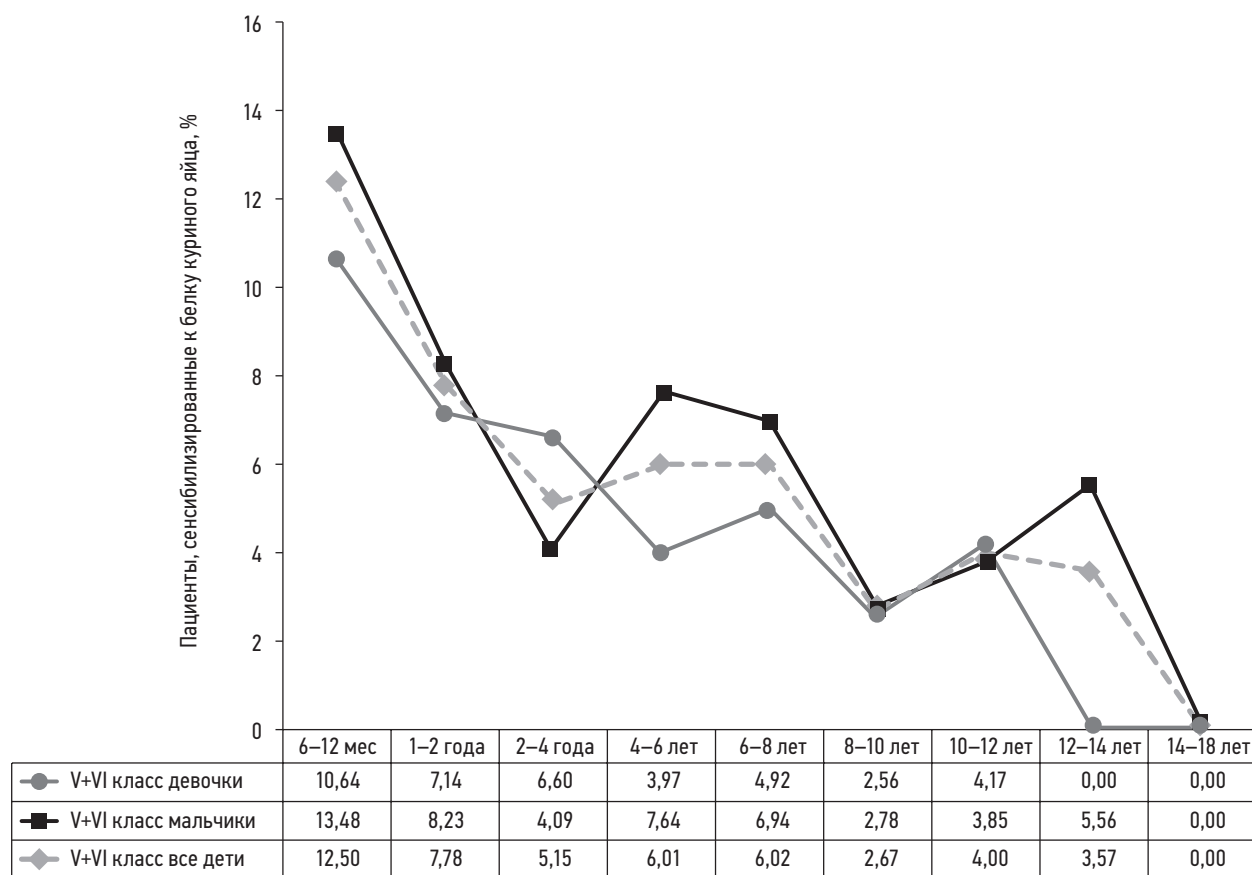


Рис. 4. Частота высокопозитивного IgE-ответа на экстракт аллергенов белка куриного яйца у детей разных возрастов (процент от общего количества позитивных ответов).

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. Рергу 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

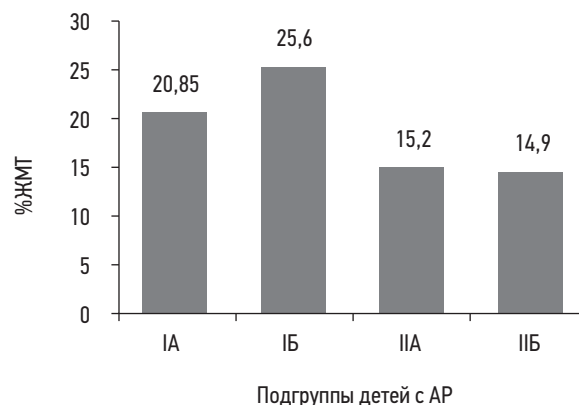


Рис. 1. %ЖМТ в подгруппах детей с аллергическим ринитом.
Fig. 1. %FM in subgroups of children with allergic rhinitis.

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

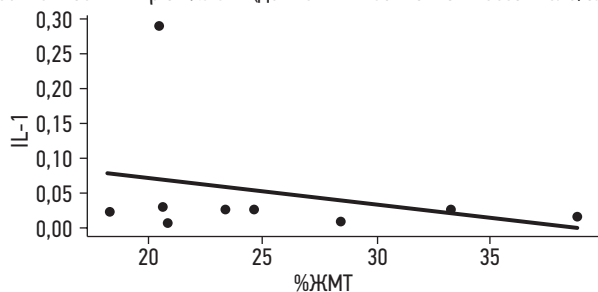
Ожирение у детей является предиктором персистирующего течения АР. Биомаркерами персистирующего течения АР на фоне избыточной массы тела/ожирения у детей в возрасте 7–10 лет являются снижение концентрации IL-33 и повышение IL-1 β в сыворотке крови.

Обсуждение основного результата исследования

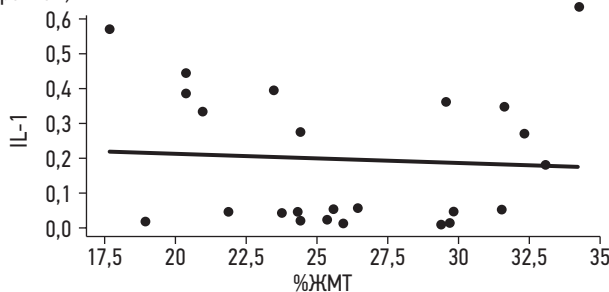
В нашем исследовании избыточная масса тела/ожирение у детей с АР в возрасте 7–10 лет установлена в 63,7% случаев. При этом ожирение у детей младшего

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)

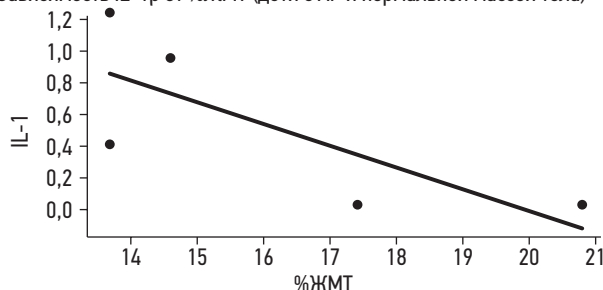


$r_s = -0,2594$ ($p\text{-value} = 0,5007$)
 $IL-1 = 0,1436 - 0,0037 \cdot \%ЖМТ$
 $R^2 = 7,7284\%$

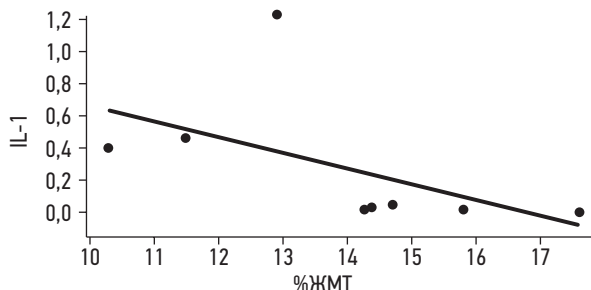


$r_s = -0,0805$ ($p\text{-value} = 0,7085$)
 $IL-1 = 0,2574 - 0,0024 \cdot \%ЖМТ$
 $R^2 = 0,3387\%$

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

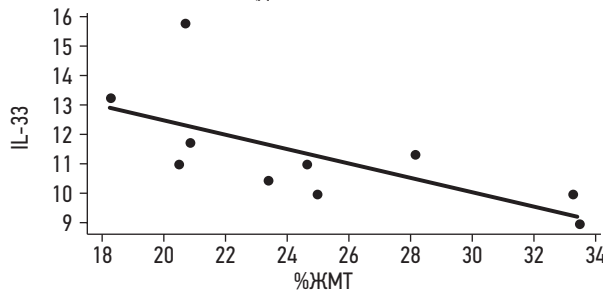


$r_s = -0,8208$ ($p\text{-value} = 0,0886$)
 $IL-1 = 2,6659 - 0,1332 \cdot \%ЖМТ$
 $R^2 = 56,295\%$

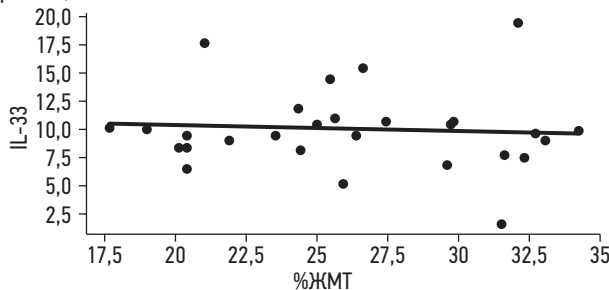


$r_s = -0,7381$ ($p\text{-value} = 0,0366$)
 $IL-1 = 1,6299 - 0,0929 \cdot \%ЖМТ$
 $R^2 = 28,4836\%$

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

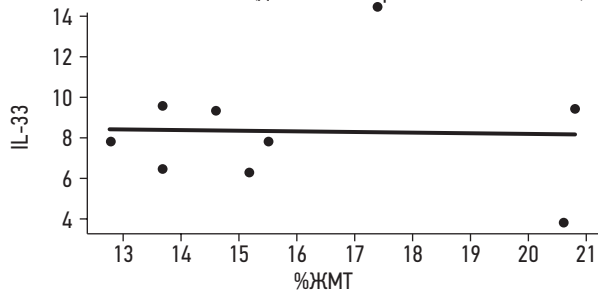


$r_{xy} = -0,6673$ ($p\text{-value} = 0,035$)
 $IL-33 = 17,3379 - 0,2438 \cdot \%ЖМТ$
 $R^2 = 44,53\%$

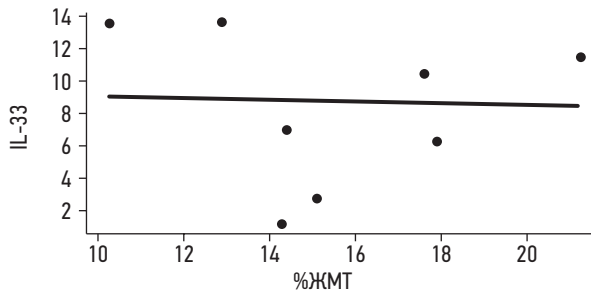


$r_{xy} = -0,0132$ ($p\text{-value} = 0,947$)
 $IL-33 = 11,1229 - 0,0447 \cdot \%ЖМТ$
 $R^2 = 0,37\%$

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

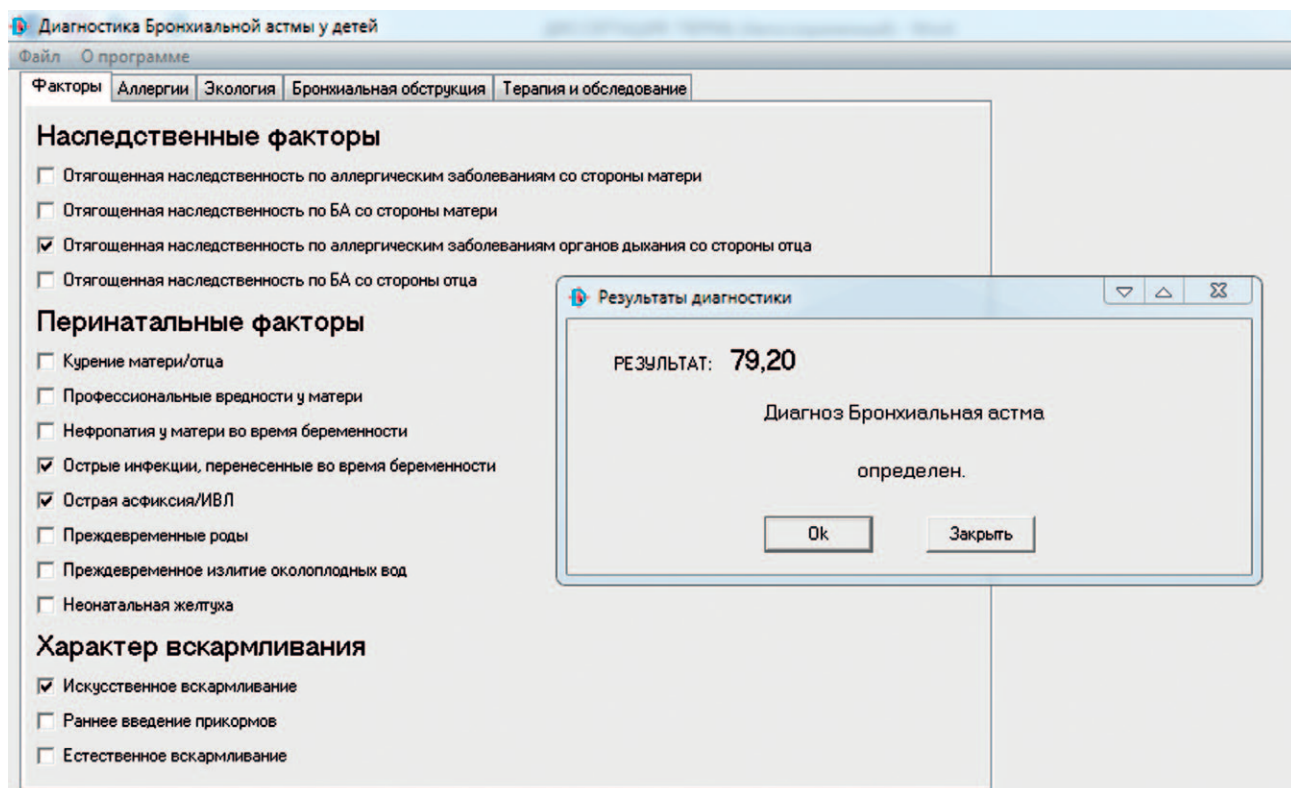


Рис. 1. Основные разделы и результат программы.

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.

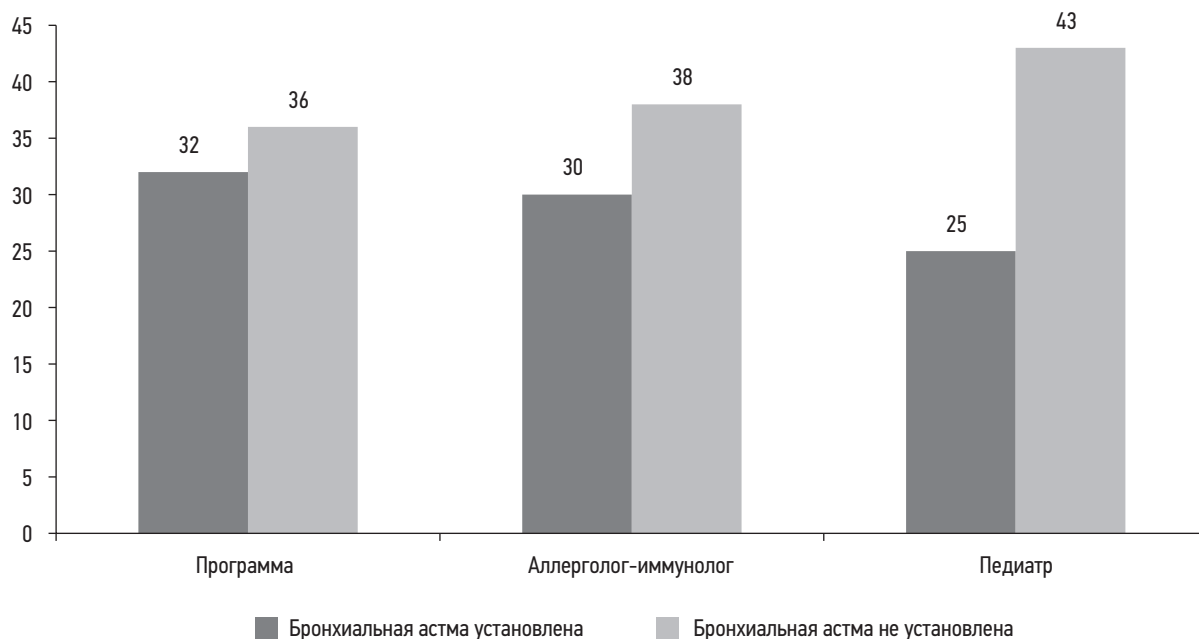


Рис. 3. Сопоставление верификации диагноза бронхиальной астмы у детей раннего и дошкольного возраста с рецидивами бронхо-обструктивного синдрома по данным осмотра педиатра, аллерголога-иммунолога и результату программы для ЭВМ «Диагностика бронхиальной астмы у детей», %. $\chi^2=0,025$; $p < 0,05$.

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).

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

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

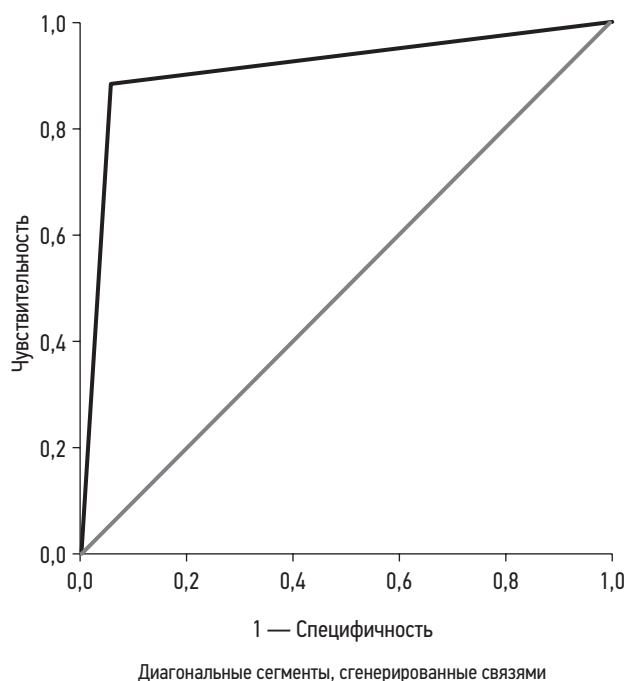


Рис. 4. ROC-кривая исследуемого метода.

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) диагноз БА установлен в подавляющем большинстве случаев — 33 (37,5%) детям; у остальных 55 (62,5%) детей диагнозов БА был исключён.

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 мониторинга 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

- 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).
- 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
- 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
- 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
- Ovsyannikov DY, Furman EG, Eliseeva TI. Bronchial asthma in children. Moscow: RUDN University; 2019. 211 p. (In Russ).
- 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).
- GINA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma; 2021. Available from: www.ginasthma.org. Accessed: 10.02.2022.
- 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).
- 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
- 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
- Ovsyannikov DY, Furman EG, Eliseeva TI. Bronchial asthma in children. Moscow: RUDN University; 2019. 211 p. (In Russ).
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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).
- Bush A. Pathophysiological mechanisms of asthma. *Front Pediatr*. 2019;(7):68. doi: 10.3389/fped.2019.00068
- 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).
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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).
- 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>

BACKGROUND

Food allergy (FA) is a recent public health problem worldwide. It reduces the quality of life of patients and increases the risk of unpredictable anaphylactic reactions [1]. Literature data revealed a trend toward an increase in FA prevalence worldwide. The prevalence rates of FA in different countries varied from 1%–5% in Europe and the USA to 10% in Australia [2, 3]. Most often, this pathology presents in infancy and early childhood [2, 3]. In the USA, significant allergens in the pediatric population are peanuts, milk, shellfish, and hazelnuts, and those in China include chicken eggs, milk, fish, shrimp, and soy [3, 4]. In the Russian Federation, the incidence of FA is 1.2% in children aged 7–10 years, and the main food allergens are fish, apples, eggs, carrots, hazelnuts, and peanuts [4]. Moreover, FA plays a significant role in the onset of atopic march and the further development of allergic diseases such as atopic dermatitis, asthma, and allergic rhinitis in older children [5–7].

The prevalence of FA among urban residents is higher than those among rural areas and increases with the level of the country's urbanization [8]. Globally, the incidence of anaphylactic reactions is steadily increasing, i.e., the hospitalization rate for anaphylactic shock caused by food triggers is increasing [9, 10].

According to accumulated data, both environmental factors and genetic predisposition significantly contributed to FA development [11]. According to several twin studies, the heritability for FA varies from 15% to 82% [12–14]. The wide range of heritability indicates that the genetic component contributes significantly to disease development and can be modified by the influence of environmental components; thus, studies of genetic factors involved in FA development are important in each region.

Genome-wide association studies (GWAS) make it possible to determine the relationship between genetic variations and a particular trait. For example, recently, through GWAS, new genetic loci that were associated with FA development have been identified [15]. In addition to GWAS, numerous studies have used an approach based on individual candidate genes for disease pathogenesis.

This systematic review aimed to analyze the GWAS of FA and evaluate the role of genetic factors in FA development.

MATERIALS AND METHODS

Methodology

Literature data on the results of epidemiological cross-sectional studies aimed at understanding the influence of genetic factors on FA development were analyzed. The literature search was performed in databases of PubMed and eLibrary, which catalog biomedical scientific literature. This review includes original articles published from January 1, 2012, to December 31, 2021.

Algorithm of analysis

The first stage involved a primary search for publications by keywords and titles. The following keywords were used in the PubMed search: “food allergy,” “genetic risk factors,” “single nucleotide polymorphism,” “genome-wide association study,” and “candidate gene association study.” The eLibrary search was conducted using the following keywords: “FA,” “genetic markers,” “genetic risk factors,” and “gene polymorphism.” At this stage, 415 articles from PubMed, and 13 articles from eLibrary were screened.

In the second stage, data of publications obtained during the initial search were analyzed; 355 papers that did not contain data on genetic markers associated with FA development and duplicates were excluded. No articles in the Russian language matched the search criteria. Finally, 73 publications have been selected for further analysis at this stage.

In the third stage, the full texts of 73 publications were thoroughly evaluated. Reviews, comparative clinical studies, retrospective studies, etc., were excluded at this stage. Based on the results of the third stage of the review, eight publications containing data on the results of epidemiological studies that meet the inclusion criteria were included in the analysis. The inclusion criteria were as follows: comprehensiveness of the study design, including sample characteristics, selection criteria, and study design (genome-wide association search), and availability of data on genetic risk factors for FA development. The publications search algorithm is shown in Fig. 1.

RESULTS

Characteristics of epidemiological studies

This review presents the results of the eight cross-sectional studies conducted between 2012 and 2021 that aimed at searching for genome-wide associations (Table 1). In these studies, genetic markers associated with FA development were found at various gene loci.

Regarding methodology, several studies were cross-sectional randomized trials ($n=4$) [16–19], and the rest were case–control studies ($n=4$) [20–23]. The studies were performed in different age groups: children ($n=3$), adults ($n=5$), and family samples ($n=1$). The studies included samples with different ethnic groups of both European ($n=5$) and Asian ($n=3$) ancestry and mixed samples, such as Mexican-American.

The most extensive in terms of the number of participants was the cross-sectional study conducted in Japan, with a total number of 11,379 people aged 18–55 years; however, its drawbacks were associated with the screening nature of FA diagnosis, based on a questionnaire, which significantly limits the interpretation of the results [17].

In most cases, researchers used an increase in specific IgE levels (≥ 0.35 kU/L) and positive results of the skin prick tests with the most common food allergens (mean papule diameter

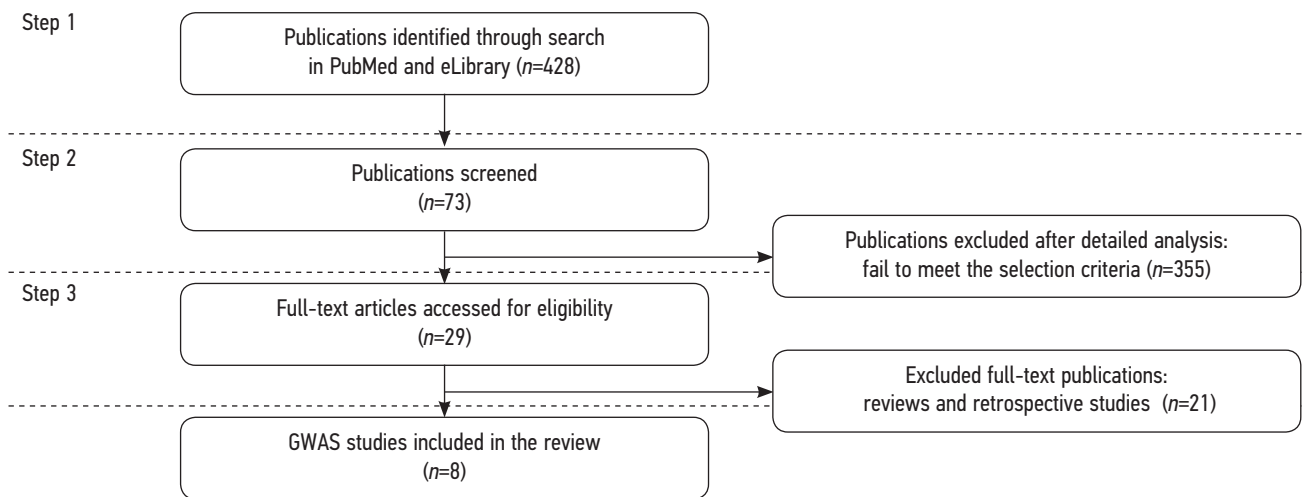


Fig. 1. Algorithm for the publication search.

≥ 3 mm) in combination with clinical manifestations of FA as the main criteria for FA diagnosis [16, 19–23]. In some studies, oral provocation tests with food allergens, the gold standard of diagnostics, were used to confirm FA [20, 23].

Despite the wide geographical range of studies, authors mainly assessed sensitization to the most significant allergens such as milk, eggs, and peanuts [16, 19, 20, 22, 23]. Intolerance to products containing gliadin was also considered [18, 21]. In one of the studies, the analysis of food allergens took into account the dietary habits of a geographical region [17].

Whole-genome research technology

GWAS is a tool for investigating the genetic architecture of human multifactorial diseases and is used to identify genetic factors associated with developmental risk and clinical phenotypes. This method is based on determining the frequency of single nucleotide polymorphisms (SNP) distributed throughout the genome using microarrays or other technologies that allow simultaneous genotyping from several tens of thousands to several million SNPs in one sample. The ability to detect differences in the prevalence of SNPs between patients and controls has made GWAS a method widely used to analyze the genetic predisposition to complex diseases that are developed on a polygenic basis.

Since the first GWAS in 2002 [24], which analyzed the genetic predisposition to myocardial infarction, the progress of these studies in identifying genetic variants remains limited. This is mainly due to the study of phenotypes (phenotypes depend not only on genetic factors but also on the significant contribution of the environmental component), population characteristics, and difficulties in forming groups of patients and controls. The GWAS performed by Klein et al. in 2005 [25] is considered the most successful among GWAS. That study identified a variant in the complement factor H (CFH) gene that affects the development of age-related macular degeneration, the most common form of blindness in the Western world.

Later, similar advances were made for other diseases, for example, an association between Crohn's disease and the rs11209026 variant in the interleukin 23 receptor (*IL23R*) gene was found, which was later confirmed in replication studies [26, 27]. Significant GWAS signals regarding allergic diseases have been registered for genes, and their products are predominantly involved in immune responses, including *HLA-DQ*, *C11orf30*, *IL1R1*, and other genes, particularly *FLG*, whose product maintains the skin barrier function [28]. Some associations are exclusively phenotype-specific, for example, the rs4915551 variant in *DENND1B* (1q31) was associated with asthma in patients with high body mass index [29]. Currently, the potential of GWAS for discovering the causative genes of multifactorial diseases is still high.

FLG. Filaggrin is a protein critical to the structure and function of the stratum corneum. This protein plays a significant role in the development of atopic dermatitis [30]. Its precursor prophyllagrin is encoded by *FLG* on chromosome 1q23.3 [31]. Scientists have found that loss-of-function mutation in *FLG* is strongly associated with the development of atopic dermatitis [32]. This mutation in the epidermal barrier gene increases the risk of sensitization to peanuts and, subsequently, the risk of FA to peanuts, probably due to increased penetration of the allergen through the defective skin barrier [33].

In a null mutation, the activity of a certain product associated with a gene completely disappears, or a product that does not function properly appears. For example, null *FLG* mutations have been associated with the development of allergic conditions throughout life [31]. In the European population, the rs12123821 variant, located in the 1q21.3 region and in linkage disequilibrium with a null *FLG* mutation, significantly affected the FA development associated with the ingestion of products such as peanuts, milk, and eggs; moreover, FA development is more likely with this mutation regardless of whether the patient has atopic dermatitis [20]. This indicates that *FLG* mutations contribute greatly to

Table 1. Results of studies on genome-wide associations performed from 2012 to 2021

Author, year, country	Ethnicity	Total sample size	Sampling criteria	Food allergy phenotype	Allergens	Genetic aspects			Validity
						Locus	Chromosome	SNP	
Marenholz et al., 2017, Germany [20]	European population	Case group (n=523); control group (n=2682)	Clinical symptoms of FA, and/or specific IgE levels in the blood serum ≥0.35 kU/L, and/or food provocation tests	Children with IgE-mediated FA without AD symptoms	-	1q21.3	rs12123821	OR 2.55; p=8.4×10 ⁻¹⁰	
					-	5q31.1	rs11949166	OR 0.60; p=1.2×10 ⁻¹³	
					-	1q21.3	rs12123821	OR 1.77; 95% CI 1.15–2.74; p=0.0094	
					Chicken egg	1q21.3	rs12123821	OR 2.67; p=7.0×10 ⁻⁸	
					Milk	1q21.3	rs12123821	OR 3.59; p=2.4×10 ⁻⁹	
					Peanut	1q21.3	rs12123821	OR 2.35; p=1.5×10 ⁻⁴	
					-	IL5/RAD50 and IL4/KIF3A	5q31.1	OR 1.61; 95% CI 1.27–2.04; p=8.9×10 ⁻⁵	
					-	C11orf30/LRRC32	11q13.5	OR 1.69; 95% CI 1.50–1.91; p=2.4×10 ⁻¹⁷	
					-	C11orf30/LRRC32	11q13.5	OR 1.14; 95% CI 0.90–1.44; p=0.29	
					-	SERPINB7	18q21.3	OR 1.40; 95% CI 1.25–1.58; p=1.9×10 ⁻⁸	
Fukunaga et al., 2021, Japan [21]	Asian population	Case group (n=107); control group (n=1359)	Clinical symptoms of FA, and/or specific IgE level in the blood serum ≥0.35 kU/L	Children with IgE-mediated FA	Peanut	SERPINB7	rs12964116	p=1.8×10 ⁻⁸	
				Children with IgE-mediated FA	Chicken egg	SERPINB7/B2	rs1243064	p=4.2×10 ⁻⁸	
				Children with IgE-mediated FA	Peanut	HLA-DQB1	rs9273440	p=6.6×10 ⁻⁷	
				IgE-mediated FA induced by exercise after ingestion of wheat products	Glutadin	HLA-DPB1*02:01:02	rs9277630	OR 4.51; 95% CI 2.66–7.63; p=2.28×10 ⁻⁹	
Liu et al., 2018, China [19]	European population	Case group (n=588)	Clinical symptoms of PA, and/or specific IgE level in the blood serum ≥0.35 kU/L, and/or skin test wheal diameter >3 mm	Children with IgE-mediated FA	-	LOC101927947	4	rs4235235	p=4.82×10 ⁻⁸
				Children with IgE-mediated FA	Egg	ZNF652	rs1343795	17	p=4.47×10 ⁻⁷
				Children with IgE-mediated FA	Egg	ZNF652	rs4572450	17	
				Children with IgE-mediated FA	Peanut	ADGB	rs4896888	6	OR 0.15; 95% CI 0.07–0.31; p=2.66×10 ⁻⁷
Children with IgE-mediated FA	-	IQCE	rs1036504	7	OR 2.95; 95% CI 1.84–4.75; p=8.29×10 ⁻⁶				

Table 1. Ending

Author, year country	Ethnicity	Total sample size	Sampling criteria	Food allergy phenotype	Allergens	Genetic aspects			Validity
						Locus	Chromosome	SNP	
Martino et al., 2016, Australia [23]	European population	Case group (n=73); control group (n=148)	Clinical symptoms of PA, and/or specific IgE level in blood serum ≥ 0.35 kU/L, food provocation tests, and/or skin test wheal diameter >3 mm	IgE-mediated FA	Peanut	SLC2A9	4	rs10018666	OR 5.9; $p=4 \times 10^{-8}$
Hong et al., 2015, USA [16]	European population	n=2197	Clinical symptoms of FA, and/or specific IgE level in blood serum ≥ 0.35 kU/L, and/or skin test wheal diameter >3 mm	IgE-mediated FA	Peanut	Intergenic region HLA-DQB1-HLA-DQA2	6p21.32	rs7192-T	OR 1.7; 95% CI 1.4-2.1; $p=5.5 \times 10^{-8}$
	Non-European population (Mexicans, Indians, Chinese, etc.)	n=497		IgE-mediated FA	Peanut	HLA-DR and -DQ	6p21.32	rs9275596-C	OR 1.7; 95% CI 1.4-2.1; $p=6.8 \times 10^{-10}$
Asai et al., 2017, Canada [22]	European population	Case group (n=850); control group (n=926)	Clinical symptoms of FA, and/or skin test wheal diameter >3 mm	IgE-mediated FA	Peanut	ITGA6	2	rs115218289	$p=1.80 \times 10^{-8}$
	Mexican-American population	n=1367	IgG	Cell mediated FA	Glutadin	HLA-DRA and BTNL2	6	rs3135350	$p=8.6 \times 10^{-8}$
Khor et al., 2017, Japan [17]	Asian population	n=11379	Questionnaire	IgE-mediated FA	Peach Shrimp	HLA-DR/ HLA-DQ	6	rs28359884 rs74995702	OR 1.68; $p=1.15 \times 10^{-7}$ OR 1.91; $p=6.30 \times 10^{-17}$

Note: AD, atopic dermatitis; FA, food allergy.

sensitization to various allergens, facilitating the development of not only atopic dermatitis but also other allergic diseases (specifically, it is a significant risk factor for FA development).

HLA. HLA encodes families of cell surface proteins that function as key determinants of antigen recognition by the immune system. This area is associated with several immune, infectious, and allergic diseases [34]. Several studies have shown the high significance of HLA in FA development [20]. Researchers from Germany found that the *HLA-DQB1* locus, located on chromosome 6p21, significantly contributed to the development of peanut allergy; specifically, an association with the rs9273440 variant ($p=6.6 \times 10^{-7}$) was found. Children with allergy to milk and eggs did not have this association, which indicates the specificity of the *HLA-DQB1* locus to peanut allergy [20].

A Chicago study also established an association between FA and peanuts with *HLA-DQB1* (rs7192-T) and *HLA-DQA2* (rs9275596-C) [16], regardless of the level of specific IgE in peanuts. However, the data obtained are representative only of the European population: in the study of variants rs7192 and rs9275596 in patients with peanut FA, no associations were found in the population of non-European origin [16]. No evidence has linked these SNPs (rs7192 and rs9275596) with egg and milk allergy [16].

A questionnaire-based study including 11,379 people of Asian origin found an association between *HLA-DR* and *HLA-DQ* and region-specific allergens such as peach and shrimp [17]. A significant association was found between the rs28359884 variant (*HLA-DQA1*, *HLA-DRB5*, and *HLA-DRB1*) and peach consumption and between the rs74995702 variant (*HLA-DQA1*, *HLA-DRB5*, *HLA-DRB1*, *HLA-DQB1*, *HLA-DQA2*, and *HLA-DRA*) and shrimp consumption. These SNPs were nominally associated in individuals with allergic reactions to apples and crabs [17].

Moreover, several studies have established a link between HLA and allergy to food agents containing gliadin: specifically, a link was found for the rs3135350 polymorphic variant located in the intergenic region (*HLA-DRA/BTNL2*) [18]. Significant signals were obtained at the *HLA-DPB1*02:01:02* (rs9277630) locus for IgE-mediated exercise-induced FA after consumption of wheat products [21]. This polymorphism may be a potential marker of exercise-induced anaphylaxis with wheat ingestion.

These studies once again confirm the importance of HLA in the development of allergic diseases, specifically in FA. However, HLA involvement in FA development is not highly specific.

Locus *C11orf30/LRRC32*. The *C11orf30/LRRC32* region, located on chromosome 11, plays an important role in the development of allergic diseases: generally, this region apparently determines the development of atopic march [35, 36]. *C11orf30* encodes the EMSY protein, which is associated with atopy and a predisposition to polysensitization [37, 38]. *LRRC32* encodes a membrane protein of the same name containing leucine-rich repeats (LRRC32 protein) [39].

A GWAS performed on the European population (Germany) showed that the nucleotide substitution (rs2212434) in this locus was associated with FA development [20]. The results indicated that the *C11orf30/LRRC32* region contributes to FA development regardless of whether an individual has atopic dermatitis or not (Table 1) [20]. This indicates the possibility of using this SNP as a potential FA marker.

SERPINB7. *SERPINB7* is located on chromosome 18 and encodes a protein of the same name, which is a class B serpin peptidase inhibitor, type 7 [40]. Two nucleotide substitutions associated with FA were identified in this locus, one of which, rs12964116, showed a significant association with FA and peanut allergy [20]. The rs12964116 variant is low polymorphic globally [41]. The second nucleotide substitution, rs1243064, is associated with chicken egg allergy [20] and, unlike rs12964116, is widespread in both Europeans and other populations.

In addition to the pronounced effect on the development of allergic diseases, the rs12964116 polymorphic variant is associated with kidney diseases and oncological diseases [42–46], whereas the rs1243064 variant is significantly associated with attention-deficit hyperactivity disorder. Characteristic mutations of *SERPINB7* are detected in patients with palmoplantar keratoderma (Nagashima type) [40]. There are reports on keratosis comorbidity with allergic pathology and atopic dermatitis [47].

ZNF652. A study in China that evaluated the effect of allergic diseases in parents on FA development in offspring found that rs4572450 and rs16948048, localized in *ZNF652*, are associated with the development of allergic symptoms to chicken eggs [19]. Interestingly, atopic dermatitis in mothers was associated with a high risk of developing FA to eggs in their children, whereas such data have not been shown for peanuts [19]. *ZNF652* located on chromosome 17 encodes “zinc finger” 652 family protein. Both FA-associated variants rs4572450 and rs16948048 affect the binding sites of transcription factors and are functionally significant to different diseases. Previously, rs16948048 was found to be also associated with the development of dermatitis in both European and Asian populations [48]. In addition to the relationship between FA and dermatitis, both polymorphic variants are associated with circulatory system diseases (such as arterial hypertension and coronary heart disease) [49–52]. The pleiotropic associations of the rs4572450 variant are related to nervous system disorders such as Parkinson’s disease and metabolism-associated diseases such as osteoporosis [53–56].

ADGB and IQCE. *ADGB* encodes the androglobin protein and is located on chromosome 6. *IQCE* encodes the IQ protein, a region containing protein E, which is part of the protein complex of the plasma membrane [19]. A research team from China found an association between peanut consumption and the rs4896888 variant located in the androglobin gene. In *IQCE*, an association between FA, and two genome-wide variants, rs1036504, and rs2917750, was first discovered [19]. Interestingly, all three nucleotide substitutions occurred only in boys. Both genes (*ADGB* and *IQCE*) are not specific imprinted

genes [19]. Variants localized in the region of these genes are associated with infectious diseases, for example, rs4896888 is associated with leprosy, and rs1036504 is associated with human immunodeficiency virus infection [57, 58]. The association with other allergic diseases is still unknown.

SLC2A9. *SLC2A9* is located on the short arm of chromosome 4 and encodes the protein facilitated glucose transporter 9 (GLUT9). In humans, GLUT9 has two splicing variants with different expression patterns: GLUT9a is expressed in many tissues, whereas GLUT9b (also called GLUT9ΔN) is expressed predominantly in the kidney and to a lesser extent in the liver [59]. Basolateral GLUT9 is the main renal transporter involved in urate reabsorption [61]. An association between peanut allergy and the rs10018666 variant of *SLC2A9* was found for the first time in an Australian group of children with confirmed IgE-mediated FA [23]. However, this association is not specific to FA because several studies have established a link between the rs10018666 variant and the development of urinary system diseases (such as hyperuricemia, nephrolithiasis, and gout), cardiovascular system diseases (such as coronary heart disease and myocardial infarction), and other metabolism-related disorders (such as type 2 diabetes mellitus and obesity) [60–71], which indicates a pronounced pleiotropy of *SLC2A9*.

ITGA6. *ITGA6* is located on chromosome 2 and encodes a part of the integrin alpha chain protein family. Integrins are heteromeric integral membrane proteins consisting of alpha and beta chains that are involved in adhesion and signaling on the cell surface [22]. A Canadian GWAS found an association between the rs115218289 variant and peanut allergy [22]. Literature data revealed that *ITGA6* is related to epidermolysis bullosa, a rare hereditary disease characterized by severe damage to the skin and mucosa of the gastrointestinal tract [72, 73].

CONCLUSIONS

The rapid development of personalized medicine technologies dictates the need for population studies using molecular epidemiology approaches. In the analysis of

published genetic studies in patients with food allergies, GWAS was employed as an informative tool for studying the genetic architecture of multifactorial diseases. Although this review included studies of different power and homogeneity, it systematically presented the sets of loci, genes, and nucleotide sequences associated with FA development. The most valuable results were obtained in large-scale multicenter studies, including large biological collections.

The result of the literature analysis revealed that some loci are associated not only with FA development but also with atopic dermatitis, asthma, and allergic rhinitis. For some allergens, specific loci associated with the common development of sensitization to a particular food allergen have been identified, for example, the *HLA-DQB1* locus was found to be associated with FA development to peanuts.

This study highlights the importance of investigating genetic characteristics, particularly considering the differences between ethnic groups in various geographical regions, such as China, USA, and Europe. Currently, no molecular epidemiological data on the association between FA and various genes in the Russian population have been published. Thus, large-scale epidemiological studies of the risk of FA development in the Russian population using the results of GWAS to identify associated loci are relevant.

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.

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/air.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 c11orf30/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 N, 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-SHIPP 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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al. EAAI 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. EAAI 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
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., Alaadini 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., Koplin 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. 463–74. 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., Szepletowski 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/s41586-020-2308-7
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., Styrkarsdottir 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

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

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

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

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 вариабельны 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 В-клеток и формируют пул В-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-Guerrero 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, характеризующее 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 сенсibilизация 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 сенсibilизация к широкому спектру аллергенов, однако не все аллергены являются патогенетически значимыми [10, 11].

Изучение связи IgE-сенсibilизации 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 аллергенов и неаллергенов 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 сенсibilизацию 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 алергологии 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 эмолентов, 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 алергенспецифическая 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, сенсibilизированных 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 atopический 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 (адemetионин 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 — atopический 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: «Atopический дерматит, распространённая форма тяжёлого течения, осложнённый вторичной инфекцией, стадия обострения. Бронхиальная астма, atopическая 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	Профиллин	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 папулезные 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 папулезные 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 бронхальным 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 аллергодиагностика (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, постенницы 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 эксориации, 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 эксориации 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. Khaitov 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, 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;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