

R | Russian J | Journal A | of Allergy

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

Volume 20 • Issue 1 • 2023



R A A C I
THE RUSSIAN ASSOCIATION OF ALLERGOLOGISTS
AND CLINICAL IMMUNOLOGISTS



NRC INSTITUTE
OF IMMUNOLOGY
FMBA OF RUSSIA
FOUNDED IN 1983



Pharma Print Media



rusalljournal.ru/raaj

УЧРЕДИТЕЛИ

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

ИЗДАТЕЛЬ

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

РЕДАКЦИЯ

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

ПОДПИСКА

- www.rusalljournal.ru
- www.ural-press.ru
- www.akc.ru
- www.pressa-rf.ru

РЕКЛАМА, РЕПРИНТЫ

Елена Уколова
Тел.: +7 (903) 551 46 97
E-mail: e.ukolova@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*
Вёрстка: *Е.А. Труханова*
Обложка: *А.А. Калечина*

Сдано в набор 23.03.2023.

Подписано в печать 30.03.2023.

Формат 60 × 88½. Печать офсетная.

Тираж 5000 экз. Заказ № 18

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», 2023

ISSN 2686-682X (Online)

ISSN 1810-8830 (Print)

Российский Аллергологический Журнал

Том 20 | Выпуск 1 | 2023

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 Фирозовна, 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 Фёдоровна, 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
Мигачёва Наталья Бегиевна, д.м.н., доцент (Самара, Россия); ORCID: 0000-0003-0941-987
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
Проскова Елена Викторовна, д.м.н., проф., член-корр. РАН (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: 0000-0003-0941-987
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
Хайтов 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 Ukolova
Phone: +7 (903) 551 46 97
E-mail: e.ukolova@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: *A.A. Kalechina*

ISSN 2686-682X (Online)

ISSN 1810-8830 (Print)

Russian Journal of Allergy

Volume 20 | Issue 1 | 2023

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. Astafeva, 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. Kozvel, 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

Natalia B. Migacheva, MD, Dr. Sci (Med), assist. prof. (Samara, Russia); ORCID: 0000-0003-0941-9871

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



Е.В. Назарова, А.С. Примак

Использование раствора таблетки-лиофилизата смеси клещей домашней пыли с целью проведения кожных прик-тестов для подтверждения сенсibilизации пациентов к клещам домашней пыли 9

Н.П. Мальцева, Д.С. Фомина, С.А. Сердотецкова, Е.В. Ковалькова, М.С. Лебедкина, А.Ю. Скворцова, А.А. Чернов, А.В. Караулов, М.А. Лысенко

Холинергическая крапивница: поиск предикторов тяжести течения и ответа на терапию 19

А.Н. Пампура, Н.В. Есакова, Д.Д. Долотова, И.Н. Захарова, Н.Ф. Плавунцов, А.У. Лекманов, В.А. Кадышев

Результаты оценки международного тестирования «Острые реакции у детей» среди врачей различных специальностей 29

А.О. Литовкина, Е.В. Смольников, О.Г. Елисютина, Е.С. Феденко

Современные эоленты в профилактике обострений атопического дерматита в сезон цветения. 41

СИСТЕМАТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ



В.А. Ровицкая, О.С. Фёдорова, Е.М. Камалтынова

Тропозимозины гельминтов: формирование сенсibilизации и связь с аллергической патологией. 52

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Д.Д. Чернушевич, О.Г. Елисютина, Е.С. Феденко

Особенности микробиома кожи и современные возможности лечения осложнённых форм атопического дерматита. 63

С.А. Сердотецкова, И.В. Данилычева, Д.С. Фомина, Н.П. Мальцева, Е.В. Ковалькова, М.С. Лебедкина, А.В. Караулов, Л.С. Намазова-Баранова, Е.А. Вишнева, Ю.Г. Левина, В.Г. Калугина

Хроническая индуцированная крапивница: классификация, современные аспекты диагностики и терапии. 74

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Р.Ф. Хакимова, А.А. Камалова, Н.С. Поляков, А.Е. Хомяков, Р.А. Низамова, М.Ш. Зайнетдинова, Л.Д. Чеминава

Эозинофильный эзофагит у детей: опыт диагностики и клинического наблюдения в условиях многопрофильной больницы 97



Е.Ф. Ковзель, Т.Т. Нурпеисов, Б. Гани, С.А. Володченко, Ж.Ж. Жаманбаева, А.Б. Сыздыкова, А.Ж. Батырбаева

Семейные случаи наследственного ангионевротического отёка, обусловленные дефицитом С1-ингибитора системы комплемента 104



— в открытом доступе на сайте журнала rusalljournal.ru.

CONTENTS

ORIGINAL STUDY ARTICLES



Evgeniya V. Nazarova, Anastasia S. Primak

Tablet-lyophilizate containing a mixture of house dust mites usage for skin prick testing to confirm house dust mites sensitization 9

Natalia P. Maltseva, Daria S. Fomina, Sofia A. Serdotetskova, Elena V. Kovalkova, Marina S. Lebedkina, Anastasia Yu. Skvortsova, Anton A. Chernov, Alexander V. Karaulov, Mariana A. Lysenko

Cholinergic urticaria: search for predictors of course severity and response to therapy 19

Alexander N. Pampura, Natalia V. Esakova, Daria D. Dolotova, Irina N. Zakharova, Nikolay F. Plavunov, Andrei U. Lekmanov, Valeriy A. Kadyshv

The results of the evaluation of the international testing "Acute reactions in children" among doctors of various specialties 29

Alla O. Litovkina, Evgenii V. Smolnikov, Olga G. Elisyutina, Elena S. Fedenko

The role of modern emollients in prophylaxis of atopic dermatitis exacerbation during pollination season 41

SYSTEMATIC REVIEWS



Vladislava A. Rovitskaya, Olga S. Fedorova, Elena M. Kamal'tynova

Tropomyosins of the helminthes: Sensitization and association with allergic diseases 52

REVIEWS

Daria D. Chernushevich, Olga G. Elisyutina, Elena S. Fedenko

Skin microbiome and modern treatment options for complicated forms of atopic dermatitis 63

Sofia A. Serdotetskova, Inna V. Danilycheva, Daria S. Fomina, Natalia P. Maltseva, Elena V. Kovalkova, Marina S. Lebedkina, Alexander V. Karaulov, Leyla S. Namazova-Baranova, Elena A. Vishneva, Julia G. Levina, Vera G. Kalugina

Chronic-induced urticaria; classification, actual aspects of diagnosis and therapy 74

CASE REPORTS

Rezeda F. Khakimova, Aelita A. Kamalova, Nikolay S. Polyakov, Alexander E. Khomyakov, Railya A. Nizamova, Madina Sh. Zainetdinova, Lika D. Chemina

Eosinophilic esophagitis in children: Experience in diagnosis, clinical observation in a multidisciplinary hospital 97



Elena F. Kovzel, Tair T. Nurpeisov, Bayan Gani, Svetlana A. Volodchenko, Zhanagul Zh. Zhamanbaeva, Asiya B. Syzdykova, Aray Zh. Batyrbayeva

Familial case of hereditary angioneurotic angioedema, caused by deficiency in the C1 inhibitor complement system 104



Open Access online rusalljournal.ru.

Уважаемые читатели, авторы, коллеги!

Редколлегия журнала «Российский аллергологический журнал» и Президиум РААКИ от всей души поздравляют вас с Новым 2023 годом и Рождеством!

Очередной год завершился. Он был непростым, но мы провели его достойно и продуктивно. Каждый последующий год приносит нам новые испытания, которые ставят перед РААКИ новые задачи и цели, позволяя нам развиваться. Несмотря на все сложности последних лет, важно, что Ассоциация не просто существует, но и крепнет, расширяя членский состав и увеличивая количество новых филиалов в городах России. Создаются новые проекты, рождаются новые идеи.

В течение 2022 года были проведены конгрессы по аллергологии и иммунологии и по молекулярной аллергодиагностике; ежемесячно проходили региональные мероприятия и школы для практикующих врачей. Мы признательны вам за вашу активность: более 6000 человек участвовало в основных мероприятиях РААКИ. Несмотря на сложности во внешней политике, конгрессы остаются междисциплинарными и международными. В этом году к нам присоединились коллеги из Швеции, Австрии, Таиланда, Кубы, Сербии, Казахстана и других стран, украсив программу интересными докладами.

Площадкой для обсуждения научных достижений российских и зарубежных коллег, самых интересных мероприятий, новых лечебных стратегий и результатов последних клинических исследований остаётся Российский аллергологический журнал. Мы благодарим подписчиков и авторов за активное участие в жизни издания. Именно это позволяет сохранять нам высокий уровень цитирования и оставаться в системах RSCI, Scopus и BAK.

В новом году запланировано много интересного: мы продолжаем отбирать лучших авторов и исследователей для награждения премией им. А.Д. Адо; работаем над программой предстоящих конгрессов с целью привлечения максимального числа интересных спикеров и активных участников; продолжаем работу над пересмотром и созданием клинических рекомендаций по основным нозологиям в области аллергологии и клинической иммунологии. Мы ищем новое сотрудничество, поддерживая уже имеющиеся коммуникации.

В этом году в память великого учёного и первого президента РААКИ будет проведена Первая школа имени Р.М. Хаитова. Очень надеемся, что она станет традиционной площадкой для тесного общения молодых учёных с экспертами Ассоциации.

Желаем вам крепкого здоровья, новых научных открытий, успехов в лечебной и преподавательской деятельности, удачи и всего самого наилучшего!

Редколлегия журнала «Российский аллергологический журнал» и Президиум РААКИ желают вам успехов в новом году и надеются на дальнейшее сотрудничество!

*Главный редактор Российского аллергологического журнала профессор Н.И. Ильина
Генеральный секретарь РААКИ д.м.н. Е.А. Латышева*



Профессор Рудольф Валента

25 февраля 2023 года отмечает юбилей доктор медицинских наук, профессор Рудольф Валента — член Австрийской академии наук, иностранный член РАН, профессор Венского медицинского университета, заведующий лабораторией молекулярной аллергологии ФГБУ «ГНЦ “Институт иммунологии”» ФМБА России.

У профессора Рудольфа Валенты богатая научная биография. В 1987 году он окончил Венский медицинский университет и получил степень доктора медицины; с 1988 по 1993 год обучался в постдокторантуре отделения общей и экспериментальной патологии Венского медицинского университета (научное направление — молекулярная биология); с 1993 года по настоящее время возглавляет научно-исследовательскую группу молекулярной иммунопатологии Департамента общей и экспериментальной патологии и отделения иммунопатологии Центра патофизиологии, инфектологии и иммунологии Венского медицинского университета.

С 1996 года — специалист по патофизиологии, с 1998 — по иммунологии. С 2004 года входит в состав научной комиссии генных технологий, генного анализа и генной терапии Министерства здравоохранения Австрии, с того же времени является профессором Венского медицинского университета по специальности «аллергология». В 2006 году избран членом Австрийской академии наук, с 2009 года — членом академического совета Венского медицинского университета. В 2022 году избран иностранным членом Российской академии наук.

Рудольф Валента работает в области молекулярной аллергологии и иммунологии более 20 лет. Он начал свою работу с молекулярной и иммунологической характеристики важных аллергенов, затем переключился на разработку диагностических тестов на основе рекомбинантных аллергенов и терапевтических вакцин, также основанных на рекомбинантных аллергенах, и внедрение их в клиническую практику.

Рудольф Валента является автором более 700 научных публикаций, посвящённых актуальным вопросам иммунологии, молекулярной, клеточной и клинической аллергологии, иммунодиагностики, инфектологии, аутоиммунной патологии, в том числе актуальным вопросам по разработке вакцин. Учёный имеет более 300 международных патентов. Индекс Хирша (Scopus) Р. Валенты — 102, что свидетельствует о высокой оценке мировым научным сообществом его многолетних исследований.

Рудольф Валента входит в состав редакционных коллегий многих ведущих научных журналов: *International Archives of Allergy and Immunology*, *Journal of Investigational Allergology & Clinical Immunology*, *European Journal of Clinical Investigation*, *Calcium Binding Proteins*, *American Journal of Plant Sciences*, *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*, *American Journal of Clinical and Experimental Immunology*, в том числе является членом редколлегии журналов «Иммунология» и «Российский Аллергологический Журнал».

Рудольф Валента является членом многих научных сообществ и организаций. С 2005 по 2007 год он занимал пост второго вице-президента Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (*European Academy of Allergology and Clinical Immunology*, EAACI); с 2006 по 2008 год — он избранный президент Австрийского общества аллергологов и иммунологов, с 2008 по 2010 год — его президент. Профессор Валента является также членом Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ), членом Немецкого общества аллергологов и клинических иммунологов, Австрийского биохимического общества, Британского общества иммунологов. С 2000 года по настоящее время занимает пост председателя Комитета стандартизации Международного союза иммунологических обществ (*International Union of Immunological Societies*, IUIS).

Научные исследования Рудольфа Валенты отмечены многими престижными премиями, в числе которых премия им. Клеменса фон Пирке Австрийского общества

аллергологов и иммунологов (1991); премия им. Карла Ландштейнера Австрийского общества аллергологов и иммунологов и премия имени Теодора Бильбота Австрийского медицинского общества (1992); международная премия Фонда исследований аллергии (1996); премия Start — высшая награда для молодых учёных, вручаемая Австрийским научным фондом от имени Австрийского министерства науки (1998); премия Пауля Эрлиха EAACI за экспериментальные исследования (2009); глобальная премия в области аллергологии и иммунологии Центра патофизиологии, инфекционных заболеваний и иммунологии Венского медицинского университета (2018); премия имени Эрика Фукса Немецкого общества аллергологов и клинических иммунологов (2020). Рудольф Валента награждён Золотой медалью Фонда Европейского центра исследований аллергии (*Foundation of Allergy Research of Europe*, F.A.R.E.; 1992), Международной наградой «Выдающийся стипендиат» Американского колледжа аллергологии, астмы и иммунологии (ACAAI; 2016).

Профессор Рудольф Валента в течение многих лет сотрудничает с российскими научными коллективами. С 2018 года он возглавляет лабораторию молекулярной аллергологии ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии»» ФМБА России и является соруководителем мегагранта Министерства образования и науки Российской Федерации по созданию инновационной вакцины для профилактики и лечения аллергии на пыльцу берёзы; сотрудничает также с ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) по проекту создания вакцины от аллергии на кошек.

Рудольф Валента уделяет большое значение работе со студентами и молодыми учёными: под его руководством выполнено более 100 исследовательских работ, защищены более 50 диссертаций.

Редколлегия журнала «Российский Аллергологический Журнал» поздравляет профессора Р. Валенту с юбилеем, желает ему здоровья, новых научных достижений и грандиозных открытий!

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA3911>

Использование раствора таблетки-лиофилизата смеси клещей домашней пыли с целью проведения кожных прик-тестов для подтверждения сенсibilизации пациентов к клещам домашней пыли

Е.В. Назарова, А.С. Примак

Государственный научный центр «Институт иммунологии», Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. С 2021 года производство водно-солевых аллергенов для проведения кожных аллергологических проб с бытовыми аллергенами приостановлено, что привело к отсутствию объективной возможности проводить кожные аллергологические пробы в условиях лечебно-профилактических учреждений во всех регионах Российской Федерации. Количественное определение специфического к аллергену иммуноглобулина класса E в сыворотке крови (sIgE) методом ImmunoCAP в настоящее время затруднено из-за отсутствия поставок в лаборатории расходных материалов.

Цель — оценка возможности использования раствора лекарственного препарата, содержащего аллергены клещей домашней пыли *Dermatophagoides pteronyssinus* и *Dermatophagoides farinae* в равных количествах — 12 SQ-HDM, с целью проведения кожных прик-тестов для подтверждения сенсibilизации пациентов к клещам домашней пыли.

Материалы и методы. Кожные прик-тесты исследуемого препарата в разведениях 1 таблетка на 2,5 и 5 мл разводящей жидкости с положительным и отрицательным контролем. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ Statistica 13.3 или IBM SPSS 17.0. Для анализа данных об эффективности и безопасности использовали стандартные параметрические критерии: t-критерий Стьюдента для зависимых/независимых выборок, дисперсионный анализ (ANOVA) для повторных измерений, U-критерий Манна-Уитни, критерий Шапиро-Уилка. Анализ нежелательных явлений планировалось проводить на основании оценки частоты нежелательных/серьезных нежелательных явлений.

Результаты. Проведена оценка корреляции между суммарным уровнем специфического IgE к клещевым аллергенам *D. pteronyssinus* и *D. farinae*, измеренным на скрининге, и размером папулы через 20 мин после нанесения препарата в разведении 1 таблетка на 2,5 мл и 5 мл разводящей жидкости. Коэффициент корреляции (r) в обеих группах (общий) составил 0,735 (высокая корреляция) и 0,762 (высокая корреляция) соответственно. Результат является статистически значимым ($p < 0,05$) в обеих группах. Клиническая апробация показала, что смесь клещей домашней пыли, содержащая аллергены клещей *D. pteronyssinus* и *D. farinae* в равных количествах — 12 SQ-HDM, для проведения кожных прик-тестов с целью подтверждения сенсibilизации пациентов к клещам домашней пыли является безопасным и информативным методом.

Заключение. Раствор экстрактов аллергенов клещей домашней пыли *D. pteronyssinus* и *D. farinae*, используемый с целью проведения кожных прик-тестов, является информативным, безопасным методом и хорошо переносится пациентами. С целью подтверждения сенсibilизации пациентов к клещам домашней пыли исследуемый препарат для проведения кожных прик-тестов может использоваться в большем разведении — 1 таблетка на 5 мл разводящей жидкости.

Ключевые слова: кожные прик-тесты; клещи домашней пыли; *Dermatophagoides pteronyssinus*; *Dermatophagoides farinae*; круглогодичный аллергический ринит.

Как цитировать

Назарова Е.В., Примак А.С. Использование раствора таблетки-лиофилизата смеси клещей домашней пыли с целью проведения кожных прик-тестов для подтверждения сенсibilизации пациентов к клещам домашней пыли // *Российский аллергологический журнал*. 2023. Т. 20, № 1. С. 9–18. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA3911>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA3911>

Tablet-lyophilizate containing a mixture of house dust mites usage for skin prick testing to confirm house dust mites sensitization

Evgeniya V. Nazarova, Anastasia S. Primak

National Research Center — Institute of Immunology, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: Since 2021, the production of water-salt allergens for skin allergy tests with household allergens has been suspended, which has led to the lack of an objective opportunity for skin prick tests in medical and preventive institutions in the Russian Federation. Quantitative determination of allergen-specific immunoglobulin class E in the blood serum by the ImmunoCAP method is currently difficult because of the lack of supplies in the laboratory.

AIMS: To assess the possibility of using a drug solution of a lyophilizate mixture of house dust mites (Acarisax®) containing house dust allergens *Dermatophagoides pteronyssinus* and *Dermatophagoides farinae* in equal amounts — 12 SQ-HDM — for the skin hood tests to confirm the sensitization of patients with mites of home dusts.

MATERIALS AND METHODS: Skin prick tests were conducted with dilutions of one tablet per 2.5 and 5 mL of diluting liquid of the study drug with positive and negative controls. Statistical analysis was conducted using Statistica 13.3 or IBM SPSS 17.0. To analyze efficacy and safety, standard parametric tests were used: Student's t-test for dependent/independent samples, analysis of variance for repeated measurements, Mann–Whitney U-test, and Shapiro–Wilk test. The analysis of AEs was based on an estimate of the frequency of undesirable phenomena/serious undesirable phenomena.

RESULTS: The correlation was estimated between the total level of specific IgE to tick-borne allergens *D. pteronyssinus* and *D. farinae* measured during screening and the papule size 20 min after applying the drug in breeding with one tablet per 2.5 mL and 5 mL of a diluting liquid. The correlation coefficients (R) in both groups (total) were 0.735 (high correlation) and 0.762 (high correlation). The result was statistically significant ($p < 0.05$) in both groups. The clinical test showed that the lyophilizate drug, a mixture of domestic dust mites containing dermal dust allergens *D. pteronyssinus* and *D. farinae* in equal quantities — 12 SQ-HDM — is a safe and informative method when used in skin hood tests to confirm the sensitization of patients to domestic dust ticks.

CONCLUSIONS: For skin hood tests, to confirm the sensitization of patients to domestic dust ticks, the studied drug can be used in greater dilution — one tablet per 5 mL of the diluting fluid. The lyophilizate mixture of dust mites containing *D. pteronyssinus* and *D. farinae* homemade allergens — 12 SQ-HDM — is safe and well tolerated by patients when used in skin test tests.

Keywords: house dust mites; perennial allergic rhinitis; dust mite allergy; sensitization; skin tests.

To cite this article

Nazarova EV, Primak AS. Tablet-lyophilizate containing a mixture of house dust mites usage for skin prick testing to confirm house dust mites sensitization. *Russian Journal of Allergy*. 2023;20(1):9–18. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA3911>

ОБОСНОВАНИЕ

Распространённость аллергических заболеваний в последние 30 лет растёт повсеместно. В структуре аллергических заболеваний ведущее место занимает респираторная аллергия, которая представляет собой глобальную медико-социальную проблему.

Одним из основных аллергенных триггеров, способствующих развитию респираторных видов аллергических реакций, в том числе бронхиальной астмы, являются клещи домашней пыли семейства *Pyroglyphidae* — *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der. p.) и *Dermatophagoides farinae* (Der. f.) [1, 2].

В исследовании, проводимом в Москве и Московской области в период с 2009 по 2017 год, за 9 лет не выявлено уменьшения частоты сенсибилизации к клещам домашней пыли, несмотря на снижение численности клещей в помещениях. В том же исследовании показано, что 20% пациентов с атопией в Московском регионе имеют сенсибилизацию к Der. p. и/или Der. f. [3]. Воздействие аллергенов клещей домашней пыли на клетки эпителия респираторного тракта происходит круглогодично, поэтому сенсибилизация к дерматофагоидам, протекающая в виде аллергического ринита, чаще, чем другие аллергены, приводит к бронхиальной астме [4–7].

Из известных методов лечения только аллергенспецифическая иммунотерапия влияет на иммуногенез аллергического заболевания, имеет длительный эффект и предотвращает переход аллергического ринита в бронхиальную астму [8].

Основными диагностическими тестами для определения сенсибилизации являются кожные аллергологические пробы и количественное определение специфических к аллергену иммуноглобулинов класса E в сыворотке крови (sIgE). Современные руководства по диагностике аллергии рекомендуют в качестве первого этапа проводить сбор анамнеза, затем кожные аллергологические пробы (методом прик-тестов) и/или количественное определение sIgE. Сравнительные исследования кожных аллергологических проб и определения sIgE методом ImmunoCAP показывают, что чувствительность кожных аллергологических проб выше [9].

Кожные аллергологические пробы имеют также ряд дополнительных преимуществ в сравнении с определением sIgE в сыворотке крови:

- 1) проведение кожных аллергологических проб включено в стандарты оказания медицинской помощи населению из Федерального фонда обязательного медицинского страхования (ФОМС);
- 2) возможность проведения тестирований в лечебно-профилактических учреждениях, входящих в список ФОМС;
- 3) результат исследования готов в течение 20–30 мин, что экономит время пациента и врача на приёме;
- 4) наглядность метода облегчает коммуникацию с пациентом.

На территории Российской Федерации зарегистрированы следующие препараты для проведения кожных аллергологических проб: Аллерген из домашней пыли для диагностики и лечения, раствор для кожных проб и подкожного введения (АО «Биомед» им. И.И. Мечникова); Аллергоид из домашней пыли для лечения (ФГУП «НПО «Микроген»). С 2021 года производство водно-солевых аллергенов для проведения кожных аллергологических проб с бытовыми аллергенами приостановлено, что привело к отсутствию объективной возможности проводить кожные аллергологические пробы в условиях лечебно-профилактических учреждений во всех регионах Российской Федерации.

Количественное определение sIgE в сыворотке крови методом ImmunoCAP является золотым стандартом для подтверждения сенсибилизации к аллергенам, но в настоящее время затруднено из-за отсутствия поставок расходных материалов в лаборатории Российской Федерации. В России зарегистрирована также тест-система ALEX, однако она имеет ряд существенных ограничений: низкая представленность в сетевых лабораториях регионов страны; невозможность определения отдельных аллергенов, а только всего чипа из 300 аллергенов, и, как следствие, высокая стоимость для пациента.

В связи с вышеперечисленным существует объективное ограничение для диагностики сенсибилизации к клещам домашней пыли в Российской Федерации, а значит, и необходимость в поиске альтернативных методов.

В зарубежной литературе имеются данные информативного и безопасного использования разведённых твёрдых форм сублингвальных лечебных аллергенов в качестве диагностики. Нашими зарубежными коллегами были опубликованы результаты использования разведённых твёрдых лекарственных форм экстрактов аллергенов для определения биологической активности аллергенов разных производителей методом постановки кожных прик-тестов [10].

В Германии в рамках исследования использовали разведения лиофилизированных сублингвальных таблеток аллергенов клещей домашней пыли для провокационных назальных тестов у пациентов с аллергическим ринитом и сенсибилизацией к аллергенам клещей домашней пыли [11].

На территории Российской Федерации зарегистрирован лекарственный препарат Акаризакс, который представляет собой стандартизованный экстракт аллергенов клещей домашней пыли видов *D. pteronyssinus* и *D. farinae* в равных количествах — 12 SQ-HDM, произведённый в форме лиофилизированных сублингвальных таблеток. Препарат стандартизован по четырём основным аллергенам: Der f 1, Der f 2, Der p 1 и Der p 2. Благодаря производственной технологии в каждой из таблеток достигнут уровень точной воспроизводимости состава для терапии (вариативность менее 12%). Соотношение количества аллергенов группы 1 и группы 2 в таблетке — 1:1 [12]. Несмотря на стандартизованность препарата по четырём

мажорным аллергенам, важно отметить, что он содержит все компоненты *D. pteronyssinus* и *D. farinae*, включая Der 10 и Der 23 [12].

Всё вышеизложенное послужило поводом к проведению данной апробации.

Цели клинической апробации. 1. Оценить возможность использования раствора лекарственного препарата, содержащего смесь аллергенов клещей домашней пыли *D. pteronyssinus* и *D. farinae* в равных количествах — 12 SQ-HDM, для проведения кожных прик-тестов с целью подтверждения сенсibilизации пациентов к клещам домашней пыли. 2. Оценить частоту развития и тяжесть нежелательных явлений в течение 2 суток после проведения кожного прик-теста с использованием раствора лекарственного препарата, содержащего смесь аллергенов клещей домашней пыли *D. pteronyssinus* и *D. farinae* в равных количествах — 12 SQ-HDM.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Данная клиническая апробация проводилась как одноцентровое проспективное рандомизированное открытое исследование по оценке возможности использования раствора экстракта аллергенов клещей домашней пыли *D. pteronyssinus* и *D. farinae* в равных количествах — 12 SQ-HDM для проведения кожных прик-тестов с целью подтверждения сенсibilизации пациентов к клещам домашней пыли.

В ходе клинической апробации проведено два визита (Визит 2 проводился в форме телефонного контакта). На рис. 1 представлена графическая схема клинической апробации.

Критерии соответствия

Критерии включения: пациенты обоего пола в возрасте от 18 до 65 лет включительно; наличие сенсibilизации к антигенам клеща домашней пыли по результатам анализа крови на sIgE к клещевым аллергенам *D. pteronyssinus* и *D. farinae* ($\geq 0,35$) для пациентов основной группы; отсутствие сенсibilизации к антигенам клеща

домашней пыли по результатам анализа крови на sIgE к клещевым аллергенам *D. pteronyssinus* и *D. farinae* ($< 0,35$) для пациентов группы сравнения; пациенты с документально подтверждённой историей аллергического ринита в сочетании с аллергическим конъюнктивитом и/или атопической бронхиальной астмой лёгкого или среднетяжёлого контролируемого течения и/или атопическим дерматитом, сенсibilизированные к аллергенам клеща домашней пыли (для пациентов основной группы — Группы 1); подписанное (и датированное) информированное согласие на участие в клинической апробации; отрицательный тест на беременность для женщин, обладающих репродуктивным потенциалом; способность пациента к адекватному сотрудничеству (способность понять предоставленную информацию о клинической апробации, готовность к соблюдению требований Протокола клинической апробации).

Критерии невключения: индивидуальная непереносимость или известная гиперчувствительность к вспомогательным компонентам исследуемого препарата по данным анамнеза; невозможность или нежелание пациента следовать правилам проведения и участия в клинической апробации; наличие у пациентов заболеваний, сопровождающихся нарушением кожных покровов; наличие у пациентов значимых состояний или заболеваний, которые могут повлиять на безопасность пациента или на достоверность полученных данных (по усмотрению врача-исследователя); клиническая необходимость приёма препаратов, входящих в список запрещённой терапии.

Критерии исключения: индивидуальная непереносимость исследуемого препарата; несоответствие критериям включения/невключения; отказ пациента от участия в клинической апробации / отзыв пациентом информированного согласия; развитие нежелательных/серьёзных нежелательных явлений, препятствующих дальнейшему проведению терапии; возникновение у пациента серьёзного нежелательного явления, связь которого с применением исследуемого препарата классифицирована как определённая, вероятная или возможная; возникновение сопутствующих соматических заболеваний/симптомов или обострение хронических заболеваний,

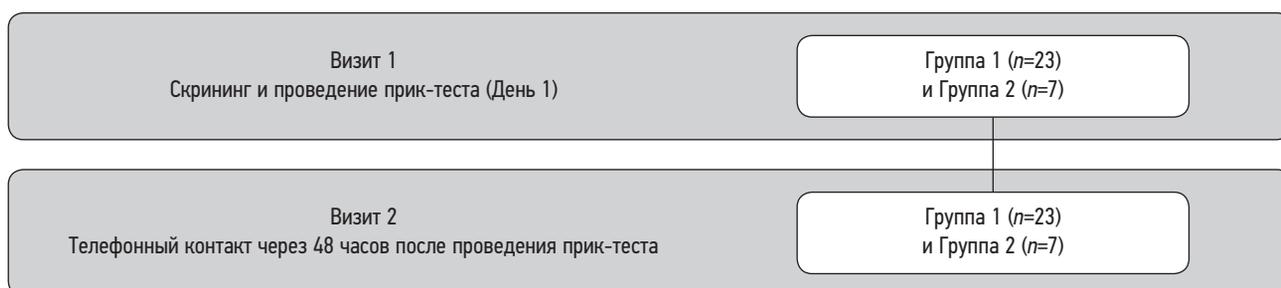


Рис. 1. Графическая схема клинической апробации.

Fig. 1. Graphic diagram of clinical approbation.

не связанных с применением препарата (по усмотрению врача-исследователя); кожная реакция на разводящую жидкость, при которой размер папулы превышает 5 мм² (диаметр >2,5 мм); возникновение критериев невключения в ходе клинической апробации; необходимость в применении терапии, запрещённой протоколом; любое состояние пациента, требующее, по обоснованному мнению врача-исследователя, вывода пациента из клинической апробации; прекращение клинической апробации исследовательским центром, исследователем или регуляторными органами.

Условия проведения

Клиническая апробация проводилась амбулаторно на базе федерального государственного бюджетного учреждения ГНЦ «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства России.

Продолжительность клинической апробации

Клиническая апробация проводилась в период с 27.09.2022 по 30.10.2022 и включала следующие этапы:

- Визит 1: скрининг и проведение прик-теста (День 1).
- Визит 2: период последующего наблюдения (телефонный контакт через 48 ч после проведения прик-теста).

В табл. 1 представлено описание визитов клинической апробации.

Длительность клинической апробации для каждого пациента составила не более 3 дней.

Описание медицинского вмешательства

Прежде чем были проведены любые процедуры клинической апробации, пациент давал согласие на участие в настоящей клинической апробации в письменном виде, подписав и датировав в двух экземплярах форму информированного согласия на участие в клинической

Таблица 1. График проведения клинической апробации

Table 1. Schedule of clinical testing

Процедуры	Скрининг и прик-тест	Последующий визит*
	Визит 1	Визит 2
День клинической апробации	День 1	День 3**
Информированное согласие пациента	+	-
Сбор анамнеза жизни	+	-
Рост, масса тела	+	-
Сбор данных о предшествующей терапии	+	-
Оценка критериев включения/невключения	+	-
Физикальное обследование	+	-
Тест мочи на беременность для женщин, обладающих репродуктивным потенциалом	+	-
Проведение тестовой кожной пробы с разбавителем (0,9% NaCl) до применения препарата	+	-
Оценка жизненно важных показателей (артериальное давление, частота сердечных сокращений, частота дыхания, температура тела) до применения препарата и через 20±5 мин после применения препарата и измерения папулы	+	-
Определение уровня sIgE к клещевым аллергенам <i>D. pteronyssinus</i> и <i>D. farinae</i> в крови до применения исследуемого препарата	+	-
Проведение прик-теста	+	-
Оценка критериев исключения	+	-
Сопутствующая терапия	+	+
Заполнение индивидуальных регистрационных карт	+	-
Регистрация нежелательных явлений	+	+
Регистрация жалоб	+	-

Примечание. * В форме телефонного звонка; ** через 48 ч после проведения прик-теста.

Note: * In the form of a phone call; ** 48 hours after the prick test.

апробации. Пациенту предоставлялась полная, объективная, достоверная, адаптированная информация о клинической апробации. В рамках клинической апробации не проводились дополнительные исследования или лабораторные анализы вне стандартно используемых в рутинной практике.

В обеих группах осуществляли сбор информации о пациенте (анамнез, антропометрические данные, информация о предшествующей и сопутствующей терапии); оценку жизненно важных показателей (артериальное давление, частота сердечных сокращений, частота дыхания, температура тела); физикальное обследование (оценка сознания, осмотр кожных покровов, видимых слизистых; аускультация лёгких, сердца; пальпация щитовидной железы, лимфатических узлов, органов брюшной полости; перкуссия сердца); тест мочи на беременность для женщин, обладающих репродуктивным потенциалом; определение уровня IgE к клещевым аллергенам *D. pteronyssinus* и *D. farinae* в крови (взятие венозной крови); проведение прик-тестов (с разбавителем NaCl 0,9%, гистамином, исследуемым препаратом); регистрацию нежелательных явлений/серьёзных нежелательных явлений и жалоб.

Описание способа применения, дозирования препарата

Препарат для прик-теста применяли по приведённой ниже инструкции.

1. Для перевода в жидкую форму таблетку растворяли в разводящей жидкости АО «Биомед» им. И.И. Мечникова (при соблюдении стандартов надлежащей производственной практики).
2. Исследование методом титрованных кожных прик-тестов проводили путём постановки двух параллельных кожных проб с разведениями (1 таблетка на 2,5 мл и 5 мл разводящей жидкости) исследуемого препарата с положительным/отрицательным контролем (гистамин 1 мг/мл разводящей жидкости).
3. После нанесения растворов на предплечье через капли растворов производили укол кожи специальным прик-ланцетом.
4. Через 20 мин с помощью линейки измеряли диаметр папулы: положительным ответом в прик-тесте считали наличие папулы ≥ 3 мм.

Срок использования препарата — 1 неделя с момента разведения. Хранится раствор в холодильнике при температуре 2–8°C. (Условия прекращения проведения клинической апробации для пациента см. в разделе критерии исключения из клинической апробации).

Исходы клинической апробации

Основной исход. В качестве основного параметра эффективности исследуемого препарата использовали корреляцию между уровнем IgE к клещевым

аллергенам *D. pteronyssinus* и *D. farinae*, измеренным на скрининге, и размером папулы через 20 мин после нанесения препарата.

Основным критерием безопасности являлась частота возникновения и развития нежелательных явлений. Возникновение папулы не относилось к нежелательным явлениям; в месте введения препарата также допустимы были местное повышение температуры и болевые ощущения.

Дополнительные исходы отсутствуют.

Анализ в подгруппах

Выборка количества пациентов была произведена произвольно и составила 30 пациентов (пациенты обоего пола от 18 до 65 лет включительно): 23 пациента в Группе 1 и 7 пациентов в Группе 2.

Характеристики пациентов Группы 1: наличие сенсибилизации к антигенам клеща домашней пыли по результатам анализа крови на IgE к клещевым аллергенам *D. pteronyssinus* и *D. farinae* ($\geq 0,35$); пациенты с документально подтверждённой историей аллергического ринита в сочетании с аллергическим конъюнктивитом и/или атопической бронхиальной астмой лёгкого или среднетяжёлого контролируемого течения и/или атопическим дерматитом, сенсибилизированные к аллергенам клеща домашней пыли.

Характеристики пациентов Группы 2: отсутствие сенсибилизации к антигенам клеща домашней пыли по результатам анализа крови на IgE к клещевым аллергенам *D. pteronyssinus* и *D. farinae* ($< 0,35$).

Методы регистрации исходов

1. Уровень IgE к клещевым аллергенам *D. pteronyssinus* и *D. farinae*.
2. Размер папул через 20 мин после нанесения исследуемого препарата.
3. Частота возникновения и развития нежелательных/серьёзных нежелательных явлений.

Этическая экспертиза

Протокол, информированное согласие и вся сопутствующая документация были единогласно одобрены локальным этическим комитетом ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии»» Федерального медико-биологического агентства России (Протокол № 14 от 22 сентября 2022 года).

Статистический анализ

Статистическая обработка данных, полученных в ходе проведения клинической апробации, проводилась с использованием пакета статистических программ Statistica (StatSoft Inc., США) или IBM SPSS (IBM, США).

Интервальные (количественные) данные были описаны с помощью среднего арифметического, стандартного отклонения, медианы, нижнего (25%) и верхнего (75%) квартилей, минимума, максимума и коэффициента

вариации. Категориальные (качественные) данные описаны с помощью частот, процентов или долей.

Для проведения анализа использованы следующие популяционные группы: популяция пациентов, завершившая клиническую апробацию согласно протоколу (Per-Protocol, PP): пациенты, завершившие клиническую апробацию в соответствии с протоколом клинической апробации; популяция безопасности (safety): пациенты, которым был проведён прик-тест хотя бы с одним из разведений исследуемого препарата.

Анализ данных эффективности. Основной популяцией для оценки критериев эффективности была популяция по протоколу (PP).

Для сравнения количественных данных, распределённых по нормальному закону распределения, использовали стандартные параметрические критерии: *t*-критерий Стьюдента для зависимых/независимых выборок, дисперсионный анализ (ANOVA) для повторных измерений. Для сравнения количественных данных, распределённых по закону, отличному от нормального, использовали стандартные непараметрические критерии: *U*-критерий Манна–Уитни, *T*-критерий Вилкоксона, критерий Фридмана. Проверка на соответствие нормальному закону распределения проведена с использованием критерия Шапиро–Уилка или Колмогорова–Смирнова.

Анализ данных безопасности. Независимо от причины завершения клинической апробации, данные всех пациентов, которым был проведён прик-тест хотя бы с одним из разведений исследуемого препарата, были учтены при анализе безопасности изучаемой терапии. Данные по безопасности проанализированы с использованием методов, обозначенных для применения оценки данных по эффективности. Анализ нежелательных явлений проводили на основании оценки частоты нежелательных/серьёзных нежелательных явлений. Нежелательные явления, зарегистрированные в ходе проведения клинической апробации, стратифицированы по частоте (число пациентов с нежелательными явлениями и число таких нежелательных явлений в группе) и по тяжести. Нежелательные явления представлены также с разделением по связи с приёмом исследуемого препарата.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) клинической апробации

Группа 1 исследованной выборки представляет 23 пациента обоего пола в возрасте от 18 до 65 лет включительно с сенсibilизацией к антигенам клещей домашней пыли по результатам анализа крови на *sIgE* к клещевым аллергенам *D. pteronyssinus* и *D. farinae*, документально подтверждённой историей аллергического ринита в сочетании с аллергическим конъюнктивитом и/или атопической бронхиальной астмой лёгкого или среднетяжёлого контролируемого течения и/или атопическим дерматитом,

сенсibilизированных к аллергенам клещей домашней пыли, а также положительными кожными прик-тестами с исследуемым препаратом в разведении 1 таблетка на 2,5 мл и на 5 мл разводящей жидкости (положительным ответом в прик-тесте считалось наличие папулы ≥ 3 мм).

Группа 2 исследованной выборки представляет 7 пациентов обоего пола в возрасте от 18 до 65 лет включительно с отсутствием сенсibilизации к антигенам клещей домашней пыли по результатам анализа крови на *sIgE* к клещевым аллергенам *D. pteronyssinus* и *D. farinae*, а также отрицательными кожными прик-тестами с исследуемым препаратом в разведении 1 таблетка на 2,5 мл и 5 мл разводящей жидкости.

Основные результаты клинической апробации

Проведена оценка корреляции между суммарным уровнем *sIgE* к клещевым аллергенам *D. pteronyssinus* и *D. farinae*, измеренным на скрининге, и размером папулы через 20 мин после нанесения препарата в разведении 1 таблетка на 2,5 мл разводящей жидкости. Коэффициент корреляции (*r*) в обеих группах (общий) составил 0,735 (высокая корреляция), результат является статистически значимым ($p < 0,05$).

Проведена оценка корреляции между суммарным уровнем *sIgE* к клещевым аллергенам *D. pteronyssinus* и *D. farinae*, измеренным на скрининге, и размером папулы через 20 мин после нанесения препарата в разведении 1 таблетка на 5 мл разводящей жидкости. Коэффициент корреляции (*r*) в обеих группах (общий) составил 0,762 (высокая корреляция), результат является статистически значимым ($p < 0,05$).

Результаты представлены в табл. 2 (А — описательные статистики, Б — оценка корреляции).

Дополнительные результаты клинической апробации отсутствуют.

Нежелательные явления

В настоящей клинической апробации в течение всего периода наблюдения не зафиксировано нежелательных/серьёзных нежелательных явлений.

Исследуемый препарат показал высокую безопасность и хорошо переносился пациентами.

При физикальном обследовании и измерении жизненно важных показателей, в ходе всей клинической апробации не выявлено клинически значимых отклонений ни у одного из пациентов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата клинической апробации

Проведена оценка корреляции между суммарным уровнем *sIgE* к клещевым аллергенам *D. pteronyssinus* и *D. farinae*, измеренным на скрининге, и размером папулы

Таблица 2. Корреляция между суммарным уровнем sIgE к клещевым аллергенам *D. pteronyssinus* и *D. farinae*, измеренным на скрининге, и размером папулы через 20 мин после нанесения препарата

Table 2. Correlation between the total level of specific ige to the tick allergens *D. pteronyssinus* and *D. farinae*, measured at screening, and the size of the papule 20 minutes after application of the drug

А. Описательные статистики

Статистические параметры	Общий суммарный уровень sIgE к клещевым аллергенам <i>D. pteronyssinus</i> и <i>D. farinae</i>	Прик-тест (размер папулы, мм)	
		1 таблетка на 2,5 мл разводящей жидкости (общее)	1 таблетка на 5 мл разводящей жидкости (общее)
<i>n</i>	30	30	30
Среднее значение	16,85	6,53	4,50
Стандартное отклонение	36,94	4,22	2,92
Медиана	2,03	7,00	5,00
Квартиль 25%	1,00	6,00	3,25
Квартиль 75%	4,40	8,75	7,00
Минимум	0,00	0,00	0,00
Максимум	145,90	17,00	9,00
Коэффициент вариации (CV%)	219,27	64,53	64,92

Б1. Оценка корреляции (критерий Шапиро–Уилка)

Оценка нормальности распределений	Общий суммарный уровень специфического IgE к клещевым аллергенам <i>D. pteronyssinus</i> и <i>D. farinae</i>	Прик-тест (размер папулы, мм)	
		1 таблетка на 2,5 мл разводящей жидкости (общее)	1 таблетка на 5 мл разводящей жидкости (общее)
Критерий Шапиро–Уилка	<0,05	<0,05	<0,05

Б2. Оценка корреляции (критерий Спирмена)

Общий суммарный уровень специфического IgE к клещевым аллергенам <i>D. pteronyssinus</i> и <i>D. farinae</i>	<i>r</i> (коэффициент корреляции)	<i>p</i>	Результат
1 таблетка на 2,5 мл разводящей жидкости	0,735	<0,05	Подтверждён
1 таблетка на 5 мл разводящей жидкости	0,762	<0,05	Подтверждён

через 20 мин после нанесения препарата в разведении 1 таблетка на 2,5 мл и 5 мл разводящей жидкости. В обоих случаях корреляция была высокой и значительных отличий между её величинами не наблюдалось: это означает, что раствор лекарственного препарата, содержащий аллергены клещей домашней пыли *D. pteronyssinus* и *D. farinae* в равных количествах — 12 SQ-HDM, для проведения кожных прик-тестов с целью подтверждения сенсибилизации пациентов к клещам домашней пыли может быть использован в большем разведении — 1 таблетка на 5 мл разводящей жидкости.

Обсуждение основного результата клинической апробации

Кожные аллергологические пробы методом прик-тестов являются основным средством диагностики для

определения сенсибилизации и имеют ряд дополнительных преимуществ в сравнении с определением sIgE в сыворотке крови.

В зарубежной литературе имеются данные информативного и безопасного использования разведённых твёрдых форм сублингвальных лечебных аллергенов в качестве диагностики. Например, в Германии в рамках исследования использовали разведения лиофилизированных сублингвальных таблеток аллергенов клещей домашней пыли для проведения провокационных назальных тестов. Группой зарубежных коллег были опубликованы результаты использования разведённых твёрдых лекарственных форм экстрактов аллергенов для определения биологической активности аллергенов разных производителей методом постановки кожных прик-тестов.

Таким образом, вследствие объективного ограничения проведения диагностики сенсibilизации к клещам домашней пыли в Российской Федерации, а также учитывая положительные результаты данной клинической апробации, возможно использование представленного альтернативного метода для подтверждения сенсibilизации пациентов к клещам домашней пыли.

Ограничения клинической апробации

Доказательства данной клинической апробации тем не менее могут быть ограничены из-за размера выборки. Для получения дополнительных доказательств необходим больший размер выборки.

Доказательства данной клинической апробации относятся к конкретному препарату, использованному в настоящей апробации, и не могут быть экстраполированы на другие лекарственные формы аллергенов клещей домашней пыли.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая результаты исследований зарубежных коллег и данные представленной клинической апробации, можно сделать вывод, что экстракт аллергенов клещей домашней пыли *D. pteronyssinus* и *D. farinae* в равных количествах — 12 SQ-HDM является безопасным и информативным препаратом для подтверждения сенсibilизации пациентов к клещам домашней пыли методом кожных прик-тестов, а также хорошо переносится пациентами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Custovic A., Simpson A. The role of inhalant allergens in allergic airways disease // *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2012. Vol. 22, N 6. P. 393–401; qiuz follow 401.
2. Коровкина Е.С., Мокроносова М.А. Аллергия к клещам домашней пыли с позиций молекулярной аллергологии // *Медицинская иммунология*. 2012. Т. 14, № 4-5. С. 280–282. doi: 10.15789/1563-0625-2012-4-5-279-288
3. Петрова С.Ю., Хлгатын С.В., Бережец В.М. Значение клещей домашней пыли в развитии атопии // *Российский аллергологический журнал*. 2018. Т. 15, N 3. С. 30–34.
4. Дробик О.С., Насунова А.Ю. Клещи домашней пыли — невидимые факторы видимых проблем. Современные подходы к терапии клещевой аллергии // *Медицинский совет*. 2013. № 7. С. 59–65.
5. Matsumura Y. Role of allergen source-derived proteases in sensitization via airway epithelial cells // *J Allergy (Cairo)*. 2012. N 2012. P. 903659. doi: 10.1155/2012/903659
6. Грищенко Е.А. Дендритные клетки дыхательных путей и аллергические заболевания // *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2015. № 3. С. 19–28.
7. Петрова С.Ю., Бержец В.М., Петрова Н.С., и др. Перспективы развития лечебных форм аллергенов. От абстрактных проблем

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование проведено при финансовом обеспечении ФГБУ «ГНЦ “Институт иммунологии”» ФМБА России.

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

Вклад авторов. 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: Е.В. Назарова — концепция и дизайн исследования; Е.В. Назарова, А.С. Примак — анализ литературы, сбор и статистическая обработка материалов, написание и редактирование текста.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. The study was carried out with the financial support of the Federal State Budgetary Institution “SSC Institute of Immunology” of the Federal Medical and Biological Agency of Russia.

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. E.V. Nazarova — the concept and design of the study; E.V. Nazarova, A.S. Primak — literature analysis, collection and statistical processing of materials, writing and editing of the text.

к конкретным решениям // *Имунопатология, аллергология, инфектология*. 2018. № 1. С. 40–47. doi: 10.14427/jirai.2018.1.40

8. Гуштин И.С., Курбачева О. М. Аллергия и аллергенспецифическая иммунотерапия. Москва: Фармарус Принт Медиа, 2010. 228 с.

9. Трусова О.В., Камаев А.В., Ляшенко Н.Л., и др. Сравнительная характеристика методов аллергологического обследования при аллергии на клещей домашней пыли у детей с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом // *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2022. № 2. С. 19–26.

10. Linnemann D.E., Singh J., Rosario N., et al. Similar biological activity in skin prick test for Oralair (8.200BAU) and Grazax (6.200BAU) reinforces effective SLIT dosing level // *Allergy*. 2016. Vol. 71, N 12. P. 1782–1786. doi: 10.1111/all.12998

11. Haxel B.R. Relevance of nasal provocation testing in house dust mite allergy // *HNO*. 2017. Vol. 65, N 10. P. 811–817. (In German). doi: 10.1007/s00106-017-0342-z

12. Henmar H., Frisenette S.M., Grosch K., et al. Fractionation of source materials leads to a high reproducibility of the SQ house dust mite SLIT-Tablets // *Int Arch Allergy Immunol*. 2016. Vol. 169, N 1. P. 23–32. doi: 10.1159/000444016

REFERENCES

1. Custovic A, Simpson A. The role of inhalant allergens in allergic airways disease. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2012;22(6):393–401; quiz follow 401.
2. Korovkina ES, Mokronosova MA. Allergy to house dust mites from the standpoint of molecular allergology. *Med Immunol*. 2012;14(4-5):280–282. (In Russ). doi: 10.15789/1563-0625-2012-4-5-279-288
3. Petrova SY, Khlgatyan SV, Berzhets VM. The house dust mites significance in the development of atopy. *Russian Journal of Allergy*. 2018;15(3):30–34. (In Russ).
4. Drobik OS, Nasunova AY. House dust mites--invisible factors of visible problems. Modern approaches to tick allergy therapy. *Med Adv*. 2013;(7):59–65. (In Russ).
5. Matsumura Y. Role of allergen source-derived proteases in sensitization via airway epithelial cells. *J Allergy (Cairo)*. 2012;(2012):903659. doi: 10.1155/2012/903659
6. Grishchenko EA. Dendritic cells of the respiratory tract and allergic diseases. *Allergol Immunol Pediatr*. 2015;(3):19–28. (In Russ).
7. Petrova SY, Berzhets VM, Petrova NS, et al. Prospects for the development of therapeutic forms of allergens. From abstract problems to concrete solutions. *Immunopathol Allergol Infectol*. 2018;(1):40–47. (In Russ). doi: 10.14427/jipai.2018.1.40
8. Gushchin IS, Kurbacheva OM. Allergy and allergen-specific immunotherapy. Moscow: Farmarus Print Media; 2010. 228 p. (In Russ).
9. Trusova OV, Kamaev AV, Lyashenko NL, et al. Comparative characteristics of methods of allergological examination in case of allergy to house dust mites in children with bronchial asthma and allergic rhinitis. *Allergol Immunol Pediatr*. 2022;(2):19–26. (In Russ).
10. Linnemann DE, Singh J, Rosario N, et al. Similar biological activity in skin prick test for Oralair (8.200BAU) and Grazax (6.200BAU) reinforces effective SLIT dosing level. *Allergy*. 2016;71(12):1782–1786. doi: 10.1111/all.12998
11. Haxel BR. Relevance of nasal provocation testing in house dust mite allergy. *HNO*. 2017;65(10):811–817. (In German). doi: 10.1007/s00106-017-0342-z
12. Henmar H, Frisenette SM, Grosch K, et al. Fractionation of source materials leads to a high reproducibility of the SQ house dust mite SLIT-Tablets. *Int Arch Allergy Immunol*. 2016;169(1):23–32. doi: 10.1159/000444016

ОБ АВТОРАХ

* **Назарова Евгения Валерьевна**, к.м.н.;
адрес: Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 24;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0380-6205>;
eLibrary SPIN: 4788-7407; e-mail: evallergo@yandex.ru

Примак Анастасия Станиславовна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1309-5101>;
eLibrary SPIN: 6171-7091; e-mail: soulcreek.94@mail.ru

AUTHORS' INFO

* **Evgeniya V. Nazarova**, MD, Cand. Sci. (Med.);
address: 24 Kashirskoe shosse, 115522 Moscow, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0380-6205>;
eLibrary SPIN: 4788-7407; e-mail: evallergo@yandex.ru

Anastasia S. Primak;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1309-5101>;
eLibrary SPIN: 6171-7091; e-mail: soulcreek.94@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA5379>

Холинергическая крапивница: поиск предикторов тяжести течения и ответа на терапию

Н.П. Мальцева¹, Д.С. Фомина^{1,2}, С.А. Сердотецкова^{1,3}, Е.В. Ковалькова¹, М.С. Лебедкина¹,
А.Ю. Скворцова¹, А.А. Чернов¹, А.В. Караулов², М.А. Лысенко¹

¹ Городская клиническая больница № 52, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

³ Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента Здравоохранения города Москвы, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Распространённость заболеваемости холинергической крапивницей достаточно высока и составляет 0,02–11,2% в популяции. Наиболее подверженная заболеванию возрастная группа — молодые взрослые. Для холинергической крапивницы характерна многолетняя длительность персистенции симптомов. Зачастую уртикарные элементы могут быть распространёнными; у пациентов нередко присутствуют системные реакции, существенно снижая качество их жизни. В настоящее время не выделены однозначные предикторы развития анафилаксии и тяжёлого течения заболевания.

Цель — выявление корреляции между клиническими, лабораторными, патогенетическими особенностями у пациентов с холинергической крапивницей и прогнозом/тяжестью течения заболевания, риском развития системных реакций, влиянием на качество жизни и эффективностью терапии.

Материалы и методы. Проведён ретроспективно-проспективный анализ данных электронной медицинской документации системы ЕМИАС г. Москвы с 2017 по 2021 год. В 613 случаях из 17 715 зарегистрированных больных с диагнозом хронической индуцированной крапивницы специалисты амбулаторного звена предположили наличие холинергической крапивницы. На момент интервью критериям включения в исследование соответствовали и дали согласие на проведение обследования 86 человек. В период с января 2022 по декабрь 2022 года пациентов приглашали на амбулаторный приём/госпитализацию, проводили комплексное обследование. У 38 пациентов с соответствующим триггерассоциированным анамнезом диагноз холинергической крапивницы верифицировали методом провокационного тестирования.

Результаты. В исследовании преобладали женщины (68,4%); средний возраст пациентов составил 26,5 года; возраст дебюта заболевания — 18 лет; длительность заболевания — 57,5 месяцев. У 50% пациентов диагностировали аллергические заболевания. Наличие анафилаксии фиксировали в 26% случаев, у таких пациентов достоверно чаще наблюдали ангиоотёки. Для группы пациентов с положительными результатами теста с аутологичной сывороткой были характерны более старший возраст, бóльшая продолжительность заболевания и меньшая эффективность стандартных доз антигистаминных препаратов. В результате анализа значений валидизированного опросника Dermatology Life Quality Index (дерматологический индекс качества жизни) почти 80% больных отметили умеренное, выраженное или чрезвычайно выраженное влияние на качество жизни.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о значительном влиянии холинергической крапивницы на качество жизни. В результате проведённого анализа выявлены важные закономерности и тенденции, а именно связь между ранним возрастом дебюта с бóльшей продолжительностью заболевания, наличием ангиоотёков и анафилаксии, положительными результатами теста с аутологичной сывороткой и длительностью симптомов крапивницы, ответом на терапию антигистаминными препаратами. Выделение пациентов с клинической картиной анафилаксии в анамнезе в отдельную группу высокого риска необходимо как для повышения настороженности медицинского персонала, так и обучения больных самостоятельному использованию эпинефрина.

Ключевые слова: холинергическая крапивница; провокационное тестирование; аутологичная сыворотка; антигистаминные препараты.

Как цитировать

Мальцева Н.П., Фомина Д.С., Сердотецкова С.А., Ковалькова Е.В., Лебедкина М.С., Скворцова А.Ю., Чернов А.А., Караулов А.В., Лысенко М.А. Холинергическая крапивница: поиск предикторов тяжести течения и ответа на терапию // *Российский аллергологический журнал*. 2023. Т. 20, № 1. С. 19–28. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA5379>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA5379>

Cholinergic urticaria: search for predictors of course severity and response to therapy

Natalia P. Maltseva¹, Daria S. Fomina^{1,2}, Sofia A. Serdotetskova^{1,3}, Elena V. Kovalkova¹, Marina S. Lebedkina¹, Anastasia Yu. Skvortsova¹, Anton A. Chernov¹, Alexander V. Karaulov², Mariana A. Lysenko¹

¹ City Clinical Hospital No. 52, Moscow, Russian Federation

² First Sechenov Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

³ Research Institute of Health Organization and Medical Management of the Department of Health of the City of Moscow, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: Cholinergic urticaria has affected 0.02–11.2% of the population. Young adults are the most frequently affected age group, and the long-term duration of the disease is typical. Urticarial elements can often be generalized, and systemic reactions are often present in patients with cholinergic urticaria, significantly reducing their quality of life. At present, no clear predictors of anaphylaxis and a severe disease course have been identified.

AIM: To evaluate the clinical, laboratory, and pathogenetic features of patients with cholinergic urticaria and identify correlations between them, disease prognosis/severity, and effectiveness of therapy.

MATERIALS AND METHODS: A retrospective-prospective analysis of data from the Moscow EMIAS electronic medical data system recorded between 2017 and 2021 was performed, of which 613 patients were presumed to have cholinergic urticaria by outpatient specialists. During the interview, 86 people qualified for and accepted the screening. Between January 2022 and December 2022, patients were invited to outpatient appointments/hospitalization and underwent a comprehensive evaluation. In 38 patients with a relevant trigger-associated history, the diagnosis of cholinergic urticaria was verified by provocation testing.

RESULTS: Women predominated in the study (68.4%). The mean patient age was 26.5 years, the age at disease onset was 18 years, and the disease duration was 57.5 months. Allergic diseases were diagnosed in 50% of the patients. Anaphylaxis was recorded in 26% of the cases, and angioedema was significantly more frequently observed in these patients. Patients who tested positive with autologous serum were characterized by older age, longer disease duration, and lower efficacy with standard doses of antihistamines. In an analysis of the Dermatology Life Quality Index validated questionnaire, nearly 80% of the patients reported a moderate, strong, or extremely strong effect on their quality of life.

CONCLUSIONS: The results showed a significant effect of cholinergic urticaria on the quality of life. This analysis reveals important correlations and patterns — an association between early age at disease onset and longer disease duration, presence of angioedema and anaphylaxis, a positive test with autologous serum and duration of urticaria symptoms, and response to antihistamine therapy. Patients with a history of anaphylaxis must be identified as a separate high-risk group to increase the awareness of medical staff and educate such patients on the use of epinephrine.

Keywords: cholinergic urticaria; provocation testing; autologous serum; antihistamines.

To cite this article

Maltseva NP, Fomina DS, Serdotetskova SA, Kovalkova EV, Lebedkina MS, Skvortsova AYU, Chernov AA, Karaulov AV, Lysenko MA. Cholinergic urticaria: search for predictors of course severity and response to therapy. *Russian Journal of Allergy*. 2023;20(1):19–28. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA5379>

ОБОСНОВАНИЕ

Для холинергической крапивницы (ХолинергК) характерно возникновение мелких уртикарных элементов на фоне повышения температуры тела и усиленного потоотделения (вследствие физической нагрузки, эмоционального стресса, приёма горячей ванны или пребывания в сауне/бане, употребления горячей и/или острой пищи, напитков и пр.) [1].

Эпидемиологические данные пациентов с ХолинергК различны и варьируют от 0,02 до 11,2% в общей популяции, коррелируя с климатом в оцениваемой стране [2, 3]. По данным некоторых авторов, распространённость ХолинергК ниже в тропических странах и имеет продолжительность персистенции симптомов 4,3 года [4]. В отношении продолжительности ХолинергК в других климатических зонах данные литературы ограничены, однако все исследователи описывают многолетнюю длительность заболевания [5]. Наиболее подверженная заболеванию ХолинергК возрастная группа — молодые взрослые: до 20% пациентов болеют в возрасте 26–28 лет [6].

Несмотря на то что уртикарные элементы при ХолинергК регрессируют достаточно быстро (в среднем в течение 1 ч), они могут быть многочисленными, существенно ограничивая активность пациентов и значительно снижая качество их жизни [7, 8]. Принципиальное значение это имеет для профессиональных спортсменов, у которых нередко диагностируют ХолинергК [9]. Жизнеугрожающие симптомы в виде системных реакций (затруднение дыхания, свистящие хрипы, боли в животе, тошнота, рвота, диарея, головокружение, слабость, потеря сознания) часто регистрируют у пациентов с ХолинергК [10]. Подобный симптомокомплекс необходимо дифференцировать от анафилаксии физической нагрузки, для возникновения которой необходима собственно мышечная активность, а не пассивное согревание/повышение температуры тела [11].

ХолинергК зачастую (до 57% случаев) ассоциирована с аллергическими заболеваниями [12], среди которых наиболее часто (30% случаев) диагностируют атопический дерматит, аллергический ринит, бронхиальную астму [13].

В отношении патогенеза ХолинергК рассматривают несколько возможных механизмов: сенсibilизацию к аутоантигенам потовой жидкости, функциональные расстройства потоотделения в виде гипо- и ангидроза, нарушение метаболизма ацетилхолина и проницаемости сосудистой стенки с дисфункцией иннервации кожного покрова [14–17].

Японские исследователи предлагают модель классификации ХолинергК на основании патогенетических механизмов:

- ХолинергК, обусловленная дегрануляцией тучных клеток посредством воздействия антигенов пота (тест с аутологичной сывороткой отрицательный) [18, 19];
- фолликулярный тип ХолинергК вследствие дегрануляции тучных клеток и формирования аутоантител на фоне повышения температуры тела (тест с аутологичной сывороткой положительный) [20];

- ХолинергК с ангиоотёками и высокой частотой коморбидного атопического дерматита вследствие развития аутосенсibilизации к элементам пота [21];
- ХолинергК с ангидрозом и/или гипогидрозом [22].

ХолинергК от других типов хронической крапивницы отличают мелкоточечные уртикарные элементы (1–3 мм в диаметре) на фоне гиперемизированной кожи, возникающие через 15–30 мин после воздействия триггера [23].

У пациентов, имеющих анамнестическую связь с причинно-значимыми триггерами, диагноз ХолинергК верифицируют методом провокационного тестирования посредством постепенного повышения температуры тела на фоне физической нагрузки или приёма горячей ванны [24, 25].

Динамику степени тяжести ХолинергК, как и эффективность проводимой терапии, позволяет оценить применение валидизированных опросников: UCT (Urticaria Control Test — индекс активности крапивницы), DLQI (Dermatology Life Quality Index — дерматологический индекс качества жизни), CholUAS (Cholinergic Urticaria Activity Score — оценка активности холинергической крапивницы), CholU-QoL (Cholinergic Urticaria-Quality of Life Questionnaire — опросник качества жизни при холинергической крапивнице) [8, 26, 27].

Многие исследователи отмечают эффективность терапии стандартными и эскалационными дозами неседативных антигистаминных препаратов у части пациентов с ХолинергК [28–30]. У пациентов, рефрактерных к данной терапии, согласно данным ряда авторов [31–34], может быть эффективным лечение омализумабом. Однако не все исследователи описывают его эффективность у пациентов с ХолинергК [35]. Применение омализумаба ограничивает в том числе и отсутствие официальных рекомендаций для индуцированных форм хронической крапивницы [36]. Пациентам с системными реакциями в анамнезе, а также с высоким риском развития анафилаксии необходимо назначение эпинефрина [37].

Цель исследования — выявление корреляции между клиническими, лабораторными, патогенетическими особенностями у пациентов с холинергической крапивницей и прогнозом/тяжестью течения заболевания, риском развития системных реакций, влиянием на качество жизни, эффективностью терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведён проспективно-ретроспективный анализ данных электронной медицинской документации системы ЕМИАС (Единая медицинская информационно-аналитическая система) г. Москвы с 2017 по 2021 год. С января 2017 года по декабрь 2021 года 17 715 пациентам был выставлен диагноз хронической индуцированной крапивницы, из них у 613 больных специалисты амбулаторного

звена (терапевты, врачи общей практики, дерматовенерологи, аллергологи-иммунологи) предположили наличие холинергической крапивницы (L50.5 по МКБ-10). На момент интервью критериям включения в исследование соответствовали и дали согласие на проведение обследования 86 человек. В период с января 2022 по декабрь 2022 года пациенты были приглашены на амбулаторный приём/госпитализацию и прошли комплексное обследование.

Критерии соответствия

Диагноз у 38 пациентов с соответствующим триггерасоцированным анамнезом верифицировали путём проведения провокационного тестирования. В дальнейшем исследовании участвовали только пациенты старше 18 лет с положительными результатами провокационного теста.

Описание медицинского вмешательства

Протокол провокационного тестирования включал физическую нагрузку на беговой дорожке с постепенным повышением показателей пульса на 3 удара каждую минуту в течение 30 мин. Тест продолжали до возникновения уртикарных элементов на коже. Дополнительно оценивали гемодинамические показатели: частоту сердечных сокращений, артериальное давление в начале теста и по его окончании. Пациенты с положительным результатом тестирования находились под наблюдением медицинского персонала в течение 24 ч. Промежуток времени от начала тестирования до появления типичных высыпаний условно оценивали как индивидуальный пороговый уровень.

Таблица 1. Характеристика участников исследования с холинергической крапивницей

Table 1. Demographic characteristics, clinical data, and comorbid pathologies of patients with cholinergic urticaria

Параметр	Значение
Пол, <i>n</i> (%):	
• мужской	12 (31,6)
• женский	26 (68,4)
Возраст, лет (медиана, IQR)	26,5 (21–28)
Возраст дебюта, лет (медиана, IQR)	18 (16–21)
Продолжительность, мес (медиана, IQR)	57,5 (32–118,5)
Ангиоотёки, <i>n</i> (%)	10 (26,3)
Анафилаксия/системные реакции, <i>n</i> (%)	10 (26,3)
Аллергические заболевания, <i>n</i> (%):	19 (50)
• аллергический ринит	18 (47)
• атопический дерматит	3 (8)
• бронхиальная астма	1 (3)
Аутоиммунная патология, <i>n</i> (%)	5 (13,2)
Коморбидная крапивница, <i>n</i> (%):	
• спонтанная	5 (15)
• дермографическая	5 (15)
• холодовая	4 (12)

У отдельных пациентов забирали образцы крови для последующего центрифугирования и выполнения теста с аутологичной сывороткой.

Степень влияния симптомов крапивницы на активность и качество жизни пациентов оценивали посредством интерпретации результатов валидизированного опросника DLQI:

- 0–1 — заболевание не влияет на качество жизни;
- 2–5 — оказывает незначительное влияние;
- 6–10 — оказывает умеренное влияние;
- 11–20 — оказывает сильное влияние;
- 21–30 — чрезвычайно сильное влияние на качество жизни.

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ПМГМУ И.М. Сеченова (протокол 08вн-1221 от 13.12.2021).

Статистический анализ

Предварительный расчёт необходимого размера выборки не проводили.

При ненормальном распределении выборки использовали непараметрические методы описательной статистики: медиану, интерквартильный размах (interquartile range, IQR). Для сравнения количественных показателей использовали U-тест Манна–Уитни и критерий Краскела–Уоллиса в зависимости от количества сравниваемых рядов; для сравнения качественных характеристик — критерий χ^2 Пирсона. При сравнении нелинейных показателей применяли коэффициенты ранговой корреляции Спирмена. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Анализ данных выполнен с использованием пакета статистической программы IBM SPSS Statistics v. 22.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследовании приняли участие 38 пациентов с диагнозом ХолинергК, верифицированным провокационным тестированием.

Среди пациентов преобладали женщины (68,4%). Медиана возраста пациентов — 26,5 года; возраст дебюта заболевания — 18 лет. Обращает на себя внимание длительность персистенции симптомов ХолинергК: средний показатель составил 57,5 месяцев.

У 50% пациентов диагностировали сопутствующие аллергические заболевания, из них наиболее часто выявляли аллергический ринит ($n=18$, 47%). Сопутствующую аутоиммунную патологию наблюдали нечасто — у 13% пациентов. У некоторых пациентов выявляли другие коморбидные типы хронической крапивницы: спонтанную (15%) и индуцированную (дермографическую и холодовую — 15 и 12% соответственно); табл. 1.

Основные результаты исследования

В результате проведённого анализа выявлена корреляционная связь между длительностью заболевания и возрастом дебюта ХолинергК: КК (коэффициент корреляции) = $-0,582$ ($p < 0,001$). Таким образом, чем более ранний возраст дебюта крапивницы у пациента, тем более вероятно длительная (зачастую многолетняя) персистенция симптомов крапивницы (рис. 1).

Зафиксирована достаточно высокая распространённость анафилаксии и ангиоотёков — 26,3 и 26,3% соответственно. Наиболее частым триггером развития анафилаксии выступала физическая нагрузка (почти 90% случаев). Учитывая такие высокие показатели в изучаемой когорте, отдельно были рассмотрены группы пациентов с подобными анамнестическими указаниями и без них. Проведённый сравнительный анализ выявил достоверно более частое возникновение ангиоотёков в группе с анафилаксией ($p=0,001$). Отмечена также тенденция большей эффективности терапии эскалационными дозами антигистаминных препаратов у пациентов без анафилаксии — 30 против 62,5%. Интересен тот факт, что показатели меньших пороговых значений характерны для группы без анафилаксии, однако эти данные недостоверны ($p=0,085$); табл. 2.

Корреляционных связей между продолжительностью крапивницы, возрастом дебюта и наличием анафилаксии/системных реакций в анамнезе не установлено ($p=0,362$ и $p=0,442$ соответственно).

Тестирование с аутологичной сывороткой проведено 17 (44,7%) пациентам из 38, у 10 (58,8%) из них результат был положительным. При сравнении двух групп пациентов (с положительными/отрицательными результатами тестирования с аутологичной сывороткой) отмечено, что для больных с положительным тестом характерны более поздний возраст дебюта (26 против 20,5 лет; $p=0,002$) и значительно бóльшая продолжительность заболевания (102 против 41 мес; $p=0,045$). У пациентов с положительным тестом с аутосывороткой была достоверно менее

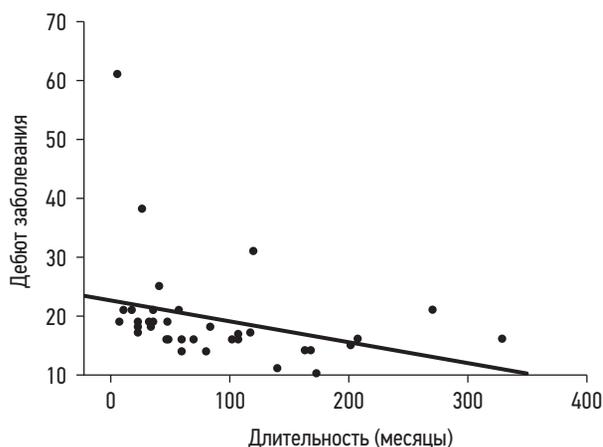


Рис. 1. Корреляция между возрастом дебюта и продолжительностью холинергической крапивницы.

Fig. 1. Correlation between age of onset and duration of cholinergic urticaria.

эффективна терапия стандартными дозами антигистаминных препаратов ($p=0,05$); табл. 3.

При попытке сравнения пациентов с различными пороговыми уровнями, выявленными при провокационном тестировании (с быстрым положительным результатом — промежуток времени <10 мин; более медленным — >10 мин), достоверных различий в характеристиках между группами не выявлено. Не получено также достоверной разницы при сравнении характеристик групп пациентов без/с сопутствующей атопической патологией.

Дополнительные результаты исследования

Пациентам предлагали заполнить валидизированный опросник DLQI до инициации терапии. Результаты влияния симптомов ХолинергК на повседневную жизнь и социальную активность пациентов продемонстрировали значительное воздействие крапивницы на субъективную

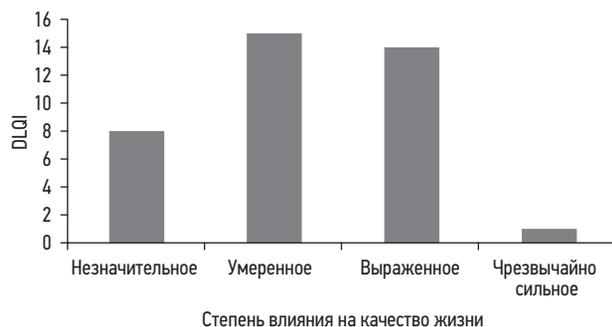
Таблица 2. Сравнительный анализ групп пациентов без или с анафилаксией/системными реакциями в анамнезе

Table 2. Comparative analysis of patient groups with and without a history of anaphylaxis/systemic reactions

Признак	Анафилаксия / системные реакции, анамнез		P
	Положительный n=10 (%)	Отрицательный n=24 (%)	
Ангиоотёки	6 (60)	2 (8,3)	0,001
Атопия	7 (70)	11 (45,8)	0,198
Аутоиммунная патология	1 (10)	4 (16,7)	0,586
Наследственность	2 (20)	1 (4,2)	0,151
Эффективность антигистаминных препаратов x2/4	3 (30)	15 (62,5)	0,084
Положительный тест с аутологичной сывороткой	2 (20)	8 (33,3)	0,396
Порог, мин (медиана, IQR)	22 (9–27)	13 (7,3–15,3)	0,085

Таблица 3. Сравнительный анализ групп пациентов с положительным/отрицательным результатом теста с аутологичной сывороткой**Table 3.** Comparative analysis of patient groups with positive and negative autologous serum test results

Признак	Тест с аутологичной сывороткой		p
	Положительный	Отрицательный	
Возраст дебюта, лет (медиана, IQR)	26 (24–41)	20,5 (22–24,5)	0,002
Продолжительность, мес (медиана, IQR)	102 (42–188)	41 (28–82,5)	0,045
Стандартная доза антигистаминных препаратов, n (%)	6 (35)	14 (67)	0,05

**Рис. 2.** Оценка влияния симптомов холинергической крапивницы на качество жизни пациентов.**Fig. 2.** Assessment of the impact of cholinergic urticaria symptoms on patients' quality of life.

удовлетворённость жизнью: умеренное и выраженное влияние на качество жизни отметили 39,5 и 36,8% пациентов соответственно и лишь 21,1% участников — незначительное влияние (рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме результатов исследования

Полученные данные свидетельствуют о значительном влиянии ХолинергК на качество жизни, физическую и социальную активность пациентов. В результате проведённого анализа выявлены важные закономерности и тенденции, а именно связь между ранним возрастом дебюта и большей продолжительностью заболевания; наличием ангиоотёков и анафилаксии; положительными результатами теста с аутологичной сывороткой и длительностью симптомов крапивницы, ответом на терапию антигистаминными препаратами.

Выделение пациентов с клинической картиной анафилаксии в анамнезе в отдельную группу высокого риска необходимо для повышения настороженности медицинского персонала, проведения школ с целью обучения таких больных избеганию триггеров, самостоятельному использованию эпинефрина, так как базисное применение антигистаминных препаратов не профилактирует развития системных реакций.

Обсуждение результатов исследования

Результаты проведённого исследования демонстрируют превалирование молодой группы (средний возраст участников составил 26,5 лет); для большинства пациентов характерен ранний возраст дебюта симптомов, что коррелирует с мировыми данными [2, 6]. Многие авторы отмечают многолетнюю продолжительность заболевания, что также подтверждает данные нашего анализа (длительность в среднем 57,5 месяцев) [4, 5]. Выявленная корреляция между ранним возрастом дебюта и большей продолжительностью ХолинергК представляет клинико-практическую значимость, повышая настороженность медицинского сообщества в отношении данной когорты молодых пациентов.

У половины пациентов диагностировали сопутствующую атопическую патологию (аллергический ринит, бронхиальную астму и атопический дерматит), такие же высокие показатели сопутствующих аллергических заболеваний отмечают многие авторы [13, 38].

Важнейшим аспектом у пациентов данной возрастной группы выступает их высокая социальная, коммуникативная и физическая активность. Именно поэтому влияние данного типа крапивницы, ограничивающей профессиональные и спортивные возможности, способствующей снижению субъективной удовлетворённости жизнью и самооценки, настолько принципиально. В результате анализа значений валидизированного опросника DLQI, на основании которого можно судить о влиянии дерматологических заболеваний на жизнь пациентов, почти 80% больных отметили умеренное, выраженное или чрезвычайно выраженное воздействие и лишь 21% — незначительное. Данные многих исследований также свидетельствуют о значительном влиянии ХолинергК на качество жизни [7–9].

Помимо вышеописанного воздействия на жизнь пациентов, симптомы ХолинергК могут представлять серьёзную угрозу здоровью в виде развития анафилаксии [10]. В нашем исследовании системные реакции описаны в 26% случаев. Проведение провокационного тестирования, помимо верификации диагноза, служит дополнительным инструментом оценки тяжести течения различных видов индуцированных крапивниц. В частности, доказано, что быстрый положительный результат теста с кубиком

льда/исследования Temptest при холодовой крапивнице есть предиктор развития анафилаксии [39]. В нашем исследовании мы получили данные обратной корреляционной связи: риск анафилаксии выше в группе пациентов с более высокими пороговыми значениями, что может объясняться участием различных патогенетических механизмов в реализации клинической симптоматики ХолинергК. Безусловно, необходимо дальнейшее изучение медиаторов, патофизиологических процессов с целью определения возможных предикторов тяжёлого и/или длительного течения ХолинергК, факторов риска развития анафилаксии.

В Российской Федерации при обследовании пациентов с ХолинергК тестирование с аутологичной сывороткой не используют рутинно. Согласно данным японских исследователей [21], разделение ХолинергК на фенотипы позволяет спрогнозировать тяжесть течения заболевания (в частности, наличие ангиоотёков), предположить эффективность терапии (существует мнение, что при некоторых подтипах ХолинергК пациенты рефрактерны к терапии антигистаминными препаратами). Подобное деление авторы осуществляли путём оценки результатов тестирования с аутологичной сывороткой, ацетилхолином и аутоантигенами потовой жидкости [19]. Безусловно, данные методики имеют технические сложности применения в рутинной клинической практике. Мы в своём исследовании остановились на диагностическом алгоритме, включающем тест с аутологичной сывороткой, который ранее получил широкое применение при обследовании пациентов с хронической спонтанной крапивницей [40]. Полученные результаты в некоторой степени соответствуют данным японских коллег. У группы пациентов с положительным результатом теста ($n=10$; 58,8%) наблюдали худший ответ на терапию стандартными дозами антигистаминных препаратов. Помимо высокого процента рефрактерности к терапии для таких пациентов была характерна достоверно большая длительность заболевания. Выявленные особенности подтверждают участие аутоиммунных механизмов в патогенезе ХолинергК и представляют важное практическое значение, позволяя выделить пациентов с данными предикторами в отдельную группу.

Ограничения исследования

Ограничением исследования выступают небольшой объём когорты, невозможность повсеместного проведения провокационного тестирования, теста с аутологичной сывороткой, ограниченное использование валидизированных опросников.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявленные особенности подтверждают участие различных патогенетических механизмов в реализации симптомов ХолинергК и представляют важное практическое значение, позволяя идентифицировать пациентов

с предикторами развития системных реакций, длительного и/или тяжёлого течения. Проведение дальнейших исследований позволит выявить другие предикторы тяжёлого течения ХолинергК, рефрактерного к терапии антигистаминными препаратами.

Выделение пациентов с клинической картиной анафилаксии в анамнезе в отдельную группу высокого риска необходимо для повышения настороженности медицинского персонала, проведения школ для пациентов с целью их обучения избеганию триггеров, самостоятельному использованию эпинефрина, так как базисное применение антигистаминных препаратов не профилактирует развития системных реакций.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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: Н.П. Мальцева, С.А. Сердотецкова — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, анализ данных исследования, написание текста статьи, редактирование статьи; Д.С. Фомина — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание текста статьи, редактирование статьи; Е.В. Ковалькова — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, анализ данных исследования; М.С. Лебекина, А.Ю. Скворцова, А.А. Чернов — анализ данных исследования, написание текста статьи; А.В. Караулов, М.А. Лысенко — куриация проводимого исследования.

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. N.P. Maltseva, S.A. Serdotetskova — a literature review, a literature collection and analysis, data analysis, writing an article, editing of the article; D.S. Fomina — a literature review, a literature collection and analysis, writing an article, editing of the article; E.V. Kovalkova — a literature review, a literature collection and analysis, data analysis; M.S. Lebedkina, A.Yu. Skvortsova, A.A. Chernov — data analysis, writing an article; A.V. Karaulov, M.A. Lysenko — oversaw the project.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Magerl M., Altrichter S., Borzova E., et al., The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias: The EAACI/GA2LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision // *Allergy*. 2016. Vol. 71, N 6. P. 780–802. doi: 10.1111/all.12884
2. Godse K., Nadkarni N., Patil S., Farooqui S. Prevalence of cholinergic urticaria in Indian adults // *Indian Dermatol Online J*. 2013. Vol. 4, N 1. P. 62–63. doi: 10.4103/2229-5178.105493
3. Seo J., Kwon J. Epidemiology of urticaria including physical urticaria and angioedema in Korea // *Kor J Int Med*. 2019. Vol. 34, N 2. P. 418–425. doi: 10.3904/kjim.2017.203
4. Rujitharanawong C., Tuchinda P., Chularojanamontri L., et al. Cholinergic urticaria: Clinical presentation and natural history in a tropical country // *BioMed Res Int*. 2020. N 2020. P. 7301652. doi: 10.1155/2020/7301652
5. Pereira A., Motta A., Kalil J., Agondi R. Chronic inducible urticaria: Confirmation through challenge tests and response to treatment // *Einstein (Sao Paulo)*. 2020. N 18. P. eA05175. doi: 10.31744/einstein_journal/2020ao5175
6. Zuberbier T., Althaus C., Chantraine-Hess S., Czarnetzki B.M. Prevalence of cholinergic urticaria in young adults // *J Am Acad Dermatol*. 1994. Vol. 31, N 6. P. 978–981. doi: 10.1111/all.14037
7. Asady A., Ruft J., Ellrich A., et al. Cholinergic urticaria patients of different age groups have distinct features // *Clin Exp Allergy*. 2017. Vol. 47, N 12. P. 1609–1614. doi: 10.1111/cea.13023
8. Ruft J., Asady A., Staubach P., et al. Development and validation of the Cholinergic Urticaria Quality-of-Life Questionnaire (CholU-QoL) // *Clin Exp Allergy*. 2018. Vol. 48, N 4. P. 433–444. doi: 10.1111/cea.13102
9. Mikhailov P., Berova N., Andreev V.C. Physical urticaria and sport // *Cutis*. 1977. Vol. 20, N 3. P. 381–390.
10. Vadas P., Sinilaite A., Chaim M. Cholinergic urticarial with anaphylaxis: An underrecognized clinical entity // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016. Vol. 4, N 2. P. 284–291. doi: 10.1016/j.jaip.2015.09.021
11. Montgomery S.L. Cholinergic urticaria and exercise-induced anaphylaxis // *Curr Sports Med Rep*. 2015. Vol. 14, N 1. P. 61–63. doi: 10.1249/JSR.0000000000000111
12. Petalas K., Kontou-Fili K., Gratziou C. Bronchial hyperresponsiveness in patients with cholinergic urticaria // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009. Vol. 102, N 5. P. 416–421. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60514-5
13. Altrichter S., Koch K., Church M.K., Maurer M. Atopic predisposition in cholinergic urticaria patients and its implications // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016. N 30. P. 2060–2065. doi: 10.1111/jdv.13765
14. Bito T., Sawada Y., Tokura Y. Pathogenesis of cholinergic urticaria in relation to sweating // *Allergol Int*. 2012. Vol. 61, N 4. P. 539–544. doi: 10.2332/allergolint.12-RAI-0485
15. Horikawa T., Fukunaga A., Nishigori C. New concepts of hive formation in cholinergic urticaria // *Curr Allergy Asthma Rep*. 2009. Vol. 9, N 4. P. 273–279. doi: 10.1007/s11882-009-0038-x
16. Dice J.P. Physical urticarial // *Immunol Allergy Clin North Am*. 2004. N 24. P. 225–246. doi: 10.1016/j.iac.2004.01.005
17. Kobayashi H., Aiba S., Yamagishi T., et al. Cholinergic urticaria, a new pathogenic concept: Hypohidrosis due to interference with the delivery of sweat to the skin surface // *Dermatology*. 2002. Vol. 204, N 3. P. 173–178. doi: 10.1159/000057877
18. Kim J.E., Jung K.H., Cho H.H., et al. The significance of hypersensitivity to autologous sweat and serum in cholinergic urticaria: Cholinergic urticaria may have different subtypes // *Int J Dermatol*. 2015. Vol. 54, N 7. P. 771–777. doi: 10.1111/ijd.12549
19. Fukunaga A., Washio K., Hatakeyama M., et al. Cholinergic urticaria: Epidemiology, physiopathology, new categorization, and management // *Clin Auton Res*. 2018. Vol. 28, N 1. P. 103–113. doi: 10.1007/s10286-017-0418-6
20. Shelley W.B., Shelley E.D. Follicular dermatographism // *Cutis*. 1983. Vol. 32, N 3. P. 244–260.
21. Nakamizo S., Egawa G., Miyachi Y., Kabashima K. Cholinergic urticaria: Pathogenesis-based categorization and its treatment options // *J Eur Acad Dermatol Venereology*. 2012. Vol. 26, N 1. P. 114–116. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04017.x
22. Munetsugu T., Fujimoto T., Oshima Y., et al. Revised guideline for the diagnosis and treatment of acquired idiopathic generalized anhidrosis in Japan // *J Dermatology*. 2017. Vol. 44, N 4. P. 394–400. doi: 10.1111/1346-8138.13649
23. Maurer M., Fluhr J.W., Kha D.A. How to approach chronic inducible urticarial // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018. Vol. 6, N 4. P. 1119–1130. doi: 10.1016/j.jaip.2018.03.007
24. Komarow H.D., Arceo S., Young M., et al. Metcalfe dissociation between history and challenge in patients with physical urticarial // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014. Vol. 2, N 6. P. 786–790. doi: 10.1016/j.jaip.2014.07.008
25. Борзова Е.Ю. Диагностика хронических индуцированных крапивниц // *Российский аллергологический журнал*. 2019. Т. 16, № 2. P. 5–13. doi: <https://doi.org/10.36691/RJA.16.2>
26. Kocatürk E., Kızıltaç U., Can P., et al. Validation of the Turkish version of the Urticaria Control Test: Correlation with other tools and comparison between spontaneous and inducible chronic urticaria // *World Allergy Organ J*. 2019. Vol. 12, N 1. P. 100009. doi: 10.1016/j.waojou.2018.11.007
27. Finlay A.Y., Khan G.K. Dermatology Life Quality Index (DLQI): A simple practical measure for routine clinical use // *Clin Exp Dermatol*. 1994. Vol. 19, N 3. P. 210–216. doi: 10.1111/j.1365-2230.1994.tb01167.x
28. Zuberbier T., Aberer W., Burtin B., et al. Efficacy of cetirizine in cholinergic urticaria // *Acta Derm Venereol*. 1995. Vol. 75, N 2. P. 147–149. doi: 10.2340/0001555575147149
29. Zuberbier T., Munzberger C., Hausteiner U., et al. Double-blind crossover study of high-dose cetirizine in cholinergic urticaria // *Dermatology*. 1996. Vol. 193, N 4. P. 324–327. doi: 10.1159/000246281
30. Koch K., Weller K., Werner A., et al. Antihistamine up dosing reduces disease activity in patients with difficult-to-treat cholinergic urticaria // *J Allergy Clin Immunol*. 2016. Vol. 138, N 5. P. 1483–1485.e9. doi: 10.1016/j.jaci.2016.05.026
31. Maurer M., Metz M., Brehler R., et al. Omalizumab treatment in patients with chronic inducible urticaria: A systematic review of published evidence // *J Allergy Clin Immunol*. 2018. Vol. 141, N 2. P. 638–649. doi: 10.1016/j.jaci.2017.06.032
32. Metz M., Ohanian T., Church M.K., Maurer M. Omalizumab is an effective and rapidly acting therapy in difficult-to-treat chronic urticaria: A retrospective clinical analysis // *J Dermatol Sci*. 2014. Vol. 73, N 1. P. 57–62. doi: 10.1016/j.jdermsci.2013.08.011
33. Ghazanfar M.N., Sand C., Thomsen S.F. Effectiveness and safety of omalizumab in chronic spontaneous or inducible urticaria: Evaluation of 154 patients // *Br J Dermatol*. 2016. Vol. 175, N 2. P. 404–406. doi: 10.1111/bjd.14540

34. Metz M., Ohanian T., Church M.K., Maurer M. Retreatment with omalizumab results in rapid remission in chronic spontaneous and inducible urticaria // *JAMA Dermatol.* 2014. Vol. 150, N 3. P. 288–290. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.8705

35. Sabroe R.A. Failure of omalizumab in cholinergic urticarial // *Clin Exp Dermatol.* 2010. Vol. 35, N 4. P. e127–129. doi: 10.1111/j.1365-2230.2009.03748.x

36. Федеральные клинические рекомендации. Крапивница. Москва: Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, Российское общество дерматовенерологов и косметологов, 2019. 60 с.

37. Muraro A., Roberts G., Worm M., et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Anaphylaxis: Guidelines from the

European Academy of Allergy and Clinical Immunology // *Allergy.* 2014. Vol. 69, N 8. P. 1026–1045. doi: 10.1111/all.12437

38. Борзова Е.Ю., Попова К.Ю., Куровски М., и др. Холинергическая крапивница: новые аспекты патогенеза, диагностики и терапии // *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2021. Т. 24, № 3. С. 211–226. doi: 10.17816/dv72329

39. Bizjak M., Košnik M., Dinevski D., et al. Risk factors for systemic reactions in typical cold urticaria: Results from the COLD-CE study // *Allergy.* 2022. Vol. 77, N 7. P. 2185–2199. doi: 10.1111/all.15194

40. Колхир П.В., Олисова О.Ю., Кочергин Н.Г., Игнатъев Д.В. Хроническая крапивница как аутоиммунное заболевание // *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2013. N 5. P. 10–16.

REFERENCES

- Magerl M, Altrichter S, Borzova E, et al. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias: The EAACI/GA2LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. *Allergy.* 2016;71(6):780–802. doi: 10.1111/all.12884
- Godse K, Nadkarni N, Patil S, Farooqui S. Prevalence of cholinergic urticaria in Indian adults. *Indian Dermatol Online J.* 2013;4(1):62–63. doi: 10.4103/2229-5178.105493
- Seo J, Kwon J. Epidemiology of urticaria including physical urticaria and angioedema in Korea. *Kor J Int Med.* 2019;34(2):418–425. doi: 10.3904/kjim.2017.203
- Rujitharanawong C, Tuchinda P, Chularojanamontri L, et al. Cholinergic urticaria: Clinical presentation and natural history in a tropical country. *BioMed Res Int.* 2020;(2020):7301652. doi: 10.1155/2020/7301652
- Pereira A, Motta A, Kalil J, Agondi R. Chronic inducible urticaria: confirmation through challenge tests and response to treatment. *Einstein (Sao Paulo).* 2020;(18):eA05175. doi: 10.31744/einstein_journal/2020ao5175
- Zuberbier T, Althaus C, Chantraine-Hess S, Czarnetzki B.M. Prevalence of cholinergic urticaria in young adults. *J Am Acad Dermatol.* 1994;31(6):978–981. doi: 10.1111/all.14037
- Asady A, Ruft J, Ellrich A, et al. Cholinergic urticaria patients of different age groups have distinct features. *Clin Exp Allergy.* 2017;47(12):1609–1614. doi: 10.1111/cea.13023
- Ruft J, Asady A, Staubach P, et al. Development and validation of the Cholinergic Urticaria Quality-of-Life Questionnaire (CholU-QoL). *Clin Exp Allergy.* 2018;48(4):433–444. doi: 10.1111/cea.13102
- Mikhailov P, Berova N, Andreev V.C. Physical urticaria and sport. *Cutis.* 1977;20(3):381–390.
- Vadas P, Sinilaite A, Chaim M. Cholinergic urticarial with anaphylaxis: An underrecognized clinical entity. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4(2):284–291. doi: 10.1016/j.jaip.2015.09.021
- Montgomery S.L. Cholinergic urticaria and exercise-induced anaphylaxis. *Curr Sports Med Rep.* 2015;14(1):61–63. doi: 10.1249/JSR.0000000000000111
- Petalas K, Kontou-Fili K, Gratzou C. Bronchial hyperresponsiveness in patients with cholinergic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2009;102(5):416–421. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60514-5
- Altrichter S, Koch K, Church MK, Maurer M. Atopic predisposition in cholinergic urticaria patients and its implications. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;(30):2060–2065. doi: 10.1111/jdv.13765
- Bito T, Sawada Y, Tokura Y. Pathogenesis of cholinergic urticaria in relation to sweating. *Allergol Int.* 2012;61(4):539–544. doi: 10.2332/allergolint.12-RAI-0485
- Horikawa T, Fukunaga A, Nishigori C. New concepts of hive formation in cholinergic urticaria. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2009;9(4):273–279. doi: 10.1007/s11882-009-0038-x
- Dice JP. Physical urticarial. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2004;(24):225–246. doi: 10.1016/j.iac.2004.01.005
- Kobayashi H, Aiba S, Yamagishi T, et al. Cholinergic urticaria, a new pathogenic concept: Hypohidrosis due to interference with the delivery of sweat to the skin surface. *Dermatology.* 2002;204(3):173–178. doi: 10.1159/000057877
- Kim JE, Jung KH, Cho HH, et al. The significance of hypersensitivity to autologous sweat and serum in cholinergic urticaria: cholinergic urticaria may have different subtypes. *Int J Dermatol.* 2015;54(7):771–777. doi: 10.1111/ijd.12549
- Fukunaga A, Washio K, Hatakeyama M, et al. Cholinergic urticaria: Epidemiology, physiopathology, new categorization, and management. *Clin Auton Res.* 2018;28(1):103–113. doi: 10.1007/s10286-017-0418-6
- Shelley WB, Shelley ED. Follicular dermatographism. *Cutis.* 1983;32(3):244–260.
- Nakamizo S, Egawa G, Miyachi Y, Kabashima K. Cholinergic urticaria: Pathogenesis-based categorization and its treatment options. *J Eur Acad Dermatol Venereology.* 2012;26(1):114–116. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04017.x
- Munetsugu T, Fujimoto T, Oshima Y, et al. Revised guideline for the diagnosis and treatment of acquired idiopathic generalized anhidrosis in Japan. *J Dermatol.* 2017;44(4):394–400. doi: 10.1111/1346-8138.13649
- Maurer M, Fluhr JW, Kha DA. How to approach chronic inducible urticarial. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(4):1119–1130. doi: 10.1016/j.jaip.2018.03.007
- Komarow HD, Arceo S, Young M, et al. Metcalfe dissociation between history and challenge in patients with physical urticarial. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2(6):786–790. doi: 10.1016/j.jaip.2014.07.008
- Borzova EY. Diagnosis of chronic induced urticaria. *Russ Allergol J.* 2019;16(2):5–13. (In Russ). doi: 10.36691/RJA.16.2
- Kocatürk E, Kızıltaç U, Can P, et al. Validation of the Turkish version of the Urticaria Control Test: Correlation with other tools and comparison between spontaneous and inducible chronic urticaria. *World Allergy Organ J.* 2019;12(1):100009. doi: 10.1016/j.waojou.2018.11.007
- Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI): A simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol.* 1994;19(3):210–216. doi: 10.1111/j.1365-2230.1994.tb01167.x

28. Zuberbier T, Aberer W, Burtin B, et al. Efficacy of cetirizine in cholinergic urticaria. *Acta Derm Venereol.* 1995;75(2):147–149. doi: 10.2340/0001555575147149
29. Zuberbier T, Munzberger C, Haustein U, et al. Double-blind crossover study of high-dose cetirizine in cholinergic urticaria. *Dermatology.* 1996;193(4):324–327. doi: 10.1159/000246281
30. Koch K, Weller K, Werner A, et al. Antihistamine uposing reduces disease activity in patients with difficult-to-treat cholinergic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(5):1483–1485.e9. doi: 10.1016/j.jaci.2016.05.026
31. Maurer M, Metz M, Brehler R, et al. Omalizumab treatment in patients with chronic inducible urticaria: A systematic review of published evidence. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(2):638–649. doi: 10.1016/j.jaci.2017.06.032
32. Metz M, Ohanyan T, Church MK, Maurer M. Omalizumab is an effective and rapidly acting therapy in difficult-to-treat chronic urticaria: A retrospective clinical analysis. *J Dermatol Sci.* 2014;73(1):57–62. doi: 10.1016/j.jdermsci.2013.08.011
33. Ghazanfar MN, Sand C, Thomsen SF. Effectiveness and safety of omalizumab in chronic spontaneous or inducible urticaria: Evaluation of 154 patients. *Br J Dermatol.* 2016;175(2):404–406. doi: 10.1111/bjd.14540
34. Metz M, Ohanyan T, Church MK, Maurer M. Retreatment with omalizumab results in rapid remission in chronic spontaneous and inducible urticaria. *JAMA Dermatol.* 2014;150(3):288–290. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.8705
35. Sabroe RA. Failure of omalizumab in cholinergic urticarial. *Clin Exp Dermatol.* 2010;35(4):127–129. doi: 10.1111/j.1365-2230.2009.03748.x
36. Federal clinical guidelines. Urticaria. Moscow: Russian Association of Allergologists and Clinical Immunologists, Russian Society of Dermatovenerologists and Cosmetologists; 2019. 60 p. (In Russ).
37. Muraro A, Roberts G, Worm M, et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Anaphylaxis: Guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy.* 2014;69(8):1026–1045. doi: 10.1111/all.12437
38. Borzova EY, Popova CY, Kurowski M, et al. Cholinergic urticaria: Novel aspects of pathogenesis, diagnosis and management. *Russ J Skin Veneral Dis.* 2021;24(3):211–226. (In Russ). doi: 10.17816/dv72329
39. Bizjak M, Košnik M, Dinevski D, et al. Risk factors for systemic reactions in typical cold urticaria: Results from the COLD-CE study. *Allergy.* 2022;77(7):2185–2199. doi: 10.1111/all.15194
40. Kolkhir PV, Olisova OY, Kochergin NG, Ignatyev DV. Chronic urticaria as an autoimmune disease. *Russ J Skin Veneral Diseases.* 2013;(5):10–16. (In Russ).

ОБ АВТОРАХ

* Мальцева Наталья Петровна;

адрес: Россия, 123182, Москва, ул. Пехотная, д. 3;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4022-3570>;
eLibrary SPIN: 2588-5718; e-mail: filippova-nataly@mail.ru

Фомина Дарья Сергеевна, к.м.н., доцент;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5083-6637>;
eLibrary SPIN: 3023-4538; e-mail: daria_fomina@mail.ru

Сердотецкова Софья Александровна;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8472-1152>;
eLibrary SPIN: 6644-6715; e-mail: darklynx813@gmail.com

Ковалькова Елена Вячеславовна;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1212-3767>;
eLibrary SPIN: 3078-0976; e-mail: ev-kovalkova@ya.ru

Лебедкина Марина Сергеевна;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9545-4720>;
eLibrary SPIN: 1857-8154; e-mail: marina.ivanova0808@yandex.ru

Скворцова Анастасия Юрьевна;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3970-8367>;
e-mail: loireslow@gmail.com

Чернов Антон Александрович;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6209-387X>;
eLibrary SPIN: 5893-5394; e-mail: sbornay1med@yandex.ru

Караулов Александр Владимирович, д.м.н., профессор;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1930-5424>;
eLibrary SPIN: 4122-5565; e-mail: drkaraulov@mail.ru

Лысенко Марьяна Анатольевна, д.м.н., профессор;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6010-7975>;
eLibrary SPIN: 3887-6250; e-mail: gkb52@zdrav.mos.ru

AUTHORS' INFO

* Natalia P. Maltseva, MD;

address: 3 Pehotnaya street, 123182 Moscow, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4022-3570>;
eLibrary SPIN: 2588-5718; e-mail: filippova-nataly@mail.ru

Daria S. Fomina, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5083-6637>;
eLibrary SPIN: 3023-4538; e-mail: daria_fomina@mail.ru

Sofia A. Serdotetskova, MD;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8472-1152>;
eLibrary SPIN: 6644-6715; e-mail: darklynx813@gmail.com

Elena V. Kovalkova, MD;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1212-3767>;
eLibrary SPIN: 3078-0976; e-mail: ev-kovalkova@ya.ru

Marina S. Lebedkina, MD;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9545-4720>;
eLibrary SPIN: 1857-8154; e-mail: marina.ivanova0808@yandex.ru

Anastasia Yu. Skvortsova, MD;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3970-8367>;
e-mail: loireslow@gmail.com

Anton A. Chernov, MD;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6209-387X>;
eLibrary SPIN: 5893-5394; e-mail: sbornay1med@yandex.ru

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1930-5424>;
eLibrary SPIN: 4122-5565; e-mail: drkaraulov@mail.ru

Mariana A. Lysenko, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6010-7975>;
eLibrary SPIN: 3887-6250; e-mail: gkb52@zdrav.mos.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1589>

Результаты оценки международного тестирования «Острые реакции у детей» среди врачей различных специальностей

А.Н. Пампура¹, Н.В. Есакова¹, Д.Д. Долотова², И.Н. Захарова³, Н.Ф. Плавунцов^{4, 5},
А.У. Лекманов², В.А. Кадышев^{4, 5}

¹ Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева, Москва, Российская Федерация

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

³ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Российская Федерация

⁴ Станция скорой и неотложной медицинской помощи имени А.С. Пучкова, Москва, Российская Федерация

⁵ Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Анафилаксия является ситуацией риска летального исхода, поэтому врач любого профиля должен быть готов быстро сориентироваться в её симптомах и оказать экстренную помощь.

Цель — сравнительный анализ уровня знаний по диагностике и лечению анафилаксии у детей среди врачей различных специальностей.

Материалы и методы. Исследование проводилось анонимно с помощью онлайн-опросника (платформа Google) среди 5 групп врачей: аллергологов-иммунологов, реаниматологов-анестезиологов, врачей скорой медицинской помощи, педиатров и обучающихся аккредитованных выпускников вузов. Опросник включал 6 задач («анафилаксия»), описывающих клинический сценарий анафилаксии у детей, и 4 задачи («не анафилаксия»), соответствующие клиническим сценариям других заболеваний, схожих с анафилаксией. В каждой задаче было по 2 вопроса (диагноз и лечение) с тремя вариантами ответов, один из которых был правильным, за него начислялся 1 балл.

Результаты. Анализу подвергнуты анкеты респондентов из 9 стран ($n=1871$). Средний балл ответов аллергологов по задачам «анафилаксии» (диагностика и лечение) был самым высоким (9 баллов из 12 возможных) в сравнении с другими группами врачей ($p < 0,001$). Средний балл по задачам «не анафилаксии» был высоким во всех группах респондентов (7 баллов из 8 возможных) ($p > 0,05$). Уровень знаний респондентов по анафилаксии не коррелировал с их возрастом и стажем работы. В задачах «анафилаксии» аллергологи выставляли соответствующий диагноз в 83,7% случаев, реаниматологи, педиатры и обучающиеся — в 2/3 случаев, врачи скорой медицинской помощи — в 50%. При купировании анафилаксии аллергологи назначали эпинефрин в 66,7% случаев, врачи других групп — в 50% и менее. Доля правильных ответов в задачах по диагностике пищевой анафилаксии была самой высокой среди аллергологов (80–96%) в сравнении с респондентами других групп (36–82%) ($p < 0,001$). Эпинефрин при лечении пищевой анафилаксии аллергологи назначали чаще (до 85%), чем в других группах респондентов (до 77%). Доля правильных ответов по лечению и диагностике лекарственной анафилаксии среди всех групп была высокой, но лучше отвечали реаниматологи (диагностика — 94%, лечение — 64%). Уровень знаний по идиопатической анафилаксии был самым низким во всех группах.

Заключение. Гиподиагностика анафилаксии у детей может достигать 50%, но даже при правильной постановке диагноза в половине случаев эпинефрин не назначается, что определяет необходимость повышения и поддержания уровня знаний по различным аспектам анафилаксии, независимо от стажа, как среди узких специалистов, так и врачей первичного звена.

Ключевые слова: анафилаксия; дети; аллергия; опрос; эпинефрин.

Как цитировать

Пампура А.Н., Есакова Н.В., Долотова Д.Д., Захарова И.Н., Плавунцов Н.Ф., Лекманов А.У., Кадышев В.А. Результаты оценки международного тестирования «Острые реакции у детей» среди врачей различных специальностей // *Российский аллергологический журнал*. 2023. Т. 20, № 1. С. 29–40. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1589>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1589>

The results of the evaluation of the international testing “Acute reactions in children” among doctors of various specialties

Alexander N. Pampura¹, Natalia V. Esakova¹, Daria D. Dolotova², Irina N. Zakharova³, Nikolay F. Plavunov^{4, 5}, Andrei U. Lekmanov², Valeriy A. Kadyshchev^{4, 5}

¹ Veltitshev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery, Moscow, Russian Federation

² The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation

³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

⁴ Station of ambulance and emergency care name A.C. Puchkova, Moscow, Russian Federation

⁵ Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: Anaphylaxis is a situation at risk of death; thus, doctors should identify its symptoms and provide emergency assistance.

AIMS: This study aimed to conduct a comparative analysis of the level of knowledge on anaphylaxis in children among doctors of various specialties.

MATERIALS AND METHODS: The study was conducted anonymously using an online questionnaire (Google Forms) among five groups of doctors: allergologists-immunologists, resuscitators-anesthesiologists, emergency physicians, pediatricians, and students of accredited university graduates. The questionnaire included six tasks on anaphylaxis in children and four tasks on other diseases similar to anaphylaxis, and each had two questions (diagnosis and treatment) with three answer options; if one was correct, 1 point was given.

RESULTS: A total of 1871 respondents from nine countries filled out the questionnaire correctly. The average score of the allergists on anaphylaxis tasks was the highest (9 of 12 points) in comparison with other groups ($p < 0.001$). The average score on non-anaphylaxis tasks was high in all groups (7 of 8 points). The level of knowledge of respondents did not correlate with age and work experience. In anaphylaxis tasks, allergists made the appropriate diagnosis in 83.7% of cases; resuscitators, pediatricians, and students in 2/3; and emergency physicians in 50%. For the treatment of anaphylaxis, allergists prescribed epinephrine in 66.7% of cases, and other groups in $\leq 50\%$. The percentage of correct answers in the tasks of food anaphylaxis (diagnosis) was the highest among allergists (80–96%), compared with other groups (36–82%) ($p < 0.001$). In the treatment of food anaphylaxis, allergists prescribed epinephrine more often (up to 85%) than other groups (up to 77%). The percentage of correct responses of drug anaphylaxis among all groups was high; however, resuscitators responded better (diagnosis, 94%; treatment, 64%). All groups had the lowest level of knowledge on idiopathic anaphylaxis.

CONCLUSIONS: Anaphylaxis can be underdiagnosed in 50% of pediatric cases; however, even with correct diagnosis, epinephrine is not prescribed in half of the cases. Thus, increasing and maintaining the level of knowledge on anaphylaxis among doctors of various specialties, regardless of their length of service, are necessary.

Keywords: anaphylaxis; children; allergy; survey; epinephrine.

To cite this article

Pampura AN, Esakova NV, Dolotova DD, Zakharova IN, Plavunov NF, Lekmanov AU, Kadyshchev VA. The results of the evaluation of the international testing “Acute reactions in children” among doctors of various specialties. *Russian Journal of Allergy*. 2023;20(1):29–40. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1589>

ОБОСНОВАНИЕ

Анафилаксия (АФ) является крайне опасной системной реакцией гиперчувствительности, которая, как правило, развивается быстро и может оказаться фатальной. Детский возраст характеризуется наиболее высокой распространённостью данного заболевания, что делает его исключительно актуальным в педиатрической практике [1, 2]. Кроме того, именно у этой группы пациентов, особенно у детей первых лет жизни, значительно затруднены идентификация триггера и оценка симптомов, которая в контексте существующих клинических критериев АФ зачастую является достаточно сложной задачей, требующей как высокого уровня знаний представленной нозологии, так и определённого клинического опыта. Скорость развития клинических манифестаций анафилактических реакций может быть молниеносной, поэтому рациональные действия медицинского персонала в этой ситуации являются решающим и неотъемлемым условием благоприятного исхода. В этой связи каждый специалист любого профиля должен быть всесторонне образован в вопросах АФ и готов при необходимости оказать экстренную помощь согласно международным рекомендациям и национальным протоколам [3–5]. Вместе с тем, по данным большинства исследований, продолжают существовать определённые вопросы, нередко растерянность, касающиеся данного диагноза, как у узких специалистов, так и у врачей первичного звена, что приводит к отсутствию единого подхода в ведении пациентов с АФ, гиподиагностике анафилактических реакций и назначению неправильного лечения. По данным проведённого в 2016 году опроса российских врачей по диагностике и лечению пищевой АФ у детей, лишь 33% респондентов правильно выставляли диагноз АФ и только 10% назначали эпинефрин [6]. По результатам другого международного опроса медицинских работников в отношении лечения АФ, частота достижения проходного балла среди врачей аллергологов и иммунологов была максимальной и составляла 62,9%, в свою очередь врачи общей практики лишь в 25% случаев набирали необходимое количество баллов [7]. Подобная вариабельность уровня знаний специалистов здравоохранения в отношении различных аспектов АФ прослеживается в большинстве исследовательских работ разных стран [8–12].

Цель исследования. Настоящее исследование посвящено прицельному сравнительному анализу уровня знаний по диагностике и лечению АФ у детей раннего возраста среди различных групп врачей (аллергологов, реаниматологов, врачей скорой медицинской помощи, педиатров), которые имеют наибольшую вероятность столкнуться в своей практике с такой клинической ситуацией. Кроме того, в рамках анализа с целью определения уровня и практического понимания базовых знаний в отношении диагноза АФ, полученных при обучении в медицинском институте, дополнительно включена группа обучающихся аккредитованных выпускников вузов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

В период с января по март 2021 года проведено анкетирование по оценке уровня знаний по диагностике и лечению АФ у детей раннего возраста среди пяти различных групп медицинских работников с высшим медицинским образованием: аллергологов-иммунологов, реаниматологов-анестезиологов, врачей скорой медицинской помощи, педиатров и обучающихся аккредитованных выпускников вузов.

Условия проведения

Исследование проводилось с помощью онлайн-опросника, размещённого на платформе Google в свободном доступе. Информация об опросе распространялась среди групп врачей обозначенных специальностей. Кроме того, опросник проходили специалисты, которые обучались в Online Campus «Анафилаксия» Международной сети медицинских университетов и факультетов последипломного медицинского образования по молекулярной аллергологии и иммунологии (INUNIMAL). Опрос проходил анонимно; при анализе была исключена возможность неоднократного участия в опросе одного субъекта, участия лиц без высшего медицинского образования; данные с заведомо недостоверной информацией устранялись.

Опросник был разработан командой экспертов-аллергологов научного отдела аллергологии и клинической иммунологии ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России и включал анкету респондента (страна проживания, год рождения, год окончания медицинского вуза, специальность и врачебный стаж) и 10 клинических задач. Шесть задач (Q1,2,4,5,6,10) описывали клинический сценарий анафилаксии («анафилаксия») у детей первых 3 лет жизни [четыре случая пищевой АФ (Q1,2,4,10), один случай лекарственной АФ (Q6) и один случай идиопатической АФ (Q5)], симптомы которой соответствовали клиническим критериям АФ [3–5]. Четыре задачи (Q3,7,8,9) описывали клинический сценарий других заболеваний, схожих по симптомам с АФ, но не соответствующих её критериям («не анафилаксия», не АФ). В каждой задаче было по два вопроса: (1) предположительный диагноз и (2) назначаемое лечение. Каждый вопрос имел по три варианта ответов, один из которых был правильным (за него респондент получал 1 балл; максимально возможное количество баллов по итогу всех ответов — 20). Задачи и варианты ответов к вопросам в ходе прохождения анкеты предлагались в случайном порядке.

Этическая экспертиза

От всех участников опроса до их регистрации и прохождения опроса было получено цифровое информированное

согласие. Исследование одобрено локальным комитетом по этике при ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (протокол № 6/21).

Статистический анализ

Выбор методов статистической обработки определялся характером задач и типом анализируемых признаков (количественные/качественные). Так как распределение количественных признаков в изучаемых группах было отлочно от нормального (критерий Колмогорова–Смирнова), для их описания использовали значения медианы, первого и третьего квартилей (Me [Q1; Q3]) [13]. Сравнение групп по данным признакам было реализовано с помощью критерия Краскела–Уоллиса с последующим попарным сравнением групп (критерий Манна–Уитни). При этом для решения проблемы множественных сравнений оценку уровня значимости выполняли с учётом поправки Бонферрони [14], согласно которой пороговый уровень значимости принимался равным 0,005. Полученные *p*-значения были визуально представлены в виде матриц попарных сравнений, на которых *p*-значения ниже порога 0,05 были выделены жирным шрифтом, а *p*-значения ниже 0,005 — дополнительно выделены цветом. Для анализа корреляционной связи балльной оценки респондентов с их возрастом и стажем использовали критерий Спирмена. Распределение качественных признаков описывалось с помощью абсолютных и относительных частот. Их различия между группами оценивали с помощью критерия хи-квадрат [13].

Статистическую обработку проводили в среде RStudio, графическая визуализация результатов выполнена с помощью табличного процессора MS Office Excel 2013.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В опросе приняли участие 2474 респондента (аллергологи, реаниматологи, врачи скорой медицинской помощи, педиатры и обучающиеся аккредитованные выпускники вузов), из них дальнейшему анализу были подвергнуты корректно заполненные анкеты 1871 (75,6%) респондента из 9 стран [Россия (*n*=1313), Армения (*n*=16), Белоруссия (*n*=188), Казахстан (*n*=60), Киргизия (*n*=13), Молдавия (*n*=10), Узбекистан (*n*=6), Таджикистан (*n*=3), Украина (*n*=262)], в которых на все вопросы задач были даны ответы.

Доля аллергологов в общей группе респондентов составила 24,3% (*n*=454), реаниматологов — 2,7% (*n*=50), врачей скорой медицинской помощи — 25,7% (*n*=481), группа педиатров была самой многочисленной — 44,4% (*n*=831), обучающихся — 2,9% (*n*=55). Медиана возраста респондентов в группах аллергологов, реаниматологов, педиатров и врачей скорой медицинской помощи варьировала в небольших пределах и составляла от 44 до 47 лет, в группе обучающихся аккредитованных выпускников вузов медиана возраста была самой низкой и составила 27 лет. Медиана стажа работы по специальности была максимальной в группе педиатров — 15 лет, в группах аллергологов и врачей скорой медицинской помощи — 11 лет, в группе реаниматологов — 5 лет, обучающиеся имели нулевой стаж (табл. 1).

Таблица 1. Характеристика рассматриваемых групп респондентов

Table 1. Characteristics of respondent groups

Показатель	Общее количество респондентов <i>n</i> =1871				
	Аллергологи <i>n</i> =454 (24,3%)	Реаниматологи <i>n</i> =50 (2,7%)	Скорая медицинская помощь <i>n</i> =481 (25,7%)	Педиатры <i>n</i> =831 (44,4%)	Обучающиеся <i>n</i> =55 (2,9%)
Возраст, лет	47 [39; 55]	44 [37; 50]	45 [36; 56]	46 [34; 57]	27 [25; 36]
Стаж по специальности, лет	11 [5; 20]	5 [2; 19]	11 [4; 20]	15 [5; 28]	0 [0; 0]
Задачи «анафилаксии» (Q1,2,4,5,6,10)					
Общее число баллов по всем вопросам в задачах «анафилаксии»	9 [7; 11]	7 [5; 9]	6 [4; 9]	6 [4; 8]	6 [4; 9]
Общее число баллов по вопросам диагностики анафилаксии	5 [4; 6]	4 [3; 5]	3 [2; 5]	4 [3; 5]	4 [3; 5]
Общее число баллов по вопросам лечения анафилаксии	4 [2; 5]	3 [2; 5]	3 [1; 5]	2 [1; 4]	3 [1; 4]
Задачи «не анафилаксии» (Q3,7,8,9)					
Общее число баллов по всем вопросам в задачах «не анафилаксии»	7 [6; 8]	7 [6; 7]	7 [6; 8]	7 [6; 7]	7 [6; 8]

Основные результаты исследования

Средний общий балл по всем вопросам к задачам АФ (Q1,2,4,5,6,10) был достоверно самым высоким среди аллергологов и составил 9 баллов из 12 возможных, различия с другими группами статистически значимы ($p < 0,001$, рис. 1, см. табл. 1). Средний балл ответов среди реаниматологов был несколько ниже — 7 баллов; врачи скорой медицинской помощи, педиатры и обучающиеся в среднем правильно ответили лишь на половину вопросов и набрали по 6 баллов.

Средний общий балл по вопросам диагностики АФ (Q1,2,4,5,6,10) в группе аллергологов был достоверно выше относительно других групп и составил 5 баллов из 6 возможных ($p < 0,001$, см. табл. 1, рис. 1). Реаниматологи, педиатры и обучающиеся отвечали на 4 балла, средний балл ответов врачей скорой медицинской помощи был самым низким и составил лишь 3 балла.

Средний балл по лечению АФ (Q1,2,4,5,6,10) в группе аллергологов был выше относительно других групп и составил 4 балла из 6 возможных; статистически значимые различия получены для всех групп ($p < 0,001$), кроме реаниматологов (см. табл. 1, рис. 1). В группе реаниматологов, врачей скорой медицинской помощи и обучающихся аккредитованных выпускников вузов средний показатель составил 3 балла, в группе педиатров он был минимальным — 2 балла. Выявлены статистически значимые различия между группой врачей скорой медицинской помощи и педиатрами ($p < 0,001$).

Средние балльные оценки по задачам не АФ (Q3,7,8,9) были высокими во всех группах респондентов — 7 из 8 возможных. Статистически значимой линейной корреляции между итоговой балльной оценкой (как общей, так и характеризующей отдельные знания по диагностике и лечению АФ и не АФ), стажем работы и возрастом не обнаружено ($p > 0,05$).

В целом, исходя из процента набранных баллов от максимально возможных по вопросам диагностики и лечения АФ (Q1,2,4,5,6,10), во всех группах респондентов прослеживалась более высокая частота постановки диагноза АФ в сравнении с более низкой частотой внутримышечного назначения эпинефрина (рис. 2). Наиболее убедительные межпрофессиональные отличия продемонстрировали педиатры, которые выставляли диагноз АФ в 66,7% случаев, при этом эпинефрин назначали только в половине из них. Доля неправильных ответов в виде гиподиагностики АФ среди аллергологов была самой низкой — 16,7%, а среди врачей скорой медицинской помощи — максимальной и достигала 50%. Процент неправильных ответов в виде отсутствия внутримышечного введения эпинефрина среди аллергологов был минимальным и составлял 33,3%, среди реаниматологов, врачей скорой медицинской помощи и обучающихся — 50%, среди педиатров — 66,7%.

Максимальная частота ошибочной постановки диагноза АФ (гипердиагностики АФ) в задачах не АФ (Q3,7,8,9) прослеживалась в группе аллергологов и составляла

ГРУППЫ РЕСПОНДЕНТОВ: 1 - АЛЛЕРГОЛОГИ; 2 - РЕАНИМАТОЛОГИ; 3 - СМП; 4 - ПЕДИАТРЫ; 5 - ОБУЧАЮЩИЕСЯ												
	ЗАДАЧИ АФ (Q1,2,4,5,6,10)				ЗАДАЧИ не АФ (Q3,7,8,9)							
Общее число баллов по всем вопросам	1					1						
	2	<<0,001	2			2	0,0909	2				
	3	<<0,001	0,1336	3			3	0,0148	0,6063	3		
	4	<<0,001	0,0258	0,1050	4			4	0,0005	0,7926	0,5146	4
	5	<<0,001	0,2116	0,8404	0,6436			5	0,0276	0,5148	0,1951	0,2610
Общее число баллов по вопросам диагностики	1											
	2	<<0,001	2									
	3	<<0,001	0,1112	3								
	4	<<0,001	0,5638	0,0360	4							
	5	<<0,001	0,6058	0,4700	0,9149							
Общее число баллов по вопросам лечения	1											
	2	0,1211	2									
	3	<<0,001	0,2961	3								
	4	<<0,001	0,0053	<<0,001	4							
	5	0,0013	0,1681	0,3762	0,4023							

Рис. 1. Статистическая значимость различий между группами по балльной оценке. Жирный шрифт — $p < 0,05$; жирный шрифт с выделением серым цветом — $p < 0,005$ (пороговый уровень значимости с учётом поправки Бонферрони).

Примечание. СМП — врачи скорой медицинской помощи; АФ/не АФ — анафилаксия/не анафилаксия.

Fig. 1. Statistical significance of differences between groups, according to the score. Bold — $p < 0.05$; bold font with color highlighting — $p < 0.005$ (significance with the Bonferroni amendment).

Note: СМП — emergency medical doctors; АФ/не АФ — anaphylaxis/not anaphylaxis.



Рис. 2. Процент набранных баллов от максимально возможных по вопросам диагностики и лечения анафилаксии (Q1,2,4,5,6,10).

Примечание. АФ/не АФ — анафилаксия/не анафилаксия; СМП — врачи скорой медицинской помощи; ДЗ — диагноз; в/м — внутримышечное введение препарата.

Fig. 2. Percentage of points scored from the maximum possible for the diagnosis and treatment of anaphylaxis (Q1,2,4,5,6,10).

Note: АФ/не АФ — anaphylaxis/not anaphylaxis; СМП — emergency medical doctors; ДЗ — diagnosis; в/м — intramuscular administration of the drug.

Таблица 2. Частота ошибочной диагностики анафилаксии (гипердиагностики), ошибочного назначения эпинефрина в задачах «не анафилаксии» (Q3,7,8,9)

Table 2. Frequency of erroneous diagnosis of anaphylaxis (overdiagnosis), erroneous administration of epinephrine in non-anaphylaxis tasks (Q3,7,8,9)

Задача	Диагноз	Группы				
		Аллергологи n=454 (%)	Реаниматологи n=50 (%)	Врачи СМП n=481 (%)	Педиатры n=831 (%)	Обучающиеся n=55 (%)
Q3	АФ	22 (4,8)	1 (2)	19 (4)	42 (5,1)	2 (3,6)
	Эпинефрин	18 (4)	2 (4)	43 (8,9)	41 (4,9)	0 (0)
Q7	АФ	34 (7,5)	2 (4)	11 (2,3)	16 (1,9)	2 (3,6)
	Эпинефрин	30 (6,6)	2 (4)	8 (1,7)	14 (1,7)	1 (1,8)
Q8	АФ	8 (1,8)	0 (0)	5 (1)	6 (0,7)	2 (3,6)
	Эпинефрин	8 (1,8)	0 (0)	6 (1,2)	3 (0,4)	1 (1,8)
Q9	АФ	15 (3,3)	0 (0)	20 (4,2)	27 (3,2)	3 (5,5)
	Эпинефрин	12 (2,6)	1 (2)	20 (4,2)	21 (2,5)	1 (1,8)

до 7,5%, а максимальная частота ошибочного назначения эпинефрина отмечена среди врачей скорой медицинской помощи — до 8,9% (табл. 2).

Частота правильных ответов и статистическая значимость различий между группами отдельно для каждой задачи по диагностике и лечению АФ (Q1,2,4,5,6,10) представлены на рис. 3.

Доля правильных ответов в четырёх задачах по диагностике пищевой АФ (Q1,2,4,10) была достоверно самой высокой среди аллергологов и составляла 80–96%, различия с другими группами статистически значимы ($p < 0,001$, см. рис. 3). В группе реаниматологов доля правильных

ответов варьировала от 38 до 82%, среди врачей скорой медицинской помощи — от 36 до 85%, среди педиатров процент правильных ответов составлял 43–82%, в группе обучающихся аккредитованных выпускников вузов — 40–78%. В большей части задач по диагностике пищевой АФ частота правильных ответов для этих групп достоверно не отличалась ($p > 0,005$, см. рис. 3).

Частота правильных ответов на вопросы по лечению пищевой АФ (Q1,2,4,10) значительно варьировала. Аллергологи назначали внутримышечное введение эпинефрина в 39–85% случаев, реаниматологи — в 52–66%, врачи скорой медицинской помощи — в 41–77%,

ГРУППЫ РЕСПОНДЕНТОВ: ■ 1 - АЛЛЕРГОЛОГИ; ■ 2 - РЕАНИМАТОЛОГИ; ■ 3 – СМП; ■ 4-ПЕДИАТРЫ; ■ 5 - ОБУЧАЮЩИЕСЯ

		ЗАДАЧИ АФ (Q1,2,4,5,6,10)					ЛЕЧЕНИЕ						
		ДИАГНОЗ					ЛЕЧЕНИЕ						
	% правильных ответов	P-value						% правильных ответов	P-value				
Q1 ПАФ	80%	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5		
	38% 36% 43% 44%	<<0,001	0,7758	0,0090	0,2637	0,9636	<<0,001	0,4992	0,0053	0,1620	0,3150	0,4667	0,6904
Q2 ПАФ	85%	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5		
	64% 37% 52% 40%	<<0,001	0,0002	<<0,001	0,6860	0,0789	0,3557	0,0462	0,0696	0,0024	0,0783	0,2631	0,6477
Q4 ПАФ	85%	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5		
	62% 63% 63% 67%	<<0,001	0,9129	0,9913	0,5132	0,5071	0,7013	0,1478	0,3205	0,8375	0,2425	0,8447	0,9076
Q5 ИА	61%	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5		
	46% 48% 52%	0,0433	0,7636	0,2364	0,0982	0,2285	0,0768	0,6444	0,0018	0,5739	0,0503	0,5769	0,1551
Q6 ЛАФ	89%	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5		
	94% 83% 77% 76%	0,2404	0,0398	0,0028	0,2424	0,9606	0,4083	0,0505	0,0935	0,0054	0,0002	0,2403	0,2403
Q10 ПАФ	96%	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5		
	82% 85% 82% 78%	<<0,001	0,5423	0,7738	0,1705	0,5142	0,0010	0,0791	0,0039	0,0324	<<0,001	0,5218	0,0550

ПАФ – пищевая анафилаксия ИАФ – идиопатическая анафилаксия ЛАФ – лекарственная анафилаксия

Рис. 3. Частота правильных ответов и статистическая значимость различий между группами отдельно для каждой задачи по диагностике и лечению анафилаксии (Q1,2,4,5,6,10). Жирный шрифт — $p < 0,05$; жирный шрифт с выделением серым цветом — $p < 0,005$ (пороговый уровень значимости с учётом поправки Бонферрони). Примечание. СМП — врачи скорой медицинской помощи; АФ/не АФ — анафилаксия/не анафилаксия.

Fig. 3. The frequency of correct responses and the statistical significance of differences between groups separately for each task for the diagnosis and treatment of anaphylaxis (Q1,2,4,5,6,10) (bold — $p < 0,05$; bold font with color highlighting — $p < 0,005$ (significance with the Bonferroni amendment)). Note: СМП — emergency medical doctors; АФ/не АФ — anaphylaxis/not anaphylaxis.

педиатры — в 39–57%, обучающиеся — в 36–66%. Более чем в половине задач по лечению пищевой АФ аллергологи достоверно чаще давали правильные ответы в сравнении с врачами других групп (см. рис. 3).

Диагноз идиопатической АФ (Q5) аллергологи выставляли несколько чаще относительно других групп (61%), минимальная частота отмечалась среди реаниматологов (46%). Достоверные различия были получены при сравнении ответов аллергологов с врачами скорой медицинской помощи и педиатрами (61 против 48%, $p=0,0001$, и 61 против 52%, $p < 0,0025$, соответственно; см. рис. 3). Частота внутримышечного назначения эпинефрина при лечении идиопатической АФ (Q5) среди аллергологов составила 39%, у обучающихся аккредитованных выпускников вузов — 33%, у врачей скорой помощи — 29%, у реаниматологов — 26%, у педиатров — 24%. Статистически значимые различия были получены при сравнении ответов аллергологов с ответами врачей скорой медицинской помощи и педиатров ($p=0,0018$ и $p < 0,001$ соответственно; см. рис. 3). В целом доля правильных ответов по лечению идиопатической АФ (Q5) была самой низкой во всех группах в сравнении с процентом правильных ответов по лечению других видов АФ.

Частота правильных ответов по диагностике лекарственной АФ (Q9) была самой высокой среди реаниматологов (94%), на втором месте расположились аллергологи (89%), статистически значимые различия этих групп были выявлены в сравнении с педиатрами (77%): $p=0,0028$ и $p < 0,001$ соответственно (см. рис. 3). Врачи скорой медицинской помощи и обучающиеся правильно выставляли диагноз в 83 и 76% случаев соответственно. Частота внутримышечного назначения эпинефрина при лечении лекарственной АФ (Q9) среди реаниматологов была самой высокой и составила 64%, среди аллергологов — 58%, среди врачей скорой помощи — 52%, среди педиатров и обучающихся — 41 и 49% соответственно. Статистически значимые различия были получены при сравнении ответов аллергологов и врачей скорой медицинской помощи с ответами педиатров ($p < 0,001$ и $p=0,0002$ соответственно; см. рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Анафилаксия всегда является ситуацией риска летального исхода, поэтому врач любого профиля должен быть готов при необходимости быстро сориентироваться в её симптомах и оказать экстренную помощь, однако имплементация в практику существующих на сегодня клинических рекомендаций по ведению пациентов с АФ, особенно детей раннего возраста, связана с рядом сложностей. Безусловно, одной из них является недостаточно чёткое знание в медицинском сообществе критериев диагностики АФ и алгоритма ведения этой группы пациентов,

наряду с этим существуют и отличия в понимании важных аспектов АФ (триггеров, клинической картины, терапии и т.д.) между врачами различных специальностей.

Обсуждение основного результата исследования

Согласно результатам ранее проведённых опросов среди врачей педиатрического профиля, частота постановки диагноза АФ и назначения внутримышечного эпинефрина как препарата первой линии значительно варьирует. Так, при оценке уровня знаний врачей семи педиатрических центров Испании доля постановки диагноза АФ достигала 90%, а назначения эпинефрина — 100% [15]; опросы среди педиатров США [10, 16] демонстрируют разбросы аналогичных показателей от 53 до 70% и от 51 до 72% соответственно; среди респондентов из Аргентины данные показатели составили 99 и 35% соответственно [9]. В Бразилии, по данным J. Colleti и соавт. [12], частота назначения эпинефрина среди врачей пяти педиатрических центров интенсивной терапии составила 83,8%. По результатам нашего опроса, общий средний балл ответов аллергологов по вопросам диагностики и лечения АФ у детей был достоверно самым высоким, при этом средний балл ответов как узких специалистов (реаниматологов, врачей скорой медицинской помощи), имеющих непосредственное отношение к ургентной медицине, так и врачей первичного звена (педиатров) и обучающихся аккредитованных выпускников вузов был значимо ниже. Аллергологи правильно интерпретировали симптомы АФ и выставляли соответствующий диагноз в 83,7% случаев, реаниматологи, педиатры и обучающиеся — в 2/3 случаев, врачи скорой медицинской помощи — лишь в половине задач, что определяло максимальную частоту (50%) гиподиагностики АФ в этой группе специалистов. При купировании АФ аллергологи назначали внутримышечно эпинефрин в 66,7% случаев, а реаниматологи, врачи скорой медицинской помощи, педиатры и обучающиеся — лишь в 50% случаев и менее.

По данным нашей работы, во всех группах респондентов наряду с более высокой частотой постановки диагноза АФ прослеживалась сравнительно более низкая частота внутримышечного назначения эпинефрина. Наиболее убедительные доказательства диссонанса между постановкой диагноза АФ и назначением эпинефрина получены для группы педиатров, которые при выставлении пациентам диагноза АФ лишь в половине случаев назначали внутримышечно эпинефрин. Схожие данные озвучены S. Krugman и соавт. [16]: лишь 56% педиатров выставляют диагноз АФ с последующим назначением эпинефрина; по данным J. Lieberman и соавт. [17], при опросе 1001 педиатра в клиниках США 5% врачей, классифицируя клинический случай как АФ, указывали, что не будут вводить эпинефрин; аналогичные результаты отмечены при оказании медицинской помощи детям с АФ в реальной клинической практике отделений неотложной помощи

[18, 19]. Подобные наблюдения демонстрируют существующие в практике разногласия среди специалистов относительно выбора и использования внутримышечного эпинефрина в качестве препарата первой линии для лечения АФ. Данный факт может быть связан не только с недостаточным уровнем знаний специалистов первичного звена, но и высоковероятно с существующей среди педиатров боязнью развития побочных эффектов эпинефрина, сложностями его дозирования и введения у детей, особенно первых лет жизни.

Важной особенностью нашего опросника было включение четырёх задач не АФ, описывающих клинический сценарий других заболеваний, схожих с её симптомами. Такие задачи редко анализируются. По данным одной из таких работ [11], ошибочная постановка диагноза АФ среди врачей США не превышала 5%, при этом существенных различий между специальностями не показано. По результатам нашего опроса, к гипердиагностике АФ более склонны аллергологи (до 7,5%), что, вероятно, определяется наиболее высокой настороженностью данной группы специалистов при проведении дифференциального диагноза. В свою очередь, ошибочное назначение эпинефрина пациентам без АФ чаще встречается среди врачей скорой медицинской помощи (до 8,9%), что связано с осуществляемым ими первичным этапом неотложной помощи, который должен быть максимально универсальным и подходить для большей части клинически схожих состояний.

По данным большинства исследований, величина стажа врачей может влиять на частоту правильных ответов в отношении диагностики и лечения АФ, но в ряде работ прослеживаются неоднозначные выводы. Так, группы исследователей под руководством J. Coletti [12] и A. Fustiñana [9] сообщают, что специалисты с меньшим стажем чаще выбирают внутримышечное введение эпинефрина при купировании АФ. S. González-Díaz и соавт. [7] при опросе 1013 респондентов показали, что врачи более чем с 30-летним стажем, а также студенты-медики имеют более высокий процент правильных ответов. Положительное влияние стажа на уровень знаний было показано также Z.A. El-Sayed и соавт. [8]. В свою очередь, по данным M. Erkoçoğlu и соавт. [20], какой-либо связи между стажем и уровнем знаний не установлено. По результатам нашего опроса не обнаружено корреляции уровня знаний респондентов по вопросам диагностики и лечения АФ с их возрастом и стажем работы. Данное наблюдение распространялось в том числе на обучающихся аккредитованных выпускников вузов с нулевым стажем.

Ещё одной важной особенностью нашего опросника было включение задач, описывающих клинические сценарии различных видов АФ: пищевой, лекарственной и ранее не встречавшейся ни в одной из подобных работ — идиопатической. Прицельный анализ уровня знаний по данным видам АФ исключительно актуален с практической точки зрения, так как пищевые продукты и лекарственные

препараты являются самой частой причиной АФ у детей [1, 21, 22], а идиопатическая АФ представляет наиболее непредсказуемую ситуацию риска фатального исхода [23]. С задачами пищевой АФ, как в диагностике, так и в лечении, аллергологи справлялись лучше всех. Доля правильных ответов респондентов других групп по диагностике пищевой АФ варьировала от 36 до 82%, при этом частота назначения эпинефрина была сравнительно ниже. Уровень знаний по лечению и диагностике лекарственной АФ среди респондентов всех групп был высоким, но несколько лучше с задачами справлялись реаниматологи (94 и 64% соответственно). Уровень знаний по лечению и диагностике идиопатической АФ в целом был самым низким во всех группах, включая аллергологов. При лечении идиопатической АФ респонденты реже назначали эпинефрин, чем при лечении пищевой АФ и лекарственной АФ.

Ограничения исследования

Следует отметить, что настоящий опрос имел ряд ограничений, связанных с непродолжительным периодом его проведения, ограничением объёма/специализаций врачей анализируемой выборки, неравнозначностью рассматриваемых групп по численности, включением в опрос клинических сценариев не всех видов АФ. Вместе с тем данные, полученные в ходе настоящего исследования, имеют важное практическое значение, так как демонстрируют в целом уровень знаний, частоту и характер ошибок по лечению и диагностике АФ в педиатрии среди тех специалистов, которые в своей практике имеют наибольшую вероятность столкнуться с такой клинической ситуацией. Кроме того, в ходе сравнительного анализа были выявлены особенности понимания диагноза и лечения АФ у детей среди врачей разного профиля в виде гипер- и гиподиагностики АФ, низкой частоты выписки эпинефрина при различных видах АФ или, напротив, его ошибочного назначения при схожих с АФ клинических ситуациях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Существующие разногласия имплементации в практике клинических рекомендаций по ведению детей первых трёх лет жизни с АФ очевидны, так как гиподиагностика АФ в этой группе пациентов достигает 50%, но даже в случае правильной постановки диагноза половина детей может не получить внутримышечного введения эпинефрина. Кроме того, врачи имеют ещё более значительные сложности в вопросах идиопатической АФ, в отличие от анафилактических реакций, где присутствует очевидный предположительный триггер.

Таким образом, данные, полученные в ходе настоящего опроса, свидетельствуют о необходимости повышения и поддержания уровня знаний по различным аспектам АФ, независимо от стажа, как среди узких специалистов (аллергологов, реаниматологов), так и врачей первичного

звена (педиатров, врачей скорой медицинской помощи) и обучающихся аккредитованных выпускников вузов. Проведение среди медицинских работников специальных обучающих тренингов по АФ поможет минимизировать ошибки и сформировать единый подход к ведению данной группы пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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: Н.В. Есакова, А.Н. Пампура — концепция и оформление статьи, сбор информации и написание текста; Д.Д. Долотова — статистическая обработка и анализ данных; И.Н. Захарова, Н.Ф. Плавун, А.У. Лекманов, В.А. Кадышев — редактирование текста статьи.

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. N.V. Esakova, A.N. Pampura — the concept and design of the article, collecting information and writing the text; D.D. Dolotova — statistical processing and data analysis; I.N. Zakharova, N.F. Plavunov, A.U. Lekmanov, V.A. Kadyshchev — editing the article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wang Y., Allen K.J., Suaini N.H., et al. The global incidence and prevalence of anaphylaxis in children in the general population: A systematic review // *Allergy*. 2019. N 74. P. 1063–1080. doi: 10.1111/all.12702
2. Turner P.J., Campbell D.E., Motosue M.S., Campbell R.L. Global trends in anaphylaxis epidemiology and clinical implications // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020. Vol. 8, N 4. P. 1169–1176. doi: 10.1016/j.jaip.2019.11.027
3. Cardona V., Ansotegui I.J., Ebisawa M., et al. World allergy organization anaphylaxis guidance, 2020 // *World Allergy Organ J*. 2020. Vol. 13, N 10. P. 100472. doi: 10.1016/j.waojou.2020.100472
4. Muraro A., Worm M., Alviani C., et al. EAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update). European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Food Allergy, Anaphylaxis Guidelines Group // *Allergy*. 2022. Vol. 77, N 2. P. 357–377. doi: 10.1111/all.15032
5. Клинические рекомендации. Анафилактический шок. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, Федерация анестезиологов и реаниматологов, 2020. 36 с.
6. Munblit D., Treneva M., Korsunskiy I., et al. A national survey of Russian physicians' knowledge of diagnosis and management of food-induced anaphylaxis // *BMJ Open*. 2017. Vol. 7, N 7. P. e015901.
7. González-Díaz S.N., Villarreal-González R.V., Fuentes-Laraal E.I., et al. Knowledge of healthcare providers in the management of anaphylaxis // *World Allergy Organization Journal*. 2021. N 14. P. 100599. doi: 10.1016/j.waojou.2021.100599
8. El-Sayed Z.A., El-Owaidy R., Hussein S.M., et al. Physicians' knowledge and practice concerning diagnosis and management of anaphylaxis: The situation in Egypt // *Afr J Emerg Med*. 2021. Vol. 11, N 4. P. 464–470. doi: 10.1016/j.afjem
9. Fustiñana A.L., Rino P.B., Kohn-Loncarica G.A. Detection and management of Anaphylaxis in children // *Rev Chil Pediatr*. 2019. Vol. 90, N 1. P. 44–51 doi: 10.32641/rchped.v90i1.839
10. Grossman S.L., Baumann B.M., Peña B.M., et al. Anaphylaxis knowledge and practice preferences of pediatric emergency medicine physicians: a national survey // *J Pediatr*. 2013. Vol. 163, N 3. P. 841–846. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.02.050
11. Wang J., Young M.C., Nowak-Węgrzyn A. International survey of knowledge of food-induced anaphylaxis // *Pediatr Allergy Immunol*. 2014. Vol. 25, N 7. P. 644–650. doi: 10.1111/pai.12284
12. Colleti J.J., Werther B.C. Anaphylaxis knowledge among pediatric intensivists in Brazil: A multicenter survey // *J Intensive Care Med*. 2017. Vol. 32, N 10. P. 593–596. doi: 10.1177/0885066616659866
13. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Москва: Практика, 1998. 459 с.
14. Sedgwick P. Multiple hypothesis testing and Bonferroni's correction // *BMJ*. 2014. N 349. P. g6284. doi: 10.1136/bmj.g6284
15. Olabbari M., Gonzalez-Peris S., Vázquez P., et al. Management of anaphylaxis in Spain: Pediatric emergency care providers' knowledge // *Eur J Emerg Med* 2019. Vol. 26, N 3. P. 163–167. doi: 10.1097/MEJ.0000000000000515
16. Krugman S.D., Chiamonte D.R., Matsui E.C. Diagnosis and management of food-induced anaphylaxis: A national survey of pediatricians // *Pediatrics*. 2006. Vol. 118, N 3. P. e554–560. doi: 10.1542/peds.2005-2906
17. Lieberman J.A., Camargo C.A., Pistiner M., Wang J. Pediatrician perspectives on symptom presentation and treatment of acute allergic reactions // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021. Vol. 126, N 3. P. 273–277. doi: 10.1016/j.ana.2020.11.010
18. Wright C.D., Longjohn M., Lieberman P.L., Lieberman J.A. An analysis of anaphylaxis cases at a single pediatric emergency department during a 1-year period // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017. N 118. P. 461–464. doi: 10.1016/j.ana.2017.02.002
19. Huang F., Chawla K., Jarvinen K.M., Nowak-Węgrzyn A. Anaphylaxis in a New York City pediatric emergency department: Triggers, treatments, and outcomes // *J Allergy Clin Immunol*. 2012. N 129. P. 162–168. doi: 10.1016/j.jaci.2011.09.018

20. Erkoçoğlu M., Civelek E., Azkur D., et al. Knowledge and attitudes of primary care physicians regarding food allergy and anaphylaxis in Turkey // *Allergol Immunopathol.* 2013. Vol. 41, N 5. P. 292–297. doi: 10.1016/j.aller.2012.05.004

21. Tanno L.K., Demoly P. Anaphylaxis in children // *Pediatr Allergy Immunol.* 2020. Vol. 31, Suppl 26. P. 8–10. doi: 10.1111/pai.13336

22. Есакова Н.В., Захарова И.Н., Османов И.М., и др. Анафилаксия среди детей, госпитализированных с острыми аллергическими реакциями: пятилетний ретроспективный анализ // *Вопросы детской диетологии.* 2022. Т. 20, № 4. С. 21–30. doi: 10.20953/1727-5784-2022-4-21-30

23. Bilò M.B., Martini M., Tontini C., et al. Idiopathic anaphylaxis // *Clin Exp Allergy.* 2019. Vol. 49, N 7. P. 942–952. doi: 10.1111/cea.13402

REFERENCES

1. Wang Y, Allen KJ, Suaini NH, et al. The global incidence and prevalence of anaphylaxis in children in the general population: a systematic review. *Allergy.* 2019;(74):1063–1080. doi: 10.1111/all.12702

2. Turner PJ, Campbell DE, Motosue MS, Campbell RL. Global trends in anaphylaxis epidemiology and clinical implications. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(4):1169–1176. doi: 10.1016/j.jaip.2019.11.027

3. Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, et al. World allergy organization anaphylaxis guidance, 2020. *World Allergy Organ J.* 2020;13(10):100472. doi: 10.1016/j.waojou.2020.100472

4. Muraro A, Worm M, Alviani C, et al. EAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update). European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Food Allergy, Anaphylaxis Guidelines Group. *Allergy.* 2022;77(2):357–377. doi: 10.1111/all.15032

5. Clinical recommendations. Anaphylactic shock. The Russian Association of Allergologists and Clinical Immunologists, Federation of Anesthesiologists and Resuscitators; 2020. 36 p. (In Russ).

6. Munblit D, Treneva M, Korsunskiy I, et al. A national survey of Russian physicians' knowledge of diagnosis and management of food-induced anaphylaxis. *BMJ Open.* 2017;7(7):e015901.

7. González-Díaz SN, Villarreal-González RV, Fuentes-Laraal EI, et al. Knowledge of healthcare providers in the management of anaphylaxis. *World Allergy Organization J.* 2021;(14):100599. doi: 10.1016/j.waojou.2021.100599

8. El-Sayed ZA, El-Owaidy R, Hussein SM, et al. Physicians' knowledge and practice concerning diagnosis and management of anaphylaxis: The situation in Egypt. *Afr J Emerg Med.* 2021;11(4):464–470. doi: 10.1016/j.afjem

9. Fustiñana AL, Rino PB, Kohn-Loncarica GA. Detection and management of Anaphylaxis in children. *Rev Chil Pediatr.* 2019;90(1):44–51. doi: 10.32641/rchped.v90i1.839

10. Grossman SL, Baumann BM, Peña BM, et al. Anaphylaxis knowledge and practice preferences of pediatric emergency medicine physicians: a national survey. *J Pediatr.* 2013;163(3):841–846. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.02.050

11. Wang J, Young MC, Nowak-Wegrzyn A. International survey of knowledge of food-induced anaphylaxis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014;25(7):644–650. doi: 10.1111/pai.12284

12. Colleti JJ, Werther BC. Anaphylaxis knowledge among pediatric intensivists in Brazil: A multicenter survey. *J Intensive Care Med.* 2017;32(10):593–596. doi: 10.1177/0885066616659866

13. Glants S. Medical and biological statistics. Moscow: Praktika; 1998. 459 p. (In Russ).

14. Sedgwick P. Multiple hypothesis testing and Bonferroni's correction. *BMJ.* 2014;(349):g6284. doi: 10.1136/bmj.g6284

15. Olabbarri M, Gonzalez-Peris S, Vázquez P, et al. Management of anaphylaxis in Spain: Pediatric emergency care providers' knowledge. *Eur J Emerg Med.* 2019;26(3):163–167. doi: 10.1097/MEJ.0000000000000515

16. Krugman SD, Chiamonte DR, Matsui EC. Diagnosis and management of food-induced anaphylaxis: a national survey of pediatricians. *Pediatrics.* 2006;118(3):e554–60. doi: 10.1542/peds.2005-2906

17. Lieberman JA, Camargo CA, Pistiner M, Wang J. Pediatrician perspectives on symptom presentation and treatment of acute allergic reactions. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021;126(3):273–277. doi: 10.1016/j.ana.2020.11.010

18. Wright CD, Longjohn M, Lieberman PL, Lieberman JA. An analysis of anaphylaxis cases at a single pediatric emergency department during a 1-year period. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017;(118):461–464. doi: 10.1016/j.ana.2017.02.002

19. Huang F, Chawla K, Jarvinen KM, Nowak-Wegrzyn A. Anaphylaxis in a New York City pediatric emergency department: Triggers, treatments, and outcomes. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;(129):162–168. doi: 10.1016/j.jaci.2011.09.018

20. Erkoçoğlu M, Civelek E, Azkur D, et al. Knowledge and attitudes of primary care physicians regarding food allergy and anaphylaxis in Turkey. *Allergol Immunopathol.* 2013;41(5):292–297. doi: 10.1016/j.aller.2012.05.004

21. Tanno LK, Demoly P. Anaphylaxis in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020;31(Suppl 26):8–10. doi: 10.1111/pai.13336

22. Isakova NV, Zakharova IN, Osmanov IM, et al. Anaphylaxis among children hospitalized with acute allergic reactions: A five-year retrospective analysis. *Questions Children's Dietetics.* 2022;20(4):21–30. doi: 10.20953/1727-5784-2022-4-21-30

23. Bilò MB, Martini M, Tontini C, et al. Idiopathic anaphylaxis. *Clin Exp Allergy.* 2019;49(7):942–952. doi: 10.1111/cea.13402

ОБ АВТОРАХ

* Есакова Наталья Владиславовна, к.м.н.;
адрес: Россия, 125412, Москва, ул. Талдомская, д. 2;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8792-2670>;
eLibrary SPIN: 6924-9726; e-mail: env007@rambler.ru

AUTHORS' INFO

* Natalia V. Esakova, MD, Cand. Sci. (Med.);
address: 2 Taldomskaya street, 125412 Moscow, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8792-2670>;
eLibrary SPIN: 6924-9726; e-mail: env007@rambler.ru

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

Долотова Дарья Дмитриевна, к.м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5538-1109>;
eLibrary SPIN: 1087-6660; e-mail: dariadolotova@gmail.com

Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>;
eLibrary SPIN: 4357-3897; e-mail: kafedra25@yandex.ru

Плавунув Николай Филиппович, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1296-1760>;
eLibrary SPIN: 8797-7297; e-mail: info@ssnmp.mosgorzdrav.ru

Лекманов Андрей Устинович, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0798-1625>;
eLibrary SPIN: 3630-5061; e-mail: aulek@rambler.ru

Кадышев Валерий Александрович, к.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1414-5337>;
eLibrary SPIN: 7739-3396; e-mail: damask51@rambler.ru

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

Daria D. Dolotova, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5538-1109>;
eLibrary SPIN: 1087-6660; e-mail: dariadolotova@gmail.com

Irina N. Zakharova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>;
eLibrary SPIN: 4357-3897; e-mail: kafedra25@yandex.ru

Nikolay F. Plavunov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1296-1760>;
eLibrary SPIN: 8797-7297; e-mail: info@ssnmp.mosgorzdrav.ru

Andrei U. Lekmanov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0798-1625>;
eLibrary SPIN: 3630-5061; e-mail: aulek@rambler.ru

Valeriy A. Kadyshev, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1414-5337>;
eLibrary SPIN: 7739-3396; e-mail: damask51@rambler.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA4136>

Современные эмоленты в профилактике обострений атопического дерматита в сезон цветения

А.О. Литовкина^{1, 2}, Е.В. Смольников^{1, 2, 3}, О.Г. Елисютина^{1, 2}, Е.С. Феденко¹¹ Государственный научный центр «Институт иммунологии», Москва, Российская Федерация² Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация³ Национальный исследовательский ядерный университет МИФИ, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Повреждение эпидермального барьера при атопическом дерматите способствует чрескожному проникновению аллергенов и может приводить как к первичной сенсibilизации организма, так и к поддержанию воспаления кожи у сенсibilизированных пациентов. Мы предположили, что использование средств, восстанавливающих структуру кожного барьера, у пациентов с атопическим дерматитом и пыльцевой сенсibilизацией в сезон цветения растений может оказать положительный эффект на течение заболевания.

Цель — изучить клиническую эффективность и безопасность косметических средств марки La Roche Posay: Lipikar Syndet (Липикар Синдет) и Lipikar Baume AP+M (Липикар Бальзам AP+M) в профилактике обострений атопического дерматита у детей и взрослых в сезон цветения различных растений.

Материалы и методы. В одноцентровое простое открытое проспективное сравнительное исследование включено 60 пациентов в возрасте от 5 до 60 лет с диагнозом атопического дерматита лёгкой и средней степени тяжести, сенсibilизированных к пыльцевым аллергенам, из которых сформированы две группы. Пациенты основной группы на фоне стандартной терапии атопического дерматита использовали в течение 28 дней ежедневно косметические ухаживающие средства (крем-гель и бальзам) в период цветения причинно-значимых аллергенов. Пациенты контрольной группы получали только стандартную терапию. Исследование включало 3 визита: на каждом визите проводилась оценка тяжести атопического дерматита (индекс SCORAD), качества жизни, интенсивности кожного зуда и корнеометрия. Изменение показателей индекса SCORAD считали первичной конечной точкой исследования.

Результаты. В основной группе показано достоверное снижение индекса SCORAD к 14-му дню исследования ($p < 0,0001$), в контрольной группе достоверного изменения индекса не отмечалось, при этом показатель индекса в основной группе был достоверно ниже, чем в контрольной ($p = 0,005$), к 28-му дню исследования. При оценке вторичных конечных точек исследования показано, что у пациентов основной группы к 28-му дню исследования достоверно улучшалось качество жизни ($p = 0,0005$), к 14-му дню исследования достоверно снижалась интенсивность кожного зуда ($p < 0,0001$) и увеличивалась степень увлажнённости кожи ($p < 0,0001$) по сравнению с группой контроля. В ходе исследования нежелательных явлений не зарегистрировано.

Заключение. Ежедневное использование косметических средств (крем-геля и бальзама) пациентами с атопическим дерматитом в сезон цветения причинно-значимых аллергенов показало достоверную эффективность в виде улучшения увлажнённости кожи, снижения интенсивности кожного зуда и улучшения качества жизни. Применение данных средств в комплексе с медикаментозной терапией атопического дерматита способствовало уменьшению степени тяжести атопического дерматита, связанного с контактным воздействием пыльцевых аллергенов на кожу больных, что свидетельствует о протективном влиянии данных средств на функцию эпидермального барьера.

Ключевые слова: атопический дерматит; эмоленты; эпидермальный барьер; пыльцевая аллергия.

Как цитировать

Литовкина А.О., Смольников Е.В., Елисютина О.Г., Феденко Е.С. Современные эмоленты в профилактике обострений атопического дерматита в сезон цветения // *Российский аллергологический журнал*. 2023. Т. 20, № 1. С. 41–51. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA4136>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA4136>

The role of modern emollients in prophylaxis of atopic dermatitis exacerbation during pollination season

Alla O. Litovkina^{1, 2}, Evgenii V. Smolnikov^{1, 2, 3}, Olga G. Elisyutina^{1, 2}, Elena S. Fedenko¹

¹ National Research Center — Institute of Immunology, Moscow, Russian Federation

² Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

³ National Research Nuclear University MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute), Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: Skin epidermal barrier impairment in patients with atopic dermatitis facilitates percutaneous penetration of allergens and leads to persistent skin inflammation in sensitized patients and even primary sensitization to the allergens. We hypothesized that the use of skincare products that restore the structure of the skin barrier may positively affect the disease course in patients with atopic dermatitis and pollen sensitization during the pollen season.

AIMS: This study aimed to investigate the clinical efficacy and safety of La Roche Posay formulas, i.e., Lipikar Syndet and Lipikar Baume AP+M, in the prevention of atopic dermatitis exacerbations in children and adults sensitized to different pollen allergens during the pollination season.

MATERIALS AND METHODS: Sixty patients aged 5–60 years with a clinical history of mild-to-moderate atopic dermatitis sensitized to different pollen allergens were enrolled in a single-center, simple, open, prospective comparative study, and they were divided into two groups. The main group used Lipikar Syndet and Baume AP+M daily together with standard atopic dermatitis treatment for 28 days during the pollen season of their clinically significant allergens. The control group received only standard therapy without any use of moisturizers. The study required three visits. At each visit, the severity of atopic dermatitis (SCORing atopic dermatitis [SCORAD] index), quality of life (Dermatology Life Quality Index/and Children's Dermatology Life Quality Index), pruritus intensity (numerical rating scale), and corneometry were assessed. SCORAD changes were considered the primary endpoint of the study.

RESULTS: A significant decrease in SCORAD in the main group was registered by day 14 of the study ($p < 0.0001$), whereas no significant changes in the SCORAD index were noted in the control group even by day 28. The SCORAD index in the main group was significantly lower than that in the control group ($p = 0.005$) by day 28. For the secondary endpoints, the quality of life significantly improved by day 28 ($p = 0.0005$), the intensity of pruritus significantly decreased ($p < 0.0001$), and the level of skin hydration increased ($p < 0.0001$) by day 14 in the main group compared with those in the control group. No adverse events were reported during the study.

CONCLUSIONS: Daily use of Lipikar Syndet and Lipikar Baume AP+M by patients with atopic dermatitis and pollen allergy during the pollen season significantly improved the atopic dermatitis course, reducing skin itching and improving skin hydration and patients' quality of life. The use of these skincare products together with atopic dermatitis therapy helped reduce atopic dermatitis severity associated with direct skin contact with pollen allergens. This indicates a protective effect of Lipikar skincare products on the epidermal barrier function.

Keywords: atopic dermatitis; emollients; epidermal barrier; pollen allergy.

To cite this article

Litovkina AO, Smolnikov EV, Elisyutina OG, Fedenko ES. The role of modern emollients in prophylaxis of atopic dermatitis exacerbation during pollination season. *Russian Journal of Allergy*. 2023;20(1):41–51. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA4136>

ОБОСНОВАНИЕ

Атопический дерматит (АтД) — мультифакторное генетически детерминированное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся зудом, хроническим рецидивирующим течением, возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения [1, 2]. Распространённость АтД у взрослых колеблется от 2,1 до 4,9% в разных странах, у детей распространённость выше — от 1,7 до 32,8% [3, 4].

Ведущую роль в патогенезе АтД играют генетически детерминированные нарушения функции кожного барьера (мутация гена филаггрина) [5], активация Т2-иммунного воспаления различными антигенами, формирование IgE-специфической сенсибилизации к аллергенам [6, 7] и воздействие факторов внешней среды [8].

Аэроаллергены, наряду с пищевыми, бактериальными и грибковыми аллергенами, являются важным триггерным фактором в развитии обострений АтД. Попадая в организм, аллергены могут активировать врождённый и адаптивный иммунитет [9], а также участвовать в разрушении эпидермального барьера посредством собственной ферментативной активности аллергена при непосредственном контакте с кожей [10] и напрямую активировать клетки врождённого иммунитета при проникновении через повреждённый кожный барьер [11, 12]. Активация иммунного воспаления аллергенами может привести к выработке множества цитокинов, включая ИЛ-4 и ИЛ-13, а также к локальной продукции стромального тимического лимфопозитина, ИЛ-25, ИЛ-33 и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, которые способствуют воспалению кожи и зуду [13].

Круглогодичные аэроаллергены, такие как эпидермальные аллергены животных и аллергены клещей домашней пыли, доказано ухудшают течение АтД у сенсибилизированных лиц [14–16], однако данные об эффективности элиминационных мероприятий, направленных на снижение концентрации аллергенов в окружающей среде, в качестве профилактики обострений и улучшения течения АтД остаются противоречивыми [17].

Контакт с пыльцевыми аллергенами также может ухудшать течение АтД [18], при этом воспалительное поражение открытых участков кожи, контактирующих с пыльцой, более выражено [19]. Это может быть обусловлено как прямым повреждением кожного барьера протеолитическими ферментами пыльцы [20], так и индукцией иммунного Т2-ответа липидами пыльцы (ассоциированные с пыльцой липидные медиаторы) из-за их структурного и химического сходства с лейкотриенами и простагландинами [21].

Рекомендации, направленные на избегание контакта с пыльцой с целью профилактики обострений АтД в сезон цветения причинно-значимых аллергенов, такие как ношение закрытой одежды, ограничение времени пребывания на улице, смена климатической зоны, использование очистителей воздуха в помещении, не имеют доказанной

эффективности, однако могут существенно менять привычную жизнь пациентов и увеличивать их финансовые затраты, тем самым усиливая бремя АтД [22].

Мы предположили, что использование пациентами с АтД и пыльцевой сенсибилизацией в сезон пыления причинно-значимых аллергенов ухаживающих средств, восстанавливающих структуру кожного барьера, может быть эффективным способом профилактики сезонных обострений АтД и оказывать положительный эффект на течение заболевания.

Цель исследования — изучить клиническую эффективность и безопасность косметических средств марки La Roche Posay (Франция), серии Lipikar — средства для мытья Lipikar Syndet (Липикар Синдет, далее крем-гель) и эмолента Lipikar Baume AP+M (Липикар Бальзам AP+M, далее бальзам) — в профилактике обострений АтД у детей и взрослых, сенсибилизированных к пыльцевым аллергенам, в сезон цветения различных растений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено интервенционное одноцентровое проспективное сравнительное рандомизированное исследование.

Для исследования эффективности и безопасности косметических ухаживающих средств в профилактике обострений АтД у детей и взрослых в сезон цветения различных растений было отобрано 60 пациентов с АтД и другими аллергическими заболеваниями, сенсибилизированных к пыльцевым аллергенам.

Все пациенты соответствовали перечисленным ниже критериям включения/исключения.

Критерии соответствия

Критерии включения: пациенты с АтД лёгкой и средней степени тяжести и подтверждённой сенсибилизацией к аллергенам пыльцы деревьев / злаковых / сорных трав; пациенты мужского и женского пола в возрасте от 2 до 60 лет; согласие следовать инструкциям по ежедневному уходу за кожей, а именно: использовать только выданные средства согласно инструкции и воздерживаться от применения других моющих и увлажняющих средств — для пациентов основной группы; применение любых привычных моющих средств в виде гелей и отказ от использования эмолентов и других увлажняющих средств в период исследования, возможность и согласие добровольца следовать графику исследования, в том числе посещать все визиты по протоколу, — для пациентов контрольной группы.

Критерии исключения: АтД, осложнённый вторичной инфекцией; тяжёлый АтД; отказ добровольца от участия в исследовании; непереносимость компонентов исследуемых средств; возникновение в ходе исследования иных причин, препятствующих проведению исследования согласно

протоколу; применение системной терапии АтД (системные глюкокортикостероиды, циклоспорин, дупилумаб) за 2 недели до и в течение всего периода исследования.

Условия проведения

Исследование проведено на базе клиники ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России в сезон цветения деревьев и злаковых трав. Во время исследования все участники находились на территории Москвы или Московской области.

Продолжительность исследования

Общая продолжительность исследования составила 2 месяца 2 недели (с 22.04.2022 по 11.07.2022). Продолжительность исследования для каждого участника составляла 28 дней. В ходе исследования было запланировано по три визита.

На первом визите (День 0) всем пациентам были разъяснены цели и процедуры исследования. После подписания пациентом или его законным представителем формы информированного согласия врач-исследователь собирал у пациента анамнез заболевания, проводил физикальный осмотр. У всех пациентов была проведена оценка степени тяжести АтД согласно индексу SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis — индекс оценки тяжести АтД) [1, 23]; оценена интенсивность зуда с помощью шкалы NRS (Numerous Rating Scale — цифровая рейтинговая шкала) [1]; проведен тест самооценки по анкете качества жизни DLQI (Dermatologic Life Quality Index — дерматологический индекс качества жизни) для совершеннолетних пациентов и по анкете CDLQI (Children's Dermatology Life Quality Index) — для несовершеннолетних [1, 24]. Всем пациентам была проведена корнеометрия — инструментальная оценка содержания влаги в роговом слое с помощью прибора Aramo Smart Wizard модель ASW-300 (Арам Хьювис Ко., Лтд, Корея). Далее пациенты были рандомизированы и разделены на две группы: основную (Группа 1) и контрольную (Группа 2).

Во время второго визита (День 14) врач-исследователь проводил оценку нежелательных явлений, возникших в период исследования, и физикальный осмотр всех пациентов. Пациентам обеих групп была проведена оценка степени тяжести АтД согласно индексу SCORAD; оценка интенсивности зуда по шкале NRS; тест самооценки по анкете качества жизни (DLQI/CDLQI). Всем пациентам была проведена корнеометрия. По показаниям проводилась коррекция наружной терапии.

Во время третьего визита (День 28) врач-исследователь проводил оценку нежелательных явлений за период исследования и физикальный осмотр всех пациентов. Пациентам обеих групп была проведена оценка степени тяжести АтД согласно индексу SCORAD; оценка интенсивности зуда по шкале NRS; тест самооценки по анкете качества жизни (DLQI/CDLQI). Всем пациентам была проведена корнеометрия. По показаниям проводилась коррекция наружной терапии. Пациенты завершали исследование.

Описание медицинского вмешательства

Всем пациентам основной группы на первом визите (День 0) было выдано по 2000 г препарата Липикар Бальзам АП+М и 2000 г препарата Липикар Синдет и даны рекомендации по их применению: очищение всей поверхности кожи средством Липикар Синдет 2 раза/день и нанесение в достаточном количестве на всю поверхность кожи тела эмолента Липикар Бальзам АП+М 3 раза/день. Пациенты были проинструктированы о необходимости воздержаться от применения других моющих и увлажняющих средств на протяжении исследования. В случае превышения расхода выданных препаратов до завершения исследования пациент должен был обратиться к врачу-исследователю за дополнительным объемом средств.

Пациентам контрольной группы было рекомендовано использовать привычные для них моющие средства в виде гелей (т.к. время экспозиции моющего геля на коже краткосрочно, он не оказывает существенного влияния на характеристики кожного барьера) и воздержаться от использования моющих средств в виде масел, кремов, гидрофильных плиток. Пациентам контрольной группы было рекомендовано воздержаться от использования каких-либо эмолентов и других увлажняющих косметических средств во время проведения исследования, однако все пациенты были предупреждены о том, что в случае ухудшения течения заболевания и появления дискомфортных ощущений, связанных с сухостью кожи, они могут в любое время прекратить участие в исследовании. Всем пациентам обеих групп были назначены наружные средства для терапии АтД по показаниям.

В течение периода наблюдения в зависимости от установленного диагноза и степени его тяжести все пациенты получали фармакотерапию. Пациенты с АтД и другими аллергическими заболеваниями могли принимать антигистаминные препараты (хлоропирамин, хифенадин, лоратадин, цетиризин, левоцетиризин) по потребности в соответствующей возрасту дозировке. Все пациенты с АтД получали наружную терапию: топические глюкокортикостероиды различной степени активности (метилпреднизолона ацепонат 0,1% крем, гидрокортизона бутират 0,1%, 1–2 раза/день), топические ингибиторы кальциневрина (такролимус 0,03% мазь для детей в возрасте до 15 лет, такролимус 0,1% мазь, пимекролимус 1% крем, 1–2 раза/день). Пациенты с аллергическим ринитом получали мометазона фуруат по 50–100 мкг 1 раз/день, водно-солевые растворы для назального душа; пациенты с бронхиальной астмой — будесонид микронизированный и формотерола фумарата дигидрат по 80/4,5 мкг.

Основной исход исследования

Первичной конечной точкой исследования эффективности и безопасности косметических средств (крем-геля и бальзама) в профилактике обострений АтД в сезон цветения различных растений было изменение индекса SCORAD

в течение периода исследования у детей и взрослых основной и контрольной групп. Положительным исходом исследования считали достоверное снижение индекса SCORAD внутри группы по сравнению с первым визитом (День 0).

Вторичными конечными точками исследования были изменения показателей индекса DLQI/CDLQI (оценка качества жизни пациентов), оценки интенсивности кожного зуда (баллы NRS), содержания влаги в роговом слое кожи (условные корнеометрические единицы) в течение периода исследования у пациентов основной и контрольной групп.

Анализ в подгруппах

В ходе исследования были сформированы две группы пациентов, сопоставимые по полу, возрасту и основным клиническим характеристикам. Рандомизация пациентов осуществлялась методом случайной выборки.

Методы регистрации исходов

Степень тяжести АТД оценивали согласно индексу SCORAD. Методика оценки проявлений и степени тяжести АТД по индексу SCORAD включает комплексную оценку трёх информационных блоков: распространённость кожных поражений (А), их выраженность или интенсивность (В) и субъективные симптомы (С). Для определения распространённости поражения кожных покровов (А) врач полностью осматривает кожу пациента и на картинке-трафарете наносит контуры зон поражения. Затем каждой зоне даёт оценку в баллах и суммирует их (сумма баллов по передней поверхности + сумма баллов по задней поверхности). Общая сумма округляется с точностью до 5 баллов. Общая сумма может составлять от 0 (отсутствие кожных поражений) до 100 баллов (для детей старше 2 лет и взрослых) при тотальном (максимальном) поражении кожи.

Интенсивность клинических проявлений АТД (В, объективные симптомы) оценивается по 6 симптомам: эритема, отёк/папула, корки/мокнутые, эксфолиация, лихенификация, сухость кожи. Каждый признак оценивается от 0 до 3 баллов (0 — отсутствие, 1 — лёгкий, 2 — средний, 3 — тяжёлый). Оценки в баллах выставляются в специальной оценочной таблице. Субъективные симптомы (С) — зуд и нарушение сна, связанное с кожными поражениями и зудом, оцениваются у детей старше 7 лет. Пациенту или его родителям предлагается указать точку в пределах 10-сантиметровой линейки, соответствующую выраженности зуда и нарушению сна, усреднённую за последние трое суток. Каждый субъективный симптом оценивается в диапазоне от 0 до 10 баллов, баллы суммируются. Сумма баллов субъективных симптомов может колебаться в диапазоне от 0 до 20.

Индекс SCORAD рассчитывается по формуле: $SCORAD = A/5 + 7 \times B/2 + C$, где А — площадь поражённой кожи (в %); В — сумма баллов объективных признаков (эритема, отёк, мокнутые, эксфолиация, лихенификация, сухость); С — сумма баллов субъективных признаков (зуд, потеря сна).

Качество жизни пациентов оценивали с использованием дерматологического индекса качества жизни (DLQI). Индекс DLQI представляет собой анкету-опросник из 10 вопросов по качеству жизни пациентов с дерматологическими заболеваниями. Пациент выбирает один из четырёх предложенных ответов на вопрос. Далее каждому ответу присваивается балл по шкале от 0 до 3, где ответу «совсем нет/ко мне не относится» соответствует 0 баллов, ответу «незначительно» — 1 балл, ответу «сильно» — 2 балла, ответу «очень сильно» — 4 балла. Минимальное значение индекса DLQI составляет 0 баллов, максимальное — 30 баллов.

Несовершеннолетние пациенты заполняли опросник CDLQI, построенный аналогичным образом.

Интенсивность кожного зуда оценивали при помощи цифровой рейтинговой шкалы NRS. Шкала NRS представляет собой последовательность цифр от 0 до 10, расположенных горизонтально, где 0 — отсутствие зуда, а 10 — сильнейший зуд, который можно только представить. Во время тестирования пациента просят выбрать число от 0 до 10, которое соответствует его ощущениям (интенсивности зуда). Пациенту предлагают оценить интенсивность зуда — текущую и наибольшую — в течение последних 24 ч. Минимальное значение оценки по шкале NRS составляет 0 баллов, максимальное — 10 баллов.

Степень увлажнённости кожного покрова (содержание влаги в роговом слое) оценивали с помощью корнеометрии с использованием прибора Aramo Smart Wizard модель ASW-300 (Арам Хьювис Ко., Лтд, Корея). Содержание влаги в поверхностном слое кожи количественно определялось в условиях прохождения электрического тока. Электропроводность и сила тока между щупами датчика, непосредственно касающимися поверхности кожи, преобразуются в цифровую форму для выполнения последовательных и непоследовательных измерений. Чем выше содержание влаги в кератиноцитах, тем выше коэффициент электропроводности. Результаты измерений были представлены в условных (корнеометрических) единицах.

Оценка переносимости и безопасности. В течение всего периода исследования проводилась регистрация нежелательных явлений и их интенсивности. Нежелательные явления — это любая реакция, побочный эффект или другое неблагоприятное явление, случающееся в ходе клинического исследования, независимо от того, связано ли оно с исследуемым методом или нет. В случае развития нежелательных явлений пациенты незамедлительно сообщали о них врачу-исследователю в письменной (по электронной почте) или устной (по контактному телефону) форме.

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России (выписка из протокола № 6 от 21.04.2022). До начала исследования всем пациентам были разъяснены цели и процедуры исследования. В случаях

соответствия критериям включения и отсутствия критериев исключения, а также согласия на участие в исследовании пациенты или их законные представители подписывали форму информированного согласия.

Статистический анализ

Размер выборки рассчитывался исходя из имеющейся базы данных пациентов, удовлетворявших критериям включения/исключения. Для сбора и хранения данных использовали индивидуальные регистрационные карты. Обработка данных проводилась с использованием методов описательной статистики. Количественные данные были представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me [Q1; Q3]) или среднего и его стандартного отклонения ($M \pm Sd$). Группы сравнивали с использованием непараметрического критерия Вилкоксона (для парных сравнений внутри группы) и U-критерия Манна–Уитни (для сравнения показателей между двумя независимыми группами) и пакета прикладных программ GraphPad Prism for Windows v. 9.2.0 GraphPadSoftware USA (США). Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Из 60 отобранных для исследования пациентов с АТД и другими аллергическими заболеваниями, сенситивизированных к пыльцевым аллергенам, были сформированы две группы. Основная группа (Группа 1; $n=30$; 16 женщин и 14 мужчин, из них 11 детей в возрасте от 6 до 15 лет;

средний возраст больных $20,93 \pm 11,09$ лет) — пациенты с диагнозом АТД лёгкой и средней степени тяжести, которые использовали средства по уходу (крем-гель и бальзам) в сезон цветения деревьев, луговых и сорных трав в течение 28 дней. Контрольная группа (Группа 2; $n=30$; 15 женщин и 15 мужчин, из них 8 детей в возрасте от 7 до 15 лет; средний возраст больных $26,7 \pm 14,31$ лет) — пациенты с диагнозом АТД лёгкой и средней степени тяжести, которые не использовали какие-либо эмоленты в течение 28 дней.

Подробная клинико-демографическая характеристика участников исследования представлена в табл. 1.

Основные результаты исследования

Оценку индекса SCORAD проводили пациентам обеих групп в трёх точках исследования. В первой точке исследования достоверного различия между показателями индекса SCORAD в основной и контрольной группах не выявлено ($p=0,515$). В основной группе (Группа 1, $n=30$) отмечалось достоверное снижение индекса SCORAD уже к 14-му дню исследования ($p < 0,0001$). В контрольной группе (Группа 2, $n=30$) достоверного изменения индекса SCORAD к 14-му и 28-му дню исследования не отмечалось. При сравнении динамики индекса SCORAD в основной и контрольной группах отмечено, что достоверной разницы в показателях индекса SCORAD к 14-му дню не было ($p=0,1391$), однако к 28-му дню индекс SCORAD в основной группе был достоверно ниже, чем в контрольной ($p=0,0052$). На рис. 1 представлены динамика показателей индекса SCORAD в основной и контрольной группах, а также сравнение показателей индекса SCORAD в трёх точках исследования.

Таблица 1. Клинико-демографические данные пациентов групп 1 (основная) и 2 (контрольная) до начала исследования, $n=60$

Table 1. Clinical and demographical data of patients from Group 1 (main group) and Group 2 (control group) before the study, $n=60$

Показатель	Группа 1, $n=30$	Группа 2, $n=30$
Возраст, $M \pm Sd$	$20,93 \pm 11,09$	$26,7 \pm 14,31$
Пол:		
• мужской	14	15
• женский	16	15
Заболевание:		
• атопический дерматит	30	30
• бронхиальная астма	15	12
• аллергический риноконъюнктивит	26	26
Спектр сенситивизации:		
• к аллергенам пыльцы деревьев	23	21
• к аллергенам пыльцы злаковых трав	18	16
• к аллергенам пыльцы сорных трав	11	12
• к эпидермальным аллергенам	22	17
• к аллергенам домашней пыли	25	22

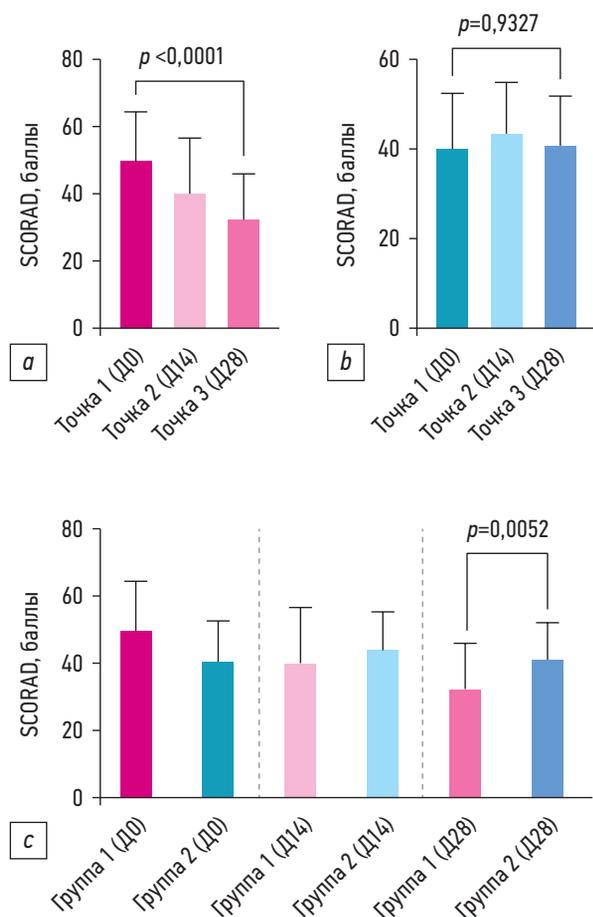


Рис. 1. Изменение показателей индекса SCORAD в трёх точках исследования: *a* — у пациентов Группы 1; *b* — у пациентов Группы 2; *c* — сравнение показателей в группах 1 и 2. Д0, Д14, Д28 — дни исследования 0; 14 и 28-й.

Fig. 1. SCORAD dynamics at three timepoints: *a* — in patients of Group 1; *b* — in patients of Group 2; *c* — comparison of indicators in groups 1 and 2. Д0, Д14, Д28 — study days 0; 14th and 28th.

Дополнительные результаты исследования

Качество жизни пациентов оценивали с использованием дерматологического индекса качества жизни (DLQI). При оценке динамики показателя внутри каждой группы отмечено достоверное снижение индекса DLQI в Группе 1 к 28-му дню, тогда как в Группе 2 достоверных изменений индекса DLQI не наблюдалось. При сравнении показателей данного индекса между группами к 14-му дню исследования достоверных различий между группами не отмечалось ($p=0,1704$), однако к 28-му дню индекс DLQI в Группе 1 был достоверно ниже, чем в Группе 2 ($p=0,0005$). На рис. 2 представлены динамика показателей индекса DLQI в основной и контрольной группах и сравнение показателей индекса DLQI в трёх точках исследования.

Оценку интенсивности кожного зуда проводили с помощью цифровой рейтинговой шкалы NRS. При сравнении значений данного показателя внутри каждой группы

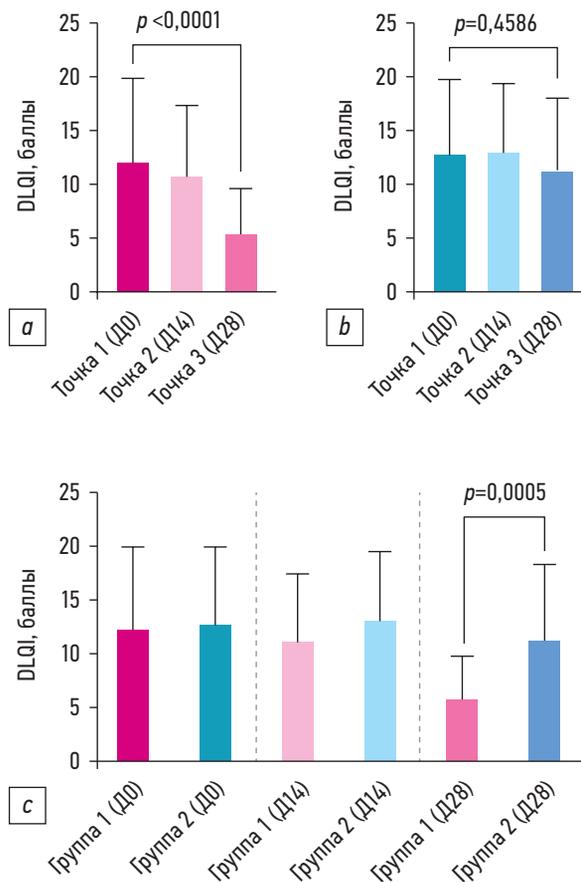


Рис. 2. Изменение показателей индекса DLQI в трёх точках исследования: *a* — у пациентов Группы 1; *b* — у пациентов Группы 2; *c* — сравнение показателей в группах 1 и 2. Д0, Д14, Д28 — дни исследования 0; 14 и 28-й.

Fig. 2. DLQI dynamics at three timepoints: *a* — in patients of Group 1; *b* — in patients of Group 2; *c* — comparison of indicators in groups 1 and 2. Д0, Д14, Д28 — study days 0; 14th and 28th.

отмечалось его достоверное снижение уже к 14-му дню исследования в Группе 1 ($p < 0,0001$), в то время как в Группе 2 данный показатель оставался без значимой динамики даже к 28-му дню исследования. При сравнении значений данного показателя между двумя группами интенсивность зуда в Группе 1 к 14-му и 28-му дню исследования была достоверно ниже, чем в Группе 2 ($p < 0,0001$). На рис. 3 представлено сравнение показателей интенсивности кожного зуда в баллах NRS в трёх точках исследования в группах 1 и 2.

Оценку степени увлажнённости кожного покрова (содержание влаги в роговом слое) проводили с помощью корнеометрии. Результаты были представлены в условных корнеометрических единицах. При сравнении динамики данного показателя внутри каждой группы достоверное увеличение содержания влаги в роговом слое к 14-му и 28-му дню исследования отмечалось в Группе 1 ($p < 0,0001$), в Группе 2 достоверного изменения данного

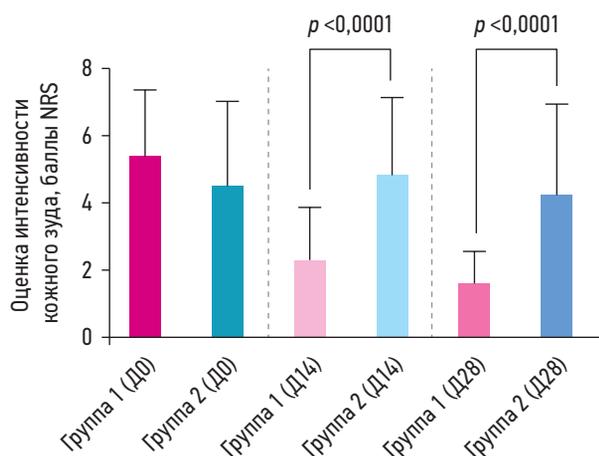


Рис. 3. Сравнение показателей интенсивности кожного зуда в баллах NRS в трёх точках исследования в группах 1 и 2. Д0, Д14, Д28 — дни исследования 0; 14 и 28-й.

Fig. 3. Comparison of skin itch intensity (NRS points) in Group 1 and Group 2 at three timepoints. Д0, Д14, Д28 — study days 0; 14th and 28th.

показателя не отмечалось. При сравнении показателя корнеометрии между двумя группами данный показатель был достоверно выше к 14-му и 28-му дню исследования в Группе 1. На рис. 4 представлено сравнение показателей содержания влаги в роговом слое кожи в трёх точках исследования.

Нежелательные явления

В ходе проведения исследования нежелательных явлений не зарегистрировано.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

В ходе проведённого исследования нами была изучена клиническая эффективность и безопасность ухаживающих средств (крем-гель и бальзам) в профилактике обострений АтД у детей и взрослых, сенсibilизированных к пыльцевым аллергенам, в сезон цветения различных растений.

Применение в комплексной терапии больных АтД, сенсibilизированных к пыльцевым аллергенам, средств по уходу в сезон цветения причинно-значимых аллергенов привело к достоверному уменьшению степени тяжести АтД (снижение индекса SCORAD) и увеличению содержания влаги в роговом слое кожи (показатели корнеометрии) у пациентов основной группы по сравнению с группой контроля. Применение данных средств продемонстрировало достоверное и более быстрое снижение интенсивности кожного зуда (шкала NRS) и улучшение качества жизни (индекс DLQI) у пациентов основной группы по сравнению с контролем.

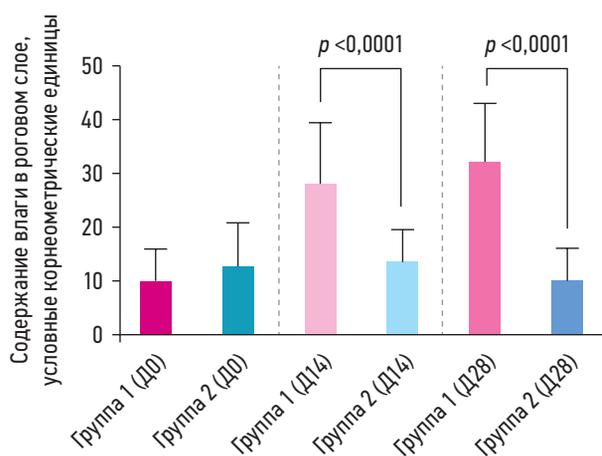


Рис. 4. Сравнение показателей содержания влаги в роговом слое кожи в трёх точках исследования в группах 1 и 2. Д0, Д14, Д28 — дни исследования 0; 14 и 28-й.

Fig. 4. Comparison of skin hydration levels (corneometry) in Group 1 and Group 2 at three timepoints. Д0, Д14, Д28 — study days 0; 14th and 28th.

Обсуждение основного результата исследования

Полученные нами данные соотносятся с проведёнными ранее исследованиями со схожей тематикой. Не вызывает сомнения тот факт, что использование эмоленов в комплексной терапии АтД уменьшает воспаление кожи, улучшает её барьерную функцию и увеличивает период ремиссии АтД [25, 26].

Единичные исследования, изучающие влияние применения эмоленов на проникновение пыльцевых аллергенов в кожу, были проведены на животных или *in vitro*, однако они косвенно подтверждают полученные нами результаты. В исследовании М.С. Meinke и соавт. [27] было показано, что нанесение эмоленов на кожу ушей свиней уменьшало проникновение пыльцевых аллергенов через волосяные фолликулы. Аналогичный результат был получен и в исследовании J. Lademann и соавт. [28], в ходе которого изучали проникновение пыльцевых аллергенов через волосяные фолликулы в *in vitro* модели кожи уха свиньи и человеческой кожи. В исследовании С. Billmann-Eberwein и соавт. [29] показано, что использование обогащённого жирными кислотами эмолента перед аппликационным патч-тестом с пыльцевыми аллергенами предотвращало или уменьшало развитие воспаления кожи у больных АтД.

Ограничения исследования

Главным ограничением нашего исследования было отсутствие группы плацебо-контроля из-за невозможности изготовления плацебо, аналогичного по внешним свойствам исследуемым средствам; также невозможно было отследить индивидуальную экспозицию пыльцевых

аллергенов у пациентов обеих групп. Дизайн исследования предполагал минимальную интервенцию в жизнь пациентов, поэтому мы не ограничивали перемещения пациентов в течение исследования. Хотя все пациенты находились в Москве и Московской области в период исследования, концентрация пыльцевых аллергенов могла существенно отличаться для пациентов, проживающих за городом или выезжавших на дачу. Мы не ограничивали и не учитывали также количество часов в сутки, проведённых участниками исследования на улице, где воздействие пыльцы более выражено, чем в помещении. Данный показатель мог существенно отличаться у участников исследования, однако сформированные группы были сопоставимы по полу и возрасту участников, что позволило нам предположить схожий образ жизни участников исследования и не включать данный показатель в анализ.

Целесообразно проведение дальнейших исследований в этой области, так как АтД является экономически и социально значимым заболеванием, распространённость которого неуклонно растёт, а сенсibilизация к пыльцевым аллергенам (мажорный аллерген пыльцы берёзы Bet v 1) является доминирующей в России и обнаруживается даже у здоровых индивидуумов [30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе проведённого исследования эффективности и безопасности косметических средств известной французской марки в профилактике обострений АтД у детей и взрослых в сезон цветения различных растений нами были проанализированы объективные (оценка степени тяжести АтД согласно индексу SCORAD, содержание влаги в роговом слое кожи — корнеометрия) и субъективные (оценка интенсивности кожного зуда и оценка качества жизни пациентов) показатели. Применение средств по уходу в комплексе с медикаментозной терапией не только хорошо переносилось больными АтД, но и способствовало уменьшению степени тяжести АтД, связанного с контактным воздействием пыльцевых аллергенов на кожу больных, что свидетельствует о протективном влиянии средств данной серии на функцию эпидермального барьера.

Применение ухаживающих косметических средств в комплексе с медикаментозной терапией может быть рекомендовано с профилактической и лечебной целью

детям и взрослым с АтД, сенсibilизированным к пыльцевым аллергенам, в сезон цветения причинно-значимых аллергенов.

Полученные нами результаты не противоречат результатам проведённых ранее исследований эффективности и безопасности применения эмоленгов у детей и взрослых с АтД, однако исследований, изучающих применение эмоленгов с целью профилактики развития обострений АтД у сенсibilизированных больных в сезон цветения причинно-значимых аллергенов, ранее не проводилось.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование и подготовка публикации проведены при поддержке компании La Roche Posay.

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.О. Литовкина — дизайн и проведение клинического исследования, анализ данных, обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание текста статьи; Е.В. Смольников — проведение клинического исследования, написание текста статьи; О.Г. Елисютина — дизайн и проведение клинического исследования, анализ данных, анализ литературных источников, редактирование статьи; Е.С. Феденко — дизайн и проведение клинического исследования, редактирование текста статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This work was supported by La Roche Posay.

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. A.O. Litovkina, E.V. Smolnikov, O.G. Elisyutina — designed the study; A.O. Litovkina, E.V. Smolnikov, O.G. Elisyutina, E.S. Fedenko — performed clinical work; A.O. Litovkina, O.G. Elisyutina — analyzed data; A.O. Litovkina, E.V. Smolnikov, O.G. Elisyutina, E.S. Fedenko — wrote the manuscript with input from all authors.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных атопическим 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 05.02.2023.
2. Wollenberg A., Christen-Zäch S., Taieb A., et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020. Vol. 34, N 12. P. 2717–2744. doi: 10.1111/jdv.16892
3. Barbarot S., Auziere S., Gadkari A., et al. Epidemiology of atopic dermatitis in adults: Results from an international survey // *Allergy*. 2018. Vol. 73, N 6. P. 1284–1293. doi: 10.1111/all.13401

4. Bylund S., Kobyletzki L.B., Svalstedt M., Svensson A. Prevalence and incidence of atopic dermatitis: A systematic review // *Acta Derm Venereol.* 2020. Vol. 100, N 12. P. adv00160. doi: 10.2340/00015555-3510
5. Arkwright P.D., Koplin J.J. Impact of a decade of research into atopic dermatitis // *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023. Vol. 11, N 1. P. 63–71. doi: 10.1016/j.jaip.2022.09.021
6. Ständer S. Atopic dermatitis // *N Engl J Med.* 2021. Vol. 384, N 12. P. 1136–1143. doi: 10.1056/NEJMra2023911
7. 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
8. Stefanovic N., Irvine A.D., Flohr C. The role of the environment and exposome in atopic dermatitis // *Curr Treat Options Allergy.* 2021. Vol. 8, N 3. P. 222–241. doi: 10.1007/s40521-021-00289-9
9. Kita H. How are airborne allergens remembered by the immune system? // *J Allergy Clin Immunol.* 2022. Vol. 149, N 6. P. 1940–1942. doi: 10.1016/j.jaci.2022.02.014
10. Chevigné A., Jacquet A. Emerging roles of the protease allergen Der p 1 in house dust mite-induced airway inflammation // *J Allergy Clin Immunol.* 2018. Vol. 142, N 2. P. 398–400. doi: 10.1016/j.jaci.2018.05.027
11. Serhan N., Basso L., Sibilano R., et al. House dust mites activate nociceptor-mast cell clusters to drive type 2 skin inflammation // *Nat Immunol.* 2019. Vol. 20, N 11. P. 1435–1443. doi: 10.1038/s41590-019-0493-z
12. Nakamura Y., Miyata M., Shimokawa N., et al. House dust mite allergen Der f 1 can induce the activation of latent TGF- β via its protease activity // *FEBS Lett.* 2009. Vol. 583, N 12. P. 2088–2092. doi: 10.1016/j.febslet.2009.05
13. Nygaard U., Hvid M., Johansen C., et al. TSLP, IL-31, IL-33 and sST2 are new biomarkers in endophenotypic profiling of adult and childhood atopic dermatitis // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016. Vol. 30, N 11. P. 1930–1938. doi: 10.1111/jdv.13679
14. Endo K., Hizawa T., Fukuzumi T., et al. Keeping dogs indoor aggravates infantile atopic dermatitis // *Alerugi.* 1999. Vol. 48, N 12. P. 1309–1315.
15. Jaworek A.K., Szafraniec K., Jaworek M., et al. Cat allergy as a source intensification of atopic dermatitis in adult patients // *Adv Exp Med Biol.* 2020. N 1251. P. 39–47. doi: 10.1007/5584_2019_451
16. Pónyai G., Hidvégi B., Németh I., et al. Contact and aeroallergens in adulthood atopic dermatitis // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008. Vol. 22, N 11. P. 1346–1355. doi: 10.1111/j.1468-3083.2008.02886.x
17. Nankervis H., Pynn E.V., Boyle R.J., et al. House dust mite reduction and avoidance measures for treating eczema // *Cochrane Database Syst Rev.* 2015. Vol. 1, N 1. P. CD008426. doi: 10.1002/14651858.CD008426.pub2
18. Werfel T., Heratizadeh A., Niebuhr M., et al. Exacerbation of atopic dermatitis on grass pollen exposure in an environmental challenge chamber // *J Allergy Clin Immunol.* 2015. Vol. 136, N 1. P. 96–103. e9. doi: 10.1016/j.jaci.2015.04.015
19. Fölster-Holst R., Galecka J., Weißmantel S., et al. Birch pollen influence the severity of atopic eczema—prospective clinical cohort pilot study and ex vivo penetration study // *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2015. N 8. P. 539–548. doi: 10.2147/CCID.S81700
20. Meyer-Hoffert U. Reddish, scaly, and itchy: how proteases and their inhibitors contribute to inflammatory skin diseases // *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2009. Vol. 57, N 5. P. 345–354. doi: 10.1007/s00005-009-0045-6
21. Gilles S., Mariani V., Bryce M., et al. Pollen allergens do not come alone: Pollen associated lipid mediators (PALMS) shift the human immune systems towards a T(H)2-dominated response // *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2009. Vol. 5, N 1. P. 3. doi: 10.1186/1710-1492-5-3
22. De Bruin-Weller M., Gadkari A., Auziere S., et al. The patient-reported disease burden in adults with atopic dermatitis: A cross-sectional study in Europe and Canada // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020. Vol. 34, N 5. P. 1026–1036. doi: 10.1111/jdv.16003
23. Severity scoring of atopic dermatitis: The SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis // *Dermatology.* 1993. Vol. 186, N 1. P. 23–31. doi: 10.1159/000247298
24. Finlay A.Y., Khan G.K. Dermatology life quality index (DLQI): A simple practical measure for routine clinical use // *Clin Exp Dermatol.* 1994. Vol. 19, N 3. P. 210–216. doi: 10.1111/j.1365-2230.1994.tb01167.x
25. Van Zuuren E.J., Fedorowicz Z., Christensen R., et al. Emollients and moisturisers for eczema // *Cochrane Database Syst Rev.* 2017. Vol. 2, N 2. P. CD012119. doi: 10.1002/14651858.CD012119.pub2
26. Danby S.G., Andrew P.V., Kay L.J., et al. Enhancement of stratum corneum lipid structure improves skin barrier function and protects against irritation in adults with dry, eczema-prone skin // *Br J Dermatol.* 2022. Vol. 186, N 5. P. 875–886. doi: 10.1111/bjd.20955
27. Meinke M.C., Patzelt A., Richter H., et al. Prevention of follicular penetration: Barrier-enhancing formulations against the penetration of pollen allergens into hair follicles // *Skin Pharmacol Physiol.* 2011. Vol. 24, N 3. P. 144–150. doi: 10.1159/000323018
28. Lademann J., Patzelt A., Richter H., et al. Comparison of two in vitro models for the analysis of follicular penetration and its prevention by barrier emulsions // *Eur J Pharm Biopharm.* 2009. Vol. 72, N 3. P. 600–604. doi: 10.1016/j.ejpb.2009.02.003
29. Billmann-Eberwein C., Rippke F., Ruzicka T., et al. Modulation of atopy patch test reactions by topical treatment of human skin with a fatty acid-rich emollient // *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol.* 2002. Vol. 15, N 2. P. 100–104. doi: 10.1159/000049396
30. Elisyutina O., Lupinek C., Fedenko E., et al. IgE-reactivity profiles to allergen molecules in Russian children with and without symptoms of allergy revealed by micro-array analysis // *Pediatr Allergy Immunol.* 2021. Vol. 32, N 2. P. 251–263. doi: 10.1111/pai.13354

REFERENCES

1. Federal clinical guidelines for the management of patients with atopic dermatitis. Moscow: Russian Society of Dermatovenerologists and Cosmetologists, Russian Association of Allergologist and Clinical Immunologist, Union of Pediatricians of Russia, National Alliance of Dermatovenerologists and Cosmetologists; 2021. Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/265_2. Accessed: 05.02.2023.
2. Wollenberg A, Christen-Zäch S, Taieb A, et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(12):2717–2744. doi: 10.1111/jdv.16892
3. Barbarot S, Auziere S, Gadkari A, et al. Epidemiology of atopic dermatitis in adults: Results from an international survey. *Allergy.* 2018;73(6):1284–1293. doi: 10.1111/all.13401
4. Bylund S, Kobyletzki LB, Svalstedt M, et al. Prevalence and incidence of atopic dermatitis: A systematic review. *Acta Derm Venereol.* 2020;100(12):adv00160. doi: 10.2340/00015555-3510
5. Arkwright PD, Koplin JJ. Impact of a decade of research into atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023;11(1):63–71. doi: 10.1016/j.jaip.2022.09.021
6. Ständer S. Atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2021;384(12):1136–1143. doi: 10.1056/NEJMra2023911

7. 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
8. Stefanovic N, Irvine AD, Flohr C. The role of the environment and exposome in atopic dermatitis. *Curr Treat Options Allergy.* 2021;8(3):222–241. doi: 10.1007/s40521-021-00289-9
9. Kita H. How are airborne allergens remembered by the immune system? *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149(6):1940–1942. doi: 10.1016/j.jaci.2022.02.014
10. Chevigné A, Jacquet A. Emerging roles of the protease allergen Der p 1 in house dust mite-induced airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;142(2):398–400. doi: 10.1016/j.jaci.2018.05.027
11. Serhan N, Basso L, Sibilano R, et al. House dust mites activate nociceptor-mast cell clusters to drive type 2 skin inflammation. *Nat Immunol.* 2019;20(11):1435–1443. doi: 10.1038/s41590-019-0493-z
12. Nakamura Y, Miyata M, Shimokawa N, et al. House dust mite allergen Der f 1 can induce the activation of latent TGF-beta via its protease activity. *FEBS Lett.* 2009;583(12):2088–2092. doi: 10.1016/j.febslet.2009.05
13. Nygaard U, Hvid M, Johansen C, et al. TSLP, IL-31, IL-33 and sST2 are new biomarkers in endophenotypic profiling of adult and childhood atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30(11):1930–1938. doi: 10.1111/jdv.13679
14. Endo K, Hizawa T, Fukuzumi T, et al. Keeping dogs indoor aggravates infantile atopic dermatitis. *Alerugi.* 1999;48(12):1309–1315.
15. Jaworek AK, Szafranec K, Jaworek M, et al. Cat allergy as a source intensification of atopic dermatitis in adult patients. *Adv Exp Med Biol.* 2020;(1251):39–47. doi: 10.1007/5584_2019_451
16. Pónyai G, Hidvégi B, Németh I, et al. Contact and aeroallergens in adulthood atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22(11):1346–1355. doi: 10.1111/j.1468-3083.2008.02886.x
17. Nankervis H, Pynn EV, Boyle RJ, et al. House dust mite reduction and avoidance measures for treating eczema. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;1(1):CD008426. doi: 10.1002/14651858.CD008426.pub2
18. Werfel T, Heratizadeh A, Niebuhr M, et al. Exacerbation of atopic dermatitis on grass pollen exposure in an environmental challenge chamber. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(1):96–103.e9. doi: 10.1016/j.jaci.2015.04.015
19. Fölster-Holst R, Galecka J, Weißmantel S, et al. Birch pollen influence the severity of atopic eczema—prospective clinical cohort pilot study and ex vivo penetration study. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2015;(8):539–548. doi: 10.2147/CCID.S81700
20. Meyer-Hoffert U. Reddish, scaly, and itchy: How proteases and their inhibitors contribute to inflammatory skin diseases. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2009;57(5):345–354. doi: 10.1007/s00005-009-0045-6
21. Gilles S, Mariani V, Bryce M, et al. Pollen allergens do not come alone: Pollen associated lipid mediators (PALMS) shift the human immune systems towards a T(H)2-dominated response. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2009;5(1):3. doi: 10.1186/1710-1492-5-3
22. De Bruin-Weller M, Gadkari A, Auziere S, et al. The patient-reported disease burden in adults with atopic dermatitis: A cross-sectional study in Europe and Canada. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(5):1026–1036. doi: 10.1111/jdv.16003
23. Severity scoring of atopic dermatitis: The SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology.* 1993;186(1):23–31. doi: 10.1159/000247298
24. Finlay AY, Khan GK. Dermatology life quality index (DLQI)—a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol.* 1994;19(3):210–216. doi: 10.1111/j.1365-2230.1994.tb01167.x
25. Van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Christensen R, et al. Emollients and moisturisers for eczema. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2(2):CD012119. doi: 10.1002/14651858.CD012119.pub2
26. Danby SG, Andrew PV, Kay LJ, et al. Enhancement of stratum corneum lipid structure improves skin barrier function and protects against irritation in adults with dry, eczema-prone skin. *Br J Dermatol.* 2022;186(5):875–886. doi: 10.1111/bjd.20955
27. Meinke MC, Patzelt A, Richter H, et al. Prevention of follicular penetration: Barrier-enhancing formulations against the penetration of pollen allergens into hair follicles. *Skin Pharmacol Physiol.* 2011;24(3):144–150. doi: 10.1159/000323018
28. Lademann J, Patzelt A, Richter H, et al. Comparison of two in vitro models for the analysis of follicular penetration and its prevention by barrier emulsions. *Eur J Pharm Biopharm.* 2009;72(3):600–604. doi: 10.1016/j.ejpb.2009.02.003
29. Billmann-Eberwein C, Rippke F, Ruzicka T, et al. Modulation of atopy patch test reactions by topical treatment of human skin with a fatty acid-rich emollient. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol.* 2002;15(2):100–104. doi: 10.1159/000049396
30. Elisyutina O, Lupinek C, Fedenko E, et al. IgE-reactivity profiles to allergen molecules in Russian children with and without symptoms of allergy revealed by micro-array analysis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2021;32(2):251–263. doi: 10.1111/pai.13354

ОБ АВТОРАХ

* Литовкина Алла Олеговна;

адрес: Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 24;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5021-9276>;
eLibrary SPIN: 2337-7930; e-mail: dr.litovkina@gmail.com

Смольников Евгений Валентинович;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1302-4178>;
eLibrary SPIN: 4874-8100; e-mail: qweril2010@yandex.ru

Елисютина Ольга Гурьевна, д.м.н.;

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

AUTHORS' INFO

* Alla O. Litovkina;

address: 24 Kashirskoe shosse, 115522 Moscow, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5021-9276>;
eLibrary SPIN: 2337-7930; e-mail: dr.litovkina@gmail.com

Evgeniy V. Smolnikov;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1302-4178>;
eLibrary SPIN: 4874-8100; e-mail: qweril2010@yandex.ru

Olga G. Elisyutina, MD, Dr. Sci. (Med);

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

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1594>

Тропомиозины гельминтов: формирование сенсibilизации и связь с аллергической патологией

В.А. Ровицкая, О.С. Фёдорова, Е.М. Камалтынова

Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Рост аллергических заболеваний явился своего рода драйвером развития технологий в аллергологии: за последние два десятилетия значительный прогресс в области биохимии и молекулярной аллергологии способствовал изучению компонентов аллергенов и развитию компонентной аллергодиагностики. Так, выделены клинически значимые семейства аллергенов, среди которых тропомиозин, способный вызывать широкий спектр перекрёстных IgE-опосредованных реакций. Одним из факторов риска формирования сенсibilизации являются гельминтозы, которые распространены в разных регионах мира, что имеет особую актуальность для населения эндемичных районов. Глобальное распространение гельминтозов остаётся высоким: по оценкам Всемирной организации здравоохранения, 1,5 млрд человек во всём мире хронически инвазированы по крайней мере одним гельминтом.

Цель настоящего обзора — анализ современных исследований, направленных на определение взаимосвязи гельминтных инвазий и развития сенсibilизации к тропомиозину гельминтов, а также клинического течения аллергических заболеваний.

Выполнен анализ научных публикаций, опубликованных за период с 1 января 2000 года по 31 декабря 2021 года. Поиск статей проводился в электронно-поисковой системе PubMed.

Ключевые слова: тропомиозин; гельминтозы; перекрёстные аллергические реакции.

Как цитировать

Ровицкая В.А., Фёдорова О.С., Камалтынова Е.М. Тропомиозины гельминтов: формирование сенсibilизации и связь с аллергической патологией // *Российский аллергологический журнал*. 2023. Т. 20, № 1. С. 52–62. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1594>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1594>

Tropomyosins of the helminthes: Sensitization and association with allergic diseases

Vladislava A. Rovitskaya, Olga S. Fedorova, Elena M. Kamaltynova

Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

The increase in the prevalence of allergic diseases has been a driver of the development of new technologies. Over the past two decades, significant progress in biochemistry and molecular allergology has contributed to the study of the structure of allergens and development of component-resolved diagnostics. Specifically, clinically significant families of allergens have been identified, including tropomyosin, which can cause various cross-IgE-mediated reactions. One of the risk factors for sensitization development is helminthiasis, which is common in different regions and population of endemic areas. The global prevalence of helminthiasis remains high. Approximately 1.5 billion people worldwide have chronic infections with at least one helminth.

This review aimed to analyze current studies determining the relationship between helminth infections and the development of sensitization to helminth tropomyosin and clinical course of allergic diseases.

The analysis of scientific publications described the relationship between helminth tropomyosin and the development of allergic diseases and sensitization in patients with parasitic infection. The PubMed database was used for the review. The review included original articles published between January 1, 2000, and December 31, 2021.

Keywords: tropomyosin; helminthiasis; cross-allergic reactions.

To cite this article

Rovitskaya VA, Fedorova OS, Kamaltynova EM. Tropomyosins of the helminthes: Sensitization and association with allergic diseases. *Russian Journal of Allergy*. 2023;20(1):52–62. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1594>

Received: 30.12.2022

Accepted: 06.02.2023

Published: 02.03.2023

INTRODUCTION

The high prevalence of allergic diseases over the past two decades has led to significant progress in the field of biochemistry and molecular allergology, in-depth study of the components of allergens, and development of component allergy diagnostics [1, 2]. This method made it possible to identify clinically significant families of allergenic components, among which tropomyosin is a panallergen capable of inducing several IgE-mediated cross-reactions [3–5]. A high degree of homology among tropomyosins from various invertebrates, such as crustaceans, mollusks, house dust mites, and insects, has been established, which is the molecular basis for cross-reactivity to these allergens [3–5].

In accordance with the nomenclature of allergenic components¹, the most studied tropomyosins to date are found in the following groups of allergens: food (*Pena 1* and *Penm 1*), insects (*Blag 7* and *Aeda 10*), and house dust mites (*Derp 10* and *Derf 10*) [6–11].

In recent years, studies have indicated the possibility of the formation of sensitization to tropomyosins in individuals following helminth invasion. An association has been established between *Anisakis simplex* invasion and the formation of sensitization to *Anis 3* tropomyosin [12, 13]. Tropomyosins of other helminths have also been studied, such as *Onchocerca volvulus* and *Ascaris lumbricoides* (tropomyosin *Ascl 3*) [14–17].

Currently, according to the Committee of Experts of the World Health Organization (WHO), up to 24% of the world's population have parasitic infection [18]. The global prevalence of helminthiasis remains high: according to WHO estimates, 1.5 billion people worldwide are infected with at least one helminth [19].

According to official data, a high prevalence of parasitoses is recorded in some regions of the Russian Federation, and up to 86.7% of all parasitic diseases are recorded in children aged <17 years [20]. Regarding biohelminthiasis, opisthorchiasis accounted for 79.9%; diphyllbothriasis, 16.7%; dirofilariasis, 0.5%; echinococcosis, 1.9%; alveococcosis, 0.3%; teniasis, 0.1%; teniarhynchosis, 0.1%; clonorchiasis, 0.4%; and trichinosis, 0.2%. According to a recent study, the prevalence of *Opisthorchis felinus* infestation in Western Siberia is 60.2%, including 17.6% among children [21].

This review intends to analyze current studies aimed at determining the relationship between helminthic invasions and the development of sensitization to helminth tropomyosins, as well as the clinical course of allergic diseases.

DATA SOURCES

Studies that present the relationship between helminthic invasions and the development of sensitization to helminth

tropomyosins, as well as the clinical course of allergic diseases, were analyzed. The literature search was conducted in PubMed. The review included original articles published between January 1, 2000, and December 31, 2021. During the analysis, the authors used the following algorithm.

Stage 1. In the primary search for publications, the keywords “helminths”/“tropomyosins” were used. Studies corresponding to the listed terms were from the referenced literature sources. At this stage, 304 publications have been analyzed.

Stage 2. Publications' abstracts were analyzed. An additional search criterion was the availability of data on sensitization to helminth tropomyosins and cross-allergic reactions between helminth tropomyosins and tropomyosins of house dust mites, insects, and seafood. Studies that do not have the indicated data (228 publications) were excluded. Articles that aimed at solving different problems, such as genetic research ($n=14$) and description of the conformational structures of tropomyosins ($n=32$ publications), were excluded.

Stage 3. The authors carried out a detailed analysis of the full text of 31 publications. At this stage, 11 review publications, 3 clinical cases, and 1 consensus paper were excluded.

RESULTS

Fifteen publications that met the inclusion criteria and represented the results of original research were included in the analysis. The results of studies conducted between 2000 and 2021 are presented in Table 1.

At present, studies have published data on tropomyosin sensitization to pathogens of anisakiasis, ascariasis, schistosomiasis, trichuriasis, ankylostomiasis, filariasis, and toxocarosis. Studies were carried out in various geographical regions endemic to parasitic invasions, namely, South America, Southeast Asia, Mediterranean region, and Norway [12,17, 22–24, 26, 28, 32].

Characterization of tropomyosins

Tropomyosins are proteins included in the composition of muscle fibers of mollusks, crustaceans, arthropods, and helminths and is an α -helix dimer forming a left-handed superhelix [1, 34, 35]. Highly thermostable tropomyosins are the main allergens in crustaceans and mollusks, making them a significant food allergen worldwide. A comparison of 2712 allergen protein molecules with helminth proteins revealed that 217 of them belong to the tropomyosin family [29].

Several studies have analyzed the amino acid sequences of tropomyosins [36–38]. For example, the anisakide allergen *Anis 3* showed the highest level of homology with tropomyosins of other species (46%–75% identity, 61%–89% similarity) [31]. Experimental studies have indicated that sensitization to house dust mite allergens is interrelated with sensitization to helminth proteins due to the molecular structural similarity between homologous tropomyosins [30].

¹ Allergen Nomenclature, WHO/IUIS Allergen Nomenclature Sub-Committee. Financial contribution from IUIS, EAACI, and AAAAI organizations. Access mode: www.allergen.org.

Table 1. Studies of sensitization to tropomyosin

Country, year	General sample	Diagnosis of allergies/helminthiases	Investigated tropomyosin	Results
Colombia, 2015 [22]	n=356 (asthma), n=435 (control) 7–59 years	ISAAC questionnaire; EIA/EIA: slgE <i>A. lumbricoides</i>	<i>Derp 10</i> , <i>Blot 10</i> , <i>Ascl 3</i>	slgE levels to all allergens in the blood serum are higher in the asthma group than in the control group (123 vs. 47.2 kU/l, $p < 0.001$); sensitization to any of the tropomyosins (<i>Derp 10</i> , <i>Blot 10</i> , <i>Ascl 3</i>) increases the risk of asthma (OR=1.67, 95% CI 0.99–2.84, $p=0.05$) and at 39–59 years (OR=1.82, 95% CI 1.05–3.17, $p=0.03$)
Brasil, 2020 [23]	n=40 (asthma, AR), n=10 (control) 12–75 years	EIA, ImmunoCAP-ISAC, SPT/EIA: slgE <i>A. lumbricoides</i>	<i>rPera 7</i> , <i>rAscl 3</i> , <i>Blag 7</i> , <i>Anis 3</i>	SPT results and slgE measurements (EIA and component allergy diagnostics) showed agreement on k-indices ranging from 0.66 (95% CI 0.42–0.91) to 0.95 (95% CI 0.84–1.0)
Indonesia, 2017 [24]	n=1674 (schoolchildren), 5–15 years	ImmunoCAP-ISAC, SPT/stool microscopy, PCR	<i>rDerp 10</i> , <i>Blag 7</i> , <i>Anis 3</i>	The incidence of helminthiasis is 93% (hookworms, <i>A. lumbricoides</i> , and <i>T. trichiura</i>) with high levels of total IgE (geometric mean 2816 IU/mL). The reactivity in SPT is significantly lower than the sensitization assessed with IgE
Spain, 2000 [12]	n=10 (anisakiasis), n=62 (sensitization to <i>A. simplex</i>), n=16 (insect allergy)	Immunoblotting and <i>in vitro</i> testing of tropomyosin in <i>A. simplex</i> . EIA, SPT/EIA	Cockroach tropomyosin <i>P. americana</i> , <i>Anis 3</i> , <i>rDerp10</i>	None of the 10 sera from patients with anisakiasis responded to <i>A. simplex</i> tropomyosin on immunoblotting. With the serum inclusion criterion, slgE to <i>A. simplex</i> , the prevalence increased to 13% (8/62)
Spain, 2020 [25]	n=95 (urticaria), n=55 (chronic urticaria), n=40 (acute urticaria). Control, n=305; no urticaria (n=182, respiratory allergy; n=123, no allergy)	Questionnaire, SPT, component allergy diagnostics, EIA, immunoblotting/immunoassay using whole antigens of <i>A. simplex</i> larvae	<i>Anis 3</i>	The incidence of sensitization to <i>Anisakis</i> or <i>Toxocara</i> is 22.70% in healthy controls, 39% in patients with allergy without urticaria, and 53.60% in patients with urticaria. The highest incidence of sensitization is in patients with acute urticaria (60%). The presence of IgE and/or IgG in <i>Anis 3</i> may help distinguish between patients with and without urticaria ($p < 0.001$)
Italy, 2017 [26]	n=294 (sensitization to <i>Derm. pter</i>), 1–18 years	SPT, EIA/EIAslgE <i>A. simplex</i>	<i>nis 3</i> , <i>Derp 10</i> , <i>Pena 1</i>	The prevalence of sensitization to <i>A. simplex</i> was 13.43% in patients with sensitization to <i>Derm. pter</i> 13.43% and patients without sensitization to <i>Derm. pter</i> 3.80% (13.43 vs. 3.80%, $p=0.019$). A higher prevalence is associated with cross-reactivity with <i>Derp 10</i> (OR=8.86, 95% CI 4.33–40.74); (2) patients with shrimp sensitization, 8.63%; patients without shrimp sensitization, 83, and 33% (8.63 vs 83.33%; $p < 0.0001$) of patients with sensitization to <i>Pena 1</i> than without sensitization (46.67 vs 7.37%, $p < 0.0001$)

Table 1. Continuation

Country, year	General sample	Diagnosis of allergies/helminthiases	Investigated tropomyosin	Results
Italy, 2005 [27]	n=3 (1 patient with asthma, 2 healthy controls)	SDS-PAGE analysis, immunoblotting, EIA (sigE <i>Derm. pter</i> 18.9 IU/mL, sigE <i>A. simplex</i> 13.7 IU/mL in patients with asthma)/microscopy	<i>Anis 3</i> , <i>Derp 10</i>	Tropomyosin is not involved in the formation of cross-reactivity. Cross-sensitization is associated with metabolic and somatic proteins with molecular weight ranges of 35–50 kD and >100 kD
USA, 2011 [15]	n=126 (21 without filariasis and without atopy; 37 without filariasis and with atopy; 19 with filariasis and without atopy; 49 with filariasis and with atopy)	EIA/medically verified diagnosis	<i>OvTrop</i> and <i>Derp 10</i>	The highest levels of IgE and IgG to <i>Derp 10</i> were registered in persons infested with filaria, compared with noninfested persons. A relationship was observed between levels of sigE, IgG, and IgG4 to <i>OvTrop</i> - and <i>Derp 10</i> ($p < 0.0001$; $r > 0.79$). The amino acid sequence identity between <i>OvTrop</i> and <i>Derp 10</i> tropomyosins was 72% (87% similarity). Amino acid sequence homology among tropomyosins in which the full-length sequence was available, ranging from 67% to 98% identity (10 ⁻⁹⁷ до 10 ⁻¹⁶⁷)
Colombia, 2011 [28]	n=345 (with positive sigE to ascarids: 175 with asthma; 170 without asthma control group from the same areas)	EIA: total IgE, sigE (≤ 0.156 positive), ELISA, SPT, 2D electrophoresis and mass spectrometry, immunoblotting/microscopy	<i>Derp 10</i> , <i>Blot 10</i> , <i>Ascl 3</i> , <i>rAscl 3</i>	The amino acid sequence identity was 73%–74% with house dust mites, 71%–74% with crustaceans, 69% with cockroaches, 58% with <i>S. mansoni</i> , and <57% with vertebrate tropomyosins. A significant relationship between IgE levels to <i>rAscl 3</i> and <i>A. lumbricoides</i> ($r=0.47$, $p=0.02$) and IgE levels to <i>rBlot 10</i> ($r=0.80$, $p=0.001$) was observed. The rate of sensitization to <i>rAscl 3</i> was higher in patients with asthma than in controls (OR=1.78, 95% CI 1.12–2.83, $p=0.01$)
USA, 2015 [29]	n=372 (plasma donors infected with schistosomiasis), 6–40 years	EIA/tool samples (the Kato-Katz method)	<i>Betv 1</i> -like protein (<i>Smbv1L</i>) of <i>S. mansoni</i>	1389 of 2712 allergenic molecules (~51%) are members of 20 protein domain families. Among these families, tropomyosin (Access No. Pfam:PF00261) makes up 217 allergenic molecules (~8% of all allergens)
Brasil, 2008 [17]	n=112 (asthma, AR, cockroach sensitization), 2–52 years; n=119 (from <i>A. lumbricoides</i> endemic area, 3–6 years); n=4 (control group)	EIA (ImmunoCap class ≥ 2), SPT/microscopy	<i>rPera 7</i> , <i>Ascl 3</i>	A correlation was found between the levels of sigE to <i>A. lumbricoides</i> and <i>P. americana</i> tropomyosins in the serum of patients and the serum of children from the endemic focus ($p < 0.0001$). <i>A. lumbricoides</i> tropomyosin showed 69%–98% sequence identity with other invertebrate tropomyosins. The 284-amino-acid protein sequence showed 90%–98% identity with tropomyosins of other parasites, including <i>A. simplex</i> and 74% and 69% identity with house dust mite and cockroach tropomyosins, respectively

Table 1. Ending

Country, year	General sample	Diagnosis of allergies/helminthiases	Investigated tropomyosin	Results
USA, 2021 [30]	Mice: sensitized to <i>Derm. pter</i> without ascariasis; sensitized to <i>Derm. pter</i> with ascariasis; without sensitization to <i>Derm. pter</i> with ascariasis; without sensitization to <i>Derm. pter</i> without ascariasis	EIA/microscopy	Tropomyosin <i>Ascaris</i> , <i>Derp 10</i> , <i>OvTrop</i>	Sensitization to aeroallergens stimulates the production of reactive helminth antibodies due to the molecular and structural similarities between <i>Derm. pter</i> and <i>Ascaris</i> . The sequence analysis of 3D structural models showed a high level of homology between <i>Ascaris</i> and <i>Derm. Pter</i> (<i>Derp 10</i>) tropomyosins with a similarity of 73.94%. Cross-reactivity between <i>Derm. pter</i> and helminth antigens (e.g., <i>Derp 10</i> and <i>OvTrop</i>) may exacerbate Th2/Th17 mixed-allergic lung inflammation
Italy, 2007 [31]	<i>n</i> =5598 (Entrez Protein amino acid sequence data bases)	-	<i>Anis 3</i>	<i>Anis 2</i> and <i>Anis 3</i> showed significant homology with 19 known allergens, among them 16 tropomyosins. <i>Anis 3</i> (<i>A. simplex</i> tropomyosin) showed the highest homology with tropomyosins (46%–75% identity; 61%–89% similarity)
Australia, 2017 [32]	Patients with crustacean allergy, 32±10.5 years; <i>n</i> =1 (healthy human serum)	SDS-PAGE, immunoblotting; <i>A. pegreffii</i> isolated from flathead tigerfish (<i>Neoplatic ephalusrichardsoni</i>), SSCP sequencing	Recombinant tropomyosin <i>A. pegreffii</i>	DNA encoding <i>A. pegreffii</i> tropomyosin is 99% similar to <i>A. simplex</i>
Colombia, 2015 [33]	<i>n</i> =313 (asthma), 8–70 years	EIA/and EIA microscopy	<i>Ascl 3</i> , <i>Derp 10</i> , <i>Blot 10</i>	Sensitization to tropomyosins <i>Ascl 3</i> and <i>Derp 10</i> is associated with asthma symptoms requiring emergency call more than four times a year (OR=2.23, 95% CI 1.10–4.50, <i>p</i> =0.02) (OR=2.44, 95% CI 1.19–4.98, <i>p</i> =0.01)

Note: AR allergic rhinitis; EIA enzyme immunoassay; ELISA enzyme-linked immunosorbent assay; ImmunoCAP allergy chip (112 allergen components); PCR polymerase chain reaction; SDS-PAGE sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis; SSCP single-stranded conformational polymorphism; SPT skin prick tests.

Formation of sensitization to tropomyosins following helminth invasions

Latent sensitization to house dust mites was established in patients with ascariasis [28]. Tropomyosin *Ascl 3* is an allergen that binds to specific IgE, induces the release of mediators from effector cells, and cross-reacts with house dust mite tropomyosins. Moreover, IgE-dependent reactivity to this allergen is often found in patients with asthma and patients sensitized to total ascaris allergens [28].

Molecular studies have found the cockroach tropomyosin peptide *Blag 7*, which exhibits IgE-dependent cross-reactivity with a similar roundworm tropomyosin molecule (*Ascl 3*) [8]. A significant correlation was also established between the levels of IgE to *rAscl 3* and *rBlot 10* in patients with helminthiasis [8, 17, 28].

A study conducted in Spain revealed a low incidence of sensitization to anisakis allergens in infected patients. Following this finding, a hypothesis has been proposed that exposure to high doses of allergens is necessary for the formation of sensitization, which is not observed with this type of helminthiasis (due to the low concentration of tropomyosins in the cuticle of the parasites) [12]. The prevalence of sensitization to anisakis is higher in patients with sensitization to house dust mites than in individuals without house dust mite sensitization (13.4% vs. 3.8%), which may be due to cross-reactivity to the mite allergen *Der 10* [26].

A study involving patients with anisakidosis caused by *Anisakis pegreffii* established that the tropomyosin of this helminth is not recognized by a monoclonal antibody to crustacean tropomyosins. Moreover, polyclonal antibodies to crustaceans are reactive to *A. pegreffii* tropomyosin [32]. Similar data were obtained in a study using the blood serum of a patient with asthma and sensitization to the house dust mite *Dermatophagoides pteronyssinus* and anisakis allergens based on the assessment of IgE levels. The results of sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis (SDS-PAGE) analysis of the patient's serum and control samples revealed that tropomyosins are not involved in the formation of cross-reactivity during sensitization to house dust mites and anisakis. Cross-sensitization in this situation is associated with metabolic and somatic proteins with molecular weights in the range of 35–50 kDa and >100 kDa [27].

Allergological and parasitological examinations of schoolchildren (Indonesia, $n=1674$) revealed that the overall prevalence of various helminthiasis was 93% (ankylostomiasis, ascariasis, and trichuriasis). Moreover, a higher prevalence of sensitization to the studied allergens (house dust mites, shrimp, cockroaches, and peanuts) was determined in children with infection according to the enzyme immunoassay compared with the prevalence of sensitization according to the results of skin prick testing. When comparing the results of enzyme immunoassay with those of skin prick testing in individuals with invasion, the intensity of a positive skin reaction is significantly lower than the level of specific IgE [24].

A high identity of the amino acid sequence of roundworm tropomyosins and tropomyosins of *A. simplex* (98%) and filarial parasite *O. volvulus* (95%) was reported. The identity of the amino acid sequence of roundworm tropomyosins with tropomyosins of other species was also determined: the highest identity was found with house dust mites and crustaceans (up to 74%), and the lowest was with vertebrate tropomyosins (<57%) [15, 28].

Several studies have shown the cross-reactivity of helminth tropomyosins with proteins of a similar family of other allergen groups. For example, in a study [15] conducted in the USA ($n=126$), a higher level of IgE to *Derp 10* was detected in patients with filariasis than in individuals without helminthiasis. The identity of the amino acid sequences of *O. volvulus* and *Derp 10* tropomyosins was 72%, and a relationship was also found between the levels of specific antibodies to *O. volvulus* and *Derp 10* tropomyosins.

Clinical significance of sensitization to helminth tropomyosins

Several studies have examined the relationship between sensitization to helminth tropomyosins and characteristics of the clinical course of allergic diseases [22, 23, 25, 33].

A study conducted in Columbia involving patients with ascariasis [28] (Columbia, $n=345$) found that sensitization to recombinant tropomyosin *Ascl 3* is a risk factor for the development of asthma. Thus, the prevalence of sensitization to *Ascl 3* allergen in patients with asthma was 74.9%, whereas it was 62.4% in persons without asthma.

In another study conducted in Columbia [22] ($n=356$, a sample of patients with asthma aged 7–59 years, $n=435$, control sample), tropomyosin sensitization to house dust mites (*D. pteronyssinus* and *Blomia tropicalis*) and *A. lumbricoides* increases the risk of asthma. For example, sensitization to ascaris occurs in 15.4% of patients with asthma (including sensitization to tropomyosin *Ascl 3* in 47.7%), sensitization to house dust mite *B. tropicalis* in 10.6% (including sensitization to tropomyosin *Blot 10* in 41.0%), and sensitization to *D. pteronyssinus* in 28.7% (including sensitization to tropomyosin *Derp 10* in 34.6%). Simultaneous sensitization to both allergens (house dust mite allergens and roundworm allergens) causes an increase in the frequency of asthma symptoms. According to the enzyme immunoassay, the incidence of asthma associated with tropomyosin sensitization (*Ascl 3*, *Blot 10*, and *Derp 10*) was higher than that of asthma associated with ascaris sensitization (18.2% vs. 15.4%). Thus, sensitization to ascaris and house dust mite tropomyosins is associated with the symptoms of asthma in people living in tropical regions, which has potential clinical significance in the diagnosis and treatment [22].

Conclusive evidence shows that the presence of sensitization to key molecules of the tropomyosin family (*Ascl 3*, *Derp 10*) makes an important contribution to the severity of asthma. For example, sensitization to *Ascl 3* and *Derp 10* is associated with asthma symptoms and requires emergency medical care more than four times a year [33].

In a study conducted in Brazil, which involved patients with asthma and allergic rhinitis [23] ($n=40$), *A. lumbricoides* tropomyosin increases the reactivity of homologous allergens when inhaled or ingested, causing symptoms and increasing the severity of these diseases.

Another study in Brazil [17] analyzed a sample of allergological clinic patients with asthma or allergic rhinitis and sensitization to cockroach allergens and a sample of children who attended a kindergarten in an endemic area for *A. lumbricoides*. No difference was found in the severity of asthma or allergic rhinitis symptoms between tropomyosin IgE-positive patients and individuals not sensitized to tropomyosins. This study revealed no differences in the frequency of wheezing and lung pathology between children without sensitization and children with ascaris invasion who had high levels of IgE to tropomyosins.

In the available literature, a study explored the relationship between tropomyosin sensitization in the presence of anisakidosis and the nature of the clinical course of urticaria (Spain, $n=95$ patients with urticaria, $n=305$ individuals without urticaria, among which 182 suffered from allergic diseases and 123 were healthy volunteers) [25]. For example, the incidence of sensitization to tropomyosins evaluated based on the levels of IgE to total extracts of anisakis allergens was 33.7% in individuals with urticaria and 4% in healthy volunteers. The authors put forward recommendations on the possibility of detecting sensitization to *Anis 3* tropomyosin in the diagnosis of acute and chronic urticaria.

CONCLUSION

The results of recent studies aimed at characterizing the relationship between helminth invasions and the development of sensitization to helminth tropomyosins revealed that the data obtained are important for assessing

the pathogenesis and clinical course of allergic diseases. Given the widespread prevalence of helminthiasis, this problem is of a large scale. The variety of helminthic invasions has led to the development of sensitization in the host organism to parasite tropomyosins. In many studies, the identical amino acid sequences of proteins of the tropomyosin family have made it possible to register cross-reactivity between tropomyosins of helminths and other species (house dust mites, mollusks, etc.).

Based on the results of epidemiological studies, accumulating data have indicated the relationship between sensitization to helminth tropomyosins and the risk of developing allergic diseases and the severity of these pathologies, such as asthma.

Considering several natural foci of helminthiasis in the Russian Federation, the study of tropomyosin sensitization in the population of endemic regions is of potential clinical significance for the development of programs for the prevention and treatment of allergic diseases.

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. V.A. Rovitskaya — literature review, collection and analysis of literary sources, preparation and writing of the text of the manuscript, O.S. Fedorova — concept formation, analysis of literary sources, editing and writing the text of the manuscript, E.M. Kamaltynova — analysis of literary sources and editing of the text of the manuscript.

REFERENCES

1. 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
2. Escarrer-Jaume M, Juliá-Benito JC, Quevedo-Teruel S, et al. Changes in epidemiology and clinical practice in IgE-mediated Allergy in children. *An Pediatr (Engl Ed).* 2021;95(1):56.e1–56.e8. doi: 10.1016/j.anpede.2021.04.002
3. Hauser M, Roulias A, Ferreira F, Egger M. Panallergens and their impact on the allergic patient. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2010;6(1):1. doi: 10.1186/1710-1492-6-1
4. Wong L, Huang CH, Lee BW. Shellfish and house dust mite allergies: Is the link tropomyosin? *Allergy Asthma Immunol Res.* 2016;8(2):101–106. doi: 10.4168/aair.2016.8.2.101
5. Papia F, Bellia C, Uasuf CG. Tropomyosin: A panallergen that causes a worldwide allergic problem. *Allergy Asthma Proc.* 2021;42(5):e145–e151. doi: 10.2500/aap.2021.42.210057
6. Daul CB, Slattery M, Reese G, Lehrer SB. Identification of the major brown shrimp (*Penaeus aztecus*) allergen as the muscle protein tropomyosin. *Int Arch Allergy Immunol.* 1994;105(1):49–55. doi: 10.1159/000236802
7. Gámez C, Sánchez-García S, Ibáñez MD, et al. Tropomyosin IgE-positive results are a good predictor of shrimp allergy. *Allergy.* 2011;66(10):1375–1383. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02663.x
8. Jeong KY, Lee J, Lee IY, et al. Allergenicity of recombinant Bla g 7, German cockroach tropomyosin. *Allergy.* 2003;58(10):1059–1063. doi: 10.1034/j.1398-9995.2003.00167.x
9. Cantillo JF, Puerta L, Lafosse-Marin S, et al. Identification and characterization of IgE-binding tropomyosins in *aedes aegypti*. *Int Arch Allergy Immunol.* 2016;170(1):46–56. doi: 10.1159/000447298

10. Asturias JA, Arilla MC, Gómez-Bayón N, et al. Sequencing and high level expression in *Escherichia coli* of the tropomyosin allergen (Der p 10) from *Dermatophagoides pteronyssinus*. *Biochim Biophys Acta*. 1998;1397(1):27–30. doi: 10.1016/s0167-4781(98)00006-2
11. Aki T, Kodama T, Fujikawa A, et al. Immunochemical characterization of recombinant and native tropomyosins as a new allergen from the house dust mite, *Dermatophagoides farinae*. *J Allergy Clin Immunol*. 1995;96(1):74–83. doi: 10.1016/s0091-6749(95)70035-8
12. Asturias JA, Eraso E, Moneo I, Martínez A. Is tropomyosin an allergen in *Anisakis*? *Allergy*. 2000;55(9):898–899. doi: 10.1034/j.1398-9995.2000.00734.x
13. Nieuwenhuizen NE, Lopata AL. *Anisakis*--A food-borne parasite that triggers allergic host defences. *Int J Parasitol*. 2013; 43(12-13):1047–1057. doi: 10.1016/j.ijpara.2013.08.001
14. Jenkins RE, Taylor MJ, Gilvary NJ, Bianco AE. Tropomyosin implicated in host protective responses to microfilariae in onchocerciasis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998;95(13):7550–7555. doi: 10.1073/pnas.95.13.7550
15. Santiago HC, Bennuru S, Boyd A, et al. Structural and immunologic cross-reactivity among filarial and mite tropomyosin: Implications for the hygiene hypothesis. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(2):479–486. doi: 10.1016/j.jaci.2010.11.007
16. Fitzsimmons CM, Falcone FH, Dunne DW. Helminth allergens, parasite-specific IgE, and its protective role in human immunity. *Front Immunol*. 2014;(5):61. doi: 10.3389/fimmu.2014.00061
17. Santos AB, Rocha GM, Oliver C, et al. Cross-reactive IgE antibody responses to tropomyosins from *Ascaris lumbricoides* and cockroach. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(4):1040–6.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2007.12.1147
18. WHO. Soil-transmitted helminth infections [cited 18 Jan 2023]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/soil-transmitted-helminth-infections>. Accessed: 01.02.2023.
19. Mpairwe H, Amoah AS. Parasites and allergy: Observations from Africa. *Parasite Immunol*. 2019;41(6):e12589. doi: 10.1111/pim.12589
20. On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2020: State Report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, 2021. 256 p. (In Russ).
21. Fedorova OS, Fedotova MM, Zvonareva OI, et al. *Opisthorchis felineus* infection, risks, and morbidity in rural Western Siberia, Russian Federation. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020;14(6):e0008421. doi: 10.1371/journal.pntd.0008421
22. Ahumada V, García E, Dennis R, et al. IgE responses to *Ascaris* and mite tropomyosins are risk factors for asthma. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(7):1189–1200. doi: 10.1111/cea.12513
23. Sousa-Santos AC, Moreno AS, Santos AB, et al. Parasite infections, allergy and asthma: A role for tropomyosin in promoting type 2 immune responses. *Int Arch Allergy Immunol*. 2020;181(3):221–227. doi: 10.1159/000504982
24. Hamid F, Versteeg SA, Wiria AE, et al. Molecular diagnostics and lack of clinical allergy in helminth-endemic areas in Indonesia. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(4):1196–1199.e6. doi: 10.1016/j.jaci.2017.04.040
25. Viñas M, Postigo I, Suñén E, Martínez J. Urticaria and silent parasitism by *Ascaridoidea*: Component-resolved diagnosis reinforces the significance of this association. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020;14(4):e0008177. doi: 10.1371/journal.pntd.0008177
26. Verga MC, Pastorino R, Casani A, et al. Prevalence, molecular characterization, and clinical relevance of sensitization to *Anisakis simplex* in children with sensitization and/or allergy to *Dermatophagoides pteronyssinus*. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2017;49(6):270–275. doi: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.26
27. Bernardini R, Mistrello G, Novembre E, et al. Cross-reactivity between IgE-binding proteins from *Anisakis simplex* and *Dermatophagoides pteronyssinus*. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2005;18(4):671–675. doi: 10.1177/039463200501800408
28. Acevedo N, Erler A, Briza P, et al. Allergenicity of *ascaris lumbricoides* tropomyosin and IgE sensitization among asthmatic patients in a tropical environment. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011;154(3):195–206. doi: 10.1159/000321106
29. Tyagi N, Farnell EJ, Fitzsimmons CM, et al. Comparisons of allergenic and metazoan parasite proteins: Allergy the price of immunity. *PLoS Comput Biol*. 2015;11(10):e1004546. doi: 10.1371/journal.pcbi.1004546
30. Gazzinelli-Guimaraes PH, Bennuru S, de Queiroz Prado R, et al. House dust mite sensitization drives cross-reactive immune responses to homologous helminth proteins. *PLoS Pathog*. 2021;17(3):e1009337. doi: 10.1371/journal.ppat.1009337
31. Guarneri F, Guarneri C, Benvenga S. Cross-reactivity of *Anisakis simplex*: Possible role of *Ani s 2* and *Ani s 3*. *Int J Dermatol*. 2007;46(2):146–150. doi: 10.1111/j.1365-4632.2006.03091.x
32. Asnoussi A, Aibinu IE, Gasser RB, et al. Molecular and immunological characterisation of tropomyosin from *Anisakis pegreffii*. *Parasitol Res*. 2017;116(12):3291–3301. doi: 10.1007/s00436-017-5642-4
33. Buendía E, Zakzuk J, Mercado D, et al. The IgE response to *Ascaris* molecular components is associated with clinical indicators of asthma severity. *World Allergy Organ J*. 2015;8(1):8. doi: 10.1186/s40413-015-0058-z
34. Mokronosova MA, Korovkina ES. Component diagnostics-- A new era in clinical allergology. *Therapeutic Archive (archivdo 2018)*. 2013;85(10):4–8. (In Russ).
35. Sano KI, Yuki T, Nomata Y, et al. Intrahelical interactions in α -helical coiled coil determine the structural stability of tropomyosin. *Biochemistry*. 2020;59(23):2194–2202. doi: 10.1021/acs.biochem.0c00203
36. Winkelman JD, Suarez C, Hocky GM, et al. Fascin- and α -Actinin-Bundled networks contain intrinsic structural features that drive protein sorting. *Curr Biol*. 2016;26(20):2697–2706. doi: 10.1016/j.cub.2016.07.080 91.45.121
37. Pavadaí E, Rynkiewicz MJ, Ghosh A, Lehman W. Docking troponin T onto the tropomyosin overlapping domain of thin filaments. *Biophys J*. 2020;118(2):325–336. doi: 10.1016/j.bpj.2019.11.3393
38. Lehman W, Li X, Kiani FA, et al. Precise binding of tropomyosin on actin involves sequence-dependent variance in coiled-coil twisting. *Biophys J*. 2018;115(6):1082–1092. doi: 10.1016/j.bpj.2018.08.017

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 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
2. Escarrer-Jaume M., Juliá-Benito J.C., Quevedo-Teruel S., et al. Changes in epidemiology and clinical practice in IgE-mediated Allergy in children // *An Pediatr (Engl Ed)*. 2021. Vol. 95, N 1. P. 56.e1–56.e8. doi: 10.1016/j.anpede.2021.04.002
3. Hauser M., Roulias A., Ferreira F., Egger M. Panallergens and their impact on the allergic patient // *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2010. Vol. 6, N 1. P. 1. doi: 10.1186/1710-1492-6-1
4. Wong L., Huang C.H., Lee B.W. Shellfish and house dust mite allergies: Is the link tropomyosin? // *Allergy Asthma Immunol Res*. 2016. Vol. 8, N 2. P. 101–106. doi: 10.4168/aair.2016.8.2.101
5. Papiá F., Belliá C., Uasuf C.G. Tropomyosin: A panallergen that causes a worldwide allergic problem // *Allergy Asthma Proc*. 2021. Vol. 42, N 5. P. e145–e151. doi: 10.2500/aap.2021.42.210057
6. Daul C.B., Slattey M., Reese G., Lehrer S.B. Identification of the major brown shrimp (*Penaeus aztecus*) allergen as the muscle protein tropomyosin // *Int Arch Allergy Immunol*. 1994. Vol. 105, N 1. P. 49–55. doi: 10.1159/000236802
7. Gámez C., Sánchez-García S., Ibáñez M.D., et al. Tropomyosin IgE-positive results are a good predictor of shrimp allergy // *Allergy*. 2011. Vol. 66, N 10. P. 1375–1383. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02663.x
8. Jeong K.Y., Lee J., Lee I.Y., et al. Allergenicity of recombinant Bla g 7, German cockroach tropomyosin // *Allergy*. 2003. Vol. 58, N 10. P. 1059–1063. doi: 10.1034/j.1398-9995.2003.00167.x
9. Cantillo J.F., Puerta L., Lafosse-Marin S., et al. Identification and Characterization of IgE-binding tropomyosins in *aedesegypti* // *Int Arch Allergy Immunol*. 2016. Vol. 170, N 1. P. 46–56. doi: 10.1159/000447298
10. Asturias J.A., Arilla M.C., Gómez-Bayón N., et al. Sequencing and high level expression in *Escherichia coli* of the tropomyosin allergen (Der p 10) from *Dermatophagoides pteronyssinus* // *Biochim Biophys Acta*. 1998. Vol. 1397, N 1. P. 27–30. doi: 10.1016/s0167-4781(98)00006-2
11. Aki T., Kodama T., Fujikawa A., et al. Immunochemical characterization of recombinant and native tropomyosins as a new allergen from the house dust mite, *Dermatophagoides farinae* // *J Allergy Clin Immunol*. 1995. Vol. 96, N 1. P. 74–83. doi: 10.1016/s0091-6749(95)70035-8
12. Asturias J.A., Eraso E., Moneo I., Martínez A. Is tropomyosin an allergen in *Anisakis*? // *Allergy*. 2000. Vol. 55, N 9. P. 898–899. doi: 10.1034/j.1398-9995.2000.00734.x
13. Nieuwenhuizen N.E., Lopata A.L. *Anisakis*—A food-borne parasite that triggers allergic host defences // *Int J Parasitol*. 2013. Vol. 43, N 12–13. P. 1047–1057. doi: 10.1016/j.ijpara.2013.08.001
14. Jenkins R.E., Taylor M.J., Gilvary N.J., Bianco A.E. Tropomyosin implicated in host protective responses to microfilariae in onchocerciasis // *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998. Vol. 95, N 13. P. 7550–7555. doi: 10.1073/pnas.95.13.7550
15. Santiago H.C., Bennuru S., Boyd A., et al. Structural and immunologic cross-reactivity among filarial and mite tropomyosin: Implications for the hygiene hypothesis // *J Allergy Clin Immunol*. 2011. Vol. 127, N 2. P. 479–486. doi: 10.1016/j.jaci.2010.11.007
16. Fitzsimmons C.M., Falcone F.H., Dunne D.W. Helminth allergens, parasite-specific IgE, and its protective role in human immunity // *Front Immunol*. 2014. N 5. P. 61. doi: 10.3389/fimmu.2014.00061
17. Santos A.B., Rocha G.M., Oliver C., et al. Cross-reactive IgE antibody responses to tropomyosins from *Ascaris lumbricoides* and cockroach // *J Allergy Clin Immunol*. 2008. Vol. 121, N 4. P. 1040–1046.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2007.12.1147
18. WHO. Soil-transmitted helminth infections [cited 18 Jan 2023]. Режим доступа: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/soil-transmitted-helminth-infections>. Дата обращения: 01.02.2023.
19. Mpairwe H., Amoah A.S. Parasites and allergy: Observations from Africa // *Parasite Immunol*. 2019. Vol. 41, N 6. P. e12589. doi: 10.1111/pim.12589
20. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: Государственный доклад. Москва: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2021. 256 с.
21. Fedorova O.S., Fedotova M.M., Zvonareva O.I., et al. *Opisthorchis felinus* infection, risks, and morbidity in rural Western Siberia, Russian Federation // *PLoS Negl Trop Dis*. 2020. Vol. 14, N 6. P. e0008421. doi: 10.1371/journal.pntd.0008421
22. Ahumada V., García E., Dennis R., et al. IgE responses to *Ascaris* and mite tropomyosins are risk factors for asthma // *Clin Exp Allergy*. 2015. Vol. 45, N 7. P. 1189–1200. doi: 10.1111/cea.12513
23. Sousa-Santos A.C., Moreno A.S., Santos A.B., et al. Parasite infections, allergy and asthma: A role for tropomyosin in promoting type 2 immune responses // *Int Arch Allergy Immunol*. 2020. Vol. 181, N 3. P. 221–227. doi: 10.1159/000504982
24. Hamid F., Versteeg S.A., Wiria A.E., et al. Molecular diagnostics and lack of clinical allergy in helminth-endemic areas in Indonesia // *J Allergy Clin Immunol*. 2017. Vol. 140, N 4. P. 1196–1199.e6. doi: 10.1016/j.jaci.2017.04.040
25. Viñas M., Postigo I., Suñén E., Martínez J. Urticaria and silent parasitism by *Ascaridoidea*: Component-resolved diagnosis reinforces the significance of this association // *PLoS Negl Trop Dis*. 2020. Vol. 14, N 4. P. e0008177. doi: 10.1371/journal.pntd.0008177
26. Verga M.C., Pastorino R., Casani A., et al. Prevalence, molecular characterization, and clinical relevance of sensitization to *Anisakis simplex* in children with sensitization and/or allergy to *Dermatophagoides pteronyssinus* // *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2017. Vol. 49, N 6. P. 270–275. doi: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.26
27. Bernardini R., Mistrello G., Novembre E., et al. Cross-reactivity between IgE-binding proteins from *Anisakis simplex* and *Dermatophagoides pteronyssinus* // *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2005. Vol. 18, N 4. P. 671–675. doi: 10.1177/039463200501800408
28. Acevedo N., Erler A., Briza P., et al. Allergenicity of *Ascaris lumbricoides* tropomyosin and IgE sensitization among asthmatic patients in a tropical environment // *Int Arch Allergy Immunol*. 2011. Vol. 154, N 3. P. 195–206. doi: 10.1159/000321106
29. Tyagi N., Farnell E.J., Fitzsimmons C.M., et al. Comparisons of allergenic and metazoan parasite proteins: Allergy the price of immunity // *PLoS Comput Biol*. 2015. Vol. 11, N 10. P. e1004546. doi: 10.1371/journal.pcbi.1004546
30. Gazzinelli-Guimaraes P.H., Bennuru S., de Queiroz Prado R., et al. House dust mite sensitization drives cross-reactive immune responses to homologous helminth proteins // *PLoS Pathog*. 2021. Vol. 17, N 3. P. e1009337. doi: 10.1371/journal.ppat.1009337

- 31.** Guarneri F., Guarneri C., Benvenga S. Cross-reactivity of *Anisakis simplex*: Possible role of Ani s 2 and Ani s 3 // *Int J Dermatol.* 2007. Vol. 46, N 2. P. 146–150. doi: 10.1111/j.1365-4632.2006.03091.x
- 32.** Asnoussi A., Aibinu I.E., Gasser R.B., et al. Molecular and immunological characterisation of tropomyosin from *Anisakis pegreffii* // *Parasitol Res.* 2017. Vol. 116, N 12. P. 3291–3301. doi: 10.1007/s00436-017-5642-4
- 33.** Buendía E., Zakzuk J., Mercado D., et al. The IgE response to *Ascaris* molecular components is associated with clinical indicators of asthma severity // *World Allergy Organ J.* 2015. Vol. 8, N 1. P. 8. doi: 10.1186/s40413-015-0058-z
- 34.** Мокроносова М.А., Коровкина Е.С. Компонентная диагностика — новая эра в клинической аллергологии // *Терапевтический архив (архив до 2018 г.).* 2013. Т. 85, № 10. С. 4–8.
- 35.** Sano K.I., Yuki T., Nomata Y., et al. Intrahelical interactions in an α -helical coiled coil determine the structural stability of tropomyosin // *Biochemistry.* 2020. Vol. 59, N 23. P. 2194–2202. doi: 10.1021/acs.biochem.0c00203
- 36.** Winkelman J.D., Suarez C., Hocky G.M., et al. Fascin- and α -Actinin-Bundled networks contain intrinsic structural features that drive protein sorting // *Curr Biol.* 2016. Vol. 26, N 20. P. 2697–2706. doi: 10.1016/j.cub.2016.07.080 91.45.121
- 37.** Pavadaí E., Rynkiewicz M.J., Ghosh A., Lehman W. Docking troponin T onto the tropomyosin overlapping domain of thin filaments // *Biophys J.* 2020. Vol. 118, N 2. P. 325–336. doi: 10.1016/j.bpj.2019.11.3393
- 38.** Lehman W., Li X., Kiani F.A., et al. Precise binding of tropomyosin on actin involves sequence-dependent variance in coiled-coil twisting // *Biophys J.* 2018. Vol. 115, N 6. P. 1082–1092. doi: 10.1016/j.bpj.2018.08.017

AUTHORS' INFO

* **Vladislava A. Rovitskaya**, MD;

address: 2 Moscovski Trakt, 634050 Tomsk, Russia;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5084-2220>;

eLibrary SPIN: 1123-3796; e-mail: RovitskayaVA@mail.ru

Olga S. Fedorova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7130-9609>;

eLibrary SPIN: 5285-4593; e-mail: fedorova.os@ssmu.ru

Elena M. Kamaltynova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2234-5355>;

eLibrary SPIN: 9835-1321; e-mail: eleant21@yandex.ru

ОБ АВТОРАХ

* **Ровицкая Владислава Александровна**;

адрес: Россия, 634050, Томск, Московский тракт, д. 2;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5084-2220>;

eLibrary SPIN: 1123-3796; e-mail: RovitskayaVA@mail.ru

Фёдорова Ольга Сергеевна, д.м.н., профессор;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7130-9609>;

eLibrary SPIN: 5285-4593; e-mail: fedorova.os@ssmu.ru

Камалтынова Елена Михайловна, д.м.н., профессор;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2234-5355>;

eLibrary SPIN: 9835-1321; e-mail: eleant21@yandex.ru

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA6221>

Особенности микробиома кожи и современные возможности лечения осложнённых форм атопического дерматита

Д.Д. Чернушевич¹, О.Г. Елисютина^{1, 2}, Е.С. Феденко¹

¹ Государственный научный центр «Институт иммунологии», Москва, Российская Федерация

² Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

В настоящее время атопический дерматит рассматривается как системное многофакторное заболевание, в развитии которого принимает участие множество факторов, основными из которых являются генетические нарушения, дисфункция эпидермального барьера, изменения микробиома, сенсibilизация к аллергенам и влияние неспецифических факторов окружающей среды.

Микробный барьер кожи у больных атопическим дерматитом имеет свои особенности, обусловленные изменением видового состава микрофлоры в сторону контаминации условно-патогенными микроорганизмами, которые в свою очередь оказывают существенное влияние на течение заболевания, приводя к вторичному инфицированию кожных покровов и развитию обострений. Через нарушенный эпидермальный барьер происходит чрескожное проникновение микробов и аллергенов, сенсibilизация к различным белкам, в том числе к белкам бактерий и грибов, характеризующая Т2-иммунный ответ.

Лечение атопического дерматита направлено на достижение долгосрочного контроля над заболеванием и предусматривает комплексный подход, включающий наружную и системную терапию.

Ключевые слова: атопический дерматит; кожный барьер; наружная комбинированная терапия.

Как цитировать

Чернушевич Д.Д., Елисютина О.Г., Феденко Е.С. Особенности микробиома кожи и современные возможности лечения осложнённых форм атопического дерматита // *Российский аллергологический журнал*. 2023. Т. 20, № 1. С. 63–73. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA6221>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA6221>

Skin microbiome and modern treatment options for complicated forms of atopic dermatitis

Daria D. Chernushevich¹, Olga G. Elisyutina^{1, 2}, Elena S. Fedenko¹

¹ National Research Center — Institute of Immunology, Moscow, Russian Federation

² Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Currently, atopic dermatitis is considered a systemic multifactorial disease, and its development involves various factors, mainly genetic disorders, epidermal barrier impairment, microbiome changes, allergen sensitization, and nonspecific environmental factors.

The microbial skin barrier in patients with atopic dermatitis has its characteristics due to changes in the species composition of the microflora toward contamination by conditionally pathogenic microorganisms, which have a significant effect on the disease course, leading to secondary skin infection and exacerbations. Microbes and allergens percutaneously penetrate the disrupted epidermal barrier, leading to sensitization to various proteins, including bacterial and fungal proteins, characterizing the t2 immune response.

The treatment of atopic dermatitis aims at achieving long-term control over the disease through an integrated approach, including external and systemic therapy.

Keywords: atopic dermatitis; skin barrier; combination therapy.

To cite this article

Chernushevich DD, Elisyutina OG, Fedenko ES. Skin microbiome and modern treatment options for complicated forms of atopic dermatitis. *Russian Journal of Allergy*. 2023;20(1):63–73. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA6221>

Received: 22.02.2023

Accepted: 10.03.2023

Published: 24.03.2023

ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АтД) — системное мультифакторное генетически детерминированное воспалительное заболевание кожи с признаками полиорганной патологии, характеризующееся зудом, хроническим рецидивирующим течением, возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения [1]. Распространённость АтД среди детского населения составляет до 20%, среди взрослого — 2–8% [1].

В патогенезе АтД присутствует множество факторов, основными из которых являются генетически обусловленные нарушения иммунного ответа, эпидермального барьера, изменения микробиома, сенсибилизация к аллергенам и влияние факторов окружающей среды. Особого внимания заслуживает нарушение микробиома кожного покрова, так как именно он играет важнейшую роль в развитии обострений и вторичного инфицирования кожи, что оказывает значительное влияние на течение заболевания и качество жизни пациентов.

КОЖНЫЙ БАРЬЕР

Кожа является покровным органом, который защищает организм от внешней среды. Важнейшую роль в осуществлении защитной функции кожного покрова играет эпидермис. Выделяют несколько видов кожного барьера: физический, химический, микробный и иммунологический [2]. Физический барьер кожи образован многочисленными слоями эпидермальных и дермальных клеток, структурой липидов и поверхностной плёнкой, имеющей слабокислую реакцию pH на поверхности кожи. Основную защитную функцию выполняет внешний слой эпидермиса — роговой, который состоит из нескольких десятков слоёв корнеоцитов, между которыми располагаются липиды, образующиеся в ламеллярных гранулах. В более глубоких слоях эпидермиса — шиповатом и зернистом — образуется кератин, который формирует структурную опору для эпидермиса. В базальном слое эпидермиса находятся кератиноциты, которые способны к пролиферации. Эпидермальные кератиноциты поддерживают физический контакт через плотные соединения, которые образуют защитный слой, практически непроницаемый для микроорганизмов. В роговом слое эпидермиса кератиноциты приобретают плоскую форму, утрачивают ядра, а их мембраны образуют роговой конверт. При помощи белка филаггрина и некоторых других белков происходит поперечное сшивание ороговевшей клеточной оболочки, обеспечивающее механически прочный каркас для внеклеточного липидного матрикса. Таким образом, корнеоциты, структурные белки (кератин, филаггрин и др.), эпидермальные липиды, плотные соединения, десмосомы и многочисленные ферменты контролируют проницаемость кожного барьера для микроорганизмов и аллергенов и предотвращают трансэпидермальную потерю воды.

Химический барьер кожи формируется липидами эпидермиса, жирными кислотами, а также остатками корнеоцитов и пота, которые образуют гидролипидную плёнку на поверхности кожи. На поверхности рогового слоя эпидермиса поддерживается кислое значение pH [3], что обеспечивает антимикробную защиту и регулирует активность и экспрессию эпидермальных ферментов, участвующих в десквамации, синтезе липидов и воспалении. Триглицериды и холестерин гидролизуются кожными бактериями и дрожжевыми грибами в свободные жирные кислоты, которые в свою очередь поддерживают кислое значение pH, что способствует подавлению роста многих патогенных микроорганизмов, в том числе *Staphylococcus aureus*, и обеспечивает устойчивость бактерий-комменсалов (коагулазонегативного стафилококка и коринебактерий) [4].

Иммунологический барьер и антимикробная защита — важные составляющие кожного барьера. Функции иммунологического барьера кожи выполняют лимфоциты, нейтрофилы, тучные клетки, эозинофилы, клетки Лангерганса и кератиноциты. Лимфоидная ткань кожи (skin-associated lymphoid tissue, SALT) относится к периферическим органам иммунной системы. В кожном барьере представлены все типы клеток, способные осуществлять широкий спектр иммунных реакций, включая распознавание антигена, созревание некоторых иммуноцитов и развитие специфического иммунного ответа [5]. Врождённый иммунитет кожи характеризуется взаимодействием нескольких иммунокомпетентных типов клеток, участием антимикробных пептидов, цитокинов и кодируемых белков. Эпителиальные антимикробные пептиды играют важную роль в защитной функции эпидермиса и обеспечивают контроль над микробным представительством. Эти «природные антибиотики» являются эволюционно древними эффекторами врождённого иммунитета и относятся к различным семействам белков, которые обладают функцией быстрого уничтожения или инактивации микроорганизмов. Описано более двадцати антимикробных пептидов, которые синтезируются кератиноцитами, клетками потовых и сальных желёз. Кроме того, антимикробные пептиды обнаруживаются в нейтрофилах, тучных клетках, макрофагах и естественных киллерах, инфильтрирующих кожу [6]. Наиболее изучены два семейства антимикробных пептидов человека — β -дефензины и кателицидины, способных нарушать целостность отрицательно заряженной мембраны бактерий и грибов.

Таким образом, кожный барьер представляет собой сложноорганизованную структуру, которая обеспечивает защитную функцию кожи от физических, химических факторов, инфекционных агентов и аллергенов на нескольких физиологических уровнях.

МИКРОБИОМ КОЖИ

Состав микробиома представлен более чем 10 000 видами микроорганизмов кожи и включает бактерии, вирусы, грибы и паразиты, а видовой состав микрофлоры

кожи включает более 500 видов анаэробных и аэробных бактерий. Каждый 1 см² кожи колонизирует около 1 млн бактерий [7, 8]. Нормальная микрофлора кожи представлена биологической плёнкой, состоящей из микробных клеток, микробного экзополисахаридного гликокаликса и секретов покровных тканей. Микробиом кожи играет важную роль в защитной функции кожи от патогенных микроорганизмов, участвует в реакциях врождённого иммунитета и поддержании гомеостаза кожи [9].

В последние десятилетия по мере усовершенствования микробиологических и появления молекулярно-генетических методов исследования представления о микробиоме кожи и его роли в различных патологических процессах существенно изменились. Применение технологий секвенирования ДНК позволило изучать состав микробиома человека, в том числе в естественной среде [10]. Ранее применявшиеся культуральные методы позволяли идентифицировать лишь отдельные микроорганизмы, которые хорошо культивируются в искусственных средах: например, стафилококки значительно легче культивировать по сравнению с пропиони- и коринебактериями [11]. Геномные исследования показали, что 88% микроорганизмов кожи относятся к 4 типам: *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria* и *Proteobacteria* [12].

Микробиом кожи различается в зависимости от анатомической локализации, температуры, влажности, уровня pH, плотности сальных желёз и волосяных фолликулов и др. С учётом этих факторов выделяют условные экологические ниши кожи человека: сухую (кисти, предплечья, ягодицы), влажную (подмышечные впадины, локтевые и подколенные сгибы, ягодичная складка и др.) и сальную (участки кожи на лице, между бровями, верхней части груди, спины и др.) [13].

Результаты геномного секвенирования показали, что микробиом кожи человека представлен грамположительными бактериями родов *Staphylococcus* spp., *Corynebacterium* spp., *Enhydrobacter* spp., *Micrococcus* spp., *Cutibacterium* spp. и *Veillonella* spp., а также граммотрицательными бактериями *Roseomonas mucosa*, *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp., *Pantoea septica* и *Moraxella osloensis* [9, 14]. Неферментирующие и анаэробные виды граммотрицательных бактерий, в том числе *Enterobacteriaceae*, являются частью резидентной микрофлоры и постоянно существуют на коже в качестве комменсалов [15].

В составе микробиома кожи обнаружены также вирусы и бактериофаги, их совокупность образует так называемый виром. Выявлены основные виды: *Acheta domestica*, *Densovirus*, *Alphapapillomavirus*, *Human papillomavirus* (β), (γ) и (μ), *Merkel cell polyomavirus*, *Molluscum contagiosum virus*, *Polyomavirus HPyV7*, *Polyomavirus*, *HPyV6 RD114 retrovirus* [9]. Анализ метагеномного секвенирования показал, что наиболее часто определяются фаги *Cutibacterium* и *Staphylococcus*, в то же время фаги *Streptococcus* и *Corynebacterium* присутствуют в меньшем количестве [16].

Представители царства грибов — ещё одна важная группа микроорганизмов, населяющих кожу, совокупность которых образует так называемый микобиом, в составе которого идентифицированы грибы рода *Malassezia*, *Cryptococcus*, *Rhodotorula* и *Candida* [9]. Основные представители микобиома относятся к видам *Malassezia* spp., плотность колонизации которых варьирует на различных участках кожи, зависит от возраста, климата, температуры и влажности окружающей среды. *Malassezia* spp. определяется на коже у 75–90% здоровых людей, плотность может варьировать от 10–10² КОЕ/см² [17]. *Candida* spp. (*Candida albicans*, *C. parapsilosis*) определяется на поверхности кожи у 2,4–22,8% здоровых людей, плотность колонизации составляет от 50 до 626,4 КОЕ/см² [18].

Нормальный микробиом кожи человека играет важную роль в барьерной функции и поддержании гомеостаза кожи. Секретируемые микроорганизмами протеазы принимают участие в процессах дифференцировки рогового слоя, секреции кожного сала и свободных жирных кислот, регуляции уровня pH. Кроме того, микробиом принимает участие в образовании биоплёнки и выполняет защитную функцию от потенциально патогенных микроорганизмов за счёт конкуренции и продукции антимикробных пептидов некоторыми бактериями, главным образом стафилококками [19] или грибами *Malassezia*, которые вырабатывают сдерживающие рост многих других дрожжей и плесневых грибов индолы [20].

Нарушения микробиома кожи нередко приводят к воспалению, кожным инфекциям, гибели кератиноцитов, а также к обострению хронических заболеваний кожи, в том числе АТД [21].

НАРУШЕНИЯ МИКРОБИОМА И ВТОРИЧНОЕ ИНФИЦИРОВАНИЕ КОЖИ ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ

Ключевыми аспектами патогенеза АТД являются длительно персистирующее воспаление и нарушение функции эпидермального барьера.

Снижение экспрессии структурных белков — филагрина, лорикрина, инволюкрина, корнеодесмосомина, кератина 1–10 — приводит к усилению трансэпидермальной потери воды, увеличению уровня pH кожи, проникновению аллергенов, микроорганизмов, а уменьшение синтеза клаудина-1, 8, 23 дополнительно приводит к потере прочности соединения клеток [22]. Нарушение соотношения липидов и снижение количества керамидов влияет на микробиом, способствуя контаминации кожи стафилококком, повышению трансэпидермальной потери воды, ксерозу. Нарушение иммунного барьера (снижение кателецидинов, дефензинов HBD-2 и HBD-3), в свою очередь, приводит к рецидивирующим вторичным инфекциям, дисфункции микробиома и, как следствие, к обострению АТД [21].

Бактерии как причина обострения АТД

При обострении АТД в очагах поражения кожи в 100% случаев обнаруживается *S. aureus* [23], что обусловлено повышенной сухостью кожи, трансэпидермальной потерей воды, чрезмерной травматизацией кожи за счёт зуда, вследствие чего обнажается межклеточный матрикс и происходит колонизация *S. aureus*. Этому способствует также присутствие фибриногена и фибронектина в местах воспаления, являющихся отличным субстратом для микробной колонизации [24].

В результате продольного исследования, проведённого у детей с АТД, на основании изучения микробиома кожи с применением 16S рРНК и полногеномного секвенирования установлено значительное преобладание *Staphylococcus* spp., преимущественно *S. aureus* и *S. epidermidis*, во время обострения заболевания по сравнению с периодами ремиссии, при этом количество стафилококков коррелировало с более тяжёлым течением обострения. В случаях лёгкого течения АТД преобладали штаммы *S. epidermidis*, а при тяжёлом течении — штаммы *S. aureus* [25].

В других исследованиях было показано снижение разнообразия микробиома кожи у пациентов с АТД за счёт преобладания *S. aureus* [26, 27].

Разнообразные факторы патогенности *S. aureus* могут инициировать разные механизмы иммунного ответа при АТД. Например, δ -токсин *S. aureus* индуцирует дегрануляцию тучных клеток, что приводит к активации как врождённого, так и адаптивного иммунитета с участием Th2-лимфоцитов и врождённых лимфоидных клеток 2-го типа (ILC2) [28]. Показано, что α -токсин *S. aureus* может индуцировать выработку IL-1 β моноцитами, что в свою очередь может приводить к активации Th17, или CD4+ Т-клетками, продуцирующими цитокин IL-17 [29]. Другие факторы патогенности *S. aureus*, такие как липотейхоевая кислота, способны угнетать рост Т-лимфоцитов и выработку провоспалительных цитокинов [30], т.е. *S. aureus* может как активировать иммунный ответ, так и временно его ослаблять.

В условиях нарушения эпидермального барьера при АТД *S. aureus* способен проникать через эпидермис непосредственно в дерму, где он взаимодействует с иммунокомпетентными клетками и усиливает экспрессию провоспалительных цитокинов IL-4, IL-13 и IL-22 и TSLP [31]. Способность *S. aureus* инициировать иммунный ответ может также зависеть от штамма [25].

Таким образом, *S. aureus* играет важную роль в патогенезе АТД, являясь фактором обострения заболевания и развития пиогенных осложнений [28, 31, 32]. *S. aureus* усиливает повреждение эпидермального барьера и экспрессию провоспалительных цитокинов, оказывая разнонаправленное действие на иммунную систему [25, 28, 31, 32]; играет роль классического аллергена, инициирует

иммунный ответ по немедленному типу (у больных АТД выявляются специфические IgE-антитела к антигенам *S. aureus*) [33, 34]; суперантигены *S. aureus* являются мощными триггерами воспаления и обострений АТД [28, 31, 32, 35].

Роль грибковой микрофлоры кожи при АТД

Грибы являются частью нормального микробиома кожи. У здоровых лиц контаминация кожи непатогенными грибами не вызывает иммунного ответа и не приводит к сенсибилизации к данным микроорганизмам, в отличие от больных АТД, которые восприимчивы к грибковым инфекциям, особенно вызванным дрожжевыми грибами рода *Malassezia* [36]. Нарушение функции эпидермального барьера, увеличение уровня pH кожи при АТД — факторы, способствующие колонизации грибами *Malassezia* spp. Было показано, что у больных АТД присутствие этого гриба, который локализуется преимущественно на коже верхней половины туловища, а именно в области воротниковой зоны, шеи, лица, волосистой части головы, приводит к более тяжёлому течению заболевания. Антигены *Malassezia* spp. активируют кератиноциты, клетки Лангерганса, дендритные клетки, естественные киллеры и фибробласты; стимулируют выработку специфических IgE через Т-клеточноопосредованную стимуляцию В-клеток [37]. Важную роль в иммунном ответе на грибковую флору играют TLR2, которые обеспечивают взаимодействие между иммуногенными протеинами и кератиноцитами, что приводит к усилению продукции антимикробных пептидов — α - и β -дефензинов, хемокина CXCL8.

Показана роль грибов *Malassezia* в развитии ауто-сенсибилизации при АТД: IgE-антитела больных, сенсибилизированных к тиоредоксину (Trx) грибов *Malassezia sympodialis* (Mala s 13), *Malassezia furfur* или *Aspergillus fumigatus*, перекрёстно реагируют с человеческим Trx, что может приводить к развитию немедленного аллергического иммунного ответа [38]. Сенсибилизация к белковым структурам грибов происходит также за счёт такого явления, как молекулярная мимикрия — феномен, характеризующий активацию аутореактивных Т- или В-клеток экзогенными аллергенами благодаря их гомологичной структуре с эпитопами аутоантигенов, что и является причиной развития аутоиммунных нарушений [39]. Так, перекрёстной аутореактивностью и молекулярной мимикрией обладают супероксиддисмутаза марганца (MnSOD, SOD2) и рибосомный белок P2 (RPLP2) человека. Они имеют сходство с плесневым грибом *A. fumigatus* и дрожжеподобным грибом *Malassezia* spp. и вызывают специфический IgE-ответ у 42 и 8% пациентов с АТД соответственно. Высокой перекрёстной реактивностью обладают также циклофилины, которые представляют собой семейство пан-аллергенов из разных источников, включая *Malassezia* spp., *Aspergillus* spp., а также

аллергены *C. albicans* [40]. Было показано, что благодаря молекулярной мимикрии В-клеточных эпитопов циклофилины человека у больных АтД могут выступать в качестве аутоаллергенов и обладать перекрёстной реактивностью с циклофилинами грибов, пыльцы берёзы (Bet v 7), *Malassezia symbodialis* (Mala s 6), *A. fumigatus* (Asp f 11) [41].

Таким образом, роль грибов, таких как *Malassezia* spp. и *Candida* spp., в патогенезе АтД также многогранна, как и *S. aureus*: с одной стороны, они усугубляют тяжесть заболевания, приводя к вторичному инфицированию, с другой — являются важнейшими сенсibiliзирующими агентами, что доказано присутствием аллергенспецифических IgE к их антигенам. У пациентов с тяжёлым течением заболевания часто встречаются микробные ассоциации [42], что требует проведения противомикробной терапии.

ЛЕЧЕНИЕ ОСЛОЖНЁННЫХ ВТОРИЧНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ ФОРМ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

В лечении АтД применяется ступенчатый подход в зависимости от тяжести заболевания и ответа на проводимую терапию. Лечение пациентов с АтД направлено на уменьшение интенсивности зуда, кожных проявлений, профилактику вторичного инфицирования и развития обострений [43]. На всех этапах лечения, независимо от стадии и степени тяжести заболевания, с целью восстановления эпидермального барьера и увлажнения необходимо использовать эмоленды. При обострениях назначают топические глюкокортикостероиды и/или топические ингибиторы кальциневрина; при среднетяжёлом и тяжёлом течении наряду с наружной терапией показана системная терапия глюкокортикостероидами (для купирования обострения), генно-инженерным препаратом дупилумаб, селективными ингибиторами янускиназы, циклоспорином или другими иммуносупрессивными средствами [1].

Наружное применение топических глюкокортикостероидов и топических ингибиторов кальциневрина при осложнённых формах АтД способствует уменьшению кожного зуда, воспаления, однако не оказывает значимого клинического эффекта в отношении вторичной инфекции, что объясняет высокий риск рецидива заболевания [44, 45]. В таких случаях назначают комбинированные наружные препараты с терапевтическим действием в отношении микробной флоры. Проведённые ранее исследования демонстрируют связь клинической эффективности терапии со снижением уровня контаминации кожи *S. aureus* [46].

Одним из современных комбинированных лекарственных средств для наружной терапии осложнённых форм

АтД является препарат тройного действия (Кандидерм), в состав которого входят беклометазон, гентамицин и клотримазол. Данная комбинация обладает противовоспалительным, антибактериальным и противогрибковым эффектом¹. Беклометазон, способствует быстрому и полноценному наступлению терапевтического эффекта благодаря доказанному механизму биоактивации в очаге воспаления [47]. Беклометазона дипропионат — глюкокортикоид, относящийся к III классу активности (сильные глюкокортикоиды) по Европейской классификации топических стероидов [48]. В отличие от других широко используемых топических глюкокортикостероидов, например бетаметазона валерата, беклометазон не содержит атома фтора, что определяет его высокую безопасность и допустимость применения на любых участках кожи [49]. Гентамицин — аминогликозидный антибиотик II поколения, наиболее широко применяемый в комбинированных средствах для лечения воспалительных заболеваний кожи. Действует на штаммы микроорганизмов, выработавших устойчивость к аминогликозидам I поколения [50]. Высокоактивен в отношении аэробных грамотрицательных и грамположительных бактерий за счёт двойного механизма действия (подавление биосинтеза белков и повреждение цитоплазматической мембраны) [49]. Обладает меньшей ото- и вестибулотоксичностью по сравнению, например, с неомицином [49]. Клотримазол в малых концентрациях обладает фунгистатическими, а в больших — фунгицидными свойствами, а также антибактериальным действием. Активен в отношении патогенных дерматофитов (*Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum canis*), дрожжевых и плесневых грибов (*poda Candida*, *Torulopsis glabrata*, *poda Rhodotorula*, *Malassezia furfur*), а также в отношении грамположительных (*Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Corynebacterium minutissimum*) и грамотрицательных (*Bacteroides*) бактерий.

В исследовании эффективности и безопасности комбинации беклометазона, гентамицина и клотримазола и комбинации бетаметазона, гентамицина и клотримазола при лечении АтД, осложнённого вторичной инфекцией (бактериальной и/или грибковой), продемонстрировано двукратное снижение индекса тяжести симптомов в группе пациентов, применявших первую комбинацию (беклометазон + гентамицин + клотримазол) [51]. В данном исследовании принимали участие 60 пациентов с АтД (у 38 из них АтД, осложнённый вторичной бактериальной/грибковой инфекцией), которых рандомизировали на две группы: пациентов, получавших комбинацию беклометазона, гентамицина и клотримазола ($n=30$), и группу сравнения, получавшую бетаметазон + гентамицин +

¹ Инструкция по медицинскому применению препарата Кандидерм. Режим доступа: [https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/2021/8/12/1472039/%D0%9B%D0%A1%D0%A0-002530_08\[2008\]_0.pdf](https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/2021/8/12/1472039/%D0%9B%D0%A1%D0%A0-002530_08[2008]_0.pdf).

клотримазол ($n=30$). Оба препарата наносили на поражённые участки кожи 2 раза/день в течение 3–4 недель. Это открытое сравнительное исследование эффективности и безопасности применения топических комбинированных препаратов в терапии дерматозов, осложнённых вторичной инфекцией, показало, что на фоне терапии топическими комбинированными препаратами у пациентов обеих групп отмечалось сопоставимое двукратное снижение индекса тяжести симптомов, однако в группе, получавшей беклометазон, гентамицин и клотримазол, зарегистрировано более быстрое и значимое уменьшение зуда, сухости и шелушения кожи, чем в группе бетаметазона + гентамицина + клотримазола [51].

В исследовании А.В. Самцова и соавт. [49] были изучены эффективность, безопасность и переносимость комбинированного препарата беклометазона, гентамицина и клотримазола у пациентов с АТД и экземой. В исследование включено 37 пациентов с АТД и 28 больных экземой. Применяли комбинированный препарат беклометазона, гентамицина и клотримазола 2 раза/сут, который наносили на поражённые участки кожи. До начала лечения и на 14-е сутки терапии проводилось бактериологическое исследование микрофлоры с участков поражённой кожи. Результаты исследования показали, что на 14-е сутки у больных экземой ремиссия была достигнута в 17 (61%) случаях, значительное улучшение — в 6 (21%), улучшение — в 4 (14%), отсутствие эффекта — в 1 (4%); у больных АТД ремиссия наблюдалась в 23 (62%) случаях, значительное улучшение — в 7 (19%), улучшение — в 5 (14%), отсутствие эффекта — в 2 (5%) [49]. Анализ динамики интенсивности зуда на 7-е сутки выявил почти двукратное снижение показателей, оцениваемых по визуально-аналоговой 10-балльной шкале: с 7,8 до 4,0 баллов в группе пациентов с экземой и с 8,4 до 4,1 балла у больных АТД. К 14-м суткам интенсивность зуда снизилась в группе пациентов с экземой и АТД до 2,9 и 2,2 балла соответственно [49]. Таким образом, в проведённых исследованиях показано, что комбинация беклометазона, гентамицина и клотримазола для лечения осложнённого бактериальной и грибковой инфекцией АТД эффективна и безопасна. Включение данного препарата в комплексную терапию обострений АТД может приводить к быстрому уменьшению симптомов заболевания, а также к снижению колонизации кожи *S. aureus* и *Malassezia*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Микробиом кожи играет важную роль в патогенезе АТД. Нарушение функции эпидермального барьера приводит не только к проникновению аллергенов и поллютантов, но и вторичному инфицированию микробной флорой, что определяет Т2-характер иммунного ответа, сенсibilизацию к аллергенам и антигенам *S. aureus*

и *Malassezia* spp., и, как следствие, более тяжёлому течению заболевания.

Для лечения осложнённых форм АТД необходимо применение наружных комбинированных препаратов, в состав которых входят глюкокортикостероиды, противомикробные и противогрибковые компоненты. Рациональная наружная терапия, например препаратом с фиксированной комбинацией беклометазона, гентамицина и клотримазола, играет важнейшую роль в комплексном лечении осложнённых форм АТД и позволяет полностью или частично контролировать симптомы заболевания.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа и подготовка материала к публикации проведены при поддержке компании ООО «Гленмарк Импэкс» (Индия).

Конфликт интересов. Е.С. Феденко и О.Г. Елисютина получили гонорары за лекции и научное консультирование компании ООО «Гленмарк Импэкс» (Индия). Сотрудники компании ООО «Гленмарк Импэкс» (Индия) не влияли на отбор источников информации, их анализ и интерпретацию, формирование заключения для данной статьи. Д.Д. Чернушевич декларирует 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: Д.Д. Чернушевич — анализ литературных источников, написание текста статьи; О.Г. Елисютина — сбор и анализ литературных источников, написание и редактирование текста статьи; Е.С. Феденко — анализ литературных источников, редактирование текста статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. The work and preparation of the publication were supported by Glenmark Impex LLC (India).

Competing interests. E.S. Fedenko and O.G. Elisyutina received honoraria for lectures and scientific consulting from Glenmark Impex LLC (India). Employees at Glenmark Impex LLC (India) did not affect the selection of sources of information, their analysis and interpretation, the formation of a conclusion for this article. D.D. Chernushevich declares that he has no competing interests related to the publication of this article.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. D.D. Chernushevich — analysis of literary sources, writing the text of the article; O.G. Elisyutina — search and analysis of literary sources, writing and editing the text of the article; E.S. Fedenko — analysis of literary sources, editing the text of the article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Атопический дерматит. Проект клинических рекомендаций. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, 2023. Режим доступа: https://raaci.ru/dat/pdf/project_AtD.pdf. Дата обращения: 16.01.2023.
2. Coates M., Lee M.J., Norton D., MacLeod A.S. The skin and intestinal microbiota and their specific innate immune systems // *Front Immunol*. 2019. Vol. 10. P. 2950. doi: 10.3389/fimmu.2019.02950
3. Ali S.M., Yosipovitch G. Skin pH: From basic science to basic skin care // *Acta Derm Venereol*. 2013. Vol. 93, N 3. P. 261–267. doi: 10.2340/00015555-1531
4. Fluhr J.W., Kao J., Jain M., et al. Generation of free fatty acids from phospholipids regulates stratum corneum acidification and integrity // *J Invest Dermatol*. 2001. Vol. 117, N 1. P. 44–51. doi: 10.1046/j.0022-202x.2001.01399.x
5. Хаитов Р.М. Иммунология: учебник. 4-е изд., перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 520 с.
6. Schaubert J., Gallo R.L. Antimicrobial peptides and the skin immune defense system // *J Allergy Clin Immunol*. 2008. Vol. 122. P. 261–266. doi: 10.1016/j.jaci.2008.03.027
7. Pflughoeft K.J., Versalovic J. Human microbiome in health and disease // *Annu Rev Pathol*. 2012. Vol. 7. P. 99–122. doi: 10.1146/annurev-pathol-011811-132421
8. Boxberger M., Cenizo V., Cassir N., La Scola B. Challenges in exploring and manipulating the human skin microbiome // *Microbiome*. 2021. Vol. 9, N 1. P. 125. doi: 10.1186/s40168-021-01062-5
9. Byrd A.L., Belkaid Y., Segre J.A. The human skin microbiome // *Nat Rev Microbiol*. 2018. Vol. 16, N 3. P. 143–155. doi: 10.1038/nrmicro.2017.157
10. Pennisi E. Body's hardworking microbes get some overdue respect // *Science*. 2010. Vol. 330, N 6011. P. 1619. doi: 10.1126/science.330.6011.1619
11. Kong H.H., Segre J.A. Skin microbiome: Looking back to move forward // *J Invest Dermatol*. 2012. Vol. 132, N 3, Pt. 2. P. 933–939. doi: 10.1038/jid.2011.417
12. Arumugam M., Raes J., Pelletier E., et al. Enterotypes of the human gut microbiome // *Nature*. 2011. Vol. 473, N 7346. P. 174–180. doi: 10.1038/nature09944
13. Schmid-Wendtner M.H., Korting H.C. The pH of the skin surface and its impact on the barrier function // *Skin Pharmacol Physiol*. 2006. Vol. 19, N 6. P. 296–302. doi: 10.1159/000094670
14. Myles I.A., Reckhow J.D., Williams K.W., et al. A method for culturing Gram-negative skin microbiota // *BMC Microbiol*. 2016. Vol. 16. P. 60. doi: 10.1186/s12866-016-0684-9
15. Cassir N., Thomas G., Hraiech S., et al. Chlorhexidine daily bathing: Impact on health care-associated infections caused by gram-negative bacteria // *Am J Infect Control*. 2015. Vol. 43, N 6. P. 640–643. doi: 10.1016/j.ajic.2015.02.010
16. Oh J., Byrd A.L., Park M.; NISC Comparative Sequencing Program. Temporal stability of the human skin microbiome // *Cell*. 2016. Vol. 165, N 4. P. 854–866. doi: 10.1016/j.cell.2016.04.008
17. Gupta A.K., Kohli Y., Summerbell R.C. Molecular differentiation of seven *Malassezia* species // *J Clin Microbiol*. 2000. Vol. 38, N 5. P. 1869–1875. doi: 10.1128/JCM.38.5.1869-1875.2000
18. Oh J., Byrd A.L., Deming C., et al. Biogeography and individuality shape function in the human skin metagenome // *Nature*. 2014. Vol. 514, N 7520. P. 59–64. doi: 10.1038/nature13786
19. 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
20. Gaitanis G., Tsiouri G., Spyridonos P., et al. Variation of cultured skin microbiota in mothers and their infants during the first year postpartum // *Pediatr Dermatol*. 2019. Vol. 36, N 4. P. 460–465. doi: 10.1111/pde.13829
21. Kim B.E., Leung D.Y. Significance of skin barrier dysfunction in atopic dermatitis // *Allergy Asthma Immunol Res*. 2018. Vol. 10, N 3. P. 207–215. doi: 10.4168/aair.2018.10.3.207
22. Yoshida T., Beck L.A., de Benedetto A. Skin barrier defects in atopic dermatitis: From old idea to new opportunity // *Allergol Int*. 2022. Vol. 71, N 1. P. 3–13. doi: 10.1016/j.alit.2021.11.006
23. Leung D.I. *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis. In: Reitamo S., Luger T.A., Steinhoff M., eds. *Textbook of atopic dermatitis*. London: Informa Healthcare, 2008. P. 59–68.
24. Lin Y.T., Wang C.T., Chiang B.L. Role of bacterial pathogens in atopic dermatitis // *Clin Rev Allergy Immunol*. 2007. Vol. 33, N 3. P. 167–177. doi: 10.1007/s12016-007-0044-5
25. Byrd A.L., Deming C., Cassidy S.K., et al. *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* strain diversity underlying pediatric atopic dermatitis // *Sci Transl Med*. 2017. Vol. 9, N 397. P. eaal4651. doi: 10.1126/scitranslmed.aal4651
26. Chng K.R., Tay A.S., Li C., et al. Whole metagenome profiling reveals skin microbiome-dependent susceptibility to atopic dermatitis flare // *Nat Microbiol*. 2016. Vol. 1, N 9. P. 16106. doi: 10.1038/nmicrobiol.2016.106
27. Hanski I., von Hertzen L., Fyhrquist N., et al. Environmental biodiversity, human microbiota, and allergy are interrelated // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012. Vol. 109, N 21. P. 8334–8339. doi: 10.1073/pnas.1205624109
28. Nakamura Y., Oscherwitz J., Cease K.B., et al. *Staphylococcus* δ -toxin induces allergic skin disease by activating mast cells // *Nature*. 2013. Vol. 503, N 7476. P. 397–401. doi: 10.1038/nature12655
29. Niebuhr M., Gathmann M., Scharonow H., et al. *Staphylococcal* alpha-toxin is a strong inducer of interleukin-17 in humans // *Infect Immun*. 2011. Vol. 79, N 4. P. 1615–1622. doi: 10.1128/IAI.00958-10
30. Kaesler S., Skabytska Y., Chen K.M., et al. *Staphylococcus aureus*-derived lipoteichoic acid induces temporary T-cell paralysis independent of Toll-like receptor 2 // *J Allergy Clin Immunol*. 2016. Vol. 138, N 3. P. 780–790.e6. doi: 10.1016/j.jaci.2015.11.043
31. Nakatsuji T., Chen T.H., Two A.M., et al. *Staphylococcus aureus* exploits epidermal barrier defects in atopic dermatitis to trigger cytokine expression // *J Invest Dermatol*. 2016. Vol. 136, N 11. P. 2192–2200. doi: 10.1016/j.jid.2016.05.127
32. Mijalovic H., Fallon P.G., Irvine A.D., Foster T.J. Effect of filaggrin breakdown products on growth of and protein expression by *Staphylococcus aureus* // *J Allergy Clin Immunol*. 2010. Vol. 126, N 6. P. 1184–90.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2010.09.015
33. Leung D.Y., Harbeck R., Bina P., et al. Presence of IgE antibodies to staphylococcal exotoxins on the skin of patients with atopic dermatitis. Evidence for a new group of allergens // *J Clin Invest*. 1993. Vol. 92, N 3. P. 1374–1380. doi: 10.1172/JCI116711

34. Reginald K., Westritschnig K., Werfel T., et al. Immunoglobulin E antibody reactivity to bacterial antigens in atopic dermatitis patients // *Clin Exp Allergy*. 2011. Vol. 41, N 3. P. 357–369. doi: 10.1111/j.1365-2222.2010.03655.x
35. Geoghegan J.A., Irvine A.D., Foster T.J. Staphylococcus aureus and atopic dermatitis: A complex and evolving relationship // *Trends Microbiol*. 2018. Vol. 26, N 6. P. 484–497. doi: 10.1016/j.tim.2017.11.008
36. Simpson E.L. Comorbidity in atopic dermatitis // *Curr Dermatol Rep*. 2012. Vol. 1, N 1. P. 29–38. doi: 10.1007/s13671-011-0003-5
37. Glatz M., Bosshard P.P., Hoetzenecker W., Schmid-Grendelmeier P. The role of Malassezia spp. in atopic dermatitis // *J Clin Med*. 2015. Vol. 4, N 6. P. 1217–1228. doi: 10.3390/jcm4061217
38. Roesner L.M., Werfel T. Autoimmunity (or not) in atopic dermatitis // *Front Immunol*. 2019. Vol. 10, N 2128. P. 2128. doi: 10.3389/fimmu.2019.02128
39. Badloe F.M., de Vriese S., Coolens K., et al. IgE autoantibodies and autoreactive T cells and their role in children and adults with atopic dermatitis // *Clin Transl Allergy*. 2020. Vol. 10. P. 34. doi: 10.1186/s13601-020-00338-7
40. 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
41. Sircar G., Bhowmik M., Sarkar R.K., et al. Molecular characterization of a fungal cyclophilin allergen Rhi o 2 and elucidation of antigenic determinants responsible for IgE-cross-reactivity // *J Biol Chem*. 2020. Vol. 295, N 9. P. 2736–2748. doi: 10.1074/jbc.RA119.011659
42. Агафонова Е.Е., Дворянкова Н.В., Добрян З.Ф., Корсунская И.М. Терапия хронических дерматозов, осложненных Candida инфекцией // *Terra Medica*. 2006. № 1. С. 34–35.
43. Wong I.T., Tsuyuki R.T., Cresswell-Melville A., et al. Guidelines for the management of atopic dermatitis (eczema) for pharmacists // *Can Pharm J (Ott)*. 2017. Vol. 150, N 5. P. 285–297. doi: 10.1177/171516351710958
44. Силина Л.В., Шварц Н.Е. Микробиом кожи при микробной экземе // *Клиническая дерматология и венерология*. 2019. Т. 18, № 1. С. 49–54. doi: 10.17116/klinderma20191801149
45. Халдин А.А., Жукова О.В. Открытое рандомизированное сравнительное исследование по изучению эффективности и безопасности поликомпонентных препаратов для наружного применения отечественного и зарубежного производства в комплексной терапии экземы // *Клиническая дерматология и венерология*. 2019. Т. 18, № 3. С. 327–337. doi: 10.17116/klinderma201918031327
46. Kong H.H., Oh J., Deming C., et al. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis // *Genome Res*. 2012. Vol. 22, N 5. P. 850–859. doi: 10.1101/gr.131029.111
47. Roberts J.K., Moore C.D., Ward R.M., et al. Metabolism of beclomethasone dipropionate by cytochrome P450 3A enzymes // *J Pharmacol Exp Ther*. 2013. Vol. 345, N 2. P. 308–316. doi: 10.1124/jpet.112.202556
48. Guidance on Prescribing. In: British National Formulary No 60. London: British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 2010.
49. Самцов А.В., Хайрутдинов В.Р., Белоусова И.Э. Этиопатогенетическая терапия воспалительных дерматозов // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2018. Т. 94, № 2. С. 78–83. doi: 10.25208/0042-4609-2018-94-2-78-83
50. Козлов С.Н., Козлов Р.С. Современная антимикробная химиотерапия: Руководство для врачей. 3-е изд., перераб. и доп. Москва: Медицинское информационное агентство, 2017. 397 с.
51. Филимонкова Н.Н., Бахлыкова Е.А. Комбинированная топическая терапия хронических дерматозов. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2015;(3):147–152. doi: 10.25208/0042-4609-2015-91-3-147-152

REFERENCES

1. Atopic dermatitis. Draft clinical guidelines. The Russian Association of Allergology and Clinical Immunology; 2023. (In Russ). Available from: https://raaci.ru/dat/pdf/project_AtD.pdf. Accessed: 16.01.2023
2. Coates M, Lee MJ, Norton D, MacLeod AS. The skin and intestinal microbiota and their specific innate immune systems. *Front Immunol*. 2019;10:2950. doi: 10.3389/fimmu.2019.02950
3. Ali SM, Yosipovitch G. Skin pH: From basic science to basic skin care. *Acta Derm Venereol*. 2013;93(3):261–267. doi: 10.2340/00015555-1531
4. Fluhr JW, Kao J, Jain M, et al. Generation of free fatty acids from phospholipids regulates stratum corneum acidification and integrity. *J Invest Dermatol*. 2001;117(1):44–51. doi: 10.1046/j.0022-202x.2001.01399.x
5. Khaitov RM. Immunologiya: uchebnik. 4th revised and updated. Moscow: GEOTAR-Media; 2021. 520 p. (In Russ).
6. Schaubert J, Gallo RL. Antimicrobial peptides and the skin immune defense system. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(2):261–266. doi: 10.1016/j.jaci.2008.03.027
7. Pflughoefl KJ, Versalovic J. Human microbiome in health and disease. *Annu Rev Pathol*. 2012;7:99–122. doi: 10.1146/annurev-pathol-011811-132421
8. Boxberger M, Cenizo V, Cassir N, La Scola B. Challenges in exploring and manipulating the human skin microbiome. *Microbiome*. 2021;9(1):125. doi: 10.1186/s40168-021-01062-5
9. Byrd AL, Belkaid Y, Segre JA. The human skin microbiome. *Nat Rev Microbiol*. 2018;16(3):143–155. doi: 10.1038/nrmicro.2017.157
10. Pennisi E. Body's hardworking microbes get some overdue respect. *Science*. 2010;330(6011):1619. doi: 10.1126/science.330.6011.1619
11. Kong HH, Segre JA. Skin microbiome: Looking back to move forward. *J Invest Dermatol*. 2012;132(3 Pt 2):933–939. doi: 10.1038/jid.2011.417
12. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011;473(7346):174–180. doi: 10.1038/nature09944
13. Schmid-Wendtner MH, Korting HC. The pH of the skin surface and its impact on the barrier function. *Skin Pharmacol Physiol*. 2006;19(6):296–302. doi: 10.1159/000094670

14. Myles IA, Reckhow JD, Williams KW, et al. A method for culturing Gram-negative skin microbiota. *BMC Microbiol.* 2016;16:60. doi: 10.1186/s12866-016-0684-9
15. Cassir N, Thomas G, Hraiech S, et al. Chlorhexidine daily bathing: Impact on health care-associated infections caused by gram-negative bacteria. *Am J Infect Control.* 2015;43(6):640–643. doi: 10.1016/j.ajic.2015.02.010
16. Oh J, Byrd AL, Park M; NISC Comparative Sequencing Program. Temporal stability of the human skin microbiome. *Cell.* 2016;165(4):854–866. doi: 10.1016/j.cell.2016.04.008
17. Gupta AK, Kohli Y, Summerbell RC. Molecular differentiation of seven *Malassezia* species. *J Clin Microbiol.* 2000;38(5):1869–1875. doi: 10.1128/JCM.38.5.1869-1875.2000
18. Oh J, Byrd AL, Deming C, et al. Biogeography and individuality shape function in the human skin metagenome. *Nature.* 2014;514(7520):59–64. doi: 10.1038/nature13786
19. 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
20. Gaitanis G, Tsiouri G, Spyridonos P, et al. Variation of cultured skin microbiota in mothers and their infants during the first year postpartum. *Pediatr Dermatol.* 2019;36(4):460–465. doi: 10.1111/pde.13829
21. Kim BE, Leung DY. Significance of skin barrier dysfunction in atopic dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2018;10(3):207–215. doi: 10.4168/aaair.2018.10.3.207
22. Yoshida T, Beck LA, de Benedetto A. Skin barrier defects in atopic dermatitis: From old idea to new opportunity. *Allergol Int.* 2022;71(1):3–13. doi: 10.1016/j.alit.2021.11.006
23. Leung DI. *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis. In: Reitamo S, Luger TA, Steinhoff M, eds. Textbook of atopic dermatitis. London: Informa Healthcare; 2008. P. 59–68.
24. Lin YT, Wang CT, Chiang BL. Role of bacterial pathogens in atopic dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2007;33(3):167–177. doi: 10.1007/s12016-007-0044-5
25. Byrd AL, Deming C, Cassidy SK, et al. *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* strain diversity underlying pediatric atopic dermatitis. *Sci Transl Med.* 2017;9(397):eaal4651. doi: 10.1126/scitranslmed.aal4651
26. Chng KR, Tay AS, Li C, et al. Whole metagenome profiling reveals skin microbiome-dependent susceptibility to atopic dermatitis flare. *Nat Microbiol.* 2016;1(9):16106. doi: 10.1038/nmicrobiol.2016.106
27. Hanski I, von Hertzen L, Fyhrquist N, et al. Environmental biodiversity, human microbiota, and allergy are interrelated. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2012;109(21):8334–8339. doi: 10.1073/pnas.1205624109
28. Nakamura Y, Oscherwitz J, Cease KB, et al. *Staphylococcus* δ -toxin induces allergic skin disease by activating mast cells. *Nature.* 2013;503(7476):397–401. doi: 10.1038/nature12655
29. Niebuhr M, Gathmann M, Scharonow H, et al. Staphylococcal alpha-toxin is a strong inducer of interleukin-17 in humans. *Infect Immun.* 2011;79(4):1615–1622. doi: 10.1128/IAI.00958-10
30. Kaesler S, Skabytska Y, Chen KM, et al. *Staphylococcus aureus*-derived lipoteichoic acid induces temporary T-cell paralysis independent of Toll-like receptor 2. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(3):780–790.e6. doi: 10.1016/j.jaci.2015.11.043
31. Nakatsuji T, Chen TH, Two AM, et al. *Staphylococcus aureus* exploits epidermal barrier defects in atopic dermatitis to trigger cytokine expression. *J Invest Dermatol.* 2016;136(11):2192–2200. doi: 10.1016/j.jid.2016.05.127
32. Mijalovic H, Fallon PG, Irvine AD, Foster TJ. Effect of filaggrin breakdown products on growth of and protein expression by *Staphylococcus aureus*. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(6):1184–90.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2010.09.015
33. Leung DY, Harbeck R, Bina P, et al. Presence of IgE antibodies to Staphylococcal exotoxins on the skin of patients with atopic dermatitis. Evidence for a new group of allergens. *J Clin Invest.* 1993;92(3):1374–1380. doi: 10.1172/JCI116711
34. Reginald K, Westritschnig K, Werfel T, et al. Immunoglobulin E antibody reactivity to bacterial antigens in atopic dermatitis patients. *Clin Exp Allergy.* 2011;41(3):357–369. doi: 10.1111/j.1365-2222.2010.03655.x
35. Geoghegan JA, Irvine AD, Foster TJ. *Staphylococcus aureus* and atopic dermatitis: A complex and evolving relationship. *Trends Microbiol.* 2018;26(6):484–497. doi: 10.1016/j.tim.2017.11.008
36. Simpson EL. Comorbidity in atopic dermatitis. *Curr Dermatol Rep.* 2012;1(1):29–38. doi: 10.1007/s13671-011-0003-5
37. Glatz M, Bosshard PP, Hoetzenecker W, Schmid-Grendelmeier P. The role of *Malassezia* spp. in atopic dermatitis. *J Clin Med.* 2015;4(6):1217–1228. doi: 10.3390/jcm4061217
38. Roesner LM, Werfel T. Autoimmunity (or not) in atopic dermatitis. *Front Immunol.* 2019;10:2128. doi: 10.3389/fimmu.2019.02128
39. Badloe FM, de Vriese S, Coolens K, et al. IgE autoantibodies and autoreactive T cells and their role in children and adults with atopic dermatitis. *Clin Transl Allergy.* 2020;10:34. doi: 10.1186/s13601-020-00338-7
40. Pellefigues C. IgE autoreactivity in atopic dermatitis: Paving the road for autoimmune diseases? *Antibodies (Basel).* 2020;9(3):47. doi: 10.3390/antib9030047
41. Sircar G, Bhowmik M, Sarkar RK, et al. Molecular characterization of a fungal cyclophilin allergen Rhi o 2 and elucidation of antigenic determinants responsible for IgE-cross-reactivity. *J Biol Chem.* 2020;295(9):2736–2748. doi: 10.1074/jbc.RA119.011659
42. Agaphonova EE, Dvoryankova NV, Dobriyan ZF, Korsunskaya IM. Therapy of chronic dermatoses, complicated by *Candida* infection. *Terra Medica.* 2006;(1):34–35. (In Russ.).
43. Wong IT, Tsuyuki RT, Cresswell-Melville A, et al. Guidelines for the management of atopic dermatitis (eczema) for pharmacists. *Can Pharm J (Ott).* 2017;150(5):285–297. doi: 10.1177/1715163517710958
44. Silina LV, Shvarts NE. Skin microbiome in case of microbial eczema. *Russ J Clin Dermatol Venereol.* 2019;18(1):49–54. (In Russ.). doi: 10.17116/klinderma20191801149
45. Khalidin AA, Zhukova OV. Open randomized controlled trial to study the effectiveness and safety of domestic (Russian) versus foreign multicomponent topical preparations for the treatment of eczema. *Russ J Clin Dermatol Venereol.* 2019;18(3):327–337. (In Russ.). doi: 10.17116/klinderma201918031327
46. Kong HH, Oh J, Deming C, et al. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res.* 2012;22(5):850–859. doi: 10.1101/gr.131029.111

47. Roberts JK, Moore CD, Ward RM, et al. Metabolism of beclomethasone dipropionate by cytochrome P450 3A enzymes. *J Pharmacol Exp Ther.* 2013;345(2):308–316. doi: 10.1124/jpet.112.202556
48. Guidance on Prescribing. In: British National Formulary No 60. London: British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain; 2010.
49. Samtsov AV, Khairutdinov VR, Belousova IE. Etiopathogenetic therapy of inflammatory dermatoses. *Bulletin of Dermatology*

- and Venereology. 2018;94(2):78–83. (In Russ). doi: 10.25208/0042-4609-2018-94-2-78-83
50. Kozlov SN, Kozlov RS. Modern antimicrobial chemotherapy: A guide for physicians. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2017. 397 p. (In Russ).
51. Filimonkova NN, Bahlykova EA. Combined topical therapy of chronic dermatoses. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2015;(3): 147–152. (In Russ).

ОБ АВТОРАХ

*** Чернушевич Дарья Дмитриевна;**

адрес: Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 24;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0006-2773>;
eLibrary SPIN: 2497-5608; e-mail: chernushevitchdasha@yandex.ru

Елисютина Ольга Гурьевна, д.м.н.;

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

AUTHORS' INFO

*** Daria D. Chernushevich;**

address: 24 Kashirskoe shosse, 115522 Moscow, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0006-2773>;
eLibrary SPIN: 2497-5608; e-mail: chernushevitchdasha@yandex.ru

Olga G. Elisyutina, MD, Dr. Sci. (Med);

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

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1925>

Хроническая индуцированная крапивница: классификация, современные аспекты диагностики и терапии

С.А. Сердотецкова^{1, 6}, И.В. Данилычева², Д.С. Фомина^{1, 3}, Н.П. Мальцева¹, Е.В. Ковалькова¹,
М.С. Лебедкина¹, А.В. Караулов³, Л.С. Намазова-Баранова^{4, 5}, Е.А. Вишнева^{4, 5},
Ю.Г. Левина^{4, 5}, В.Г. Калугина^{4, 5}

¹ Городская клиническая больница № 52, Москва, Российская Федерация

² Государственный научный центр «Институт иммунологии», Москва, Российская Федерация

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

⁴ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

⁵ Научно-исследовательский институт педиатрии и охраны здоровья детей Научно-клинического центра №2 Российского научного центра
хирургии имени академика Б.В. Петровского, Москва, Российская Федерация

⁶ Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента Здравоохранения города
Москвы, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Хроническая индуцированная крапивница — группа заболеваний, характеризующаяся возникновением зудящих волдырей и/или ангиоотёков в ответ на специфические триггеры, такие как механическое раздражение, воздействие высоких и низких температур, вибрация, а также ультрафиолетовое излучение различного спектра, в течение 6 недель и более. Данная группа заболеваний характеризуется длительным течением, существенным снижением качества жизни пациентов, а также риском развития тяжёлых жизнеугрожающих реакций.

Диагностика индуцированной крапивницы — безопасное для пациента воспроизведение симптомов путём воздействия триггера (температурного, механического и т.д.). В настоящий момент в Российской Федерации нет зарегистрированных медицинских приборов для пороговой диагностики большинства физических форм крапивниц, что затрудняет постановку диагноза и динамическое наблюдение за состоянием данных групп пациентов и эффективностью лечения. Открытым остаётся также вопрос о терапии хронической индуцированной крапивницы ввиду недостаточной эффективности рекомендуемых и доступных методов терапии.

В статье представлен обзор актуальных литературных данных.

Ключевые слова: хроническая индуцированная крапивница; провокационное тестирование; антигистаминные препараты; омализумаб.

Как цитировать

Сердотецкова С.А., Данилычева И.В., Фомина Д.С., Мальцева Н.П., Ковалькова Е.В., Лебедкина М.С., Караулов А.В., Намазова-Баранова Л.С., Вишнева Е.А., Левина Ю.Г., Калугина В.Г. Хроническая индуцированная крапивница: классификация, современные аспекты диагностики и терапии // *Российский аллергологический журнал*. 2023. Т. 20, № 1. С. 74–96. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1925>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1925>

Chronic-induced urticaria; classification, actual aspects of diagnosis and therapy

Sofia A. Serdotetskova^{1, 6}, Inna V. Danilycheva², Daria S. Fomina^{1, 3}, Natalia P. Maltseva¹, Elena V. Kovalkova¹, Marina S. Lebedkina¹, Alexander V. Karaulov³, Leyla S. Namazova-Baranova^{4, 5}, Elena A. Vishneva^{4, 5}, Julia G. Levina^{4, 5}, Vera G. Kalugina^{4, 5}

¹ City Clinical Hospital No. 52, Moscow, Russian Federation

² National Research Center — Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation

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

⁴ The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation

⁵ Petrovsky National Research Centre of Surgery, Research Institute of Pediatrics and Child Health Protection of the Scientific and Clinical Center No. 2, Moscow, Russian Federation

⁶ Research Institute of Health Organization and Medical Management of the Department of Health of the City of Moscow, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Chronic-induced urticaria is a group of diseases characterized by the occurrence of itchy wheals and/or angioedema in response to specific triggers, such as mechanical irritation, exposure to high and low temperatures, vibration, and ultraviolet radiation of various spectra, appearing for ≥ 6 weeks. This group of diseases is characterized by a long duration, a significant effect on the patient's quality of life, and the risk of severe life-threatening reactions.

The diagnosis of induced urticaria and patient-safe reproduction of symptoms by exposure to a trigger (temperature, mechanical, etc.). Currently, no medical devices have been registered in the Russian Federation for the threshold diagnosis of most physical forms of urticaria. Consequently, diagnosing and dynamic monitoring the state of these patients and their response to treatment are challenging. The question of therapy for chronic-induced urticaria also remains open due to the insufficient effectiveness of the recommended and available treatment methods. This article provides a review of current literature data.

This article provides a review of current literature data.

Keywords: chronic-induced urticaria; provocation testing; antihistamines; omalizumab.

To cite this article

Serdotetskova SA, Danilycheva IV, Fomina DS, Maltseva NP, Kovalkova EV, Lebedkina MS, Karaulov AV, Namazova-Baranova LS, Vishneva EA, Levina JG, Kalugina VG. Chronic-induced urticaria; classification, actual aspects of diagnosis and therapy. *Russian Journal of Allergy*. 2023;20(1):74–96. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1925>

List of abbreviations

AH: antihistamines

nsH₁-AHs: non-sedating H1 antihistamines

CIndU: chronic inducible urticaria

DLQI: Dermatology Life Quality Index

INTRODUCTION

Chronic inducible urticaria (CIndU) is a subtype of chronic urticaria characterized by recurrent itching wheals and/or angioedema lasting for 6 weeks or appearing in response to specific triggers such as mechanical irritation, exposure to high, or low temperatures, vibration, and UV radiation of various spectra.

CIndU is prevalent in up to 0.5% of the general population [1]. CIndU is diagnosed in 5%–25% of patients with chronic urticaria; its peak incidence occurs at a young age [2]. Studies revealed that the prevalence of CIndU was previously underestimated. Based on recent data, approximately 20% of patients with chronic spontaneous urticaria suffer from CIndU [3].

As described in the results of the international multicenter study AWARE [4], the quality of life of patients with a combination of chronic spontaneous urticaria and CIndU is significantly lower than those of patients suffering from only one type of chronic urticaria. CIndU has longer disease duration than chronic spontaneous urticaria [1, 5]. However, no current statistical data are available on the prevalence of induced forms of urticaria in the Russian Federation.

TYPES OF CINDU

Dermographic urticaria

Dermographic urticaria is the most common type of CIndU, and it is characterized by linear urticarial rashes on the skin appearing in response to mechanical irritation [2, 6]. A study reported [7] that approximately 25% of patients suffering from chronic spontaneous urticaria also have symptoms of dermographic urticaria.

This type of CIndU differs from simple red dermographism by the presence of itch (with simple red dermographism, the wheals do not itch). White dermographism, often associated with atopic diseases, is not associated with dermographic urticaria.

In dermographic urticaria, angioedema develops extremely rarely. This type of CIndU most often recurs over several years, followed by spontaneous remission [8, 9]. According to the review by Zuberbier and Maurer, which was published in 2007 [10], the average duration of dermographic urticaria is 6.5 years.

The diagnosis of dermographic urticaria is most often established based on medical history. Patients complain of a “creeping” itch without wheals, occurring only after mechanical irritation (scratching). Wheals can also appear

with other types of mechanical influence, such as in the sites of friction of belts, bandages, upon wearing dense fabrics, washing with a washcloth, massage, skin allergy testing, etc. The diagnosis can be established, among other things, by objective examination (existing and/or provoked linear urticarial wheals on the skin) or analysis of photographs provided by the patient.

After taking a patient's history, provocative testing must be conducted. Typically, such testing consists of mechanical irritation of the skin with a wooden spatula. Calibrated dermographometers (Frick test, not registered in the Russian Federation) can be used to standardize the results. A positive test result is the appearance of pruritic wheals after the provocation, which persists for an average of 10 min (Figs. 1–3).

In the Russian Federation, the management of patients with CIndU is conducted in accordance with the clinical guidelines for the treatment of urticaria adopted by the Russian Association of Allergists and Clinical Immunologists in 2019 [11]. All patients with dermographic urticaria should be informed of the importance of avoiding triggers. Non-sedating H1 antihistamines (nsH₁-AHs) in standard doses are recommended as first-line therapy. The dose of AHs can be increased up to fourfold with a lack of control over the symptoms of dermographic urticaria against the background of ongoing therapy [12–15].

In a retrospective study, Krause et al. [16] reported that AH therapy led to complete control of symptoms in 23% of patients and significant improvement in 49%, and only 4% of patients reported no effect. Patients resistant to AH therapy may receive off-label omalizumab treatment [17–19].

A systematic review of omalizumab therapy in patients with CIndU included seven publications presenting the treatment experience of 72 patients with dermographic urticaria: 54 and 18 patients were treated with omalizumab and placebo, respectively [18]. The most conclusive evidence comes from a randomized, placebo-controlled trial of the efficacy and safety of omalizumab in patients with dermographic urticaria resistant to AH therapy. A cohort of 55 patients with chronic dermographic urticaria was divided into three groups. The first group received omalizumab at a dose of 150 mg, the second group received omalizumab at a dose of 300 mg, and the third group received a placebo for 10 weeks. All patients were assessed for critical friction thresholds and quality of life using the Dermatology Life Quality Index (DLQI) before therapy. The average DLQI scores (11.1) before treatment initiation indicated a significant decrease in the quality of life in this group. During omalizumab therapy at doses of



Fig. 1. Frick-test. (Photo from the archive of the Moscow City Research and Practical Center of Allergology and Immunology Ministry of Healthcare of Moscow).



Fig. 2. Method of performing of provocation testing in patient with symptomatic dermatographism. (Photo from the archive of the Moscow City Research and Practical Center of Allergology and Immunology Ministry of Healthcare of Moscow).



Fig. 3. Positive result of provocation testing in patient with symptomatic dermatographism. (Photo from the archive of the Moscow City Research and Practical Center of Allergology and Immunology Ministry of Healthcare of Moscow).

300 and 150 mg, the participants showed clinically significant decreases in critical friction thresholds compared with patients who received a placebo. No significant difference was found in the effectiveness of therapy depending on the omalizumab dose, baseline levels of critical trigger threshold, or disease activity. During therapy, 72% and 58% of patients treated with 150 mg of omalizumab and 300 mg of omalizumab, respectively, improved their DLQI score by ≥ 4 points (minimum clinically significant difference). In the placebo group, only 32% of the patients experienced a similar improvement. The end point of observation was 10 weeks from the initiation of therapy. No changes in clinical parameters during therapy were observed in 33% of patients who received 150 mg of omalizumab and 42% of patients who received 300 mg of omalizumab. In the placebo group, 83% of patients noticed no clinically significant improvement.

Metz et al. [20, 21] described several clinical cases of successful omalizumab therapy in patients with dermatographic urticaria along with chronic spontaneous urticaria and other CIndU types.

Therefore, omalizumab is a reasonable option for patients with chronic dermatographic urticaria who do not respond to nsH1-AH therapy.

Cold urticaria

Cold urticaria, a CIndU subtype, is characterized by wheals, and/or angioedema appearing after cold exposure. This disease is a complex clinical problem due to the high risk of cold-induced anaphylaxis [22]. Typical cold urticaria is characterized by the appearance of wheals on the skin after cold exposure, resolving within a few hours [23]. In typical cold urticaria, a local reaction can be replicated

using an ice cube test and/or testing with a TempTest device (not registered in the Russian Federation) [24, 25].

Atypical cold urticaria is characterized by an atypical localization of wheals and/or an atypical response to provocative testing [26–29]. Atypical forms of cold urticaria include systemic atypical cold urticaria, localized cold urticaria, localized cold reflex urticaria, delayed cold urticaria, cold-induced cholinergic urticaria, and cold-dependent dermatographism.

The incidence of cold urticaria is approximately 0.05% in the population. The incidence of cold urticaria is higher in countries with cold climate. Women experience the disease more often. Cold urticaria can debut at any age; however, it peaks in the second or fourth decade of life [28, 29]. The average duration of cold urticaria is approximately 6 years; however, it can recur for 20 years or longer [24, 30–33].

Cold urticaria often coexists with other CIndU types. In two retrospective studies, 21% and 22% of patients (in each of the two studies) had a combination of dermatographic urticaria and cold urticaria, and 8% and 10% of patients had a combination of cold urticaria and cholinergic urticaria, respectively [24, 34]. According to Sánchez et al. [7], cold urticaria occurs in approximately 13% of patients with chronic spontaneous urticaria.

The severity of cold urticaria can vary from local urticaria to systemic manifestations, including broncho-obstructive syndrome, hypotension, dizziness, gastrointestinal symptoms, and anaphylactic reactions [24, 29, 35]. The clinical presentation of cold urticaria depends on the duration of cold exposure, critical threshold temperatures, and other factors that have not yet been determined. Patients with cold urticaria show several individual critical temperatures, ranging from $<0^{\circ}\text{C}$ to $>27^{\circ}\text{C}$ [36].

Potential triggers include low ambient temperature (cold season and air-conditioned rooms), cold water (swimming and showering), contact with cold surfaces, and consumption of cold foods (ice cream) or drinks.

Although cold urticaria symptoms are more severe in the cold season, the frequency of symptoms in 60% of patients, Siebenhaar et al. [37] revealed that it did not depend on the season.

Risk factors for the development of life-threatening reactions can be both the consumption of cold foods (and subsequent development of oropharynx edema) and extensive contact with cold (e.g., swimming in open water, infusion of cold solutions, prolonged surgical interventions; the risk is associated with low temperatures in the operating room, introduction of unheated infusion solutions, and contact with cold surfaces [35, 38–40].

In addition to taking a medical history, provocative testing is performed to diagnose cold urticaria. During the test, an ice cube is placed in a plastic bag and applied to the inner surface of the forearm. The exposure time is 5 min, and the reaction is evaluated within 10 min after the end of exposure. The reaction is positive if an urticarial rash occurs at the site of cold exposure (Fig. 4). The ice cube test only provides a qualitative assessment of the reaction (positive/negative) but

does not imply an assessment of the temperature sensitivity threshold. In international practice, the TempTest device is used for the diagnosis of cold and heat types of physical urticaria. TempTest allows the evaluation of the critical time of exposure and critical temperature threshold that induce the occurrence of clinical manifestations in this group of patients; however, this device is not registered in the Russian Federation.

TempTest is a device with a U-shaped piezoelectric rash that generates a temperature range from 4°C to 44°C (Fig. 5). For testing, the patient places their forearm on the device so that the skin fits snugly against the piezoelectric rash. The exposure time is 5 min. The reaction is evaluated within 10 min, and the result is positive if an urticarial rash appears at the site of cold exposure. TempTest makes it possible to measure the critical temperature threshold with an accuracy of $\pm 1^\circ\text{C}$ [28] (Fig. 6).

All patients with cold urticaria should be warned about the avoidance of triggers and the risks of developing severe life-threatening reactions. Patients with a history of cold-induced anaphylaxis or life-threatening edema should be made aware of the action plan in the case of systemic reactions. The patients or their immediate relatives should be trained in the administration of emergency drugs (adrenaline and systemic corticosteroids).



Fig. 4. Positive result of the ice cube testing. (Photo from the archive of the Moscow City Research and Practical Center of Allergology and Immunology Ministry of Healthcare of Moscow).



Fig. 5. TempTest. (Photo from the archive of the Moscow City Research and Practical Center of Allergology and Immunology Ministry of Healthcare of Moscow).

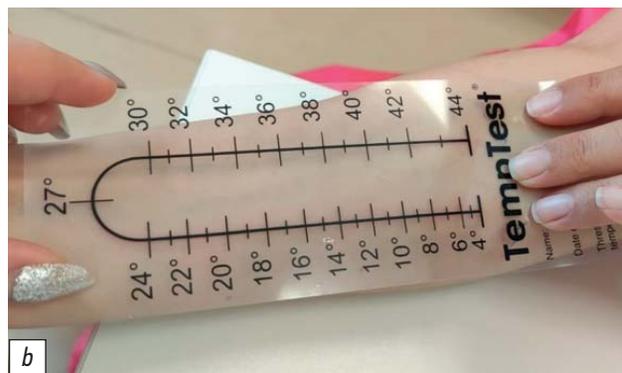


Fig. 6 (a, b). Positive result of provocation testing by TempTest device in patient with cold urticarial. (Photo from the archive of the Moscow City Research and Practical Center of Allergology and Immunology Ministry of Healthcare of Moscow).

The first and second lines of therapy for cold urticaria include nsH1-AHs in standard and escalated doses, respectively.

A meta-analysis of nine randomized clinical trials demonstrated the efficacy of AHs in patients with cold urticaria [41]. The dose escalation of AHs (bilastine, desloratadine, and rupatadine) demonstrated a significant reduction in the critical temperature threshold compared with the group of patients who received standard doses of AHs or placebo [42].

Given the individual response to therapy, nsH1-AHs choice, and daily dose can be personalized. It is also possible to switch from one AH to another until a satisfactory effect is obtained. Positive clinical experience with this approach has been described; however, no evidence-based scientific data are available [43]. Up to 30% of patients do not report cold urticaria symptoms upon treatment with high doses of nH1-AHs; however, such therapy does not reduce the risk of anaphylaxis with extensive cold exposure in these patients. Note that approximately 20% of patients did not show a decrease in the critical temperature threshold even upon treatment with high doses of AHs [41].

Currently, various hypotheses of the reasons for AH therapy failure are being considered. This phenomenon may be due to the polymorphism of histamine receptor genes or genes of histamine mobilizing enzymes and involvement of other groups of histamine receptors (H2 and H4 receptors) and other groups of receptors other than histamine in the pathogenesis of urticaria [44, 45].

In patients who are resistant to AH therapy, off-label treatment with omalizumab can be initiated, targeting free circulating immunoglobulin E (IgE) and affecting the functions of basophils/mast cells [24].

The efficacy of omalizumab in patients with cold urticaria was confirmed by Maurer et al. through a meta-analysis [20]. In a placebo-controlled, randomized clinical trial, the response to 150, and 300 mg of omalizumab was observed as early as 4 weeks after initiation. Dosages of omalizumab varied individually from 150 to 600 mg/month [46].

However, data on the efficacy of ciclosporin are limited [46]. Alternative treatment regimens also include tricyclic antidepressants (doxepin) and immunosuppressive drugs (azathioprine and mycophenolate mofetil) [24].

Cholinergic urticaria

Cholinergic urticaria is characterized by itching, redness, and urticarial rashes that occur after exercise and passive heating (hot bath, hot and spicy food, and stress reactions). Generally, rashes are short term (15–60 min), i.e., “flashing” in nature. Urticarial rashes are small and occur mainly on the skin of the trunk and extremities [2, 24, 47–52].

A pattern has been noted in the development of cholinergic urticaria in people predisposed to atopy [53], especially in patients with early disease onset [54].

Cholinergic urticaria is classified based on the proposed pathogenesis and clinical manifestations:

- Type 1: common cholinergic urticaria associated with sweating without angioedema.
- Type 2: cholinergic urticaria of the follicular type with a positive autologous serum test.
- Type 3: cholinergic urticaria with angioedema and reaction to sweating.
- Type 4: cholinergic urticaria with acquired anhidrosis/hypohidrosis [55–60].

In type 1 cholinergic urticaria, it is assumed that rashes occur due to blocked ducts of the sweat glands because of which sweat accumulates in the duct of the gland. Then, the sweat antigen penetrates the skin and binds to mast cell receptors, which subsequently leads to mast cell degranulation and emergence of clinical symptoms. In this type of cholinergic urticaria, the urticarial rash has no connection with the hair follicles. For type 1 cholinergic urticaria positive reaction to sweating, the administration of acetylcholine and a negative test with autologous serum are definitive [58, 61].

In the follicular type of cholinergic urticaria, mast cell degranulation leads to the appearance of rashes caused by an increase in body temperature and involvement of serum factors (autoantibodies). Urticarial lesions are localized around the hair follicles. For type 2 cholinergic urticaria, a negative test with acetylcholine and a positive test with autologous serum are definitive [62, 63].

Type 3 cholinergic urticaria is characterized by angioedema associated with exercise, which occurs without the involvement of food triggers (omega-5 gliadin). Currently, the causative allergens, or clinical characteristics of this type have not been described. According to several reported clinical cases in this cohort of patients, two skin diseases are often combined, such as atopic dermatitis, and cholinergic urticaria. Autosensitization to sweat components was assumed to occur with increased sweating, subsequently causing both urticarial rashes and eczema-like rashes characteristic of atopic dermatitis. These patients respond poorly to AH therapy [64].

In type 4 cholinergic urticaria, rashes accompany acquired anhidrosis and/or hypohidrosis, an acquired disorder characterized by reduced amounts of sweat, which occurs without a specific cause and is not associated with any neurological disorders. This condition often develops in men and is characterized by pain and paresthesia of the skin in cases accompanied by sweating and rashes characteristic of cholinergic urticaria. Psychogenic sweating in anhidrosis/hypohidrosis is not affected [65].

Exercise-associated anaphylaxis is the most common type of severe life-threatening reactions in cholinergic urticaria. It usually debuts with skin symptoms on the distal parts of the body (palms, soles, and earlobes) with subsequent spread and fusion of erythematous and/or urticarial rashes, whereas classic cholinergic urticaria is characterized by the appearance of small urticarial rashes throughout the skin.

Passive heating (e.g., hot water) does not trigger the development of exercise-associated anaphylaxis, although it can also cause symptoms of cholinergic urticaria [1].

Provocative testing is recommended to confirm the diagnosis of cholinergic urticaria in these patients. Given the high risk of developing severe life-threatening reactions during provocative testing, the test should be conducted in a hospital setting with subsequent monitoring of the patient's condition during the day.

The first type of test was performed on a stationary simulator (bicycle ergometer or treadmill) (Fig. 7). The patient should perform physical exercises in such a way that during 30 min of the test, the initial heart rate increased by three beats every minute. Wearing warm clothes or high room temperature may make it easier to perform provocative tests. The test is considered positive if exercise causes a typical rash within 10 min (Fig. 8). The faster the positive response to exposure, the more active the course of cholinergic urticaria. If the test result is positive, the patient should be monitored for 24 h.

In addition, a passive heat test may be performed to differentiate between exercise-induced anaphylaxis and cholinergic urticaria. The test was carried out in a bath of water heated to 42°C. The patient continued to be in the bath until the body temperature rises by 1°C compared with the initial temperature measured before testing. The result is evaluated during the test and within 10 min after its completion [66].

In all patients with cholinergic urticaria, the importance of avoiding excessive exercise and passive overheating should be explained; however, preventive measures are not always possible.



Fig. 7. Treadmill using to providing provocation testing in patient with cholinergic urticarial. (Photo from the archive of the Moscow City Research and Practical Center of Allergology and Immunology Ministry of Healthcare of Moscow).

The main symptomatic drugs in these patients are nsH1-AHs in standard [67, 68] and escalated [69] doses; however, this treatment is effective only in some patients.

Currently, clinical experience with omalizumab therapy in patients with cholinergic urticaria is reported. Randomized placebo-controlled trials have not been conducted; however,



Fig. 8 (a, b). Positive result of provocation testing in patient with cholinergic urticarial. (Photo from the archive of the Moscow City Research and Practical Center of Allergology and Immunology Ministry of Healthcare of Moscow).

a series of clinical cases of omalizumab therapy in patients with cholinergic urticaria involving eight patients [20] and six isolated clinical cases [21, 70–74] have been described. In a retrospective analysis, Metz et al. [17] showed that 62% of patients achieved a complete response to treatment (no rash, negative results of the provocative test), 13% noted a significant improvement (>50% reduction in the provocation threshold/>50% reduction in symptoms), and 25% did not observe improvement during this treatment. Most patients received 150 mg of omalizumab, and one patient received 300 mg omalizumab.



Fig. 9. Positive result of provocation testing in patient with delayed pressure urticaria (test with sand bag). (Photo from the archive of the Moscow City Research and Practical Center of Allergology and Immunology Ministry of Healthcare of Moscow).



Fig. 10. Provocation testing in patient with delayed pressure urticaria by standardized cylinders [82].

In cases not responding to AH therapy, cases of effective treatment with scopolamine butyl bromide [75], methanthelinium bromide [76], a combination of propranolol, AHs, and montelukast [77] and administration of botulinum toxin [78] have been described. The use of high doses of danazol (600 mg daily) has also been described with a positive effect; however, the low safety profile of the drug limits its use [79–81].

Delayed pressure urticaria

Delayed pressure urticaria is characterized by delayed erythema and subcutaneous edema that develop several hours after pressure exposure. When distal parts of the body (hands and feet) are affected, these clinical symptoms are indistinguishable from angioedema. Pressure-related symptoms occur on average 4–6 h after exposure; however, a manifestation period of 30 min to 48 h was also described [82].

Most frequently, symptoms occur after wearing heavy bags (wheals on the hands), cycling (wheals on the crotch and feet), and sites of clothing pressure (wheals in sites of contact with straps and elastic bands). Foot swelling can occur after long walks and jogging, wearing narrow shoes, and prolonged foot pressure on the pedal or shovel blade, upon using construction tools. The pathogenesis of delayed pressure urticaria is currently unclear. In the skin (both affected and unaffected) of patients, high levels of tumor necrosis factor alpha and interleukin-8 were registered [83].

The main method of provocative testing for delayed pressure urticaria is the sandbag test.

A bag (strap width 3 cm, weight 7 kg) or a weighted strap (strap width 1.5 cm, weight 2.5 kg or width 6, 5 cm, weight 5 kg) is hung at the test site (shoulder, upper back, thigh, or forearm) for 15 min. The result is evaluated within 24 h. A reaction is positive if wheals or edema occur at the site of pressure [84–86] (Fig. 9). Another diagnostic method involves the vertical placing of metal cylinders of various cross-sectional areas and weights on the skin of the back, thigh, or forearm (Fig. 10, [82]). The mass and cross-sectional area of the cylinders vary among researchers [82–86]. Currently, no tests are standardized for the diagnosis of delayed pressure urticaria, and this method is not registered in the Russian Federation.

Patients with delayed pressure urticaria are encouraged to avoid wearing tight shoes and clothing. Other potential factors that trigger the development of wheals must be avoided.

The first line of therapy for these patients is nsH1-AHs; however, as in other forms of CIndU, their effectiveness is limited. Dapsone, systemic corticosteroids, montelukast, sulfasalazine, escitalopram, oral coumarins, tranexamic acid, theophylline, intravenous immunoglobulins, and tumor necrosis factor inhibitors have been described as alternative therapies [87–100].

No randomized placebo-controlled studies of the efficacy of omalizumab in patients with delayed pressure urticaria

have been conducted; however, several clinical cases have been described (11 publications). The clinical case of a patient with a 10-year course of urticaria and a partial response to therapy (540 mg of fexofenadine and 100 mg of azathioprine per day) by Bindslev-Jensen and Skov [98] was the first to be published. The starting dose of omalizumab was 150 mg, and complete symptom alleviation was noted within 2 days from the start of treatment. After the publication of this article, a series of clinical cases with a complete response to omalizumab after the first injection was described [17, 101]. Metz et al. [21] reported that 7 of 8 (88%) patients achieved complete symptom control, whereas 1 (12%) showed significant improvement after the treatment. In another study, 3 (60%) of 4 patients showed a complete response to omalizumab [70]. Two cases with mixed results were also published: two patients with a combination of chronic spontaneous urticaria and delayed pressure urticaria who had complete remission after the first injection of omalizumab. In the third patient with severely delayed pressure urticaria and chronic spontaneous urticaria who had not responded to standard therapy for 20 years, omalizumab improved the symptoms of chronic spontaneous urticaria but aggravated the symptoms of delayed pressure urticaria; thus, the treatment was discontinued after the second injection [101].

Solar urticaria

Solar urticaria is characterized by recurrent episodes of urticaria on areas of the skin exposed to sunlight. Although life-threatening reactions in this type of CIndU are extremely rare, the disease can significantly limit the daily living activities of patients and reduce their quality of life [102–105].

The wavelength of light that induces the development of solar urticaria rashes ranges from class B UV radiation to visible light (wavelength from 300 to 500 nanometers) [106].

Solar urticaria is a rare type of urticaria. It accounts for <0.5% of all cases of chronic urticaria and 7% of all photodermatoses. The disease debuts at a young age (mean patient age of 35 years); however, cases that debut in

newborns or older people have been reported. In population, women predominate with no ethnic differences. Concomitant atopic diseases occur in <30% of patients. The combination of solar urticaria with other types of urticaria is registered in 16% of cases [107, 108].

Itchy urticarial wheals occur within minutes of sunlight exposure, predominantly on the exposed skin and under thin and white clothing that allows sunlight to pass through. Wheals are often accompanied by angioedema of the periorbital area and/or mucous membranes. Some patients have red dermographism on the sun-exposed skin. Systemic symptoms such as nausea, shortness of breath, or loss of consciousness may develop, which most often occur when large skin areas are isolated for a long time. Life-threatening reactions such as anaphylaxis are extremely rare. Typically, wheals disappear spontaneously, without a trace, within 24 h.

Currently, no devices are standardized for testing patients with solar urticaria in the Russian Federation. The diagnosis of solar urticaria is made based on the patient's complaints, history of present disease, and objective examination. Provocative testing can be also performed using UV lamps with rays of the A and B spectrum (UVA, UVB) and visible light sources. Phototesting intends to determine the spectrum of action (to determine the wavelength) and minimum urticarogenic dose (minimal dose that induces the emergence of wheals). Light sources are placed at a distance of 10–15 cm from the patient's back, and then irradiation of various durations and intensities is carried out. The clinical response is assessed every 10 min for 1 h. Erythema and wheals appear immediately after phototesting and disappear within a few minutes after irradiation (Fig. 11) [109]. However, in many cases, phototesting with artificial light sources does not provide positive results because artificial lights cannot simulate the radiation characteristic of natural light. In some patients with solar urticaria, a positive phototest result is noted only after a second attempt at testing.

Currently, no recommendations are generally accepted for treating solar urticaria. Patients are advised to avoid sun

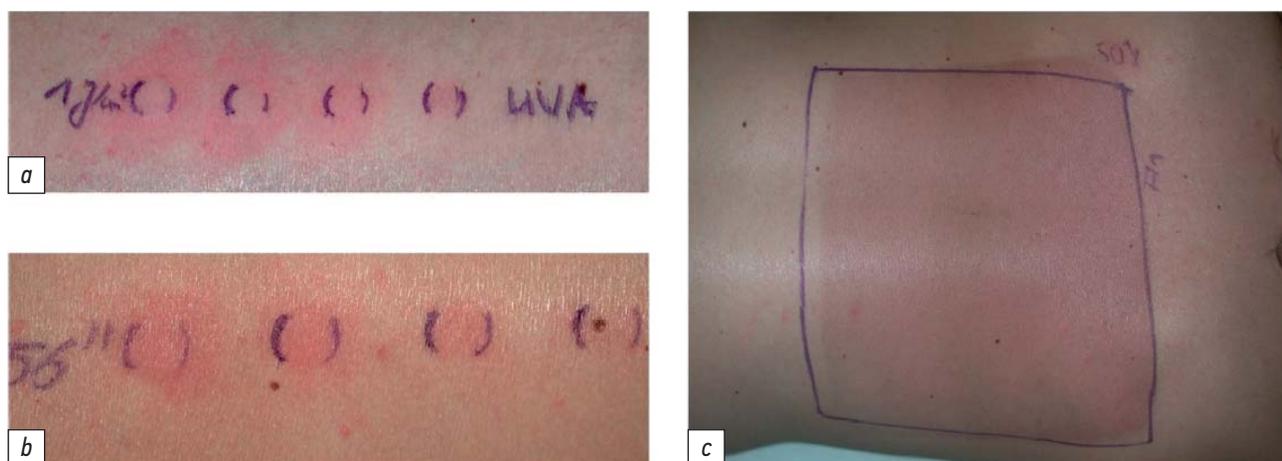


Fig. 11. Positive results of provocation testing in patient in patient with solar urticaria: *a* — positive results of testing with UVA specter; *b* — positive results of testing with UVB specter; *c* — appearing of immediate erythema after UVA specter impact [109].

exposure, use a broad-spectrum sunscreen, and wear dark clothing [110, 111].

The first line of therapy is nsH1-AHs in standard doses (loratadine, cetirizine, and fexofenadine). As with other forms of chronic urticaria, dose escalation is often required.

Phototherapy (UVA, UVB, and visible light) and photochemotherapy (PUVA) can be used to induce sunlight tolerance. Phototherapy protocols should be based on the spectrum of the causative radiation and minimum urticarogenic dose.

Cases of successful use of immunoglobulins, plasmapheresis, cyclosporine, and afamelanotide in patients tolerant to AH therapy were described [112].

The efficacy of omalizumab in patients with solar urticaria has been described in many clinical cases. Successful omalizumab therapy in patients with solar urticaria up to complete disease remission has been described [17, 20, 21, 113–119]. Starting doses of omalizumab in these patients ranged from 150 mg to 375 mg; however, dose escalation to 450 mg was needed to control the symptoms in some patients [116, 120]. Symptoms often recurred 2–8 weeks after treatment discontinuation but disappear again after injections of omalizumab [21]. A case of omalizumab therapy (after approval by the ethical committee) in a 6-year-old child was also reported. The initial dose of 75 mg did not provide visible improvements and was gradually increased to 300 mg two times per month, followed by remission of urticaria. No side effects were registered [121].

A case of omalizumab therapy failure was also described. In a patient who received four doses of omalizumab 150 mg once per 4 weeks, neither clinical improvement, nor a decrease in the photosensitivity threshold was noted. A study reported worsening of symptoms after three doses of 150 mg omalizumab, indicating the need for individualized therapy [122].

Heat urticaria

Heat urticaria is a rare type of physical urticaria that is characterized by pruritic urticarial rashes appearing within minutes of exposure to a heat trigger [123, 124]. Most often, this type of urticaria affects women aged 20–45 years. Typically, heat urticaria is a long-term disease. At the time of diagnosis, the average disease duration is approximately 2 years [124].

The pathogenesis of heat urticaria may be based on both the release of histamine from mast cells (immediate-type reactions) and some genetic aspects (delayed type reactions). Clinically, heat urticaria can manifest in both localized and generalized forms, depending on whether the skin area is directly heated (localized forms) or whether the conduction of heat from distant skin areas upon their heating (generalized forms) occurred.

Systemic symptoms such as weakness, bronchospasm, headache, nausea, vomiting, and tachycardia can develop. The diagnosis of heat urticaria is made based on the patient's complaints, disease history, and provocative test results.

A hot tube test (50–55°C) is performed. The tube is applied to the inner surface of the forearm. The exposure time is 5 min, and the reaction is evaluated within 10 min after the exposure. A reaction is positive if an urticarial rash appears at the exposure site. The average threshold temperature is approximately 44°C [124]. The hot tube test gives only a qualitative assessment of the reaction (positive/negative) but does not allow an assessment of the temperature sensitivity threshold. In international practice, the TempTest device (not registered in the Russian Federation) is used to evaluate the critical time of exposure and critical temperature threshold, inducing clinical symptoms in these patients.

Treatment options for heat urticaria are limited as for other types of induced urticaria. Owing to the frequent ineffectiveness of nsH1-AHs, various drug combinations (e.g., combinations of H1 and H2 AHs) can be used [5, 15, 22, 125].

Data on omalizumab therapy in patients with heat urticaria are limited at the moment, and four publications involving five patients are available. Two patients had severe heat urticaria, in which standard methods failed to control the symptoms. After the first dose of 300 mg omalizumab, a significant improvement was registered [126–128]. One case recorded a negative provocative test result. In another observation, nearly complete control over the symptoms was obtained after administration of four doses of omalizumab (alternating 300 mg and 450 mg) one dose per 2 weeks. The effect of the 450 mg-dose therapy was better than of the 300 mg-dose therapy: the patient received 38 doses of omalizumab with no side effects and no need for additional therapy [126].

Two other reports described either no effect [20] or minor improvement in patients with heat urticaria resistant to standard therapy (AHs and montelukast) [17].

Vibratory urticaria

Vibratory urticaria (or vibratory angioedema) occurs after the exposure of the skin to a vibration trigger [118, 128]. Clinically, this type of urticaria manifests by local itching and edema without urticarial wheals and occurs after the interaction of the skin with the vibrating object (most frequently affecting the hands).

Triggers can include working with a lawnmower or other similar machinery, riding a bicycle, horse, or motorcycle. High-risk professions are drivers, impact hammer operators, carpenters, and machine operators.

Currently, there is a hypothesis on the pathogenetic significance of ADGRE2 receptor mutation in familial cases of vibratory urticaria. This mutation leads to the destabilization of mast cell autoinhibitors, which leads to mast cell IgE-independent degranulation upon exposure to vibration [127].

Symptoms of vibratory urticaria reach their peak 4–6 h after exposure to the trigger and typically resolve within 24 h. Symptom severity and duration most often correlate with the area of exposure [128].

The diagnosis is made based on complaints, present disease history, and provocative testing. Provocative testing can be performed using a vortex vibrator. The testing time is 10 min. The reaction is positive if the skin in the affected area becomes hyperemic, and swelling, and itching occur.

The importance of avoiding specific vibrational stimuli should be explained to the patients. Cases of successful nsH1-AH therapy in both standard and escalated doses were described as treatment options. No clinical cases of successful omalizumab therapy in patients with vibratory urticaria have been described [5, 15, 22].

Contact urticaria

Contact urticaria is characterized by the appearance of wheals at the site of the contact of skin and/or mucosa with an exogenous agent¹ [129]. Symptom severity can vary from localized to generalized wheals and anaphylactic reactions.

Contact urticaria has two types: nonimmunologic contact urticaria and immunologic contact urticaria [130]. Nonimmunologic contact urticaria is the most common type of urticaria. The response to a trigger develops as an immediate hypersensitivity reaction. Symptoms usually occur only in the contact area. The most common causes are cosmetics, drugs, balsam of Peru, benzoic acid, cinnamic alcohol or aldehyde, and sorbic acid (a preservative used in many foods — raw meat, fish, and vegetables). Immunologic contact urticaria is an IgE-mediated hypersensitivity reaction that occurs in patients previously sensitized to a particular trigger.

Prior sensitization to the trigger may have occurred through contact with the skin and mucous membranes (respiratory or gastrointestinal). The reaction occurs from a few minutes to a few hours after contact with the causative allergen. Most frequently, these reactions occur after exposure to rubber, latex, antibiotics, metals, parabens, benzoic, and salicylic acids, polyethylene glycol, short-chain alcohols, raw meat, fish, and vegetables [129, 131].

Typically, with contact urticaria, the skin of the face or upper limbs is affected. High-risk professions include medical workers, food workers, hairdressers, bakers, dental technicians, agricultural workers, electricians, veterinarians, and others.

The diagnosis of contact urticaria is established based on the clinical findings. In the history of the present disease, the timing of disease onset, time, and duration of clinical symptoms, affected skin region, family history, recent use of drugs, anaphylactic reactions in the past, systemic reactions to insect stings, and stress reactions must be indicated [129, 130, 132].

Laboratory diagnostics include allergy testing (scratch tests or prick tests, specific IgE levels) and provocative

testing. Patch tests are not registered in the Russian Federation.

The first line of therapy is H1-AHs and their combination with H2-AHs [5, 15, 22]. The topical administration of local agents (topical corticosteroids) on the affected area is also an option.

Aquagenic urticaria

Aquagenic urticaria is an extremely rare disease where wheals develop after direct skin contact with water [133–136]. Some patients may experience reactions with tap water or seawater only. Women suffer from aquagenic urticaria more often than men, and the peak incidence of the disease occurs during puberty. Familial cases have been reported.

Several theories of the pathogenesis of aquagenic urticaria have been proposed. First, water promotes the penetration of the antigen through the skin and activates dermis mast cells; second, the interaction of water with skin lipids forms a substance that directly promotes mast cell degranulation. Mast cells can be activated via the cholinergic pathway [137].

Rashes in aquagenic urticaria are typically similar to those in cholinergic urticaria (small urticarial rashes up to 1–3 mm in diameter). Clinical manifestations are observed within 20–30 min with symptom alleviation within 30–60 min. Systemic symptoms are rare; however, such cases have been reported. They are often associated with a combination of other forms of CIndU (dermographic, cold, or cholinergic urticaria) [138].

Aquagenic urticaria is diagnosed based on provocative testing: a wet compress (35°C) is applied to the upper body. The exposure time is 30 min, and ambient water temperature must be used for the differential diagnosis of cold and heat urticaria.

The first line of therapy is nsH1-AHs, as well as their combination with UV light therapy [6, 15, 23, 129, 134].

Only one case of omalizumab therapy for aquagenic urticaria was described [139]. In a patient with a 2-year history of aquagenic urticaria resistant to AHs, montelukast, ranitidine, diphenhydramine, and hydroxyzine, symptoms were relieved after two doses of omalizumab 300 mg.

CONCLUSION

No domestic epidemiological data reflect the prevalence of CIndU and its trends over time. Currently, no medical devices are registered for determining some forms of physical urticaria (cold urticaria and heat urticaria) in the Russian Federation, which makes it difficult to establish a diagnosis with an indication of the trigger threshold dose and continue case follow-up in these patients.

The introduction of innovative examination methods will help in managing patients with physical forms of urticaria, optimizing the medical care delivery to these patients,

¹ UpToDate [web]. Dice JP, Gonzalez-Reyes E. Physical (inducible) forms of urticaria. Available www.uptodate.com/contents/physical-inducibleforms-of-urticaria.

reducing the risk of life-threatening conditions, and preventing the development of severe forms of urticaria. The methods under development can be used in the examination of certain population groups: citizens working in conditions of exposure to high and low temperatures and vibration (employees from the northern regions, transport services workers, builders, etc.), athletes, and career guidance of citizens planning to work in these conditions.

The problem of CIndU treatment remains unresolved. In many cases, treatment with standard, and escalated doses of nsH1-AHs does not fully control disease symptoms. In addition, no randomized controlled trials have focused on the efficacy and safety of escalated doses of H1-AHs in most types of CIndU.

Placebo-controlled studies have demonstrated the effectiveness of omalizumab for treating dermographic and cold urticaria. Several clinical case reports have described positive experiences with omalizumab therapy in other types of CIndU. However, it is not currently registered for the treatment of induced urticaria and can only be prescribed as an off-label therapy. The experience of omalizumab therapy described in the literature is heterogeneous (different dosing regimens, duration of use, and different definitions of therapy efficacy), which greatly complicates the standardization of results and their objective analysis.

Further clinical studies are needed for a more detailed study of the current forms of therapy and development of new treatments. Moreover, further studies of the etiopathogenesis of induced urticaria forms are needed to identify possible prognostic criteria for the severity of CIndU, its expected response to therapy, and development of new treatment methods.

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. S.A. Serdotetskova — a literature review, a literature collection and analysis, data analysis, writing an article, editing of the article; I.V. Danilycheva — a literature review, a literature collection and analysis, writing of the article, editing of the article; D.S. Fomina, N.P. Maltseva, E.V. Kovalkova, M.S. Lebedkina — a literature review, a literature collection and analysis, editing of the article; A.V. Karaulov, L.S. Namazova-Baranova, E.A. Vishneva, Yu.G. Levina, V.G. Kalugina — project supervision.

REFERENCES

- Maurer M, Fluhr JW, Khan DA. How to approach chronic inducible urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(4):1119–1130. doi: 10.1016/j.jaip.2018.03.007
- Abajian M, Schoepke N, Altrichter S, et al. Physical urticarias and cholinergic urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014;34(1):73–88. doi: 10.1016/j.iac.2013.09.010
- Curto-Barredo L, Archilla LR, Vives GR, et al. Clinical features of chronic spontaneous urticaria that predict disease prognosis and refractoriness to standard treatment. *Acta Derm Venereol*. 2018;98(7):641–647. doi: 10.2340/00015555-2941
- Maurer M, Giménez-Arnau A, Ensina LF, et al. Chronic urticaria treatment patterns and changes in quality of life: AWARE Study 2-year results. *World Allergy Organ J*. 2020;13(9):100460. doi: 10.1016/j.waojou.2020.100460
- Maurer M, Hawro T, Krause K, et al. Diagnosis and treatment of chronic inducible urticaria. *Allergy*. 2019;74(12):2550–2553. doi: 10.1111/all.13878
- Schoepke N, Młynek A, Weller K, et al. Symptomatic dermographism: An inadequately described disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(4):708–712. doi: 10.1111/jdv.12661
- Sánchez J, Amaya E, Acevedo A, et al. Prevalence of inducible urticaria in patients with chronic spontaneous urticaria: Associated risk factors. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;5(2):464–470. doi: 10.1016/j.jaip.2016.09.029
- Abajian M, Młynek A, Maurer M. Physical urticaria. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2012;12(4):281–287. doi: 10.1007/s11882-012-0269-0
- Fleischer M, Grabbe J. [Physical urticaria. (In German)]. *Hautarzt*. 2004;55(4):344–349. doi: 10.1007/s00105-004-0691-x
- Zuberbier T, Maurer M. Urticaria: current opinions about etiology, diagnosis and therapy. *Acta Derm Venereol*. 2007;87(3):196–205. doi: 10.2340/00015555-0240
- Urticaria (KR). Clinical recommendations, revision 2022. Russian Society of Allergologists and Clinical Immunologists, Russian Society of Dermatovenerologists and Cosmetologists, Union of Pediatricians of Russia; 2019. 57 p. (In Russ).
- Van der Valk PG, Moret G, Kiemeny LA. The natural history of chronic urticaria and angioedema in patients visiting a tertiary referral centre. *Br J Dermatol*. 2002;146(1):110–113. doi: 10.1046/j.1365-2133.2002.04582.x
- Magerl M, Schmolke J, Metz M, et al. Prevention of signs and symptoms of dermographic urticaria by single-dose ebastine 20 mg. *Clin Exp Dermatol*. 2009;34(5):e137–e140. doi: 10.1111/j.1365-2230.2008.03097.x
- Sharpe GR, Shuster S. The effect of cetirizine on symptoms and wealing in dermographic urticaria. *Br J Dermatol*. 1993;129(5):580–583. doi: 10.1111/j.1365-2133.1993.tb00488.x
- Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2018;73(7):1393–1414. doi: 10.1111/all.13397
- Krause K, Ardelean E, Kessler B, et al. Antihistamine-resistant urticaria factitia successfully treated with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy*. 2010;65(11):1494–1495. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02409.x

17. Metz M, Altrichter S, Ardelean E, et al. Anti-immunoglobulin E treatment of patients with recalcitrant physical urticaria. *Int Arch Allergy Immunol.* 2011;154(2):177–180. doi: 10.1159/000320233
18. Maurer M, Metz M, Brehler R, et al. Omalizumab treatment in patients with chronic inducible urticaria: A systematic review of published evidence. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(2):638–649. doi: 10.1016/j.jaci.2017.06.032
19. Maurer M, Schütz A, Weller K, et al. Omalizumab is effective in symptomatic dermographism—results of a randomized placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(3):870–873.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2017.01.042
20. Metz M, Ohanyan T, Church MK, Maurer M. Omalizumab is an effective and rapidly acting therapy in difficult-to-treat chronic urticaria: A retrospective clinical analysis. *J Dermatol Sci.* 2014;73(1):57–62. doi: 10.1016/j.jdermsci.2013.08.011
21. Metz M, Ohanyan T, Church MK, Maurer M. Retreatment with omalizumab results in rapid remission in chronic spontaneous and inducible urticaria. *JAMA Dermatol.* 2014;150(3):288–290. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.8705
22. Magerl M, Altrichter S, Borzova E, et al. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias—The EAACI/GA(2) LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. *Allergy.* 2016;71(6):780–802. doi: 10.1111/all.12884
23. Grattan CE. The urticaria spectrum: Recognition of clinical patterns can help management. *Clin Exp Dermatol.* 2004;29(3):217–221. doi: 10.1111/j.1365-2230.2004.01494.x
24. Neittaanmäki H. Cold urticaria. Clinical findings in 220 patients. *J Am Acad Dermatol.* 1985;13(4):636–644. doi: 10.1016/s0190-9622(85)70208-3
25. Siebenhaar F, Staubach P, Metz M, et al. Peltier effect-based temperature challenge: An improved method for diagnosing cold urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114(5):1224–1225. doi: 10.1016/j.jaci.2004.07.018
26. Wanderer AA. Cold urticaria syndromes: historical background, diagnostic classification, clinical and laboratory characteristics, pathogenesis, and management. *J Allergy Clin Immunol.* 1990;85(6):965–981. doi: 10.1016/0091-6749(90)90037-5
27. Siebenhaar F, Weller K, Mlynek A, et al. Acquired cold urticaria: clinical picture and update on diagnosis and treatment. *Clin Exp Dermatol.* 2007;32(3):241–245. doi: 10.1111/j.1365-2230.2007.02376.x
28. Möller A, Henz BM. Cold urticaria. In: Henz BM, Zuberbier T, Grabbe J, Monroe E, editors. *Urticaria.* Springer; 1998. P. 69–78.
29. Wanderer AA, Grandel KE, Wasserman SI, Farr RS. Clinical characteristics of cold-induced systemic reactions in acquired cold urticaria syndromes: Recommendations for prevention of this complication and a proposal for a diagnostic classification of cold urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 1986;78(3 Pt 1):417–423. doi: 10.1016/0091-6749(86)90027-8
30. Doeglas HM, Rijnten WJ, Schröder FP, Schirm J. Cold urticaria and virus infections: A clinical and serological study in 39 patients. *Br J Dermatol.* 1986;114(3):311–318. doi: 10.1111/j.1365-2133.1986.tb02822.x
31. Jain SV, Mullins RJ. Cold urticaria: A 20-year follow-up study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30(12):2066–2071. doi: 10.1111/jdv.13841
32. Deza G, Brasileiro A, Bertolín-Colilla M, et al. Acquired cold urticaria: Clinical features, particular phenotypes, and disease course in a tertiary care center cohort. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75(5):918–924.e2. doi: 10.1016/j.jaad.2016.06.017
33. Tannert KL, Skov SP, Jensen BL, et al. Cold urticaria patients exhibit normal skin levels of functional mast cells and histamine after tolerance induction. *Dermatology (Basel, Switzerland).* 2012;224(2):101–105. doi: 10.1159/000336572
34. Stepaniuk P, Vostretsova K, Kanani A. Review of cold-induced urticaria characteristics, diagnosis and management in a Western Canadian allergy practice. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2018;(14):85. doi: 10.1186/s13223-018-0310-5
35. Mathelier-Fusade P, Aïssaoui M, Bakhos D, et al. Clinical predictive factors of severity in cold urticaria. *Arch Dermatol.* 1998;134(1):106–107. doi: 10.1001/archderm.134.1.106
36. Mlynek A, Magerl M, Siebenhaar F, et al. Results and relevance of critical temperature threshold testing in patients with acquired cold urticaria. *Br J Dermatol.* 2010;162(1):198–200. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09441.x
37. Siebenhaar F, Degener F, Zuberbier T, et al. High-dose desloratadine decreases wheal volume and improves cold provocation thresholds compared with standard-dose treatment in patients with acquired cold urticaria: A randomized, placebo-controlled, crossover study. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(3):672–679. doi: 10.1016/j.jaci.2008.12.008
38. Claudy A. Cold urticaria. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 2001;6(2):141–142. doi: 10.1046/j.0022-202x.2001.00028.x
39. Magerl M, Pisarevskaja D, Staubach P, et al. Critical temperature threshold measurement for cold urticaria: A randomized controlled trial of H(1)-antihistamine dose escalation. *Br J Dermatol.* 2012;166(5):1095–1099. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.10822.x
40. Alangari AA, Twarog FJ, Shih MC, Schneider LC. Clinical features and anaphylaxis in children with cold urticaria. *Pediatrics.* 2004;113(4):e313–e317. doi: 10.1542/peds.113.4.e313
41. Kulthanan K, Hunnangkul S, Tuchinda P, et al. Treatments of cold urticaria: A systematic review. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(4):1311–1331. doi: 10.1016/j.jaci.2019.02.005
42. Dressler C, Werner RN, Eisert L, et al. Chronic inducible urticaria: A systematic review of treatment options. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(5):1726–1734. doi: 10.1016/j.jaci.2018.01.031
43. Zuberbier T. The personalized treatment for urticaria. In: Bieber T, Nestle F, editors. *Personalized treatment options in dermatology.* Berlin, Heidelberg: Springer; 2015. P. 111–120.
44. Maltseva N, Borzova E, Fomina D, et al.; COLD-CE Steering Committee. Cold urticaria—What we know and what we do not know. *Allergy.* 2021;76(4):1077–1094. doi: 10.1111/all.14674
45. Metz M, Schütz A, Weller K, et al. Omalizumab is effective in cold urticaria—results of a randomized placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(3):864–867.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2017.01.043
46. Marsland AM, Beck MH. Cold urticaria responding to systemic ciclosporin. *Br J Dermatol.* 2003;149(1):214–215. doi: 10.1046/j.1365-2133.2003.05414.x
47. Czarnetzki BM. Ketotifen in cholinergic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 1990;86(1):138–139. doi: 10.1016/s0091-6749(05)80136-8
48. Illig L. [On the pathogenesis of cholinergic urticaria. I. Clinical observations and histological studies. (In German)]. *Arch Klin Exp Dermatol.* 1967;229(3):231–247.
49. Illig L, Heinicke A. [On the pathogenesis of cholinergic urticaria. II. Studies on the relationships of cholinergic urticaria to sweat

- secretions with the help of various cholinomimetics. (In German)]. *Arch Klin Exp Dermatol*. 1967;229(3):285–299.
- 50.** Illig L, Heinicke A. [On the pathogenesis of cholinergic urticaria. III. The influence of sweat secretion inhibition on cholinergic urticaria. (In German)]. *Arch Klin Exp Dermatol*. 1967;229(3):345–359.
- 51.** Illig L, Heinicke A. [On the pathogenesis of cholinergic urticaria. IV. On the problem of a true antigen-antibody reaction. (In German)]. *Arch Klin Exp Dermatol*. 1967;229(3):360–371.
- 52.** Illig L, Heinicke A. [Pathogenesis of cholinergic urticaria. V. The pharmacologic reactivity of the Prausnitz-Kustner reaction and the origin of the antigen. (In German)]. *Arch Klin Exp Dermatol*. 1967;230(1):34–47.
- 53.** Altrichter S, Koch K, Church MK, Maurer M. Atopic predisposition in cholinergic urticaria patients and its implications. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(12):2060–2065. doi: 10.1111/jdv.13765
- 54.** Asady A, Ruft J, Ellrich A, et al. Cholinergic urticaria patients of different age groups have distinct features. *Clin Exp Allergy*. 2017;47(12):1609–1614. doi: 10.1111/cea.13023
- 55.** Horikawa T, Fukunaga A, Nishigori C. New concepts of hive formation in cholinergic urticaria. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2009; 9(4):273–279. doi: 10.1007/s11882-009-0038-x
- 56.** Bito T, Sawada Y, Tokura Y. Pathogenesis of cholinergic urticaria in relation to sweating. *Allergol Int*. 2012;61(4):539–544. doi: 10.2332/allergolint.12-RAI-0485
- 57.** Washio K, Fukunaga A, Onodera M, et al. Clinical characteristics in cholinergic urticaria with palpebral angioedema: Report of 15 cases. *J Dermatol Sci*. 2017;85(2):135–137. doi: 10.1016/j.jdermsci.2016.11.001
- 58.** Fukunaga A, Bito T, Tsuru K, et al. Responsiveness to autologous sweat and serum in cholinergic urticaria classifies its clinical subtypes. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116(2):397–402. doi: 10.1016/j.jaci.2005.05.024
- 59.** Sawada Y, Nakamura M, Bito T, et al. Decreased expression of acetylcholine esterase in cholinergic urticaria with hypohidrosis or anhidrosis. *J Invest Dermatol*. 2014;134(1):276–279. doi: 10.1038/jid.2013.244
- 60.** Fukunaga A, Hatakeyama M, Tsujimoto M, et al. Steroid treatment can improve the impaired quality of life of patients with acquired idiopathic generalized anhidrosis. *Br J Dermatol*. 2015;172(2): 537–538. doi: 10.1111/bjd.13285
- 61.** Kim JE, Jung KH, Cho HH, et al. The significance of hypersensitivity to autologous sweat and serum in cholinergic urticaria: cholinergic urticaria may have different subtypes. *Int J Dermatol*. 2015;54(7): 771–777. doi: 10.1111/ijd.12549
- 62.** Shelley WB, Rawnsley HM. Aquagenic urticaria. Contact sensitivity reaction to water. *JAMA*. 1964;(189):895–898.
- 63.** Shelley WB, Shelley ED. Follicular dermatographism. *Cutis*. 1983;32(3):244–260.
- 64.** Nakamizo S, Egawa G, Miyachi Y, Kabashima K. Cholinergic urticaria: Pathogenesis-based categorization and its treatment options. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(1):114–116. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04017.x
- 65.** Munetsugu T, Fujimoto T, Oshima Y, et al. Revised guideline for the diagnosis and treatment of acquired idiopathic generalized anhidrosis in Japan. *J Dermatol*. 2017;44(4):394–400. doi: 10.1111/1346-8138.13649
- 66.** Altrichter S, Salow J, Ardelean E, et al. Development of a standardized pulse-controlled ergometry test for diagnosing and investigating cholinergic urticaria. *J Dermatol Sci*. 2014;75(2):88–93. doi: 10.1016/j.jdermsci.2014.04.007
- 67.** Zuberbier T, Aberer W, Burtin B, et al. Efficacy of cetirizine in cholinergic urticaria. *Acta Derm Venereol*. 1995;75(2):147–149. doi: 10.2340/0001555575147149
- 68.** Zuberbier T, Münzberger C, Hausteiner U, et al. Double-blind crossover study of high-dose cetirizine in cholinergic urticaria. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 1996;193(4):324–327. doi: 10.1159/000246281
- 69.** Koch K, Weller K, Werner A, et al. Antihistamine up dosing reduces disease activity in patients with difficult-to-treat cholinergic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(5):1483–1485.e9. doi: 10.1016/j.jaci.2016.05.026
- 70.** Ghazanfar MN, Sand C, Thomsen SF. Effectiveness and safety of omalizumab in chronic spontaneous or inducible urticaria: Evaluation of 154 patients. *Br J Dermatol*. 2016;175(2):404–406. doi: 10.1111/bjd.14540
- 71.** Metz M, Bergmann P, Zuberbier T, Maurer M. Successful treatment of cholinergic urticaria with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy*. 2008;63(2):247–249. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01591.x
- 72.** Otto HF, Calabria CW. A case of severe refractory chronic urticaria: A novel method for evaluation and treatment. *Allergy Asthma Proc*. 2009;30(3):333–337. doi: 10.2500/aap.2009.30.3237
- 73.** Sabroe RA. Failure of omalizumab in cholinergic urticaria. *Clin Exp Dermatol*. 2010;35(4):e127–e129. doi: 10.1111/j.1365-2230.2009.03748.x
- 74.** Kutlu A, Tanoglu A, Ozturk S. Healing effects of omalizumab in a patient with cholinergic urticaria associated severe dyspeptic complaints. *Chin Med J (Engl)*. 2015;128(11):1559–1560. doi: 10.4103/0366-6999.157703
- 75.** Ujije H, Shimizu T, Natsuga K, et al. Severe cholinergic urticaria successfully treated with scopolamine butylbromide in addition to antihistamines. *Clin Exp Dermatol*. 2006;31(4):588–589. doi: 10.1111/j.1365-2230.2006.02117.x
- 76.** Altrichter S, Wosny K, Maurer M. Successful treatment of cholinergic urticaria with methantheliniumbromide. *J Dermatol*. 2015;42(4):422–424. doi: 10.1111/1346-8138.12765
- 77.** Feinberg JH, Toner CB. Successful treatment of disabling cholinergic urticaria. *Military Med*. 2008;173(2):217–220. doi: 10.7205/milmed.173.2.217
- 78.** Sheraz A, Halpern S. Cholinergic urticaria responding to botulinum toxin injection for axillary hyperhidrosis. *Br J Dermatol*. 2013;168(6):1369–1370. doi: 10.1111/bjd.12200
- 79.** Berth-Jones J, Graham-Brown RA. Cholinergic pruritus, erythema and urticaria: A disease spectrum responding to danazol. *Br J Dermatol*. 1989;121(2):235–237. doi: 10.1111/j.1365-2133.1989.tb01804.x
- 80.** La Shell MS, England RW. Severe refractory cholinergic urticaria treated with danazol. *J Drugs Dermatol*. 2006; 5(7):664–667.
- 81.** Wong E, Eftekhari N, Greaves MW, Ward AM. Beneficial effects of danazol on symptoms and laboratory changes in cholinergic urticaria. *Br J Dermatol*. 1987;116(4):553–556. doi: 10.1111/j.1365-2133.1987.tb05877.x
- 82.** Lawlor F, Black AK. Delayed pressure urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2004;24(2):247–vii. doi: 10.1016/j.jiac.2004.01.006

83. Hermes B, Prochazka AK, Haas N, et al. Upregulation of TNF-alpha and IL-3 expression in lesional and uninvolved skin in different types of urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103(2 Pt 1):307–314. doi: 10.1016/s0091-6749(99)70506-3
84. Ryan TJ, Shim-Young N, Turk JL. Delayed pressure urticaria. *Br J Dermatol*. 1968;80(8):485–490. doi: 10.1111/j.1365-2133.1968.tb12334.x
85. Barlow RJ, Warburton F, Watson K, et al. Diagnosis and incidence of delayed pressure urticaria in patients with chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol*. 1993;29(6):954–958. doi: 10.1016/0190-9622(93)70273-v
86. Lawlor F, Black AK, Ward AM, et al. Delayed pressure urticaria, objective evaluation of a variable disease using a dermatographometer and assessment of treatment using colchicine. *Br J Dermatol*. 1989;120(3):403–408. doi: 10.1111/j.1365-2133.1989.tb04167.x
87. Magerl M, Philipp S, Manasterski M, et al. Successful treatment of delayed pressure urticaria with anti-TNF-alpha. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(3):752–754. doi: 10.1016/j.jaci.2006.12.658
88. Morgan M, Khan DA. Therapeutic alternatives for chronic urticaria: An evidence-based review, Part 1. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;100(5):403–468. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60462-0
89. Morgan M, Khan DA. Therapeutic alternatives for chronic urticaria: An evidence-based review. Part 2 // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;100(6):517–544. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60047-6
90. Eskeland S, Tanum L, Halvorsen JA. Delayed pressure urticaria treated with the selective serotonin reuptake inhibitor escitalopram. *Clin Exp Dermatol*. 2016;41(5):526–528. doi: 10.1111/ced.12851
91. Swerlick RA, Puar N. Delayed pressure urticaria: response to treatment with sulfasalazine in a case series of seventeen patients. *Dermatol Ther*. 2015;28(5):318–322. doi: 10.1111/dth.12266
92. Samarasinghe V, Marsland AM. Class action of oral coumarins in the treatment of a patient with chronic spontaneous urticaria and delayed-pressure urticaria. *Clin Exp Dermatol*. 2012; 37(7):741–743. doi: 10.1111/j.1365-2230.2011.04281.x
93. Grundmann SA, Kiefer S, Luger TA, Brehler R. Delayed pressure urticaria--dapson heading for first-line therapy? *J Dtsch Dermatol Ges*. 2011;9(11):908–912. doi: 10.1111/j.1610-0387.2011.07749.x
94. Shedden C, Hight AS. Delayed pressure urticaria controlled by tranexamic acid. *Clin Exp Dermatol*. 2006;31(2):295–296. doi: 10.1111/j.1365-2230.2005.02014.x
95. Kalogeromitros D, Kempuraj D, Katsarou-Katsari A, et al. Theophylline as “add-on” therapy in patients with delayed pressure urticaria: A prospective self-controlled study. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2005;18(3):595–602. doi: 10.1177/039463200501800320
96. Dawn G, Urcelay M, Ah-Weng A, et al. Effect of high-dose intravenous immunoglobulin in delayed pressure urticaria. *Br J Dermatol*. 2003;149(4):836–840. doi: 10.1046/j.1365-2133.2003.05486.x
97. Nettis E, Pannofino A, Cavallo E, et al. Efficacy of montelukast, in combination with loratadine, in the treatment of delayed pressure urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112(1):212–213. doi: 10.1067/mai.2003.1559
98. Bindslev-Jensen C, Skov PS. Efficacy of omalizumab in delayed pressure urticaria: A case report. *Allergy*. 2010;65(1):138–139. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02188.x
99. Quintero OP, Arrondo AP, Veleiro B. Rapid response to omalizumab in 3 cases of delayed pressure urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(1):179–180. doi: 10.1016/j.jaip.2016.07.016
100. Netchiporouk E, Nguyen CH, Thuraisingham T, et al. Management of pediatric chronic spontaneous and physical urticaria patients with omalizumab: Case series. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015;26(6):585–588. doi: 10.1111/pai.12407
101. Kasperska-Zajac A, Jarzab J, Żerdzińska A, et al. Effective treatment of different phenotypes of chronic urticaria with omalizumab: Case reports and review of literature. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2016;29(2):320–328. doi: 10.1177/0394632015623795
102. Milanese N, Gola M, Francalanci S. Evaluation of nine patients with solar urticaria during summer. *G Ital Dermatol Venereol*. 2020; 155(6):800–802. doi: 10.23736/S0392-0488.19.06176-5
103. Snast I, Lapidoth M, Uvaïdov V, et al. Real-life experience in the treatment of solar urticaria: Retrospective cohort study. *Clin Exp Dermatol*. 2019;44(5):e164–e170. doi: 10.1111/ced.13960
104. Photiou L, Foley P, Ross G. Solar urticaria--An Australian case series of 83 patients. *Australas J Dermatol*. 2019;60(2):110–117. doi: 10.1111/ajd.12975
105. Lyons AB, Peacock A, Zubair R, et al. Successful treatment of solar urticaria with UVA1 hardening in three patients. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2019;35(3):193–195. doi: 10.1111/phpp.12447
106. Snyder M, Turrentine JE, Cruz PD. Photocontact dermatitis and its clinical mimics: an overview for the allergist. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;56(1):32–40. doi: 10.1007/s12016-018-8696-x
107. Fityan A, McGibbon D, Fassihi H, Sarkany RS. Paediatric solar urticaria: A case series. *Br J Dermatol*. 2018;178(6):1453–1454. doi: 10.1111/bjd.16325
108. Raigosa M, Toro Y, Sánchez J. [Solar urticaria. Case report and literature review. (In Spanish)]. *Rev Alerg Mex*. 2017;64(3):371–375. doi: 10.29262/ram.v64i3.202
109. Goetze S, Elsner P. Solar urticaria. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2015;13(12):1250–1253. doi: 10.1111/ddg.12809
110. Snast I, Kremer N, Lapidoth M, et al. Omalizumab for the treatment of solar urticaria: Case series and systematic review of the literature. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(4):1198–1204.e3. doi: 10.1016/j.jaip.2018.02.032
111. Morgado-Carrasco D, Fustà-Novell X, Podlipnik S, et al. Clinical and photobiological response in eight patients with solar urticaria under treatment with omalizumab, and review of the literature. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2018;34(3):194–199. doi: 10.1111/phpp.12370
112. Harris BW, Badri T, Schlessinger J. Solar Urticaria. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2022.
113. Arasi S, Crisafulli G, Caminiti L, et al. Treatment with omalizumab in a 16-year-old Caucasian girl with refractory solar urticaria. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015;26(6):583–585. doi: 10.1111/pai.12413
114. Baliu-Piqué C, Aguilera Peiró P. Three cases of solar urticaria successfully treated with omalizumab. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(4):704–706. doi: 10.1111/jdv.13001
115. Combalia A, Fernández-Sartorio C, Aguilera P. Refractory solar urticaria successfully treated with omalizumab with normalization of phototest. *Actas Dermosifiliogr*. 2017;108(6):593–594. doi: 10.1016/j.ad.2016.11.015

- 116.** De Dios-Velázquez Á, González-de Arriba M, Beteta-Gorriti V, et al. Effectiveness of omalizumab in severe solar urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016;116(3):260–262. doi: 10.1016/j.anaai.2015.12.023
- 117.** Güzelbey O, Ardelean E, Magerl M, et al. Successful treatment of solar urticaria with anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy.* 2008;63(11):1563–1565. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01879.x
- 118.** Moncourier M, Assikar S, Matei I, et al. Visible light-induced solar urticaria is improved by omalizumab. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2016;32(5-6):314–316. doi: 10.1111/phpp.12271
- 119.** Terrani I, Bircher AJ, Hofmeier SK. Solar urticaria induced by visible light: Successful treatment with omalizumab. *Clin Exp Dermatol.* 2016;41(8):890–892. doi: 10.1111/ced.12951
- 120.** Brüning JH, Ziemer M, Pemler S, et al. Successful treatment of solar urticaria with omalizumab. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2016;14(9):936–937. doi: 10.1111/ddg.13017
- 121.** Levi A, Tal Y, Dranitzki Z, et al. Successful omalizumab treatment of severe solar urticaria in a 6-year-old child. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015;26(6):588–590. doi: 10.1111/pai.12441
- 122.** Müller S, Schempp CM, Jakob T. Failure of omalizumab in the treatment of solar urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30(3):524–525. doi: 10.1111/jdv.12922
- 123.** Darling M, Lambiase MC, Hodson DS. Localized heat induced urticaria: Report of a case. *J Drugs Dermatol.* 2004;3(1):75–76.
- 124.** Pezzolo E, Peroni A, Gisondi P., Girolomoni G. Heat urticaria: A revision of published cases with an update on classification and management. *Br J Dermatol.* 2016;175(3):473–478. doi: 10.1111/bjd.14543
- 125.** Carballada F, Nuñez R, Martín-Lazaro J, et al. Omalizumab treatment in 2 cases of refractory heat urticaria. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2013;23(7):519–521.
- 126.** Bullerkotte U, Wiczorek D, Kapp A, Wedi B. Effective treatment of refractory severe heat urticaria with omalizumab. *Allergy.* 2010;65(7):931–932. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02268.x
- 127.** Boyden SE, Desai A, Cruse G, et al. Vibratory urticaria associated with a missense variant in ADGRE2. *N Engl J Med.* 2016;374(7):656–663. doi: 10.1056/NEJMoa1500611
- 128.** Pressler A, Grosber M, Halle M, et al. Failure of omalizumab and successful control with ketotifen in a patient with vibratory angioedema. *Clin Exp Dermatol.* 2013;38(2):151–153. doi: 10.1111/j.1365-2230.2012.04430.x
- 129.** Bhatia R, Alikhan A, Maibach HI. Contact urticaria: present scenario. *Indian J Dermatol.* 2009;54(3):264–268. doi: 10.4103/0019-5154.55639
- 130.** Mowad CM. Contact dermatitis: Practice gaps and challenges. *Dermatol Clin.* 2016;34(3):263–267. doi: 10.1016/j.det.2016.02.010
- 131.** Japundžić I, Vodanović M, Lugović-Mihčić L. An analysis of skin prick tests to latex and patch tests to rubber additives and other causative factors among dental professionals and students with contact dermatoses. *Int Arch Allergy Immunol.* 2018;177(3):238–244. doi: 10.1159/000490181
- 132.** Pondeljnak N, Lugović-Mihčić L. Stress-induced interaction of skin immune cells, hormones, and neurotransmitters. *Clin Ther.* 2020;42(5):757–770. doi: 10.1016/j.clinthera.2020.03.008
- 133.** Kai AC, Flohr C. Aquagenic urticaria in twins. *World Allergy Organ J.* 2013;6(1):2. doi: 10.1186/1939-4551-6-2
- 134.** Park H, Kim HS, Yoo DS, et al. Aquagenic urticaria: A report of two cases. *Ann Dermatol.* 2011;23(Suppl 3):S371–S374. doi: 10.5021/ad.2011.23.S3.S371
- 135.** McGee JS, Kirkorian AY, Pappert AS, Milgraum SS. An adolescent boy with urticaria to water: Review of current treatments for aquagenic urticaria. *Pediatr Dermatol.* 2014;31(1):116–117. doi: 10.1111/j.1525-1470.2012.01801.x
- 136.** Wassef C, Laureano A, Schwartz RA. Aquagenic urticaria: A perplexing physical phenomenon. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2017;25(3):234–237.
- 137.** Pozderac I, Lugović-Mihčić L, Artuković M, et al. Chronic inducible urticaria: Classification and prominent features of physical and non-physical types. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2020;29(3):141–148.
- 138.** Rorie A., Gierer S. A case of aquagenic urticaria successfully treated with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4(3):547–548. doi: 10.1016/j.jaip.2015.12.017
- 139.** Kozel MM, Mekkes JR, Bossuyt PM, Bos JD. Natural course of physical and chronic urticaria and angioedema in 220 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45(3):387–391. doi: 10.1067/mjd.2001.116217

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Maurer M., Fluhr J.W., Khan D.A. How to approach chronic inducible urticaria // *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018. Vol. 6, N 4. P. 1119–1130. doi: 10.1016/j.jaip.2018.03.007
- Abajian M., Schoepke N., Altrichter S., et al. Physical urticarias and cholinergic urticaria // *Immunol Allergy Clin North Am.* 2014. Vol. 34, N 1. P. 73–88. doi: 10.1016/j.iac.2013.09.010
- Curto-Barredo L., Archilla L.R., Vives G.R., et al. Clinical features of chronic spontaneous urticaria that predict disease prognosis and refractoriness to standard treatment // *Acta Derm Venereol.* 2018. Vol. 98, N 7. P. 641–647. doi: 10.2340/00015555-2941
- Maurer M., Giménez-Arnau A., Ensina L.F., et al. Chronic urticaria treatment patterns and changes in quality of life: AWARE Study 2-year results // *World Allergy Organ J.* 2020. Vol. 13, N 9. P. 100460. doi: 10.1016/j.waojou.2020.100460
- Maurer M., Hawro T., Krause K., et al. Diagnosis and treatment of chronic inducible urticaria // *Allergy.* 2019. Vol. 74, N 12. P. 2550–2553. doi: 10.1111/all.13878
- Schoepke N., Młynek A., Weller K., et al. Symptomatic dermatographism: An inadequately described disease // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015. Vol. 29, N 4. P. 708–712. doi: 10.1111/jdv.12661
- Sánchez J., Amaya E., Acevedo A., et al. Prevalence of inducible urticaria in patients with chronic spontaneous urticaria: Associated risk factors // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017. Vol. 5, N 2. P. 464–470. doi: 10.1016/j.jaip.2016.09.029
- Abajian M., Młynek A., Maurer M. Physical urticaria // *Curr Allergy Asthma Rep.* 2012. Vol. 12, N 4. P. 281–287. doi: 10.1007/s11882-012-0269-0

9. Fleischer M., Grabbe J. [Physical urticaria (In German).] // *Hautarzt*. 2004. Vol. 55, N 4. P. 344–349. doi: 10.1007/s00105-004-0691-x
10. Zuberbier T., Maurer M. Urticaria: Current opinions about etiology, diagnosis and therapy // *Acta Derm Venereol*. 2007. Vol. 87, N 3. P. 196–205. doi: 10.2340/00015555-0240
11. Крапивница (КР). Клинические рекомендации, пересмотр 2022 г. Российское общество аллергологов и клинических иммунологов, Российское общество дерматовенерологов и косметологов, Союз педиатров России, 2019. 57 с.
12. Van der Valk P.G., Moret G., Kiemeny L.A. The natural history of chronic urticaria and angioedema in patients visiting a tertiary referral centre // *Br J Dermatol*. 2002. Vol. 146, N 1. P. 110–113. doi: 10.1046/j.1365-2133.2002.04582.x
13. Magerl M., Schmolke J., Metz M., et al. Prevention of signs and symptoms of dermographic urticaria by single-dose ebastine 20 mg // *Clin Exp Dermatol*. 2009. Vol. 34, N 5. P. e137–e140. doi: 10.1111/j.1365-2230.2008.03097.x
14. Sharpe G.R., Shuster S. The effect of cetirizine on symptoms and wealing in dermographic urticaria // *Br J Dermatol*. 1993. Vol. 129, N 5. P. 580–583. doi: 10.1111/j.1365-2133.1993.tb00488.x
15. Zuberbier T., Aberer W., Asero R., et al. The EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria // *Allergy*. 2018. Vol. 73, N 7. P. 1393–1414. doi: 10.1111/all.13397
16. Krause K., Ardelean E., Kessler B., et al. Antihistamine-resistant urticaria factitia successfully treated with anti-immunoglobulin E therapy // *Allergy*. 2010. Vol. 65, N 11. P. 1494–1495. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02409.x
17. Metz M., Altrichter S., Ardelean E., et al. Anti-immunoglobulin E treatment of patients with recalcitrant physical urticaria // *Int Arch Allergy Immunol*. 2011. Vol. 154, N 2. P. 177–180. doi: 10.1159/000320233
18. Maurer M., Metz M., Brehler R., et al. Omalizumab treatment in patients with chronic inducible urticaria: A systematic review of published evidence // *J Allergy Clin Immunol*. 2018. Vol. 141, N 2. P. 638–649. doi: 10.1016/j.jaci.2017.06.032
19. Maurer M., Schüt A., Weller, K., et al. Omalizumab is effective in symptomatic dermographism—results of a randomized placebo-controlled trial // *J Allergy Clin Immunol*. 2017. Vol. 140, N 3. P. 870–873.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2017.01.042
20. Metz M., Ohanyan T., Church M.K., Maurer M. Omalizumab is an effective and rapidly acting therapy in difficult-to-treat chronic urticaria: A retrospective clinical analysis // *J Dermatol Sci*. 2014. Vol. 73, N 1. P. 57–62. doi: 10.1016/j.jdermsci.2013.08.011
21. Metz M., Ohanyan T., Church M.K., Maurer M. Retreatment with omalizumab results in rapid remission in chronic spontaneous and inducible urticaria // *JAMA Dermatol*. 2014. Vol. 150, N 3. P. 288–290. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.8705
22. Magerl M., Altrichter S., Borzova E., et al. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias—The EAACI/GA(2) LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision // *Allergy*. 2016. Vol. 71, N 6. P. 780–802. doi: 10.1111/all.12884
23. Grattan C.E. The urticaria spectrum: Recognition of clinical patterns can help management // *Clin Exp Dermatol*. 2004. Vol. 29, N 3. P. 217–221. doi: 10.1111/j.1365-2230.2004.01494.x
24. Neittaanmäki H. Cold urticaria. Clinical findings in 220 patients // *J Am Acad Dermatol*. 1985. Vol. 13, N 4. P. 636–644. doi: 10.1016/s0190-9622(85)70208-3
25. Siebenhaar F., Staubach P., Metz M., et al. Peltier effect-based temperature challenge: An improved method for diagnosing cold urticaria // *J Allergy Clin Immunol*. 2004. Vol. 114, N 5. P. 1224–1225. doi: 10.1016/j.jaci.2004.07.018
26. Wanderer A.A. Cold urticaria syndromes: Historical background, diagnostic classification, clinical and laboratory characteristics, pathogenesis, and management // *J Allergy Clin Immunol*. 1990. Vol. 85, N 6. P. 965–981. doi: 10.1016/0091-6749(90)90037-5
27. Siebenhaar F., Weller K., Mlynek A., et al. Acquired cold urticaria: clinical picture and update on diagnosis and treatment // *Clin Exp Dermatol*. 2007. Vol. 32, N 3. P. 241–245. doi: 10.1111/j.1365-2230.2007.02376.x
28. Möller A., Henz B.M. Cold urticaria. In: Henz BM, Zuberbier T, Grabbe J, Monroe E, editors. *Urticaria*. Springer, 1998. P. 69–78.
29. Wanderer A.A., Grandel K.E., Wasserman S.I., Farr R.S. Clinical characteristics of cold-induced systemic reactions in acquired cold urticaria syndromes: Recommendations for prevention of this complication and a proposal for a diagnostic classification of cold urticaria // *J Allergy Clin Immunol*. 1986. Vol. 78, N 3, Pt 1. P. 417–423. doi: 10.1016/0091-6749(86)90027-8
30. Doeglas H.M., Rijnten W.J., Schröder F.P., Schirm J. Cold urticaria and virus infections: A clinical and serological study in 39 patients // *Br J Dermatol*. 1986. Vol. 114, N 3. P. 311–318. doi: 10.1111/j.1365-2133.1986.tb02822.x
31. Jain S.V., Mullins R.J. Cold urticaria: A 20-year follow-up study // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016. Vol. 30, N 12. P. 2066–2071. doi: 10.1111/jdv.13841
32. Deza G., Brasileiro A., Bertolín-Colilla M., et al. Acquired cold urticaria: Clinical features, particular phenotypes, and disease course in a tertiary care center cohort // *J Am Acad Dermatol*. 2016. Vol. 75, N 5. P. 918–924.e2. doi: 10.1016/j.jaad.2016.06.017
33. Tannert K.L., Skov S.P., Jensen B.L., et al. Cold urticaria patients exhibit normal skin levels of functional mast cells and histamine after tolerance induction // *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 2012. Vol. 224, N 2. P. 101–105. doi: 10.1159/000336572
34. Stepaniuk P., Vostretsova K., Kanani A. Review of cold-induced urticaria characteristics, diagnosis and management in a Western Canadian allergy practice // *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2018. N 14. P. 85. doi: 10.1186/s13223-018-0310-5
35. Mathelier-Fusade P., Aïssaoui M., Bakhos D., et al. Clinical predictive factors of severity in cold urticaria // *Arch Dermatol*. 1998. Vol. 134, N 1. P. 106–107. doi: 10.1001/archderm.134.1.106
36. Mlynek A., Magerl M., Siebenhaar F., et al. Results and relevance of critical temperature threshold testing in patients with acquired cold urticaria // *Br J Dermatol*. 2010. Vol. 162, N 1. P. 198–200. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09441.x
37. Siebenhaar F., Degener F., Zuberbier T., et al. High-dose desloratadine decreases wheal volume and improves cold provocation thresholds compared with standard-dose treatment in patients with acquired cold urticaria: A randomized, placebo-controlled, crossover study // *J Allergy Clin Immunol*. 2009. Vol. 123, N 3. P. 672–679. doi: 10.1016/j.jaci.2008.12.008
38. Claudy A. Cold urticaria // *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2001. Vol. 6, N 2. P. 141–142. doi: 10.1046/j.0022-202x.2001.00028.x
39. Magerl M., Pisarevskaja D., Staubach P., et al. Critical temperature threshold measurement for cold urticaria: A randomized controlled trial of H(1)-antihistamine dose escalation // *Br J Dermatol*. 2012. Vol. 166, N 5. P. 1095–1099. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.10822.x

- 40.** Alangari A.A., Twarog F.J., Shih M.C., Schneider L.C. Clinical features and anaphylaxis in children with cold urticaria // *Pediatrics*. 2004. Vol. 113, N 4. P. e313–e317. doi: 10.1542/peds.113.4.e313
- 41.** Kulthanan K., Hunnangkul S., Tuchinda P., et al. Treatments of cold urticaria: A systematic review // *J Allergy Clin Immunol*. 2019. Vol. 143, N 4. P. 1311–1331. doi: 10.1016/j.jaci.2019.02.005
- 42.** Dressler C., Werner R.N., Eisert L., et al. Chronic inducible urticaria: A systematic review of treatment options // *J Allergy Clin Immunol*. 2018. Vol. 141, N 5. P. 1726–1734. doi: 10.1016/j.jaci.2018.01.031
- 43.** Zuberbier T. The personalized treatment for urticaria. In: Bieber T, Nestle F, editors. *Personalized treatment options in dermatology*. Berlin, Heidelberg: Springer, 2015. P. 111–120.
- 44.** Maltseva N., Borzova E., Fomina D., et al.; COLD-CE steering committee. Cold urticaria--What we know and what we do not know // *Allergy*. 2021. Vol. 76, N 4. P. 1077–1094. doi: 10.1111/all.14674
- 45.** Metz M., Schütz A., Weller K., et al. Omalizumab is effective in cold urticaria--results of a randomized placebo-controlled trial // *J Allergy Clin Immunol*. 2017. Vol. 140, N 3. P. 864–867.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2017.01.043
- 46.** Marsland A.M., Beck M.H. Cold urticaria responding to systemic ciclosporin // *Br J Dermatol*. 2003. Vol. 149, N 1. P. 214–215. doi: 10.1046/j.1365-2133.2003.05414.x
- 47.** Czarnetzki B.M. Ketotifen in cholinergic urticaria // *J Allergy Clin Immunol*. 1990. Vol. 86, N 1. P. 138–139. doi: 10.1016/s0091-6749(05)80136-8
- 48.** Illig L. [On the pathogenesis of cholinergic urticaria. I. Clinical observations and histological studies (In German).] // *Arch Klin Exp Dermatol*. 1967. Vol. 229, N 3. P. 231–247.
- 49.** Illig L., Heinicke A. [On the pathogenesis of cholinergic urticaria. II. Studies on the relationships of cholinergic urticaria to sweat secretions with the help of various cholinomimetics (In German).] // *Arch Klin Exp Dermatol*. 1967. Vol. 229, N 3. P. 285–299.
- 50.** Illig L., Heinicke A. [On the pathogenesis of cholinergic urticaria. III. The influence of sweat secretion inhibition on cholinergic urticaria (In German).] // *Arch Klin Exp Dermatol*. 1967. Vol. 229, N 3. P. 345–359.
- 51.** Illig L., Heinicke A. [On the pathogenesis of cholinergic urticaria. IV. On the problem of a true antigen-antibody reaction (In German).] // *Arch Klin Exp Dermatol*. 1967. Vol. 229, N 3. P. 360–371.
- 52.** Illig L., Heinicke A. [Pathogenesis of cholinergic urticaria. V. The pharmacologic reactivity of the Prausnitz-Kustner reaction and the origin of the antigen (In German).] // *Arch Klin Exp Dermatol*. 1967. Vol. 230, N 1. P. 34–47.
- 53.** Altrichter S., Koch K., Church M.K., Maurer M. Atopic predisposition in cholinergic urticaria patients and its implications // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016. Vol. 30, N 12. P. 2060–2065. doi: 10.1111/jdv.13765
- 54.** Asady A., Ruft J., Ellrich A., et al. Cholinergic urticaria patients of different age groups have distinct features // *Clin Exp Allergy*. 2017. Vol. 47, N 12. P. 1609–1614. doi: 10.1111/cea.13023
- 55.** Horikawa T., Fukunaga A., Nishigori C. New concepts of hive formation in cholinergic urticaria // *Curr Allergy Asthma Rep*. 2009. Vol. 9, N 4. P. 273–279. doi: 10.1007/s11882-009-0038-x
- 56.** Bito T., Sawada Y., Tokura Y. Pathogenesis of cholinergic urticaria in relation to sweating // *Allergol Int*. 2012. Vol. 61, N 4. P. 539–544. doi: 10.2332/allergolint.12-RAI-0485
- 57.** Washio K., Fukunaga A., Onodera M., et al. Clinical characteristics in cholinergic urticaria with palpebral angioedema: Report of 15 cases // *J Dermatol Sci*. 2017. Vol. 85, N 2. P. 135–137. doi: 10.1016/j.jdermsci.2016.11.001
- 58.** Fukunaga A., Bito T., Tsuru K., et al. Responsiveness to autologous sweat and serum in cholinergic urticaria classifies its clinical subtypes // *J Allergy Clin Immunol*. 2005. Vol. 116, N 2. P. 397–402. doi: 10.1016/j.jaci.2005.05.024
- 59.** Sawada Y., Nakamura M., Bito T., et al. Decreased expression of acetylcholine esterase in cholinergic urticaria with hypohidrosis or anhidrosis // *J Invest Dermatol*. 2014. Vol. 134, N 1. P. 276–279. doi: 10.1038/jid.2013.244
- 60.** Fukunaga A., Hatakeyama M., Tsujimoto M., et al. Steroid treatment can improve the impaired quality of life of patients with acquired idiopathic generalized anhidrosis // *Br J Dermatol*. 2015. Vol. 172, N 2. P. 537–538. doi: 10.1111/bjd.13285
- 61.** Kim J.E., Jung K.H., Cho H.H., et al. The significance of hypersensitivity to autologous sweat and serum in cholinergic urticaria: Cholinergic urticaria may have different subtypes // *Int J Dermatol*. 2015. Vol. 54, N 7. P. 771–777. doi: 10.1111/ijd.12549
- 62.** Shelley W.B., Rawnsley H.M. Aquagenic urticaria. Contact sensitivity reaction to water // *JAMA*. 1964. N 189. P. 895–898.
- 63.** Shelley W.B., Shelley E.D. Follicular dermatographism // *Cutis*. 1983. Vol. 32, N 3. P. 244–260.
- 64.** Nakamizo S., Egawa G., Miyachi Y., Kabashima K. Cholinergic urticaria: Pathogenesis-based categorization and its treatment options // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012. Vol. 26, N 1. P. 114–116. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04017.x
- 65.** Munetsugu T., Fujimoto T., Oshima Y., et al. Revised guideline for the diagnosis and treatment of acquired idiopathic generalized anhidrosis in Japan // *J Dermatol*. 2017. Vol. 44, N 4. P. 394–400. doi: 10.1111/1346-8138.13649
- 66.** Altrichter S., Salow J., Ardelean E., et al. Development of a standardized pulse-controlled ergometry test for diagnosing and investigating cholinergic urticaria // *J Dermatol Sci*. 2014. Vol. 75, N 2. P. 88–93. doi: 10.1016/j.jdermsci.2014.04.007
- 67.** Zuberbier T., Aberer W., Burtin B., et al. Efficacy of cetirizine in cholinergic urticaria // *Acta Derm Venereol*. 1995. Vol. 75, N 2. P. 147–149. doi: 10.2340/000155575147149
- 68.** Zuberbier T., Münzberger C., Hausteiner U., et al. Double-blind crossover study of high-dose cetirizine in cholinergic urticaria // *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 1996. Vol. 193, N 4. P. 324–327. doi: 10.1159/000246281
- 69.** Koch K., Weller K., Werner A., et al. Antihistamine up dosing reduces disease activity in patients with difficult-to-treat cholinergic urticaria // *J Allergy Clin Immunol*. 2016. Vol. 138, N 5. P. 1483–1485. e9. doi: 10.1016/j.jaci.2016.05.026
- 70.** Ghazanfar M.N., Sand C., Thomsen S.F. Effectiveness and safety of omalizumab in chronic spontaneous or inducible urticaria: Evaluation of 154 patients // *Br J Dermatol*. 2016. Vol. 175, N 2. P. 404–406. doi: 10.1111/bjd.14540
- 71.** Metz M., Bergmann P., Zuberbier T., Maurer M. Successful treatment of cholinergic urticaria with anti-immunoglobulin E therapy // *Allergy*. 2008. Vol. 63, N 2. P. 247–249. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01591.x
- 72.** Otto H.F., Calabria C.W. A case of severe refractory chronic urticaria: A novel method for evaluation and treatment // *Allergy Asthma Proc*. 2009. Vol. 30, N 3. P. 333–337. doi: 10.2500/aap.2009.30.3237

- 73.** Sabroe R.A. Failure of omalizumab in cholinergic urticaria // *Clin Exp Dermatol.* 2010. Vol. 35, N 4. P. e127–e129. doi: 10.1111/j.1365-2230.2009.03748.x
- 74.** Kutlu A., Tanoglu A., Ozturk S. Healing effects of omalizumab in a patient with cholinergic urticaria associated severe dyspeptic complaints // *Chin Med J (Engl).* 2015. Vol. 128, N 11. P. 1559–1560. doi: 10.4103/0366-6999.157703
- 75.** Ujije H., Shimizu T., Natsuga K., et al. Severe cholinergic urticaria successfully treated with scopolamine butylbromide in addition to antihistamines // *Clin Exp Dermatol.* 2006. Vol. 31, N 4. P. 588–589. doi: 10.1111/j.1365-2230.2006.02117.x
- 76.** Altrichter S., Wosny K., Maurer M. Successful treatment of cholinergic urticaria with methantheliniumbromide // *J Dermatol.* 2015. Vol. 42, N 4. P. 422–424. doi: 10.1111/1346-8138.12765
- 77.** Feinberg J.H., Toner C.B. Successful treatment of disabling cholinergic urticaria // *Military Med.* 2008. Vol. 173, N 2. P. 217–220. doi: 10.7205/milmed.173.2.217
- 78.** Sheraz A., Halpern S. Cholinergic urticaria responding to botulinum toxin injection for axillary hyperhidrosis // *Br J Dermatol.* 2013. Vol. 168, N 6. P. 1369–1370. doi: 10.1111/bjd.12200
- 79.** Berth-Jones J., Graham-Brown R.A. Cholinergic pruritus, erythema and urticaria: A disease spectrum responding to danazol // *Br J Dermatol.* 1989. Vol. 121, N 2. P. 235–237. doi: 10.1111/j.1365-2133.1989.tb01804.x
- 80.** La Shell M.S., England R.W. Severe refractory cholinergic urticaria treated with danazol // *J Drugs Dermatol.* 2006. Vol. 5, N 7. P. 664–667.
- 81.** Wong E., Eftekhari N., Greaves M.W., Ward A.M. Beneficial effects of danazol on symptoms and laboratory changes in cholinergic urticaria // *Br J Dermatol.* 1987. Vol. 116, N 4. P. 553–556. doi: 10.1111/j.1365-2133.1987.tb05877.x
- 82.** Lawlor F., Black A.K. Delayed pressure urticaria // *Immunol Allergy Clin North Am.* 2004. Vol. 24, N 2. P. 247–vii. doi: 10.1016/j.jiac.2004.01.006
- 83.** Hermes B., Prochazka A.K., Haas N., et al. Upregulation of TNF-alpha and IL-3 expression in lesional and uninvolved skin in different types of urticaria // *J Allergy Clin Immunol.* 1999. Vol. 103, N 2, Pt 1. P. 307–314. doi: 10.1016/s0091-6749(99)70506-3
- 84.** Ryan T.J., Shim-Young N., Turk J.L. Delayed pressure urticaria // *Br J Dermatol.* 1968. Vol. 80, N 8. P. 485–490. doi: 10.1111/j.1365-2133.1968.tb12334.x
- 85.** Barlow R.J., Warburton F., Watson K., et al. Diagnosis and incidence of delayed pressure urticaria in patients with chronic urticaria // *J Am Acad Dermatol.* 1993. Vol. 29, N 6. P. 954–958. doi: 10.1016/0190-9622(93)70273-v
- 86.** Lawlor F., Black A.K., Ward A.M., et al. Delayed pressure urticaria, objective evaluation of a variable disease using a dermatographometer and assessment of treatment using colchicine // *Br J Dermatol.* 1989. Vol. 120, N 3. P. 403–408. doi: 10.1111/j.1365-2133.1989.tb04167.x
- 87.** Magerl M., Philipp S., Manasterski M., et al. Successful treatment of delayed pressure urticaria with anti-TNF-alpha // *J Allergy Clin Immunol.* 2007. Vol. 119, N 3. P. 752–754. doi: 10.1016/j.jaci.2006.12.658
- 88.** Morgan M., Khan D.A. Therapeutic alternatives for chronic urticaria: An evidence-based review, Part 1 // *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008. Vol. 100, N 5. P. 403–468. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60462-0
- 89.** Morgan M., Khan D.A. Therapeutic alternatives for chronic urticaria: An evidence-based review, Part 2 // *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008. Vol. 100, N 6. P. 517–544. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60047-6
- 90.** Eskeland S., Tanum L., Halvorsen J.A. Delayed pressure urticaria treated with the selective serotonin reuptake inhibitor escitalopram // *Clin Exp Dermatol.* 2016. Vol. 41, N 5. P. 526–528. doi: 10.1111/ced.12851
- 91.** Swerlick R.A., Puar N. Delayed pressure urticaria: response to treatment with sulfasalazine in a case series of seventeen patients // *Dermatol Ther.* 2015. Vol. 28, N 5. P. 318–322. doi: 10.1111/dth.12266
- 92.** Samarasinghe V., Marsland A.M. Class action of oral coumarins in the treatment of a patient with chronic spontaneous urticaria and delayed-pressure urticaria // *Clin Exp Dermatol.* 2012. Vol. 37, N 7. P. 741–743. doi: 10.1111/j.1365-2230.2011.04281.x
- 93.** Grundmann S.A., Kiefer S., Luger T.A., Brehler R. Delayed pressure urticaria--dapsone heading for first-line therapy? // *J Dtsch Dermatol Ges.* 2011. Vol. 9, N 11. P. 908–912. doi: 10.1111/j.1610-0387.2011.07749.x
- 94.** Shedden C., Highet A.S. Delayed pressure urticaria controlled by tranexamic acid // *Clin Exp Dermatol.* 2006. Vol. 31, N 2. P. 295–296. doi: 10.1111/j.1365-2230.2005.02014.x
- 95.** Kalogeromitros D., Kempuraj D., Katsarou-Katsari A., et al. Theophylline as “add-on” therapy in patients with delayed pressure urticaria: A prospective self-controlled study // *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2005. Vol. 18, N 3. P. 595–602. doi: 10.1177/039463200501800320
- 96.** Dawn G., Urcelay M., Ah-Weng A., et al. Effect of high-dose intravenous immunoglobulin in delayed pressure urticaria // *Br J Dermatol.* 2003. Vol. 149, N 4. P. 836–840. doi: 10.1046/j.1365-2133.2003.05486.x
- 97.** Nettis E., Pannofino A., Cavallo E., et al. Efficacy of montelukast, in combination with loratadine, in the treatment of delayed pressure urticaria // *J Allergy Clin Immunol.* 2003. Vol. 112, N 1. P. 212–213. doi: 10.1067/mai.2003.1559
- 98.** Bindslev-Jensen C., Skov P.S. Efficacy of omalizumab in delayed pressure urticaria: A case report // *Allergy.* 2010. Vol. 65, N 1. P. 138–139. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02188.x
- 99.** Quintero O.P., Arrondo A.P., Veleiro B. Rapid response to omalizumab in 3 cases of delayed pressure urticaria // *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017. Vol. 5, N 1. P. 179–180. doi: 10.1016/j.jaip.2016.07.016
- 100.** Netchiporouk E., Nguyen C.H., Thuraisingham T., et al. Management of pediatric chronic spontaneous and physical urticaria patients with omalizumab: case series // *Pediatr Allergy Immunol.* 2015. Vol. 26, N 6. P. 585–588. doi: 10.1111/pai.12407
- 101.** Kasperska-Zajac A., Jarzab J., Zerdzińska A., et al. Effective treatment of different phenotypes of chronic urticaria with omalizumab: Case reports and review of literature // *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2016. Vol. 29, N 2. P. 320–328. doi: 10.1177/0394632015623795
- 102.** Milanesi N., Gola M., Francalanci S. Evaluation of nine patients with solar urticaria during summer // *G Ital Dermatol Venereol.* 2020. Vol. 155, N 6. P. 800–802. doi: 10.23736/S0392-0488.19.06176-5
- 103.** Snast I., Lapidoth M., Uvaidov V., et al. Real-life experience in the treatment of solar urticaria: Retrospective cohort study // *Clin Exp Dermatol.* 2019. Vol. 44, N 5. P. e164–e170. doi: 10.1111/ced.13960
- 104.** Photiou L., Foley P., Ross G. Solar urticaria--An Australian case series of 83 patients // *Australas J Dermatol.* 2019. Vol. 60, N 2. P. 110–117. doi: 10.1111/ajd.12975

- 105.** Lyons A.B., Peacock A., Zubair R., et al. Successful treatment of solar urticaria with UVA1 hardening in three patients // *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2019. Vol. 35, N 3. P. 193–195. doi: 10.1111/phpp.12447
- 106.** Snyder M., Turrentine J.E., Cruz P.D. Photocontact dermatitis and its clinical mimics: An overview for the allergist // *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019. Vol. 56, N 1. P. 32–40. doi: 10.1007/s12016-018-8696-x
- 107.** Fityan A., McGibbon D., Fassihi H., Sarkany R.S. Paediatric solar urticaria: A case series // *Br J Dermatol*. 2018. Vol. 178, N 6. P. 1453–1454. doi: 10.1111/bjd.16325
- 108.** Raigosa M., Toro Y., Sánchez J. [Solar urticaria. Case report and literature review (In Spanish).] // *Rev Alerg Mex*. 2017. Vol. 64, N 3. P. 371–375. doi: 10.29262/ram.v64i3.202
- 109.** Goetze S., Elsner P. Solar urticaria // *J Dtsch Dermatol Ges*. 2015. Vol. 13, N 12. P. 1250–1253. doi: 10.1111/ddg.12809
- 110.** Snast I., Kremer N., Lapidoth M., et al. Omalizumab for the treatment of solar urticaria: Case series and systematic review of the literature // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018. Vol. 6, N 4. P. 1198–1204.e3. doi: 10.1016/j.jaip.2018.02.032
- 111.** Morgado-Carrasco D., Fustà-Novell X., Podlipnik S., et al. Clinical and photobiological response in eight patients with solar urticaria under treatment with omalizumab, and review of the literature // *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2018. Vol. 34, N 3. P. 194–199. doi: 10.1111/phpp.12370
- 112.** Harris B.W., Badri T., Schlessinger J. Solar Urticaria. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing, 2022.
- 113.** Arasi S., Crisafulli G., Caminiti L., et al. Treatment with omalizumab in a 16-year-old Caucasian girl with refractory solar urticaria // *Pediatr Allergy Immunol*. 2015. Vol. 26, N 6. P. 583–585. doi: 10.1111/pai.12413
- 114.** Baliu-Piqué C., Aguilera Peiró P. Three cases of solar urticaria successfully treated with omalizumab // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016. Vol. 30, N 4. P. 704–706. doi: 10.1111/jdv.13001
- 115.** Combalia A., Fernández-Sartorio C., Aguilera P. Refractory solar urticaria successfully treated with omalizumab with normalization of phototest // *Actas Dermosifiliogr*. 2017. Vol. 108, N 6. P. 593–594. doi: 10.1016/j.ad.2016.11.015
- 116.** De Dios-Velázquez Á., González-de Arriba M., Beteta-Gorriti V., et al. Effectiveness of omalizumab in severe solar urticaria // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016. Vol. 116, N 3. P. 260–262. doi: 10.1016/j.anai.2015.12.023
- 117.** Güzelbey O., Ardelean E., Magerl M., et al. Successful treatment of solar urticaria with anti-immunoglobulin E therapy // *Allergy*. 2008. Vol. 63, N 11. P. 1563–1565. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01879.x
- 118.** Moncourier M., Assikar S., Matei I., et al. Visible light-induced solar urticaria is improved by omalizumab // *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2016. Vol. 32, N 5-6. P. 314–316. doi: 10.1111/phpp.12271
- 119.** Terrani I., Bircher A.J., Hofmeier S.K. Solar urticaria induced by visible light: Successful treatment with omalizumab // *Clin Exp Dermatol*. 2016. Vol. 41, N 8. P. 890–892. doi: 10.1111/ced.12951
- 120.** Brüning J.H., Ziemer M., Pemler S., et al. Successful treatment of solar urticaria with omalizumab // *J Dtsch Dermatol Ges*. 2016. Vol. 14, N 9. P. 936–937. doi: 10.1111/ddg.13017
- 121.** Levi A., Tal Y., Dranitzki Z., et al. Successful omalizumab treatment of severe solar urticaria in a 6-year-old child // *Pediatr Allergy Immunol*. 2015. Vol. 26, N 6. P. 588–590. doi: 10.1111/pai.12441
- 122.** Müller S., Schempp C.M., Jakob T. Failure of omalizumab in the treatment of solar urticaria // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016. Vol. 30, N 3. P. 524–525. doi: 10.1111/jdv.12922
- 123.** Darling M., Lambiase M.C., Hodson D.S. Localized heat induced urticaria: Report of a case // *J Drugs Dermatol*. 2004. Vol. 3, N 1. P. 75–76.
- 124.** Pezzolo E., Peroni A., Gisondi P., Girolomoni G. Heat urticaria: A revision of published cases with an update on classification and management // *Br J Dermatol*. 2016. Vol. 175, N 3. P. 473–478. doi: 10.1111/bjd.14543
- 125.** Carballada F., Nuñez R., Martín-Lazaro J., et al. Omalizumab treatment in 2 cases of refractory heat urticaria // *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2013. Vol. 23, N 7. P. 519–521.
- 126.** Bullerkotte U., Wiczorek D., Kapp A., Wedi B. Effective treatment of refractory severe heat urticaria with omalizumab // *Allergy*. 2010. Vol. 65, N 7. P. 931–932. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02268.x
- 127.** Boyden S.E., Desai A., Cruse G., et al. Vibratory urticaria associated with a missense variant in ADGRE2 // *N Engl J Med*. 2016. Vol. 374, N 7. P. 656–663. doi: 10.1056/NEJMoa1500611
- 128.** Pressler A., Grosber M., Halle M., et al. Failure of omalizumab and successful control with ketotifen in a patient with vibratory angioedema // *Clin Exp Dermatol*. 2013. Vol. 38, N 2. P. 151–153. doi: 10.1111/j.1365-2230.2012.04430.x
- 129.** Bhatia R., Alikhan A., Maibach H.I. Contact urticaria: present scenario // *Indian J Dermatol*. 2009. Vol. 54, N 3. P. 264–268. doi: 10.4103/0019-5154.55639
- 130.** Mowad C.M. Contact dermatitis: Practice gaps and challenges // *Dermatol Clin*. 2016. Vol. 34, N 3. P. 263–267. doi: 10.1016/j.det.2016.02.010
- 131.** Japundžić I., Vodanović M., Lugović-Mihčić L. An analysis of skin prick tests to latex and patch tests to rubber additives and other causative factors among dental professionals and students with contact dermatoses // *Int Arch Allergy Immunol*. 2018. Vol. 177, N 3. P. 238–244. doi: 10.1159/000490181
- 132.** Pondeljčak N., Lugović-Mihčić L. Stress-induced interaction of skin immune cells, hormones, and neurotransmitters // *Clin Ther*. 2020. Vol. 42, N 5. P. 757–770. doi: 10.1016/j.clinthera.2020.03.008
- 133.** Kai A.C., Flohr C. Aquagenic urticaria in twins // *World Allergy Organ J*. 2013. Vol. 6, N 1. P. 2. doi: 10.1186/1939-4551-6-2
- 134.** Park H., Kim H.S., Yoo D.S., et al. Aquagenic urticaria: A report of two cases // *Ann Dermatol*. 2011. Vol. 23, Suppl 3. P. S371–S374. doi: 10.5021/ad.2011.23.S3.S371
- 135.** McGee J.S., Kirkorian A.Y., Pappert A.S., Milgraum S.S. An adolescent boy with urticaria to water: Review of current treatments for aquagenic urticaria // *Pediatr Dermatol*. 2014. Vol. 31, N 1. P. 116–117. doi: 10.1111/j.1525-1470.2012.01801.x
- 136.** Wassef C., Laureano A., Schwartz R.A. Aquagenic urticaria: A perplexing physical phenomenon // *Acta Dermatovenerol Croat*. 2017. Vol. 25, N 3. P. 234–237.
- 137.** Pozderac I., Lugović-Mihčić L., Artuković M., et al. Chronic inducible urticaria: Classification and prominent features of physical and non-physical types // *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*. 2020. Vol. 29, N 3. P. 141–148.
- 138.** Rorie A., Gierer S. A case of aquagenic urticaria successfully treated with omalizumab // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016. Vol. 4, N 3. P. 547–548. doi: 10.1016/j.jaip.2015.12.017
- 139.** Kozel M.M., Mekkes J.R., Bossuyt P.M., Bos J.D. Natural course of physical and chronic urticaria and angioedema in 220 patients // *J Am Acad Dermatol*. 2001. Vol. 45, N 3. P. 387–391. doi: 10.1067/mjd.2001.116217

AUTHORS' INFO

*** Sofia A. Serdotetskova, MD;**

address: 3 Pekhotnaya street, 123182 Moscow, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8472-1152>;
eLibrary SPIN: 6644-6715; e-mail: darklynx813@gmail.com

Inna V. Danilycheva, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8279-2173>;
eLibrary SPIN: 4547-3948; e-mail: ivdanilycheva@mail.ru

Daria S. Fomina, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5083-6637>;
eLibrary SPIN: 3023-4538; e-mail: daria_fomina@mail.ru

Natalia P. Maltseva, MD;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4022-3570>;
eLibrary SPIN: 2588-5718; e-mail: filippova-nataly@mail.ru

Elena V. Kovalkova, MD;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1212-3767>;
eLibrary SPIN: 3078-0976; e-mail: ev-kovalkova@ya.ru

Marina S. Lebedkina, MD;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9545-4720>;
eLibrary SPIN: 1857-8154; e-mail: marina.ivanova0808@yandex.ru

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1930-5424>;
eLibrary SPIN: 4122-5565; e-mail: drkaraulov@mail.ru

Leyla S. Namazova-Baranova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2209-7531>;
eLibrary SPIN: 3363-6170; e-mail: Leyla.s.namazova@gmail.com

Elena A. Vishneva, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7398-0562>;
eLibrary SPIN: 1109-2810; email: vishneva.e@yandex.ru

Julia G. Levina, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2460-7718>;
eLibrary SPIN: 4626-2800; e-mail: julia.levina@mail.ru

Vera G. Kalugina, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3781-8661>;
eLibrary SPIN: 7168-3817; e-mail: v-starikova@mail.ru

ОБ АВТОРАХ

*** Сердотецкова Софья Александровна;**

адрес: Россия, 123182, Москва, ул. Пехотная, д. 3;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8472-1152>;
eLibrary SPIN: 6644-6715; e-mail: darklynx813@gmail.com

Данилычева Инна Владимировна, к.м.н.;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8279-2173>;
eLibrary SPIN: 4547-3948; e-mail: ivdanilycheva@mail.ru

Фомина Дарья Сергеевна, к.м.н., доцент;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5083-6637>;
eLibrary SPIN: 3023-4538; e-mail: daria_fomina@mail.ru

Мальцева Наталья Петровна;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4022-3570>;
eLibrary SPIN: 2588-5718; e-mail: filippova-nataly@mail.ru

Ковалькова Елена Вячеславовна;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1212-3767>;
eLibrary SPIN: 3078-0976; e-mail: ev-kovalkova@ya.ru

Лебедкина Марина Сергеевна;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9545-4720>;
eLibrary SPIN: 1857-8154; e-mail: marina.ivanova0808@yandex.ru

Караулов Александр Владимирович, д.м.н., профессор;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1930-5424>;
eLibrary SPIN: 4122-5565; e-mail: drkaraulov@mail.ru

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна, д.м.н., профессор;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2209-7531>;
eLibrary SPIN: 3363-6170; e-mail: Leyla.s.namazova@gmail.com

Вишнева Елена Александровна, д.м.н., профессор;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7398-0562>;
eLibrary SPIN: 1109-2810; email: vishneva.e@yandex.ru

Левина Юлия Григорьевна, к.м.н.;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2460-7718>;
eLibrary SPIN: 4626-2800; e-mail: julia.levina@mail.ru

Калугина Вера Геннадьевна; к.м.н.;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3781-8661>;
eLibrary SPIN: 7168-3817; e-mail: v-starikova@mail.ru

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA2085>

Эозинофильный эзофагит у детей: опыт диагностики и клинического наблюдения в условиях многопрофильной больницы

Р.Ф. Хакимова¹, А.А. Камалова^{1, 2}, Н.С. Поляков², А.Е. Хомяков², Р.А. Низамова²,
М.Ш. Зайнетдинова², Л.Д. Чеминава²

¹ Казанский государственный медицинский университет, Казань, Российская Федерация

² Детская республиканская клиническая больница, Казань, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Представлена характеристика 7 пациентов с эозинофильным эзофагитом в возрасте от 1 года 2 месяцев до 17 лет 4 месяцев. Длительность наблюдения составила от 1 года до 7 лет 6 месяцев.

Установлен разный возраст дебюта заболевания: у 6 детей — в возрасте старше 2 лет, у 1 ребёнка — в 2 месяца жизни. Период от первых симптомов до установления диагноза составил от 3 месяцев до 9 лет. Только у 1 ребёнка определена этиологическая значимость белков коровьего молока в развитии эозинофильного эзофагита, у остальных детей причина не установлена. Сопутствующие аллергические заболевания (атопический дерматит, аллергический ринит, бронхиальная астма) имели 6 детей.

Лечение проводили в соответствии с клиническими рекомендациями. В 6 случаях после установления диагноза эозинофильного эзофагита назначали топические глюкокортикоиды (будесонид в рекомендуемой возрастной дозировке) и эмпирическую диету. Лечение 1 ребёнка в связи с выраженной стероидофобией у родителей было начато с эмпирической диеты, однако отсутствие эффекта диетотерапии явилось основанием для назначения топического глюкокортикоида. В процессе динамического наблюдения в 2 случаях наблюдался рецидив заболевания, что потребовало назначения повторного курса лечения.

Подробно описан клинический случай эозинофильного эзофагита у ребёнка 6 лет с катamnестическим наблюдением в течение 7,5 лет. Согласно анамнезу, родители ребёнка впервые обратились к гастроэнтерологу через 4 года от появления симптомов (затруднение глотания, длительное пережёвывание пищи, запивание водой твёрдой пищи). При проведении эндоскопического исследования выявлен рубцовый стеноз верхней трети пищевода II–III степени. Неэффективность процедур эндоскопического бужирования пищевода и курсов антисекреторной терапии в течение 5 месяцев позволили обосновать морфологическое исследование слизистой оболочки пищевода, при котором была обнаружена массивная эозинофильная инфильтрация. На основании совокупности анамнестических, клинических, эндоскопических и морфологических данных верифицирован эозинофильный эзофагит. Назначены элиминационная диета и терапия топическим глюкокортикоидом (будесонид). На фоне проводимого лечения отмечалась положительная динамика клинических симптомов, эндоскопической и морфологической картины. В последующем при динамическом наблюдении после курса лечения дважды (с интервалом 2 года 4 месяца и 2 года 6 месяцев) был диагностирован рецидив, что потребовало возобновления терапии: в первом случае топическим глюкокортикоидом, во втором — ингибитором протонной помпы.

В статье подчёркивается важность мультидисциплинарного подхода к ведению детей с данной патологией, а именно аллерголога-иммунолога, педиатра, гастроэнтеролога, эндоскописта, патоморфолога, которые совместными усилиями должны проводить диагностику, лечение и мониторинг заболевания.

Ключевые слова: клинический случай; дети; эозинофильный эзофагит; будесонид; элиминационная диета.

Как цитировать

Хакимова Р.Ф., Камалова А.А., Поляков Н.С., Хомяков А.Е., Низамова Р.А., Зайнетдинова М.Ш., Чеминава Л.Д. Эозинофильный эзофагит у детей: опыт диагностики и клинического наблюдения в условиях многопрофильной больницы // *Российский аллергологический журнал*. 2023. Т. 20, № 1. С. 97–103. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA2085>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA2085>

Eosinophilic esophagitis in children: Experience in diagnosis, clinical observation in a multidisciplinary hospital

Rezeda F. Khakimova¹, Aelita A. Kamalova^{1, 2}, Nikolay S. Polyakov², Alexander E. Khomyakov², Railya A. Nizamova², Madina Sh. Zainetdinova², Lika D. Cheminava²

¹ Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

² Republic Childrens Hospital, Kazan, Russian Federation

ABSTRACT

This study presented the characteristics of seven patients with eosinophilic esophagitis from age 1 year and 2 months to age 17 years and 4 months. The follow-up duration ranged from 1 to 7.5 years.

Disease onset was observed at different ages: aged >2 years ($n=6$) and 2 months ($n=1$). The period between the occurrences of the first symptom to diagnosis ranged from 3 months to 9 years. In one patient, the symptoms were associated with cow's milk allergy, whereas the cause was not identified in other cases. Allergic diseases (i.e., atopic dermatitis, allergic rhinitis, and asthma) were observed in six patients.

Treatment was provided according to the clinical guidelines. Six patients were prescribed topical steroids (budesonide) and an empirical elimination diet. One patient was prescribed only with an empirical elimination diet due to the steroid phobia of the parents. However, the ineffectiveness of the diet was the basis for topical steroid prescription. During the follow-up, a relapse was observed in two patients who required repeated treatments.

A clinical case of eosinophilic esophagitis in a 6-year-old child, with 7.5 years of follow-up, was described. According to the anamnesis, the patient visited a gastroenterologist 4 years after the onset of dysphagia symptoms. Endoscopy revealed cicatricial stenosis of the upper third of the esophagus (grades 2–3). A morphological study of the esophageal mucosa, which was performed after repeated endoscopic bougienage and a 5-month course of antisecretory therapy was deemed ineffective, revealed massive eosinophilic infiltration. Eosinophilic esophagitis was confirmed based on the anamnesis, clinical symptoms, and endoscopic and morphological data. An elimination diet and topical corticosteroids (budesonide) were prescribed. Following the treatment, the patient showed significant improvements. Subsequently, during the follow-up, a relapse of eosinophilic esophagitis was diagnosed twice (with an interval of 2.3 and 2.5 years), which required topical steroids (case 1) and proton pump inhibitors (case 2).

This paper highlights the importance of a multidisciplinary approach, involving an allergist-immunologist, pediatrician, gastroenterologist, endoscopist, and pathologist, in the management of eosinophilic esophagitis in children.

Keywords: case report; children; eosinophilic esophagitis; budesonide; elimination diet.

To cite this article

Khakimova RF, Kamalova AA, Polyakov NS, Khomyakov AE, Nizamova RA, Zainetdinova MSh, Cheminava LD. Eosinophilic esophagitis in children: Experience in diagnosis, clinical observation in a multidisciplinary hospital. *Russian Journal of Allergy*. 2023;20(1):97–103. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA2085>

АКТУАЛЬНОСТЬ

Эозинофильный эзофагит (ЭоЭ) — хроническое иммуноопосредованное заболевание, характеризующееся эзофагеальной дисфункцией и выраженной эозинофильной инфильтрацией слизистой оболочки пищевода [1]. Актуальность изучения ЭоЭ у детей обусловлена значительными сложностями диагностики в связи с разнообразием клинических проявлений в разном возрасте, прогрессирующим течением при отсутствии лечения, развитием фиброза и стриктур пищевода в дальнейшем. Так, по данным литературы, стриктуры наблюдаются у 39% пациентов с ЭоЭ при постановке диагноза через 8 лет и у 70% пациентов при постановке диагноза через 20 лет [2–4]. Следует отметить, что одной из важных причин запоздалой диагностики является отсутствие настороженности врачей первичного звена (педиатров, гастроэнтерологов, аллергологов-иммунологов) в отношении заболевания.

СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ ДИАГНОСТИКИ ЭОЗИНОФИЛЬНОГО ЭЗОФАГИТА

Начало изучению ЭоЭ в Республике Татарстан положено в 2014 году, когда нами впервые было диагностировано заболевание у ребёнка 6 лет, что было опубликовано в 2016 году [5]. С 2014 года по настоящее время ЭоЭ верифицирован у 7 детей в возрасте от 1 года 2 месяцев до 17 лет 4 месяцев (из них 6 мальчиков и 1 девочка). Длительность наблюдения за пациентами составляет от 1 года до 7 лет 6 месяцев.

Клинический диагноз устанавливался в соответствии с клиническими рекомендациями с использованием общеклинических, инструментальных, морфологических и специфических аллергологических методов обследования. Общеклинические методы включали анамнез заболевания, объективное обследование, оценку результатов лабораторных (общий анализ крови, общий анализ мочи), инструментальных (эзофагогастродуоденоскопия) и морфологических методов. Специфическое аллергологическое обследование (анализ аллергологического анамнеза, кожное тестирование с неинфекционными аллергенами, определение уровня специфических иммуноглобулинов Е к аллергенам в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа) проводилось с целью выявления этиологически значимого аллергена и подтверждения сопутствующего аллергического заболевания. Обследование проводилось неоднократно в процессе динамического наблюдения.

Анализ клинико-анамнестических данных показал, что первые клинические симптомы заболевания появлялись в разные возрастные периоды: у большинства детей в возрасте старше 2 лет и только у 1 ребёнка в возрасте ~2 месяцев. Временной интервал от первых клинических симптомов до постановки диагноза варьировал от 3 месяцев до 9 лет. У 6 детей имели место отягощённая по атопии наследственность и клинические проявления

аллергических заболеваний (атопический дерматит, аллергический ринит, бронхиальная астма).

Степень тяжести клинических проявлений отличалась — от минимальных симптомов (длительное пережёвывание пищи, запивание водой, нарушение пищевого поведения) до серьёзных проявлений (затруднение глотания, эпизоды вклинения пищи в пищевод), потребовавших неотложной помощи. Необходимо отметить, что в 6 случаях не удалось установить пищевой продукт, причинно-значимый в развитии эзофагеальных симптомов. Только у 1 ребёнка (возраст 1 год 2 месяца), который поступил в стационар в связи с белково-энергетической недостаточностью тяжёлой степени, тяжёлым течением атопического дерматита, прослеживалась чёткая связь гастроинтестинальных симптомов с конкретной причиной. В результате обследования была выявлена пищевая аллергия к белкам коровьего молока, значимость которой была подтверждена на этапе назначения диагностической элиминационной диеты.

Интересным является случай появления первых симптомов у девочки 11 лет на фоне аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ) аллергеном пыльцы берёзы сублингвальным методом. Симптомы появились через 2 недели от начала второго курса АСИТ, при этом, согласно анамнезу, до и во время первого курса АСИТ, а также в течение года до следующего курса клинических симптомов не отмечалось.

Представляем клинический случай ЭоЭ у ребёнка 6 лет с катamnестическим наблюдением в течение 7,5 лет как один из примеров нашей клинической практики по диагностике заболевания, лечению и наблюдению детей с верифицированным диагнозом.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

О пациенте

Ребёнок 10.05.2008 года рождения госпитализирован в педиатрическое отделение ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Республики Татарстан 23.08.2014 с жалобами на затруднение глотания.

Анамнез заболевания. Со слов родителей, затруднение глотания, длительное пережёвывание пищи, запивание водой твёрдой пищи наблюдались с двухлетнего возраста. Родители связывали это с особенностями характера, поэтому к врачу не обращались. С января 2014 года эпизоды нарушения глотания участились, что явилось причиной обращения к гастроэнтерологу, который назначил эндоскопическое исследование.

Протокол эндоскопического обследования от 22.01.2014: слизистая отёчна; просвет резко сужается, непроходим для эндоскопа диаметром 9,8 мм. Выраженное сопротивление и травматизация при прохождении аппаратом 7,9 мм. Эндоскоп 5,9 мм проходит плотно. В верхней

трети линейные надрывы слизистой 5–6 мм, кровотечения умеренное, неповреждённая слизистая бледная, рубцово изменена; в нижней трети просвет расширяется, зона гастроэзофагеального перехода чётко не дифференцируется, но, судя по складкам, расположена выше диафрагмы; кардия зияет. В желудке слизь. Складки его обычных размеров. Слизистая желудка бледная. Привратник свободно проходим. Луковица двенадцатиперстной кишки бледновата, слегка отёчна. Постбульбарно картина аналогична. По результатам эзофагогастродуоденоскопии констатирован рубцовый стеноз верхней трети пищевода II–III степени (врождённый короткий пищевод?). Поверхностный дуоденит, умеренный.

По результатам клинического и инструментального обследования ребёнку была назначена терапия, включавшая ингибиторы протонной помпы и неоднократные курсы эндоскопической дилатации пищевода с частотой 1 раз в 7–14 дней амбулаторно и в условиях стационара. Длительность терапии составила 5 месяцев, однако клинические симптомы и эндоскопическая картина сохранились, что привело к рассмотрению вопроса о возможности пластики пищевода.

Принимая во внимание отсутствие эффекта от проводимой терапии, при повторном эндоскопическом обследовании проведена биопсия слизистой оболочки пищевода. Морфологическая картина (30.06.2014): плоский эпителий смотрится раздражённым, стратификация отсутствует. Большое количество интраэпителиальных эозинофилов (>20 в поле зрения). Подэпителиальные ткани с явлениями склероза, вероятными лимфоэктазами и эозинофильной инфильтрацией (эозинофильный эзофагит) (рис. 1).

Аллергологический анамнез. С младенческого возраста до 2 лет наблюдались кожные высыпания, выраженный зуд; в возрасте 2 лет установлен диагноз атопического дерматита. С 4 лет отмечаются эпизодические назальные симптомы (заложенность носа, насморк, приступообразное чихание) с ухудшением в весеннее время. Аллергологом не консультирован, аллергологическое обследование

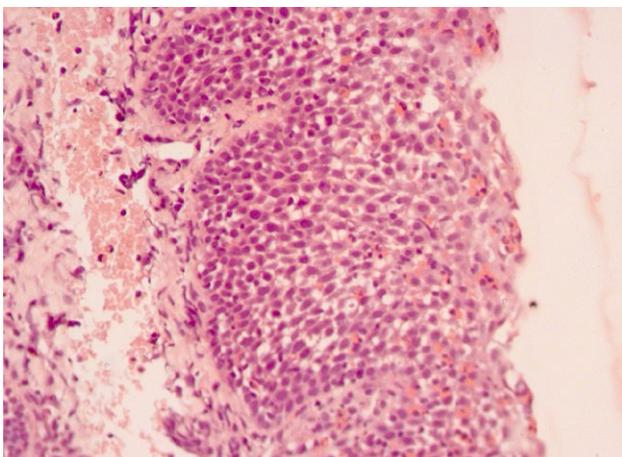


Рис. 1. Гистологическая картина слизистой оболочки пищевода до лечения.

Fig. 1. Esophageal mucosa before treatment.

не проводилось. Перенесённые заболевания: острое респираторное вирусное заболевание. Вакцинирован по индивидуальному календарю, реакций не наблюдалось.

Клинический диагноз

По данным лабораторных исследований, в общем анализе крови выявлена эозинофилия (11,1%). При аллергологическом обследовании подтверждена сенсibilизация к аллергенам клеща домашней пыли (*Dermatophagoides pteronyssinus*), пыльцы деревьев (берёзы, ольхи). Наряду с этим определён высокий уровень антител изотипа IgE к белкам коровьего молока, аллергенам клеща домашней пыли, средний уровень — к аллергенам пыльцы деревьев. Уровень общего IgE высокий (489,7 МЕ/мл).

Таким образом, у ребёнка с клиническими проявлениями атопии (атопический дерматит, аллергический ринит) с раннего возраста имели место эзофагеальные симптомы, своевременно не диагностированные, что привело к развитию осложнений. На основании клинико-anamnestических данных, результатов инструментального обследования и морфологического исследования выставлен клинический диагноз: «Эозинофильный эзофагит, осложнённое течение. Рубцовый (трубчатый) стеноз верхней трети пищевода II–III степени. Поверхностный гастродуоденит, умеренный. Аллергический ринит, интермиттирующее течение. Атопический дерматит, период ремиссии. Сенсibilизация к бытовым, пищевым, пыльцевым аллергенам».

Лечение, динамика состояния

Согласно клиническим рекомендациям и данным литературы, нами было принято решение о назначении эмпирической диеты с исключением из рациона продуктов с высоким аллергенным потенциалом (яйца, молоко, соя, орехи, пшеница, рыба, моллюски). Следует отметить, что на момент постановки диагноза действующие клинические рекомендации предлагали проведение терапии ингибиторами протонной помпы в течение 6–8 недель с целью дифференциальной диагностики ЭоЭ с другими заболеваниями. Однако, исходя из того, что наш пациент в течение 5 месяцев уже получал данные препараты без эффекта, в комплексную терапию был включён топический глюкокортикостероид (ГКС) будесонид в суточной дозе 1000 мкг внутрь в течение 3 месяцев с последующей отменой препарата.

Положительная динамика клинических симптомов наблюдалась с первого месяца применения препарата и соблюдения элиминационной диеты: эпизоды затруднённого глотания не повторялись в течение всего периода наблюдения.

При повторном обследовании через 2 месяца — эндоскопическая картина с положительной динамикой; биопсия не проводилась, учитывая малый временной промежуток, прошедший со дня первого исследования. Курс лечения топическим ГКС составил 6 месяцев. В общем

анализе крови в течение 1,5 лет прослеживалась эозинофилия (11,1–13–9,1–12–6,2–10,0%), в феврале 2016 года впервые содержание эозинофилов в периферической крови соответствовало возрастной норме (4,2%). Сохранялся очень высокий уровень общего IgE в сыворотке крови (489,7–1091,0–452,7–567,8–1039 МЕ/мл) при снижении уровня антиел изотипа IgE к белкам коровьего молока. Ухудшения при динамическом наблюдении не наблюдалось, в том числе после отмены топического ГКС и на фоне расширения диеты. Повторная биопсия и морфологическое исследование проведены через год после отмены топического ГКС. В контрольном биоптате слизистой (18.02.2016) микроскопическая картина вернулась к гистологической норме, что является подтверждением эффективности терапии (рис. 2).

Через 2 года 4 месяца после окончания курса лечения топическим ГКС и расширения диеты ребёнок был госпитализирован в плановом порядке для динамического обследования (08.06–20.06.2017). На момент осмотра активных жалоб не предъявлял. Согласно анамнезу, эпизодов затруднения глотания в течение данного периода не наблюдалось. В общем анализе крови сохранялась эозинофилия (12%). Уровень общего IgE в сыворотке крови высокий (716 МЕ/мл). Однако, несмотря на отсутствие жалоб и клинических симптомов, при эндоскопическом обследовании выявлены признаки катарального эзофагита, что явилось основанием для проведения биопсии. Морфологическое исследование подтвердило эозинофильный характер воспаления: большое количество интраэпителиальных эозинофилов (>20 в поле зрения).

Учитывая принадлежность ребёнка к группе риска по развитию осложнений ЭоЭ, нами назначено лечение (диетотерапия, будесонид в дозе 1000 мкг 2 раза/день внутрь) в течение 3 месяцев с последующим повторным обследованием для решения вопроса о тактике терапии. Обследование в динамике через 3 месяца (13.09–19.09.2017) установило наличие эндоскопической и гистологической ремиссии, в связи с чем доза будесонида была снижена до 0,5 мкг (0,125 мкг внутрь 2 раза/сут). На фоне терапии ребёнок обследован через 6 месяцев (14.03–19.03.2018): при морфологическом исследовании данных за эозинофильное воспаление не получено. Принимая во внимание стабильную положительную динамику, нами рекомендовано продолжить лечение будесонидом (по 0,125 мкг 2 раза/сут) с последующим контрольным обследованием через 6 месяцев.

При динамическом обследовании ребёнка через 6 месяцев на фоне отсутствия жалоб и клинических симптомов эндоскопическая и морфологическая картина свидетельствовала о наличии рецидива эозинофильного эзофагита. По данным гистологического исследования от 03.09.2018, фрагменты пласта многослойного плоского эпителия с разной степенью выраженности эозинофильной инфильтрации: наибольшая — в верхней трети пищевода (до 20 эозинофилов в поле зрения на большом увеличении), меньшая — в средней трети, единичные эозинофилы — в нижней

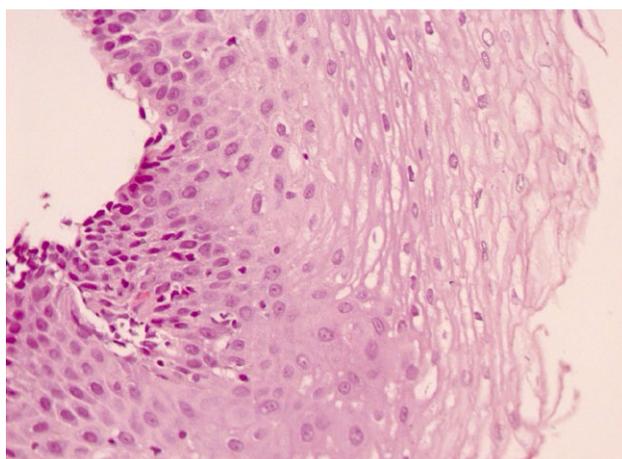


Рис. 2. Гистологическая картина слизистой оболочки пищевода через год после терапии топическим глюкокортикоидом.

Fig. 2. Esophageal mucosa 1 year after the end of therapy with topical glucocorticoid.

трети. Кроме того, выявлен и подтверждён кандидозный эзофагит, что потребовало назначения противогрибковой терапии. Отсутствие эффекта от терапии мы связали не только с погрешностями в питании, но и с низкой дозой будесонида. В связи с этим доза препарата, согласно клиническим рекомендациям, увеличена до 1000 мкг 2 раза/сут внутрь. Ребёнок принимал препарат в указанной дозировке в течение 3 месяцев, затем, с постепенным снижением дозы в течение последующих 3 месяцев препарат был отменён (март 2019 года). При динамическом обследовании (13.12.2018 и 12.09.2019) объективных, эндоскопических данных за рецидив ЭоЭ не получено. В биоптате эозинофильной инфильтрации не выявлено.

Исход и результаты последующего наблюдения

Последняя госпитализация состоялась через 2 года 6 месяцев после терапии топическим ГКС (в октябре 2021 года). Ребёнок поступил в плановом порядке с целью динамического обследования. Возраст 13 лет 5 месяцев. При поступлении активных жалоб не предъявлял. Со слов родителей, строгую диету не соблюдает. Объективно: состояние удовлетворительное. Кожные покровы физиологической окраски, сухость кожи в области локтевых сгибов и подколенных ямок. Видимые слизистые розовые. Носовое дыхание свободное. Лимфатические узлы пальпируются, мелкие, безболезненные, не спаяны с окружающей тканью, эластичные. В зеве гиперемии нет. Язык розовый, налётов нет. Грудная клетка правильной формы. Частота дыхания 22/мин. Перкуторный звук лёгочный. Аускультативно дыхание везикулярное. Пульс ритмичный, 84/мин. Тоны сердца ясные. Живот правильной формы, при пальпации безболезненный. Печень, селезёнка не увеличены. Эндоскопическая картина (от 06.10.2021): слизистая оболочка пищевода на всём протяжении умеренно гиперемирована; линейные «трещины», кровоточивость; просвет

не нарушен, сосудистый рисунок смазан. Протокол морфологического исследования: эозинофилия слизистой оболочки на всём протяжении, более выраженная в верхней трети пищевода (>20 клеток при большом увеличении).

Проанализировав течение заболевания, получаемое с момента установления диагноза ЭоЭ лечение, а также варианты терапии, рассматриваемые в современных отечественных клинических рекомендациях по диагностике и лечению ЭоЭ [1], принято решение о проведении терапии ингибиторами протонной помпы в сочетании с элиминационной диетой при исключении молока и глютенсодержащих продуктов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Мы считаем, что данный клинический случай является ярким примером, на котором во избежание ошибок можно учиться пониманию клинических особенностей, значимости диагностических методов и выбору терапевтических подходов.

Лечение всех пациентов с установленным диагнозом ЭоЭ проводилось нами согласно клиническим рекомендациям и включало использование ингибиторов протонной помпы, топических ГКС, диетотерапии [4]. В 6 случаях после установления диагноза ЭоЭ назначались топические ГКС (будесонид в рекомендуемой возрастной дозировке) и эмпирическая диета. Лечение одного ребёнка ввиду выраженной стероидофобии у его родителей было начато с эмпирической диеты, однако через 6 месяцев в связи с отсутствием клинического эффекта и положительной динамики эндоскопической и морфологической картины назначен топический ГКС. В процессе динамического наблюдения в 2 случаях выявлен рецидив заболевания, что потребовало назначения повторного курса терапии топическими ГКС.

Таким образом, как показывает клинический опыт, сложна не только диагностика ЭоЭ [3]. В процессе наблюдения за пациентами возникает много вопросов, на которые нет однозначных ответов:

- какое лечение предпочтительно — медикаментозное или диетотерапия;
- как долго пациент должен соблюдать диету;
- как долго пациент должен получать медикаментозную терапию;
- какие медикаменты предпочтительней — системные или местные;
- каким препаратам отдавать предпочтение — топическим ГКС или ингибиторам протонной помпы;
- как избежать рецидива заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На наш взгляд, при ведении пациентов с ЭоЭ исключительно важными являются организационные вопросы, среди которых обеспечение лекарственными препаратами,

поскольку ЭоЭ — хроническое заболевание, требующее длительной терапии дорогостоящими препаратами. Более того, изучение молекулярных основ патогенеза ЭоЭ и проводимые клинические исследования свидетельствуют о возможном применении в ближайшей перспективе биологических препаратов. В связи с этим мы считаем, что назрела необходимость создания региональных регистров пациентов с ЭоЭ.

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: Р.Ф. Хакимова, А.А. Камалова — концепция и дизайн исследования; Р.Ф. Хакимова, А.А. Камалова, Р.А. Низамова, М.Ш. Зайнетдинова, Л.Д. Чеминава — диагностика, лечение, динамическое наблюдение пациентов; Р.Ф. Хакимова — анализ клинических данных, результатов инструментальных и морфологических исследований, написание и редактирование текста статьи; А.А. Камалова — анализ клинических данных и результатов инструментальных и морфологических исследований, написание текста статьи; Н.С. Поляков — эндоскопическая диагностика; А.Е. Хомяков — морфологическая диагностика.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациента на публикацию медицинских данных в научных целях в Российском аллергологическом журнале.

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. R.F. Khakimova, A.A. Kamalova — study concept and design; R.F. Khakimova, A.A. Kamalova, R.A. Nizamova, M.Sh. Zainetdinova, L.D. Cheminava — performed diagnosis, management and observation; R.F. Khakimova — analysed data, wrote the manuscript; A.A. Kamalova — analysed data, wrote the manuscript; N.S. Polyakov — carried out endoscopic imaging; A.E. Khomyakov — performed morphological diagnostics.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient's legal representatives for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению эозинофильного эзофагита // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018. Т. 28, № 6. С. 84–98. doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-6-84-98
2. Dellon E.S., Hirano I. Epidemiology and natural history of eosinophilic esophagitis // *Gastroenterology*. 2018. Vol. 154, N 2. P. 319–332.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2017.06.067
3. Munoz-Persy M., Lucendo A.J. Treatment of eosinophilic esophagitis in the pediatric patient: An evidence-based

approach // *Eur J Pediatr*. 2018. Vol. 177, N 5. P. 649–663. doi: 10.1007/s00431-018-3129-7

4. Lucendo A.J., Molina-Infante J., Arias A., et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: Evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults // *United European Gastroenterology Journal*. 2017. Vol. 5, N 3. P. 335–358. doi: 10.1177/2050640616689525
5. Хакимова Р.Ф., Фаткуллина Р.Г., Анохина С.Г., и др. Клинический случай эозинофильного эзофагита у ребёнка 6 лет // *Практическая медицина*. 2016. Т. 100, № 8. С. 123–126.

REFERENCES

1. Ivashkin VT, Maev IV, Trukhmanov AS, et al. Clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association on the diagnostics and treatment of eosinophilic esophagitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(6):84–98. (In Russ). doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-6-84-98
2. Dellon ES, Hirano I. Epidemiology and natural history of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2018;154(2):319–332.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2017.06.067
3. Munoz-Persy M, Lucendo AJ. Treatment of eosinophilic esophagitis in the pediatric patient: An evidence-based

approach. *Eur J Pediatr*. 2018;177(5):649–663. doi: 10.1007/s00431-018-3129-7

4. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias A, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: Evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United Eur Gastroenterol J*. 2017;5(3):335–358. doi: 10.1177/2050640616689525
5. Khakimova RF, Fatkullina RG, Anokhina SG, et al. Clinical case of eosinophilic esophagitis in a 6-year old child. *Practical medicine*. 2016;8(100):123–126. (In Russ).

ОБ АВТОРАХ

* **Хакимова Резеда Фидаиловна**, д.м.н., профессор;
адрес: Россия, Республика Татарстан, 420012,
Казань, ул. Бутлерова, д. 49;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0754-9605>;
eLibrary SPIN: 4782-2864; e-mail: khakimova@yandex.ru

Камалова Аэлита Асхатовна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2957-680X>;
eLibrary SPIN: 3922-1391; e-mail: aelitakamalova@gmail.com

Поляков Николай Сергеевич;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7949-9091>;
eLibrary SPIN: 9554-1257; e-mail: drkbendo2017@gmail.com

Хомяков Александр Евгеньевич;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5032-2599>;
eLibrary SPIN: 1933-8444; e-mail: drkb.khomyakov@gmail.com

Низамова Раиля Альбертовна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7761-3046>;
eLibrary SPIN: 5511-2941; e-mail: railya.nizamova@tatar.ru

Зайнетдинова Мадина Шигаповна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0767-541X>;
eLibrary SPIN: 6944-7354; e-mail: Madina.Zaynetdinova@tatar.ru

Чеминава Лика Джамбуловна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0896-6729>;
eLibrary SPIN: 4745-1872; e-mail: likacheminava@mail.ru

AUTHORS' INFO

* **Rezeda F. Khakimova**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
address: 49 Butlerov street, 420012 Kazan, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0754-9605>;
eLibrary SPIN: 4782-2864; e-mail: khakimova@yandex.ru

Aelita A. Kamalova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2957-680X>;
eLibrary SPIN: 3922-1391; e-mail: aelitakamalova@gmail.com

Nikolay S. Polyakov, MD;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7949-9091>;
eLibrary SPIN: 9554-1257; e-mail: drkbendo2017@gmail.com

Aleksandr E. Khomyakov, MD;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5032-2599>;
eLibrary SPIN: 1933-8444; e-mail: drkb.khomyakov@gmail.com

Railya A. Nizamova;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7761-3046>;
eLibrary SPIN: 5511-2941; e-mail: railya.nizamova@tatar.ru

Madina Sh. Zainetdinova, MD;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0767-541X>;
eLibrary SPIN: 6944-7354; e-mail: Madina.Zaynetdinova@tatar.ru

Lika D. Cheminava, MD;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0896-6729>;
eLibrary SPIN: 4745-1872; e-mail: likacheminava@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1556>

Семейные случаи наследственного ангионевротического отёка, обусловленные дефицитом С1-ингибитора системы комплемента

Е.Ф. Ковзель¹, Т.Т. Нурпеисов², Б. Гани¹, С.А. Володченко¹, Ж.Ж. Жаманбаева¹,
А.Б. Сыздыкова¹, А.Ж. Батырбаева²

¹ Корпоративный фонд «University Medical Center», Программа клинической подготовки аллерголога-иммунолога, Астана, Республика Казахстан

² Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней, Алматы, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

На примере семейного клинического случая пациентов, проживающих в городе Талдыкорган Алматинской области (Республика Казахстан), с генетически подтверждённым наследственным ангионевротическим отёком, раскрыта тема первичного иммунодефицита, развивающегося вследствие генетически опосредованного количественного дефицита или снижения активности ингибитора С1 компонента комплемента.

У пациентов оценены данные анамнеза, клинических и лабораторно-инструментальных показателей. Кроме оценки объективного статуса и общеклинических лабораторных исследований всем пациентам проведены исследования по определению количественного содержания С4 компонента и ингибитора С1 компонента комплемента, а также на наличие мутации в гене *SERPING1*.

Отмеченный по результатам исследований полиморфизм клинико-анамнестических данных не позволил своевременно установить специфические синдромы и определиться с клиническим диагнозом, что в свою очередь обусловило позднее назначение специфического базисного лечения, профилактических мероприятий и превентивного вмешательства, связанного с травмирующими жизненными и медицинскими ситуациями, приводящими к угрожающим жизни состояниям.

Основными клиническими проявлениями наследственного ангионевротического отёка выступают рецидивирующие плотные отёки, сохраняющиеся от 2 до 5 дней. Наиболее вовлекаемыми органами человека являются кожа, верхние дыхательные пути и желудочно-кишечный тракт. Клинические проявления у пациентов значительно варьируют: от отсутствия характерной симптоматики до жизнеугрожающих отёков, приводящих к человеческим потерям.

Ключевые слова: система комплемента; ангионевротический отёк; С1-ингибитор; иммунодиагностика; клинический случай.

Как цитировать

Ковзель Е.Ф., Нурпеисов Т.Т., Гани Б., Володченко С.А., Жаманбаева Ж.Ж., Сыздыкова А.Б., Батырбаева А.Ж. Семейные случаи наследственного ангионевротического отёка, обусловленные дефицитом С1-ингибитора системы комплемента // *Российский аллергологический журнал*. 2023. Т. 20, № 1. С. 104–111. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1556>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1556>

Familial case of hereditary angioneurotic angioedema, caused by deficiency in the C1 inhibitor complement system

Elena F. Kovzel¹, Tair T. Nurpeisov², Bayan Gani¹, Svetlana A. Volodchenko¹, Zhanagul Zh. Zhamanbaeva¹, Asiya B. Syzdykova¹, Aray Zh. Batyrbayeva²

¹ Corporate Fund «University Medical Center», Program of Clinical Allergology Immunology, Astana, Republic of Kazakhstan

² Scientific research Institute of Cardiology and Internal diseases, Almaty, Republic of Kazakhstan

ABSTRACT

This study revealed primary immunodeficiency developing as a result of a genetically mediated quantitative deficiency or a decrease in the activity of the C1 component complement inhibitor in a family clinical case of patients with genetically confirmed hereditary angioedema, who were living in Taldykorgan, Almaty, Republic of Kazakhstan.

Anamnesis data and clinical and laboratory-instrumental indicators were evaluated. In addition to assessing the objective status and general clinical laboratory studies, all patients underwent studies to determine the quantitative content of C4 and C1 inhibitor of the complement component and the presence of a mutation in the *SERPING1* gene.

The polymorphism of clinical and anamnestic data did not allow timely identification of specific syndromes and determination of a clinical diagnosis. As a result, specific basic treatment, preventive measures, and preventive intervention associated with traumatic life and medical situations were given late, leading to life-threatening conditions.

The main clinical manifestations of hereditary angioedema are recurrent dense edema, lasting 2–5 days. The skin, upper respiratory tract, and gastrointestinal tract are the organs most involved. Clinical manifestations in patients vary dramatically, from the absence of characteristic symptoms to life-threatening edema, leading to death.

Keywords: complement system; angioedema; C1 inhibitor; immunodiagnostics; case report.

To cite this article

Kovzel EF, Nurpeisov TT, Gani B, Volodchenko SA, Zhamanbaeva ZhZh, Syzdykova AB, Batyrbayeva AZh. Familial case of hereditary angioneurotic angioedema, caused by deficiency in the C1 inhibitor complement system. *Russian Journal of Allergy*. 2023;20(1):104–111. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1556>

АКТУАЛЬНОСТЬ

Наследственный ангионевротический отёк (НАО) — первичный иммунодефицит, развивающийся в результате генетически опосредованного количественного дефицита ингибитора C1 (C1-inhibitor, C1INH) компонента комплемента или снижения его активности [1].

Частота встречаемости данного заболевания — 1:10 000–50 000 населения. Дефект имеет аутосомно-доминантный тип наследования и локализуется на 11-й хромосоме в регионе 11q11–13.1 [2]. Ожидаемое количество пациентов с НАО в Республике Казахстан составляет 350 человек. В настоящее время в республиканском регистре 58 пациентов.

Представляем семейный клинический случай пациентов с НАО, выявленных в Республике Казахстан.

ОПИСАНИЕ СЕМЕЙНОГО КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

О пациентах

Пациентка В. (42 года) родилась в 1981 году в городе Талдыкорган. Она является матерью пятерых детей, из которых сын (Пациент Н. 2004 года рождения) и две дочери (Пациентка М. 2012 года рождения и Пациентка Т. 2020 года рождения) имеют мутацию в гене *SERPING1* (serpin family G member 1). Данная мутация наиболее часто встречается в популяции (86,8% семей НАО) и имеет выраженную мутагенную способность [3, 4]. Однако клинические проявления заболевания наблюдались не у всех пациентов. Наиболее выраженные проявления НАО были у матери (Пациентка В.), в меньшей степени — у сына (Пациент Н.) и средней дочери (Пациентка М.).

Пациентка В. имеет отягощённый наследственный анамнез по отцовской линии — наличие внезапных смертей у отца, деда и дяди. Схожие симптомы НАО наблюдаются у её тётки, которая проживает в Узбекистане (рис. 1).

Пациентка В. отмечает периодические отёки верхних и нижних конечностей, переходящие на ягодичную область и область половых органов, тошноту и вздутие живота, сопровождающиеся сильными болевыми ощущениями, которые не купируются приёмом системных глюкокортикоидов и антигистаминных препаратов. Отёки самостоятельно проходят в течение 4–5 дней (рис. 2).

Пациент Н. (сын Пациентки В., 18 лет) предъявляет жалобы на периодические отёки на теле, которые не купируются приёмом глюкокортикоидов и антигистаминных препаратов.

Пациентка М. (дочь Пациентки В., 11 лет) — жалобы на боли в животе и отёки на ногах.

Пациентка Т. (дочь Пациентки В., 2 года) жалоб не имеет.

Пациент Н.К. (сын пациентки В., 8 лет) жалоб не имеет.

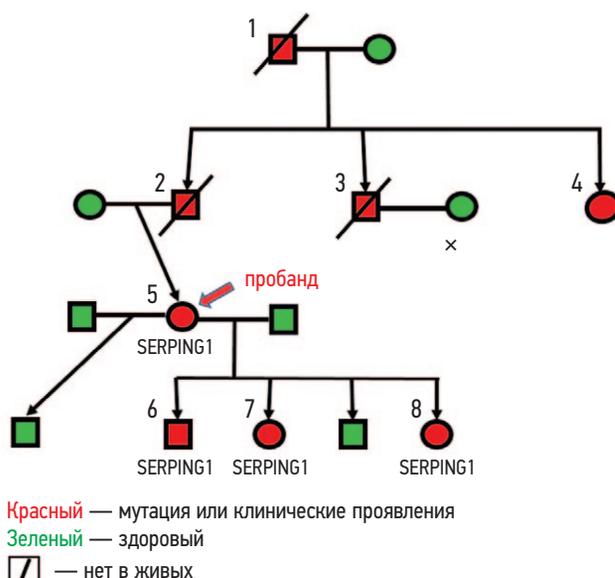


Рис. 1. Генеалогическое дерево для трёх поколений.

Примечание. 1 — дедушка Пациентки В.; 2 — отец Пациентки В.; 3 — дядя Пациентки В.; 4 — тётка Пациентки В. (Узбекистан); 5 — Пациентка В. (пробанд); 6 — Пациент Н.; 7 — Пациентка М.; 8 — Пациентка Т.

Fig. 1. Genealogical tree in 3 generations.

Note: 1 — Patients V. grandfather; 2 — Patients V. father; 3 — Patients V. uncle; 4 — Patients V. aunt (Uzbekistan); 5 — Patient V.; 6 — Patient N.; 7 — Patient M.; 8 — Patient T.



Рис. 2. Пациентка В.: плотный отёк параорбитальной части левого глаза и верхней губы.

Fig. 2. Patient V.: dense swelling of the paraorbital part of the left eye and upper lip.

Анамнез заболевания

Пациентка В. Дебют заболевания у Пациентки В. состоялся в возрасте 20 лет, в I триместре первой беременности. Поводом для обращения 20-летней женщины стали беспричинные, периодически рецидивирующие отёки верхних и нижних конечностей, которые не купировались глюкокортикоидами и антигистаминными препаратами. Отёки самостоятельно исчезали через 3–4 дня. После рождения первого ребёнка (мальчик) отёки стали беспокоить 1 раз в 2–3 месяца: вначале они затрагивали верхние и нижние конечности, в последующем стали переходить на ягодичную область и в область половых органов, желудочно-кишечный тракт. Приступы сопровождались сильным болевым синдромом, запором и вздутием живота, которые не купировались введением глюкокортикоидов и антигистаминных препаратов. Неоднократно вызывала бригады скорой медицинской помощи. Каждая беременность проходила с отёками, в динамике симптомы усиливались при каждой последующей беременности.

У пациентки пятеро детей, из них трое мальчиков и две девочки. В 2019 году ей сделана операция по удалению миомы матки, при этом частота и интенсивность эпизодов отёков после операции, со слов пациентки, не изменились.

В 2020 году забеременела пятым ребёнком, симптомы заболевания усилились. В связи с имеющимся послеоперационным рубцом на матке было решено сделать кесарево сечение. В течение последних трёх лет пациентка отмечает учащение эпизодов отёков до 5–8 раз в месяц.

Отёки провоцируются незначительной травмой, стрессовыми ситуациями, беременностью или простудными заболеваниями. Со слов пациентки, перед предстоящим отёком она ощущает предвестники в виде ломоты костей. В месте отёка при надавливании появляются болевые ощущения, при локализации отёка в области колена — боли в суставах (артралгия).

При отёках пациентка принимает преднизолон в дозе 5 мг каждые 4 ч в течение 3–4 суток, положительного эффекта не отмечает. На учёте у других специалистов не состоит (табл. 1).

Пациент Н. Первый эпизод заболевания у сына (Пациент Н.) отмечен в 5-летнем возрасте в виде отёков нижних конечностей. С 14 лет эпизоды отёков участились (см. табл. 1).

Пациентка М. Первый эпизод заболевания у дочери (Пациентка М.) начался с умеренных отёков на лице после физической нагрузки. Через неделю состояние ребёнка ухудшилось: появились тошнота и рвота, сопровождаемые сильными болями в животе и отёками нижних конечностей [3]. При госпитализации в стационар Пациентке М. была оказана первая медицинская помощь препаратом свежезамороженной плазмы, так как уже было известно о генетически установленной патологии НАО. Помимо основного диагноза, у девочки выявлена сопутствующая патология в виде острого гломерулонефрита. Зарегистрированы повышение систолического артериального давления до 220–200 мм рт.ст., протеинурия, гематурия. Ультразвуковое исследование брюшной полости обнаружило наличие свободной жидкости до 200 мл.

Таблица 1. Клинические проявления

Table 1. Clinical aspects

Имя пациента	Участок тела	Пациенты, n=3 (м/ж)	Пол, муж./жен.	Возраст первой манифестации, лет	Триггеры
Пациент Н.	Губы	2 (1/1)	Муж.	14	НИ
Пациентка В.			Жен.	30	После операции
Пациент Н.	Лицо	2 (1/1)	Муж.	14	НИ
Пациентка В.			Жен.	30	После операции
Пациентка В.	Гортань	1 (0/1)	Жен.	30	Стресс
Пациент Н.	Конечности	2 (1/1)	Муж.	5	НИ
Пациентка В.			Жен.	20	Беременность
Пациентка В.	Живот	2 (0/2)	Жен.	20	Беременность
Пациентка М.			Жен.	11	Физическая нагрузка
Пациентка В.	Паховая область	2 (0/2)	Жен.	20	После беременности
Пациентка М.			Жен.	11	Физическая нагрузка

Примечание. Муж/Жен — мужчина/женщина; НИ — нет информации.

Note: Муж/Жен — male/female; НИ — no information.

Анамнез жизни

Пациентка В. росла и развивалась в соответствии с возрастом. Жилищные условия неудовлетворительные. Получение травм отрицает. Перенесла две операции: в 2019 году — удаление миомы матки, в 2020 году — кесарево сечение. Вредных привычек не имеет. Гепатиты и детские инфекционные заболевания отрицает. Все прививки получала вовремя. Аллергологический анамнез не отягощён. Гинекологический анамнез: начало менструации с 15-летнего возраста, пять беременностей, пять родов. Эпидемиологический анамнез не отягощён. Наследственность по мужской линии отягощена: со слов пациентки, дедушка, отец и дядя скончались вследствие асфиксии. Аналогические симптомы имеются у сестры отца.

Пациент Н. рос и развивался в соответствии с возрастом. Жилищные условия неудовлетворительные. Получение травм и операции отрицает. Вредных привычек не имеет. Гепатиты и детские инфекционные заболевания отрицает. Все прививки получены в срок. Аллергологический анамнез не отягощён. Наследственность со стороны матери отягощена: по мужской линии прадедушка, дедушка и брат деда скончались вследствие асфиксии. У сестры деда имеются аналогичные симптомы, что соответствует данным литературы [5, 6].

Пациентка М. росла и развивалась соответственно возрасту. Жилищные условия неудовлетворительные. Получение травм и операции отрицает. Вредных привычек не имеет. Гепатиты и детские инфекционные заболевания отрицает. Все прививки получены в срок. Аллергологический анамнез не отягощён. Наследственность со стороны матери отягощена: по мужской линии прадедушка, дедушка и брат деда скончались вследствие асфиксии. У сестры деда имеются аналогичные симптомы.

Результаты лабораторного и инструментального исследования

Пациентка В. Антитела к C1INH эстеразы <7 мг/дл (норма 21–38) от 23.09.2021; C1INH эстеразы 0,22 ед/мл

(норма 0,7–1,3) от 25.11.2021; C4 компонент системы комплемента 0,33 ед/л (норма 0,15–0,57) от 25.11.2021. Молекулярно-генетическое исследование на мутацию в гене C1INH (*SERPING1*) методом прямого автоматического секвенирования всех экзонов гена (1–8) и области экзон-интронных соединений: обнаружен ранее неизвестный вариант с неопределённым клиническим значением (VUS) с.1109 T>A (p.(met3701.ys)) в гетерозиготном состоянии. HAE 1306.1. Мутация с.{1109 T>A };{=} (табл. 2).

После установления диагноза НАО 1-го типа принято решение провести генетический анализ четырёх детей Пациентки В.

Старший сын от исследования отказался, так как не имеет схожей симптоматики с братьями и сестрами.

Пациент Н. C1INH эстеразы 0,33 ед/мл (норма 0,7–1,3); C4 компонент системы комплемента <0,029 г/л (норма 0,15–0,53). Молекулярно-генетическое исследование на мутацию в гене C1INH (*SERPING1*) методом прямого автоматического секвенирования всех экзонов гена (1–8) и области экзон-интронных соединений: обнаружен ранее неизвестный вариант с неопределённым клиническим значением (VUS) с.1109 T>A (p.(met3701.ys)) в гетерозиготном состоянии. HAE 1306.1. Мутация с.{1109 T>A };{=} (см. табл. 2).

Пациентка М. C1INH эстеразы 0,28 ед/мл (норма 0,7–1,3) от 25.11.2021; C4 компонент системы комплемента 0,03 г/л (норма 0,13–0,46) от 25.11.2021. Молекулярно-генетическое исследование на мутацию в гене C1INH (*SERPING1*) методом прямого автоматического секвенирования всех экзонов гена (1–8) и области экзон-интронных соединений: обнаружен ранее неизвестный вариант с неопределённым клиническим значением (VUS) с.1109 T>A (p.(met3701.ys)) в гетерозиготном состоянии. HAE 1306.1. Мутация с.{1109 T>A };{=} (см. табл. 2).

Пациентка Т. C1INH эстеразы 0,17 ед/мл (норма 0,7–1,3) от 11.04.2022; C4 компонент системы комплемента 0,03 г/л (норма 0,13–0,46) от 15.04.2022. Молекулярно-генетическое исследование на мутацию в гене C1INH (*SERPING1*) методом прямого автоматического секвенирования всех

Таблица 2. Генетика

Table 2. Genetics

Имя пациента	Ген	Экзон	Вариант	Эффект
Пациентка В., 41 год	*C1INH (<i>SERPING1</i>)	Экзон (1–8)	(VUS)с.1109T>A (гет.)	p.Met370Lys
Первый сын, 21 год		Исследование не проводилось		
Пациент Н., 17 лет	*C1INH (<i>SERPING1</i>)	Экзон (1–8)	(VUS)с.1109T>A (гет.)	p.Met370Lys
Пациентка М., 11 лет	*C1INH (<i>SERPING1</i>)	Экзон (1–8)	(VUS)с.1109T>A (гет.)	p.Met370Lys
Пациент Н.К., 7 лет		Мутации в гене не обнаружены		
Пациентка Т., 2 года	*C1INH (<i>SERPING1</i>)	Экзон (1–8)	(VUS)с.1109T>A (гет.)	p.Met370Lys

Примечание. * Нумерация экзонов и положение вариантов соответствуют гену *SERPING1*; (гет.) — гетерозиготный вариант.

Note: * The numbering of exons and the position of variants correspond to the *SERPING1* gene; (geth.) — a heterozygous variant.

экзонов гена (1–8) и области экзон-интронных соединений: обнаружен ранее неизвестный вариант с неопределённым клиническим значением (VUS) с.1109 T>A (p.(met3701.y5)) в гетерозиготном состоянии. HAE 1306.1. Мутация с.{1109 T>A };{=} (см. табл. 2).

Пациент Н.К. (8 лет). С11NH эстеразы 0,93 ед/мл (норма 0,7–1,3) от 11.04.2022; С4 компонент системы комплемента 0,13 г/л (норма 0,13–0,46) от 15.04.2022. Молекулярно-генетическое исследование на мутацию в гене С11NH (*SERPING1*) методом прямого автоматического секвенирования всех экзонов гена (1–8) и области экзон-интронных соединений: генетические данные на патогенные и вероятно патогенные мутации гена *SERPING1* не обнаружены (см. табл. 2).

Клинический диагноз

Пациентке В., Пациенту Н. и Пациентке М. выставлен диагноз: «Первичный иммунодефицит. Дефект системы комплемента. Наследственный ангионевротический отёк I типа».

Исход и результаты последующего наблюдения

Определение окончательного диагноза с последующим назначением заместительной терапии С1-ингибитором значительно улучшило состояние Пациентки В. В настоящее время женщина получает базисную терапию препаратом человеческого ингибитора С1 эстеразы по 500 МЕ внутривенно 1 раз в 5 дней согласно протоколу лечения НАО в Республике Казахстан. На данный момент наблюдается значительное уменьшение эпизодов отёков, отмечается улучшение качества жизни.

Согласно результатам ряда клинических исследований, концентрат человеческого С11NH показал свою высокую эффективность как при лечении острых приступов, так и в долговременной профилактике, что соответствует литературным данным [6–8].

Принято решение провести дополнительные исследования всех ближайших родственников Пациентки В. Все члены семьи с клиническими проявлениями НАО поставлены на диспансерный учёт для обеспечения заместительной терапией С11NH эстеразы. Пациентам с наличием мутации, но без проявления симптоматики, даны рекомендации по использованию профилактических мер данного заболевания.

Прогноз

Пожизненное проведение заместительной терапии С11NH эстеразы, своевременное купирование обострений и соблюдение всех правил профилактики предполагают благоприятный прогноз для Пациентки В. и её детей. При отсутствии заместительной терапии риск внезапной смерти от асфиксии снижает прогноз заболевания, что соответствует литературным данным [9].

ОБСУЖДЕНИЕ

НАО является врождённым дефектом иммунной системы с отсутствием выработки С1-ингибитора компонента комплемента или его функциональной активности, проявляется остро возникающими транзиторными отёками на коже или слизистых оболочках и склонен к рецидивированию. Патогенетическую роль в развитии НАО играют брадикинин и простагландин, приводящие к обратимому увеличению проницаемости эндотелия сосудов. Обычно отёки сохраняются от нескольких часов до нескольких дней и в большинстве случаев проходят бесследно без дополнительной терапии [3].

Данное заболевание возникает из-за мутаций в одном из двух аллелей гена С1-ингибитора *SERPING1*. Описано несколько гомозиготных мутаций, в основном у пациентов с кровнородственными родителями. Структурные аномалии в гене *SERPING1* у больных НАО с дефицитом С1-ингибитора гетерогенны, с преобладанием мутаций *de novo* (около 25% случаев) [4, 5, 7].

У всех пациентов исследуемой семьи была выявлена ранее не описанная мутация гена (VUS) с.1109 T>A (p.(met3701.y5)) в гетерозиготном состоянии, которая трактовалась как «неуточнённого клинического значения», однако у членов семьи наблюдались разные клинические проявления — от отсутствия до тяжёлых симптомов, что, возможно, связано с разным уровнем пенетрантности гена, уровнем эстрогенов и другими генетическими, эндогенными и экзогенными факторами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, НАО — редкое, малознакомое медицинскому сообществу, угрожающее жизни пациентов заболевание. Наш клинический случай показал разнообразие клинических проявлений НАО.

Раннее проведение генетического анализа всех членов семьи выявленного пациента с НАО I типа имеет исключительную прогностическую пользу для пациентов. Это даёт возможность не только правильно установить диагноз, но и своевременно начать патогенетическую терапию, исключить риск смерти от асфиксии и значительно улучшить качество жизни пациентов.

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: Е.Ф. Ковзель, Т.Т. Нурпеисов — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание и редактирование текста статьи; С.А. Володченко, Ж.Ж. Жаманбаева, А.Б. Сыздыкова, А.Ж. Батырбаева, Б. Гани — сбор и анализ анамнестических данных по клиническому случаю, оформление статьи и перевод аннотации.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациентов и их законных представителей на публикацию медицинских данных и фотографий в Российском аллергологическом журнале.

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. E.F. Kovzel, T.T. Nurpeisov — literature review, collection and analysis of literary sources, writing and editing the text of the article; S.A. Volodchenko, Zh.Zh. Zhamanbaeva, A.B. Syzdykova, A.Zh. Batyrbayeva, B. Gani — collection and analysis of anamnestic data on this clinical case, design and translation the abstract.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript in Russian journal of allergy.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белевцев М.В., Шарапова С.О., Углова А.П. Первичные иммунодефициты. 2-е изд. Минск: Витпостер, 2016. 58 с.
2. Bork K., Zibat A., Ferrari D.M., et al. Hereditäres angioödem in einer familie mit spezifischen mutationen sowohl im plasminogenals auch im SERPING1-Gen // *J Dtsch Dermatol Ges.* 2020. Vol. 18, N 3. P. 215–224. (In German). doi: 10.1111/ddg.14036_g
3. Xu Y.Y., Gu J.Q., Zhi Y.X. Hereditary angioedema caused by a premature stop codon mutation in the SERPING1 gene // *Clin Transl Allergy.* 2020. Vol. 10, N 1. P. 53. doi: 10.1186/s13601-020-00360-9
4. Blanch A., Roche O., Urrutia I., et al. First case of homozygous C1 inhibitor deficiency // *J Allergy Clin Immunol.* 2007. Vol. 118, N 6. P. 1330–1335. doi: 10.1016/j.jaci.2006.07.035
5. Bork K., Staubach P., Eckardt A.J., Hardt J. Symptoms, course, and complications of abdominal attacks in hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency // *Am J Gastroenterol.* 2006. Vol. 101, N 3. P. 619–627. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00492.x
6. Maurer M., Magerl M., Ansotegui I., et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema--The 2017 revision and update // *Allergy.* 2018. Vol. 73, N 8. P. 1575–1596. doi: 10.1111/all.13384
7. Maurer M., Magerl M., Betschel S., et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema--The 2021 revision and update // *World Allergy Organ J.* 2022. Vol. 15, N 3. P. 100627. doi: 10.1016/j.waojou.2022.100627
8. Bork K. Acquired and hereditary forms of recurrent angioedema: Update of treatment // *Allergol Select.* 2018. Vol. 2, N 1. P. 121–131. doi: 10.5414/ALX1561E
9. Can P.K., Rmentepe E.N., Etikan P., et al. Assessment of disease activity and quality of life in patients with recurrent bradykinin-mediated versus mast cell-mediated angioedema // *World Allergy Organ J.* 2021. Vol. 14, N 7. P. 100554. doi: 10.1016/j.waojou.2021.100554

REFERENCES

1. Belevtsev MV, Sharapova SO, Uglova AP. Primary immunodeficiencies. 2nd ed. Minsk: Vitposter; 2016. 58 p. (In Russ).
2. Bork K, Zibat A, Ferrari DM, et al. Hereditäres angioödem in einer familie mit spezifischen mutationen sowohl im plasminogen- als auch im SERPING1-Gen. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2020;18(3):215–224. (In German). doi: 10.1111/ddg.14036_g
3. Xu YY, Gu JQ, Zhi YX. Hereditary angioedema caused by a premature stop codon mutation in the SERPING1 gene. *Clin Transl Allergy.* 2020;10(1):53. doi: 10.1186/s13601-020-00360-9
4. Blanch A, Roche O, Urrutia I, et al. First case of homozygous C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;118(6):1330–1335. doi: 10.1016/j.jaci.2006.07.035
5. Bork K, Staubach P, Eckardt AJ, Hardt J. Symptoms, course, and complications of abdominal attacks in hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(3):619–627. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00492.x
6. Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema--The 2017 revision and update. *Allergy.* 2018;73(8):1575–1596. doi: 10.1111/all.13384
7. Maurer M, Magerl M, Betschel S, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema--The 2021 revision and update. *World Allergy Organ J.* 2022;15(3):100627. doi: 10.1016/j.waojou.2022.100627
8. Bork K. Acquired and hereditary forms of recurrent angioedema: Update of treatment. *Allergol Select.* 2018;2(1):121–131. doi: 10.5414/ALX1561E
9. Can PK, Rmentepe EN, Etikan P, et al. Assessment of disease activity and quality of life in patients with recurrent bradykinin-mediated versus mast cell-mediated angioedema. *World Allergy Organ J.* 2021;14(7):100554. doi: 10.1016/j.waojou.2021.100554

ОБ АВТОРАХ

* **Ковзель Елена Федоровна**, д.м.н., профессор;
адрес: Республика Казахстан, 010017, Астана, ул. Сыганак, д. 2;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2383-0264>;
eLibrary SPIN: 9274-1640; e-mail: Elena.Kovzel@umc.org.kz

Нурпеисов Таир Темырланович, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9590-8905>;
eLibrary SPIN: 2611-7279; e-mail: dr.tt@mail.ru

Гани Баян;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0897-6353>;
e-mail: gani.bayan96@gmail.com

Володченко Светлана Александровна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7577-5172>;
eLibrary SPIN: 2653-3388; e-mail: svetlanasv888@mail.ru

Жаманбаева Жанагуль Жанатовна;
eLibrary SPIN: 9530-3672; e-mail: alem2005@mail.ru

Сыздыкова Асия Боранбековна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4682-7412>;
e-mail: asiya-15@mail.ru

Батырбаева Арай Жанатовна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9987-4741>;
eLibrary SPIN: 6455-2943; e-mail: aikoshny@mail.ru

AUTHORS' INFO

* **Elena F. Kovzel**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
address: 2 Syganak street, 010017 Astana, Kazakhstan;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2383-0264>;
eLibrary SPIN: 9274-1640; e-mail: Elena.Kovzel@umc.org.kz

Tair T. Nurpeisov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9590-8905>;
eLibrary SPIN: 2611-7279; e-mail: dr.tt@mail.ru

Gani Bayan, MD;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0897-6353>;
e-mail: gani.bayan96@gmail.com

Svetlana A. Volodchenko, MD;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7577-5172>;
eLibrary SPIN: 2653-3388; e-mail: svetlanasv888@mail.ru

Zhanagul Zh. Zhamanbaeva, MD;
eLibrary SPIN: 9530-3672; e-mail: alem2005@mail.ru

Asiya B. Syzdykova, MD;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4682-7412>;
e-mail: asiya-15@mail.ru

Aray Zh. Batyrbayeva, MD;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9987-4741>;
eLibrary SPIN: 6455-2943; e-mail: aikoshny@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Международный конгресс по молекулярной иммунологии и аллергологии IMAC 2022

1–2 декабря 2022 года в Москве состоялся третий Международный конгресс по молекулярной иммунологии и аллергологии IMAC 2022, организованный Российской ассоциацией аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ), ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии»» ФМБА России, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России при поддержке мегагранта для научных исследований, проводимых под руководством ведущих учёных в российских образовательных организациях высшего образования, научных учреждениях и государственных научных центрах Российской Федерации, национальных программ «Приоритет-2030» и «Национальные проекты России».

В работе конгресса приняли участие более 3000 слушателей: врачи аллергологи-иммунологи, педиатры, оториноларингологи, дерматовенерологи, пульмонологи, терапевты, врачи клинической и лабораторной диагностики, научные сотрудники, студенты, аспиранты. Научные доклады представили 70 ведущих учёных из 13 стран мира (Россия, Малайзия, Аргентина, Австрия, Италия, Румыния, Казахстан, Сербия, Сирия, Германия, Узбекистан, Куба, Таиланд). Были проведены 3 пленарных заседания и более 20 научно-образовательных заседаний: симпозиумов, мастер-классов, круглых столов, посвящённых актуальным вопросам диагностики, профилактики и лечения аллергических и иммуноопосредованных заболеваний.

С приветственными словами к участникам обратились президент РААКИ, член-корреспондент РАН, профессор М.Р. Хаитов (ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России); вице-президент РААКИ, профессор Н.И. Ильина (ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России); иностранный член РАН профессор Р. Валента (Венский медицинский университет; ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России); профессор В.П. Чуланов (ФГБУ «Национальный исследовательский медицинский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России); академик РАН, профессор А.В. Караулов (ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России).

Первое пленарное заседание было посвящено фундаментальным достижениям в области разработки препаратов для лечения и профилактики коронавирусной инфекции COVID-19. М.Р. Хаитов выступил с докладом об успешном проведении клинических исследований инновационного препарата на основе малых интерферирующих РНК «МИР 19»; профессор Р. Валента сделал доклад о разработке перекрёстно-протективной субъединичной вакцины против SARS-CoV-2; руководитель аппарата советников ФГУП «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт вакцин и сывороток» ФМБА России С.А. Аракелов рассказал о вакцинах нового поколения против COVID-19. Профессор Т.Д. Ćirković Veličković (Сербия) представила сообщение о особенностях диагностики SARS-CoV-2 у детей с аллергическими заболеваниями; профессор В.П. Чуланов в своём докладе сделал акцент на нерешённых проблемах COVID-19.



Президент РААКИ, член-корреспондент РАН, профессор М.Р. Хаитов приветствует участников конгресса IMAC 2022.



Иностранный член РАН профессор Р. Валента; академик РАН, профессор А.В. Караулов и гости конгресса IMAC 2022.



Иностранный член РАН профессор Р. Валента выступает с научным докладом.

На других пленарных заседаниях рассматривались международные проблемы фундаментальной и клинической аллергологии. Доклады профессора P. Tantilipikorn (Таиланд), профессора L. Youssef (Сирия), профессора M. Aljamali (Сирия), профессора G. Docena (Аргентина), R. Sampana (Австрия), O. Perez (Куба) были посвящены различным актуальным вопросам: от эпидемиологии и подходов к диагностике до инновационных методов лечения и профилактики аллергических заболеваний. M. Zghaebi (Австрия), K. Reginald (Малайзия), A. Labrada (Куба), P. Matricardi (Германия), R. Carsetti (Италия) рассматривали фундаментальные механизмы развития сенсибилизации, иммунного ответа при аллергии и COVID-19, а также разработку инновационных методов лечения аллергических и иммуноопосредованных заболеваний.

Целый ряд симпозиумов был посвящён практическим проблемам аллергологии. Симпозиумы «Аллергия: палитра симптомов — возможен ли контроль?», «От современной специфической диагностики к инновационной специфической вакцинации аллергии», «Международный профиль аллергической сенсibilизации», круглый стол «Т2-ассоциированные заболевания: проблемы и решения» привлекли большой интерес слушателей, которые активно принимали участие в дискуссии, в том числе в формате онлайн.

Актуальные направления клинической иммунологии также не остались без внимания специалистов. На симпозиуме «Коморбидные состояния при первичных иммунодефицитах: междисциплинарные аспекты и современный пациент» ведущие эксперты Т.В. Латышева и Е.А. Латышева обсудили новые тенденции в диагностике и терапии первичных иммунодефицитов, а также вопросы коморбидности при наследственном ангионевротическом отёке и практические аспекты ведения сложных пациентов с этим заболеванием. Обсуждались и другие научные направления: генетика иммунитета в HD качестве (Т.О. Буканова); роль интерферонов в коррекции патогенетических механизмов при бактериальных и вирусных инфекциях (О.А. Гизингер); междисциплинарные аспекты вирусных дерматозов (А.Е. Шульженко); стандартизация теста активации базофилов для клинического применения (Н.М. Афанасьева). Симпозиумы «Интерфероны — стратегический арсенал антивирусного ответа» и «COVID-19: “контактный” коморбидный пациент, особенности цитокиновой регуляции и риск осложнений» были посвящены иммунному ответу при вирусных заболеваниях.

Отдельным направлением работы конгресса была иммунология онкологических заболеваний. На симпозиуме «Стратегия и перспективы разработки новых противоопухолевых препаратов» под председательством М.Р. Хаитова и В.В. Смирнова рассматривались новые перспективные направления диагностики и иммунотерапии опухолевых заболеваний.

Мастер-классы конгресса IMAC 2022 были посвящены актуальным проблемам: герпесвирусным инфекциям («Герпесвирусные инфекции в практике клинического иммунолога — расставляем акценты»); бронхиальной астме («Стратегия и тактика лечения тяжёлой бронхиальной астмы с использованием ГИБП»); аллергенспецифической иммунотерапии («Мастер-класс по АСИТ: чтобы было легко потом, нужно пройти через сложности сейчас»); крапивницам («Такая разная крапивница. Клинический разбор»), а школа по лекарственной аллергии помогла ведущим учёным и участникам съезда обсудить в неформальной обстановке сложные практические вопросы и другие интересующие их проблемы.

Из 50 поданных на рассмотрение тезисных работ комиссия экспертов научного комитета конгресса выбрала лучшие. На церемонии закрытия конгресса были подведены итоги конкурса: победителями стали Д.С. Куличенко (Россия, Москва), О.Е. Семерник (Россия, Ростов-на-Дону) и Ю.В. Логинова (Челябинск). Тезисные работы опубликованы в онлайн-сборнике тезисов Международного конгресса по молекулярной иммунологии и аллергологии IMAC 2022.

Итоги конгресса на церемонии закрытия подвела профессор Н.И. Ильина, отметив, что актуальность обсуждаемых тем и активное участие многочисленных слушателей сделали конгресс IMAC 2022 незабываемым научным и образовательным событием.



Вице-президент РААКИ, профессор Н.И. Ильина подводит итоги конгресса IMAC 2022.



Памяти Р.М. Хаитова

В прошлом году ушёл из жизни академик Рахим Мусаевич Хаитов — выдающийся учёный-иммунолог, прекрасный организатор науки, основатель крупной научной школы, внёсший огромный вклад в формирование и развитие фундаментальной и клинической иммунологии и аллергологии. Рахим Мусаевич стоял у истоков организации Института иммунологии. Его научные труды, монографии, учебники, клинические руководства высоко востребованы в образовательном процессе и практической медицине.

В течение многих лет Рахим Мусаевич был почётным председателем редакционной коллегии Российского аллергологического журнала, принимал активное участие в его развитии и продвижении.

16–17 марта 2023 года на базе Института иммунологии успешно прошла Первая школа по аллергологии и иммунологии имени академика Р. М. Хаитова, в которой приняли участие ведущие российские и зарубежные учёные. В рамках научной программы школы проходили симпозиумы, мастер-классы, семинары, разборы клинических случаев.

Школа имени Р. М. Хаитова вызвала живой отклик у медицинского сообщества и станет ежегодным образовательным мероприятием.

Мы бережно храним память о Рахиме Мусаевиче.

*Редакционная коллегия
Российского аллергологического журнала*