

# R J A | Russian Journal of Allergy

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

Volume 20 • Issue 3 • 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*  
Верстка: *Е.А. Трухтанова*  
Перевод: *Т.В. Некрасова*  
Обложка: *А.А. Калечина*

Сдано в набор 02.10.2023.

Подписано в печать 13.10.2023.

Формат 60 × 88%. Печать офсетная.

Тираж 5000 экз. Заказ № 55

## 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 3 | 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 Фирузовна, д.м.н., проф. (Вена, Австрия); ORCID: 0000-0003-3855-217X  
Edwards Michael Robert, MD, PhD, professor (Лондон, Великобритания); ORCID: 0000-0001-6837-0532  
Еликутина 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  
Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., проф. (Москва, Россия); ORCID: 0000-0003-4200-4598  
Испаева Жанат Бахитовна, д.м.н., проф. (Алматы, Казахстан); ORCID: 0000-0003-3640-9863  
Ищенко Оксана Владимировна, д.м.н., доцент (Витебск, Белоруссия); ORCID: 0000-0001-8755-7482  
Калюжин Олег Витальевич, д.м.н., проф. (Москва, Россия); ORCID: 0000-0003-3628-2436  
Караулов Александр Викторович, д.м.н., проф., академик РАН (Москва, Россия); ORCID: 0000-0002-1930-5424  
Ковзель Елена Фёдоровна, д.м.н. (Астана, Казахстан); SCOPUS Author ID: 35275267200  
Крутлова 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. (Владивосток, Россия); ORCID: 0000-0001-6632-9800  
Реброва Ольга Юрьевна, д.м.н., проф. (Москва, Россия); ORCID: 0000-0002-6733-0958  
Ревякина Вера Афанасьевна, д.м.н., проф. (Москва, Россия); ORCID: 0000-0002-1149-7927  
Скороходкина Олеся Валерьевна, д.м.н., проф. (Казань, Россия); ORCID: 0000-0001-5793-5753  
Смолкин Юрий Соломонович, д.м.н., проф. (Москва, Россия); ORCID: 0000-0001-7876-6258  
Тамразова Ольга Борисовна, д.м.н., проф. (Москва, Россия); ORCID: 0000-0003-3261-6718  
Файзуллина Резеда Мансафовна, д.м.н., проф. (Уфа, Россия); ORCID: 0000-0002-9001-1437  
Хаитов Муса Рахимович, д.м.н., проф., член-корр. РАН (Москва, Россия); ORCID: 0000-0003-4961-9640  
Чурукина Элла Витальевна, к.м.н., доцент (Ростов-на-Дону, Россия); ORCID: 0000-0001-6407-6117  
Шогенова Мадина Суфьяновна, д.м.н. (Нальчик, Россия); ORCID: 0000-0001-8234-6977  
Shamji Mohamed H., MD, PhD, Dr. Sci. (Med) (Лондон, Великобритания); ORCID: 0000-0003-3425-3463  
Valenta Rudolf, MD, Dr. Sci (Med), Professor (Вена, Австрия); ORCID: 0000-0001-5944-3365

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

## FOUNDERS

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

## PUBLISHER

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

## EDITORIAL OFFICE

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

## SUBSCRIPTION

www.rusalljournal.ru

## ADVERTICEMENT

Elena 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*  
Translation: *T.V. Nekrasova*  
Cover: *A.A. Kalechina*

ISSN 2686-682X (Online)

ISSN 1810-8830 (Print)

# Russian Journal of Allergy

Volume 20 | Issue 3 | 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. Astafieva**, MD, Dr. Sci (Med.), Professor (Saratov, Russia); ORCID: 0000-0002-7691-4584  
**Andrey L. Bakulev**, MD, Dr. Sci (Med.), Professor (Saratov, Russia); ORCID: 0000-0002-1450-4942  
**Evgeniy K. Beltyukov**, MD, Dr. Sci (Med.), Professor (Ekaterinburg, Russia); ORCID: 0000-0003-2485-2243  
**Elena A. Vishneva**, MD, Dr. Sci (Med.) (Moscow, Russia); ORCID: 0000-0001-7398-0562  
**Viktoriya F. Garib**, MD, Dr. Sci (Med.), Professor (Vienna, Austria); ORCID: 0000-0003-3855-217X  
**Michael Robert Edwards**, MD, PhD, Professor (London, UK); ORCID: 0000-0001-6837-0532  
**Olga G. Elisyutina**, MD, Dr. Sci (Med.) (Moscow, Russia); ORCID: 0000-0002-4609-2591  
**Aleksandr V. Zhestkov**, MD, Dr. Sci (Med.), Professor (Samara, Russia); ORCID: 0000-0002-3960-830X  
**Irina N. Zakharova**, MD, Dr. Sci (Med.), Professor (Moscow, Russia); ORCID: 0000-0003-4200-4598  
**Zhanat B. Ispaeva**, MD, Dr. Sci (Med.), Professor (Almaty, Kazakhstan); ORCID: 0000-0003-3640-9863  
**Oksana V. Ishchenko**, MD, Dr. Sci (Med.), assist. prof. (Vitebsk, Belorussia); ORCID: 0000-0001-8755-7482  
**Oleg V. Kalyuzhin**, MD, Dr. Sci (Med.), Professor (Moscow, Russia); ORCID: 0000-0003-3628-2436  
**Aleksandr V. Karaulov**, MD, Dr. Sci (Med.), Professor (Moscow, Russia); ORCID: 0000-0002-1930-5424  
**Elena F. Kovzel**, MD, Dr. Sci (Med.) (Astana, Kazakhstan); SCOPUS Author ID: 35275267200  
**Larisa S. Kruglova**, MD, Dr. Sci (Med.), assist. prof. (Moscow, Russia); ORCID: 0000-0002-5044-5265  
**Tatyana V. Latysheva**, MD, Dr. Sci (Med.), Professor (Moscow, Russia); ORCID: 0000-0003-1508-0640  
**Elena A. Latysheva**, MD, Dr. Sci (Med.) (Moscow, Russia); ORCID: 0000-0002-1606-205X  
**Tatiana S. Lepeshkova**, MD, Cand. Sci (Med.), assist. prof. (Ekaterinburg, Russia); ORCID: 0000-0002-0716-3529  
**Andrey N. Lvov**, MD, Dr. Sci (Med.), Professor (Moscow, Russia); ORCID: 0000-0002-3875-4030  
**Raisa Y. Meshkova**, MD, Dr. Sci (Med.) (Smolensk, Russia); ORCID: 0000-0002-7806-9484  
**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. Prosekhova**, 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



*М.Р. Хакимова, А.Р. Валеева, Н.Ш. Курмаева, О.В. Скороходкина*

Характеристика предикторов тяжёлого течения различных фенотипов Т2-эндотипа бронхиальной астмы . . . . . 263



*Я.И. Козлова, Н.Ю. Васильев, Е.В. Фролова, А.Е. Учеваткина, Л.В. Филиппова, Н.В. Васильева*

Спектр сенсibilизации к аэроаллергенам как один из факторов риска неконтролируемого течения тяжёлой бронхиальной астмы . . . . . 275

*В.Д. Прокопьева, М.М. Федотова, У.В. Кутас, К.В. Невская, К.Р. Морозов, О.С. Федорова, Т.П. Маньковская*

Клинико-эпидемиологическая характеристика пищевой аллергии у детей из группы риска в рамках когортного проспективного исследования . . . . . 287

*А.А. Галимова, С.Г. Макарова, Н.Н. Мурашкин*

Клинические и иммунологические особенности пищевой аллергии при различных формах врождённого буллёзного эпидермолиза . . . . . 299



*А.Е. Шульженко, Л.Е. Сорокина, Е.В. Ковалькова, Е.В. Кузнецова, Д.С. Фомина*

Сравнительный анализ клинической эффективности и безопасности биоаналога омализумаба в лечении пациентов с хронической спонтанной крапивницей . . . . . 309

## СИСТЕМАТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ



*У.В. Кутас, В.Д. Прокопьева, М.М. Федотова, О.С. Федорова*

Пищевая аллергия: тренды развития технологий аллергенспецифической иммунотерапии . . . . . 321

## НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

*Н.В. Колесникова, Е.А. Коков, Л.Н. Кокова, Э.В. Чурюкина*

Роль кишечной микробиоты в развитии аллергических заболеваний у детей . . . . . 332



*А.Р. Денисова*

Алгоритмы усовершенствования системы ЕМИАС для оптимизации маршрутизации подростков с атопическим дерматитом . . . . . 344

*Д.Ш. Мачарадзе*

Фенотипы атопического дерматита . . . . . 354

## КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

*И.В. Демко, Е.А. Собко, Н.А. Шестакова, А.Ю. Крапошина*

Случай впервые установленного диагноза первичного иммунодефицита в возрасте 65 лет . . . . . 366

## РЕДАКЦИОННЫЕ СТАТЬИ

*С.Г. Макарова, Н.Н. Мурашкин, Е.Е. Емельяшенков*

Быть или не быть диете? Алгоритм принятия решений диетологического ведения детей с атопическим дерматитом . . . . . 373



— в открытом доступе на сайте журнала [rusalljournal.ru](http://rusalljournal.ru)



# CONTENTS

---

## ORIGINAL STUDY ARTICLES

-  *Milyausha R. Khakimova, Alina R. Valeeva, Naira Sh. Kurmaeva, Olesya V. Skorokhodkina*  
Severity predictors of different phenotypes of T2 asthma endotype . . . . . 263
-  *Yana I. Kozlova, Nikolay Y. Vasiliev, Ekaterina V. Frolova, Alexandra E. Uchevatkina, Larisa V. Filippova, Natalya V. Vasilyeva*  
Spectrum of sensitization to aeroallergens as one of the risk factors for uncontrolled severe asthma . . . . . 275
- Valeria D. Prokopyeva, Marina M. Fedotova, Ulyana V. Kutas, Ksenia V. Nevskaya, Konstantin R. Morozov, Olga S. Fedorova, Tatyana P. Mankovskaya*  
Natural history of food allergy in high-risk infants in a cohort prospective study . . . . . 287
- Albina A. Galimova, Svetlana G. Makarova, Nikolay N. Murashkin*  
Clinical and immunological characteristics of food allergy in different forms of inherited epidermolysis bullosa . . . . . 299
-  *Andrey E. Shulzhenko, Leya E. Sorokina, Elena V. Kovalkova, Elizaveta V. Kuznetsova, Daria S. Fomina*  
Comparative analysis of clinical efficacy and safety of omalizumab biosimilar in the treatment of patients with chronic spontaneous urticaria . . . . . 309

## SYSTEMATIC REVIEWS

-  *Uliana V. Kutas, Valeriya D. Prokopyeva, Marina M. Fedotova, Olga S. Fedorova*  
Food allergy: Trends in the development of allergen-specific immunotherapy technologies . . . . . 321

## REVIEWS

- Natalia V. Kolesnikova, Evgeniy A. Kokov, Ludmila N. Kokova, Ella V. Churyukina*  
The role of the intestinal microbiome in the development of allergies in children . . . . . 332
-  *Anita R. Denisova*  
Algorithms to improve the EMIAS system to optimize the routing of adolescents with atopic dermatitis . . . . . 344
- Dali Sh. Macharadze*  
Phenotypes of atopic dermatitis . . . . . 354

## CASE REPORTS

- Irina V. Demko, Elena A. Sobko, Natalia A. Shestakova, Angelina Yu. Kraposhina*  
Case of newly diagnosed primary immunodeficiency at age 65 . . . . . 366

## EDITORIALS

- Svetlana G. Makarova, Nikolay N. Murashkin, Evgeniy E. Emelyashenkov*  
To be or not to be for a diet? Decision-making algorithm for dietary management of children with atopic dermatitis . . . . . 373

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA14874>

# Характеристика предикторов тяжёлого течения различных фенотипов Т2-эндотипа бронхиальной астмы

М.Р. Хакимова, А.Р. Валеева, Н.Ш. Курмаева, О.В. Скороходкина

Казанский государственный медицинский университет, Казань, Российская Федерация

## АННОТАЦИЯ

**Обоснование.** Согласно эпидемиологическим данным, тяжёлая бронхиальная астма отмечается у 5–10% пациентов и представляет собой значимое социально-экономическое бремя для системы здравоохранения.

**Цель** — провести сравнительный анализ клинических особенностей аллергического и неаллергического фенотипов Т2-эндотипа бронхиальной астмы и определить наиболее значимые предикторы тяжёлого течения заболевания.

**Материалы и методы.** Обследовано 150 больных бронхиальной астмой в возрасте от 18 до 65 лет, из них в исследование включён 61 пациент с Т2-эндотипом заболевания. Диагноз бронхиальной астмы устанавливался на основе общеклинических и аллергологических методов исследования. В качестве предикторов тяжёлого течения заболевания рассматривались фенотип бронхиальной астмы, пол, возраст (в том числе пожилой), общее количество дневных/ночных симптомов в неделю, количество обострений, требующих назначения системных глюкокортикостероидов и госпитализаций, объём форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>, процент от должных величин), индекс массы тела (кг/м<sup>2</sup>), наличие сопутствующей патологии, курение, сенсibilизация к неинфекционным аллергенам, абсолютное количество эозинофилов периферической крови.

**Результаты.** Сформированы 2 группы: пациенты с аллергическим ( $n=34$ ; группа 1) и неаллергическим ( $n=27$ ; группа 2) фенотипом Т2-эндотипа бронхиальной астмы. Проведённый однофакторный анализ показал, что у пациентов группы 2 шанс более тяжёлого течения был в среднем в 3,14 [95% ДИ 1,09–9,58] раза выше, чем в группе 1. Независимо от фенотипа бронхиальной астмы, увеличение общего числа дневных/ночных симптомов в неделю, числа требующих назначения системных глюкокортикостероидов обострений, числа госпитализаций из-за обострений было статистически значимо ассоциировано с более тяжёлой степенью бронхиальной астмы в среднем в 1,05 [95% ДИ 1,01–1,11], 1,21 [95% ДИ 1,05–1,45], 3,46 [95% ДИ 1,68–10,19] и 4 [95% ДИ 1,75–12,32] раза соответственно. Снижение ОФВ<sub>1</sub> являлось статистически значимым предиктором более тяжёлого течения бронхиальной астмы (ОШ 0,96 [95% ДИ 0,93–0,99]). Многофакторный анализ выявил, что только возраст пациента на момент осмотра, увеличение числа ночных симптомов и низкое значение ОФВ<sub>1</sub> ассоциированы с тяжёлым течением бронхиальной астмы.

**Заключение.** Аллергический и неаллергический фенотипы Т2-эндотипа бронхиальной астмы имеют определённые клинические различия, которые возможно определить на этапе анализа клинико-anamnestических данных.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма; фенотипы; тяжёлая бронхиальная астма; предикторы.

## Как цитировать:

Хакимова М.Р., Валеева А.Р., Курмаева Н.Ш., Скороходкина О.В. Характеристика предикторов тяжёлого течения различных фенотипов Т2-эндотипа бронхиальной астмы // *Российский аллергологический журнал*. 2023. Т. 20, № 3. С. 263–274. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA14874>



DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA14874>

## Severity predictors of different phenotypes of T2 asthma endotype

Milyausha R. Khakimova, Alina R. Valeeva, Naira Sh. Kurmaeva, Olesya V. Skorokhodkina

Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

### ABSTRACT

**BACKGROUND:** Epidemiological studies have showed that severe asthma is observed in 5–10% of patients. It is considered as a major social and economic burden for the healthcare system.

**AIM:** to perform a comparative analysis of clinical features of allergic and non-allergic phenotypes of T2 asthma and determine the most important predictors of severity.

**MATERIALS AND METHODS:** We studied 150 patients with asthma (ages 18–65). Of these, 61 were diagnosed with T2 endotype of asthma. Clinical examination and allergy testing were performed. The potential predictors of severe asthma included: asthma phenotype, gender, age (including elderly age), daytime/nocturnal symptoms per week, asthma exacerbations that required systemic corticosteroid therapy and hospitalisations, the volume of forced exhalation in the first second (FEV<sub>1</sub>; % of predicted value), body mass index (kg/m<sup>2</sup>), concomitant diseases, smoking status, sensitization to non-infectious allergens and blood eosinophil count.

**RESULTS:** Group 1 included 34 patients with allergic phenotype of asthma, group 2 — 27 patients with non-allergic phenotype of T2 endotype of asthma. Univariate analyses revealed that subjects with non-allergic asthma were likely to have severe asthma (OR=3.14 [95% CI: 1.09–9.58]. Increased daytime symptoms per week, nocturnal symptoms per week, exacerbations that require systemic corticosteroids and hospitalisation were associated with asthma severity (OR=1.05 [95% CI: 1.01–1.11], 1.21 [95% CI: 1.05–1.45], 3.46 [95% CI: 1.68–10.19], 4 [95% CI: 1.75–12.32] and 4 [95% CI: 1.75–12.32], respectively), regardless of the disease phenotype. Lower FEV<sub>1</sub> was associated with severe asthma (OR=0.96 [95% CI: 0.93–0.99]. Multivariate analysis showed that age, increased frequency of nocturnal symptoms, and lower FEV<sub>1</sub> were associated with severe asthma.

**CONCLUSION:** The certain clinical differences of allergic and non-allergic asthma could be revealed when analyzing anamnestic data and clinical findings. Increased frequency of nocturnal symptoms, decreased FEV<sub>1</sub> and age are the most significant predictors of severe T2 endotype of asthma.

**Keywords:** asthma; phenotypes; severe asthma; predictors.

### To cite this article:

Khakimova MR, Valeeva AR, Kurmaev NSh, Skorokhodkina OV. Severity predictors of different phenotypes of T2 asthma endotype. *Russian Journal of Allergy*. 2023;20(3):263–274. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA14874>

## BACKGROUND

Asthma is a heterogeneous disease pathogenetically based on chronic airway inflammation [1]. Asthma endotypes are classified into two depending on the inflammation type: T2 endotype with eosinophilic inflammation development and non-T2 endotype with neutrophilic or paucigranulocytic inflammation development [2]. Asthma endotype is a disease subtype that has various phenotypes. Further, 50–80% of asthma patients have T2 endotype [3], particularly patients with severe asthma. The current Russian clinical guidelines consider severe asthma as a separate asthma phenotype. Severe asthma remains uncontrolled despite patient adherence to optimized therapy and treatment of concomitant pathologies, and high doses of corticosteroids (CS) are required to control the disease [2].

Epidemiological studies have indicated that severe asthma is observed in 5%–10% of asthma patients. However, severe asthma is the most critical socioeconomic burden for healthcare systems worldwide. Approximately 50% of the funds intended for treating asthma are generally spent on severe asthma treatment [4, 5]. Nagase et al. [6] have shown that medical expenses for the treatment of patients with severe uncontrolled asthma per year in Japan averaged US \$8.346, which was significantly higher than in groups of patients with mild and moderate asthma. Furthermore, treatment costs for patients with uncontrolled severe asthma in Mexico were significantly higher compared with the treatment costs for patients with controlled asthma, with each exacerbation increasing costs by US \$350 [7]. In Russia, the economic cost of asthma treatment is 13.7 billion rubles/year. This cost is associated with exacerbation treatment, accounting for the largest share of the cost to patients themselves [8].

Factors increasing the risk of asthma exacerbations have been identified: the lack of asthma control; the lack of adherence to prescribed therapy; decrease in forced expiratory volume in the first second (FEV<sub>1</sub> <60% of the project values); smoking; contact with trigger allergens; sputum and peripheral blood eosinophilia; one or more exacerbations over the past year; and concomitant diseases, such as rhinosinusitis, obesity, food allergies, and gastroesophageal reflux disease [2]. However, studies that aimed at identifying predictors of severe asthma are limited. Indicators, such as gender [9], old age [10], increased nitric oxide concentration in exhaled air, and absolute number of eosinophils in peripheral blood, can be predictors of severe asthma [11]. The identification of predictors of severe asthma will help clinical practitioners to timely determine the phenotype of severe asthma in a particular patient and make a personalized approach to the treatment strategy. Thus, research in this area remains relevant.

Therefore, this **study aimed** to conduct a comparative analysis of the clinical features of allergic and nonallergic phenotypes of T2-endotype asthma and determine predictors of severe asthma.

## MATERIALS AND METHODS

### Study design

An observational single-center cross-sectional case-control study was conducted.

### Eligibility criteria

*Inclusion criteria:* patient aged 18–65 years; established clinical diagnosis of allergic or nonallergic phenotypes of T2-endotype asthma.

*Exclusion criteria:* allergen immunotherapy and/or biological therapy at the time of examination; medical records of these treatments received before the study.

### Conditions

General clinical and allergological assessment was performed in the Republican Center for Clinical Immunology of the Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan.

### Study duration

The study occurred from November 2019 to August 2022.

### Description of medical intervention

We examined 150 patients with asthma aged 18–65 years, including 61 patients with T2-endotype asthma who enrolled in the study.

Asthma was diagnosed based on the diagnostic algorithm presented in the current clinical guidelines.

Examination included general clinical methods (general blood count with white blood cell differential and eosinophil count; spirometry with a bronchodilator test), specific allergy diagnostic methods (patient's allergy history, skin prick tests with inhalant allergens), and enzyme immunoassay to monitor total and specific IgE levels. Asthma control was assessed using the Asthma Control Test (ACT).

### Main study outcomes

The study analyzed clinical symptoms and features of asthma in patients with allergic and nonallergic phenotypes of T2-endotype asthma and identified predictors of severe asthma based on the developed prognostic model.

### Additional study outcomes

There were no additional study outcomes.

### Subgroup analysis

Following general clinical and allergological examination, the patients were divided into two groups: group 1, 34 patients with allergic asthma phenotype, and group 2, 27 patients with nonallergic phenotype of T2-endotype asthma. Subsequently, clinical and laboratory data were analyzed, and a prognostic model of severe asthma was developed.

## Methods for recording outcomes

To record outcomes, we developed an individual patient record, which contained data from the general clinical and specific allergological examinations.

## Ethical review

The study was approved by the local ethics committee of the FSBEI HE Kazan State Medical University of the Ministry of Health of Russia (protocol no. 4; dated April 28, 2020).

## Statistical analysis

Sample size was not previously calculated. Statistical analysis and visualization of the obtained data were performed using the statistical computing environment R 4.2.2 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) and Statistica 12.0 (StatSoft, TIBCO, USA). The normality test was conducted with the Shapiro–Wilk W-test. Descriptive analysis included calculation of median and quartiles (Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]) for non-normally distributed parameters. Comparative analysis was performed using the Mann–Whitney U test.  $p=0.05$  indicated statistical significance.

Proportional odds models were used to analyze the association of asthma severity with possible predictors. Proportional odds ratio with corresponding 95% confidence intervals (95% CI) was used as an estimate of the effect size. Proportional odds models, including interactions between covariates, were utilized to establish differences in the effects of predictors on asthma severity according to asthma phenotype. The following indicators were considered as predictors of severe asthma: asthma phenotype; gender; age, including elderly age [12]; total number of daytime/nighttime symptoms per week; the number of exacerbations requiring systemic corticosteroids (CS) and hospitalizations; FEV<sub>1</sub> (% of the project values); body mass index (kg/m<sup>2</sup>); concomitant pathology (allergic rhinitis, allergic conjunctivitis, rhinosinusitis with nasal polyps); hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs; smoking; sensitization to the main groups of inhalant allergens; and peripheral blood eosinophil count. The association was considered statistically significant with  $p < 0.05$ .

Stepwise selection (exclusion method) of variables into the multivariate prognostic model was performed using Akaike information criterion. Selected predictors were included in a proportional odds model without interactions. Multicollinearity was assessed using variance inflation factor (VIF) values. Nagelkerke's pseudo-R<sup>2</sup>, C-index, and Somers' Dxy were evaluated as model characteristics.

## RESULTS

### Objects (participants) of the study

The study included 61 patients aged 18–65 years with allergic and nonallergic phenotypes of T2-endotype asthma. Group 1

included 34 patients with allergic asthma, of whom 15 (44.1%) were male and 19 (55.9%) were female. The median age of group 1 was 27 [20, 43] years. Group 2 included 27 patients with nonallergic phenotype of T2-endotype asthma, of which 6 (22.2%) were male and 21 (77.8%) were female. The median age of group 2 was 53 years [39, 58]. The clinical characteristics of patients from both groups are presented in Table. 1.

### Main results of the study

Our results revealed clinical and anamnestic differences between patients in two studied groups. Patients with allergic phenotype of asthma were significantly younger than those with nonallergic phenotype. The disease onset in the group with allergic phenotype was registered at an earlier age. Additionally, patients with allergic asthma were more likely to have a family history of allergic diseases and asthma ( $p=0.001$ ) (Table 1).

Moreover, the groups differed in the range of comorbidities. Concomitant allergic rhinitis was diagnosed in 32 (94.1%) patients with allergic phenotype of asthma, of whom 12 patients also had allergic conjunctivitis. In turn, 11 (40.7%) patients with nonallergic asthma were diagnosed with rhinosinusitis with nasal polyps, whereas 6 patients had hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

Allergy testing revealed sensitization to inhalant allergens in all patients with allergic asthma (Fig. 1). Monosensitization was confirmed in 11 (32.4%) patients and polysensitization in 23 (67.7%) patients ( $p=0.002$ ) (Fig. 1). No allergic sensitization was found in group 2, in contrast to group 1.

In both groups, patients had high peripheral blood eosinophil count (291.8 [140.6; 516.5] and 286.0 cells/μl [170.0; 451.0], respectively), indicating eosinophilic inflammation, a characteristic of patients with T2-endotype asthma. Furthermore, high IgE in the blood serum were detected only in patients with allergic asthma phenotype (251.5 [165.2; 496.1] and 61.0 IU/ml [24.0; 84.1], respectively;  $p=0.0001$ ).

Moreover, the patients in both groups had different frequencies of daytime and nighttime asthma symptoms. Patients with nonallergic phenotype had higher frequency of both daytime and nighttime asthma attacks (Table 1). However, the number of patients with exacerbations requiring the administration of systemic CS and subsequent hospitalization in the year preceding observation did not differ significantly ( $p=0.520$ ). Pulmonary function tests showed significantly lower FEV<sub>1</sub> value (% of the project values) in patients with nonallergic phenotype of asthma than in patients with allergic phenotype of asthma. The FEV<sub>1</sub> median was 79.0% [62.5; 90.0] and 93.0 % [63.3; 111.0], respectively ( $p=0.02$ ).

The number of patients with severe asthma was significantly higher in the group with nonallergic phenotype of T2-endotype asthma ( $n=13$ , 48.2%;  $p=0.039$ ). Conversely, the number of patients with moderate asthma was higher in the group with allergic phenotype of asthma (Fig. 2).

According to clinical guidelines, anti-inflammatory therapy is crucial for asthma patients. Analysis of the



**Table 1.** Clinical characteristics of patients with allergic and non-allergic phenotypes of T2 endotype of asthma

| Indicator                                                                                                                              | Allergic phenotype<br><i>n</i> =34 (%) | Nonallergic phenotype<br><i>n</i> =27 (%) | <i>p</i> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------|----------|
| Sex:                                                                                                                                   |                                        |                                           |          |
| • Male, abs. (%)                                                                                                                       | 15 (44.1)                              | 6 (22.2)                                  | -        |
| • Female, abs. (%)                                                                                                                     | 19 (55.9)                              | 21 (77.8)                                 |          |
| Age, years, Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]                                                                                      | 27 [20; 43]                            | 53 [39; 58]                               | 0.00004  |
| Age at the time of onset of asthma, years, Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]                                                       | 18 [9; 31]                             | 41 [36; 50]                               | 0.00004  |
| Concomitant pathology (%):                                                                                                             |                                        |                                           |          |
| • allergic rhinitis                                                                                                                    | 20 (58.8)                              | 0 (0)                                     | -        |
| • allergic rhinitis + allergic conjunctivitis                                                                                          | 12 (35.3)                              | 0 (0)                                     |          |
| • chronic sinusitis with nasal polyps                                                                                                  | 0 (0)                                  | 5 (18.5)                                  |          |
| • chronic sinusitis with nasal polyps + hypersensitivity to NSAIDs                                                                     | 0 (0)                                  | 6 (22.2)                                  |          |
| Family history of asthma, abs. (%)                                                                                                     | 15 (44.1)                              | 6 (22.2)                                  | 0.001    |
| Family history of allergic diseases, abs. (%)                                                                                          | 19 (55.9)                              | 0 (0)                                     | 0.001    |
| Body mass index (kg/m <sup>2</sup> ), Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]                                                            | 23.4 [20.3; 27.1]                      | 27.0 [23.9; 32.2]                         | 0.0098   |
| Total number of symptoms per week, Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]:                                                              |                                        |                                           |          |
| • daytime                                                                                                                              | 6.0 [1.0; 13.5]                        | 10.5 [7.0; 20.75]                         | 0.018    |
| • nighttime                                                                                                                            | 0 [0; 2]                               | 3 [0; 7]                                  | 0.008    |
| FEV <sub>1</sub> (% of project values), Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]                                                          | 93.0 [63.3; 111.0]                     | 79.0 [62.5; 90.0]                         | 0.020    |
| Number of patients who had exacerbations requiring the use of corticosteroids and were hospitalized during the previous year; abs. (%) | 9 (26.5)                               | 10 (37.0)                                 | 0.520    |

**Note:** Statistical significance of difference between groups 1 and 2 was calculated using the Mann–Whitney U test. NSAIDs: nonsteroidal anti-inflammatory drugs; FEV<sub>1</sub>: forced expiratory volume in 1 second; sCS: systemic corticosteroids.

controller therapy prescribed to the observed patients revealed that a larger number of patients with nonallergic phenotype of asthma (57.9%) received the maximum amount of drug therapy corresponding to the 4th and 5th stages of Global Initiative for Asthma owing to severe asthma. The number of patients receiving inhaled corticosteroids (ICS) in medium or high doses along with long-acting  $\beta_2$ -agonists (LABAs) and systemic corticosteroids (sCS) or ICS along with LABAs and long-acting anticholinergics (LABAs) and sGCS was significantly higher in group 2 ( $n=5$ , 18.5%, versus  $n=2$ , 5.9%, respectively;  $p=0.001$ ). Moreover, patients with allergic phenotype of asthma predominantly received treatment with low doses of inhaled corticosteroids/LABAs (Fig. 3).

However, in 10 (52.6%) patients in group 1 and 14 (73.7%) patients in group 2, asthma remained uncontrolled, as confirmed by ACT. Concurrently, the median in group 2 was lower than that in group 1 (7 [6; 14.5] and 18 [9.5; 23] points, respectively,  $p=0.047$ ).

At the time of examination, 15 (44.1%) patients with allergic phenotype of asthma and 8 (29.6%) patients with nonallergic phenotype of T2-endotype asthma did not receive controller therapy ( $p=0.021$ ), which in a significant number of cases was associated with low adherence to prescribed treatment or the fact that the diagnosis of asthma was first established during the study.

The next stage of our study was to identify predictors of severe asthma. The following parameters were considered

as predictors: asthma phenotype, gender, age (including the elderly), total number of daytime symptoms per week, total number of nighttime symptoms per week, the number of exacerbations requiring the use of CS and hospitalizations, FEV<sub>1</sub> (% of the project values), body mass index (kg/m<sup>2</sup>), concomitant pathology (allergic rhinitis, allergic conjunctivitis, rhinosinusitis with nasal polyps, hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs), smoking, identified sensitization to the main groups of inhalant allergens, and absolute number of peripheral blood eosinophils.

A univariate analysis showed that asthma phenotype is a predictor of disease severity. For example, in patients with nonallergic phenotype of T2-endotype asthma, the chance of a more severe course was on average 3.14 [95% CI, 1.09–9.58] times higher compared to patients with allergic phenotype of asthma. Further, the identified sensitization was associated with a milder course of asthma (0.3 [95% CI, 0.1–0.85],  $p=0.026$ ), as were concomitant diseases, such as allergic rhinitis and allergic conjunctivitis (OR, 0.29 [95% CI 0.09–0.84],  $p=0.026$ , and 0.16 [95% CI, 0.03–0.61],  $p=0.013$ , respectively). We found that an increase in patient age by each year was associated with an increase in the odds of a more severe course of asthma by an average of 1.06 times (95% CI, 1.02–1.11;  $p=0.002$ ). Nonetheless, the older age of the patient was associated with an increase in the odds of a more severe course by 5.31 times (95% CI, 1.31–27.2;  $p=0.026$ ). Regardless of asthma phenotype, increases in the

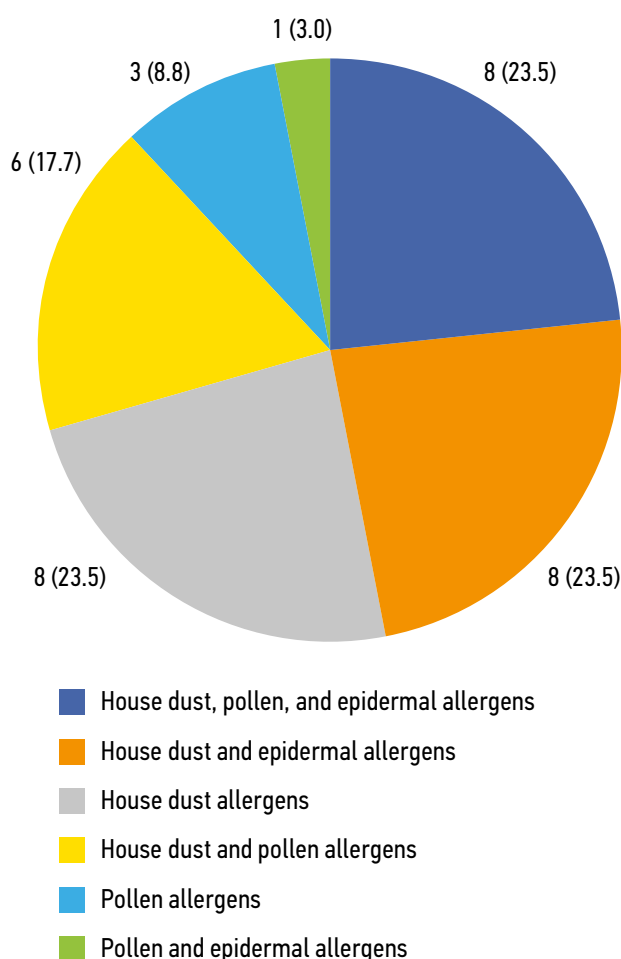


Fig. 1. Sensitization profile in patients with allergic asthma, *n* (%).

total number of daytime symptoms per week, total number of nighttime symptoms per week, number of exacerbations requiring the use of CS, and number of hospitalizations because of exacerbations were associated with more severe asthma by an average of 1.05 (95% CI, 1.01–1.11), 1.21 (95% CI, 1.05–1.45), 3.46 (95% CI, 1.68–10.19), and 4 [95% CI, 1.75–12.32] times, respectively. In addition, a decrease in FEV<sub>1</sub> was a predictor of a more severe disease (OR, 0.96 [95% CI, 0.93–0.99]).

Subsequently, we compiled a multifactorial model of predictors of severe asthma. This model showed that variables such as the patient's age at the time of examination, an increase in the number of nighttime symptoms, and a low FEV<sub>1</sub> value are associated with severe asthma (Table 2).

## Adverse events

No adverse events were observed.

## DISCUSSION

### Summary of the main outcome of the study

We performed a comparative analysis of the clinical features of allergic and nonallergic phenotypes of T2-endotype asthma. Significant predictors of severe asthma were identified using the proportional odds model.

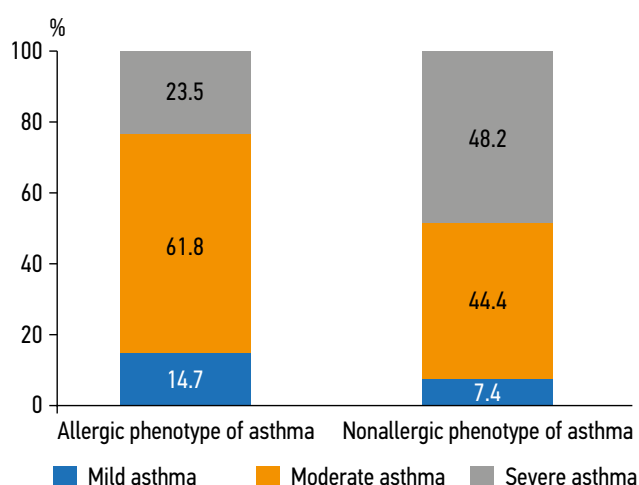


Fig. 2. Asthma severity in the studied groups.

## Discussion of the main outcome of the study

Clinical and anamnestic differences were found between the allergic and nonallergic phenotypes of T2-endotype asthma. Patients with an allergic phenotype of asthma were younger at the time of disease onset compared to those with nonallergic phenotype of asthma. Similar results were reported by Pakkasela et al. [13], who in a cross-sectional study showed that patients with nonallergic phenotype of asthma were older than patients with allergic phenotype of asthma at the time of diagnosis. Additionally, only patients with allergic phenotype of asthma had a family history of atopic diseases in our study, which is consistent with literature data [14, 15].

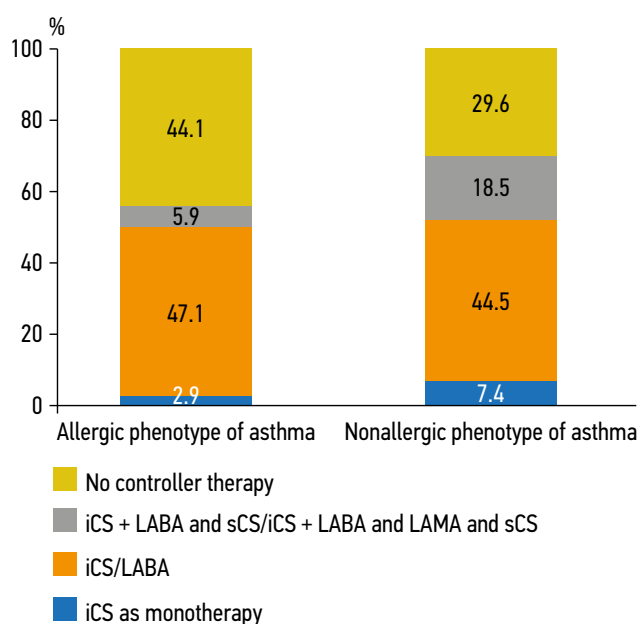
A family history of asthma and other allergic diseases is directly linked to the development of asthma in patients [1, 16]. While the probability of asthma in a child is 25%, if one of the parents has an allergic disease, it increases to 40% in children whose parents both have allergic diseases [15]. Moreover, in patients with allergic phenotype of asthma polysensitization to inhalant allergens prevails (67.7%;  $p=0.002$ ). Similar data were revealed by Burte et al. [17], who have reported polysensitization in 65% of patients with asthma and allergic rhinitis. Considering the pathogenesis of chronic inflammation in the bronchial mucosa in allergic phenotype of asthma, increased IgE was noted only in group 1 patients. This finding was consistent with that of other studies [18, 19].

Furthermore, patients in groups 1 and 2 differed by the range of concomitant pathologies. In patients with allergic phenotype of asthma, allergic rhinitis and its combination with allergic conjunctivitis prevailed, which is fully consistent with the results of epidemiological studies, showing that 40–90% of patients with asthma have symptoms of allergic rhinitis [20]. Conversely, in the group of patients with nonallergic phenotype of T2-endotype asthma, a significant number of patients (40.7%) had chronic sinusitis with nasal polyps, often combined with hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. This observation is consistent with that

of previous studies, according to which 45–76% of patients with chronic sinusitis with nasal polyps have symptoms of asthma, and in 14% of cases, chronic sinusitis with nasal polyps is linked to hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs [21–23]. However, Hakansson et al. [24], upon comparing individual parameters characterizing various asthma phenotypes in patients with chronic sinusitis with nasal polyps, have shown no relationship between atopy and chronic sinusitis with nasal polyps. Some studies have revealed that nonallergic phenotype of T2-endotype asthma was most often associated with central obesity [13, 25]. Our analysis also revealed a high body mass index in patients with nonallergic phenotype of asthma.

A subsequent univariate analysis showed that patients with nonallergic phenotype of T2-endotype asthma have a higher chance of developing severe asthma. This group included a higher number of patients with severe asthma and lower FEV<sub>1</sub> numbers compared to patients with allergic phenotype of asthma. An increase in the frequency of daytime and nighttime asthma symptoms was higher in patients with nonallergic phenotype of asthma, whereas the number of exacerbations requiring systemic CSs and hospitalizations were comparable in both groups. We found that an increase in FEV<sub>1</sub> was associated with a decrease in the chances of a more severe course of asthma ( $p=0.004$ ), regardless of asthma phenotype. In general, similar data were obtained by other researchers who noted a more severe course of nonallergic phenotype of T2-endotype asthma and a more significant decrease in pulmonary function indicators in this category of patients [13, 26, 27]. Suruki et al. [28] have shown that patients with severe asthma have a higher risk of developing exacerbations. In addition, some studies have determined a relationship between the severity of nonallergic phenotype of T2-endotype asthma and chronic sinusitis with nasal polyps and hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs [23, 29]. However, we were unable to identify such a relationship.

As we previously noted, in the group of patients with allergic phenotype of asthma, the proportion of patients with severe asthma was smaller compared to patients in group 2, where the proportion of patients with asthma of moderate severity was greater. Further, concomitant diseases (allergic



**Fig. 3.** Controller medication characteristics; iCS: inhaled corticosteroids; LABA: long-acting  $\beta_2$  agonists; sCS: systemic corticosteroids; LAMA: long-acting muscarinic antagonists.

rhinitis and allergic conjunctivitis) were not associated with an increased chance of developing a severe course of asthma, which is generally consistent with the data of Toppila Salmi et al. [9]. Moreover, this concomitant pathology in our study increased the chances of developing a mild course of asthma.

Gender and age of patients are found to be predictors of severe asthma [9, 30]. We have shown that elderly patients have an increased risk of developing severe asthma. However, our univariate analysis did not show a significant effect of the patient's gender on the risk of developing severe asthma, although in the literature there is evidence of a more severe course of asthma in women, which is associated with the influence of ovarian hormones (estrogen and progesterone) on T2 inflammation [31].

Finally, high levels of peripheral blood eosinophils are also a predictor of severe asthma [32, 33]. Studies by Casciano [34] and Oppenheimer [35] have shown that the severity of asthma can be associated with a high level of peripheral blood eosinophils. In our study, patients in both groups had increased levels of peripheral blood eosinophils.

**Table 2.** Main predictors of asthma severity

| Predictor                                          | OR [95% CI]        | <i>p</i> | VIF  |
|----------------------------------------------------|--------------------|----------|------|
| Age at the time of examination, years              | 1.08 [1.02; 1.14]  | 0.006    | 1.17 |
| Absolute number of eosinophils in peripheral blood | 1.07 [0.84; 1.37]  | 0.567    | 2.89 |
| Number of exacerbations requiring hospitalization  | 2.98 [0.38; 23.62] | 0.301    | 2.15 |
| Total number of nighttime symptoms per week        | 1.42 [1.01; 2.00]  | 0.041    | 1.31 |
| FEV <sub>1</sub> (% from project value)            | 0.96 [0.92; 0.99]  | 0.03     | 1.13 |
| Exacerbations requiring the use of corticosteroids | 1.19 [0.3; 4.62]   | 0.807    | 3.08 |

**Note:** FEV<sub>1</sub>: forced expiratory volume in 1 s; CS: corticosteroids; OR: odds ratio; CI: confidence interval; VIF: variance inflation factor.

However, univariate analysis revealed that an absolute number of eosinophils do not increase the risk of developing severe asthma.

At the final stage of the study, we conducted a multivariate analysis of predictors of severe asthma. The following parameters were studied as independent variables by selection with exclusion based on the Akaike information criterion: age of patients at the time of examination, absolute number of eosinophils, number of hospitalizations for exacerbations, number of exacerbations requiring the use of systemic CS, total number of night symptoms per week, and FEV<sub>1</sub> (percent of project values). Analysis showed that the absolute number of peripheral blood eosinophils, the number of hospitalizations for exacerbations, and exacerbations requiring the use of systemic CS did not increase the risk of severe asthma. In turn, the patient's age at the time of examination, an increase in the number of nighttime symptoms, and a low FEV<sub>1</sub> are reliable criteria for the increased risk of severe asthma.

### Study limitations

The study was limited by the small sample size.

## CONCLUSION

Allergic and nonallergic phenotypes of T2-endotype asthma have clinical differences, which can be determined during analysis of clinical and anamnestic data. Patients with nonallergic phenotype of T2-endotype asthma are characterized by the late onset of the disease, absence of clinically significant sensitization, and concomitant pathology in the form of rhinosinusitis with nasal polyps, combined with

hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. In addition, patients with this asthma phenotype are more likely to experience a severe course of the disease. In contrast, patients with allergic asthma are characterized by an early onset and milder course of the disease, concomitant allergic rhinitis, and other allergic diseases in a significant number of cases and clinically significant sensitization.

Our data showed that parameters, such as the number of nighttime symptoms per week, low FEV<sub>1</sub>, and patient age, should be considered as significant predictors of severe asthma. Awareness of primary care physicians and specialists (allergists, pulmonologists, otorhinolaryngologists) regarding risk factors of severe asthma will help with earlier identification of patients with severe asthma and the prescription or timely correction of controller anti-inflammatory therapy to prevent severe exacerbations.

## ADDITIONAL INFORMATION

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

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

**Authors' contribution.** All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. M.R. Khakimova — formed a group of asthma patients and performed clinical examination of asthma patients, analyzed data, reviewed the literature, wrote the manuscript; A.R. Valeeva, N.Sh. Kurmaeva — selected patients with asthma; O.V. Skorokhodkina — shaped the conceptual framework, directed the project, analyzed data, wrote the manuscript.

## REFERENCES

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2023. Available from: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org). Accessed: 18.07.2023.
2. Clinical recommendations. Bronchial asthma. 2021. (In Russ). Available from: <https://raaci.ru/dat/pdf/BA.pdf>. Accessed: 23.05.2023.
3. Sergeeva GR, Emelyanov AV, Leshenkova EV, Znakhurenko AA. Biomarkers of airways inflammation in patients with severe asthma in a real clinical practice. *Pulmonology*. 2020;30(4):437–445. (In Russ). doi: 10.18093/0869-0189-2020-30-4-437-445
4. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014;43(2):343–373. doi: 10.1183/09031936.00202013
5. Nenasheva NM. T2-high and T2-low bronchial asthma, endotype characteristics and biomarkers. *Pulmonology*. 2019;29(2):216–228. (In Russ). doi: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-216-228
6. Nagase H, Adachi M, Matsunaga K, et al. Prevalence, disease burden, and treatment reality of patients with severe, uncontrolled asthma in Japan. *Allergol Int*. 2020;69(1):53–60. doi: 10.1016/j.alit.2019.06.003
7. López-Tiro J, Contreras-Contreras A, Rodríguez-Arellano ME, Costa-Urrutia P. Economic burden of severe asthma treatment: A real-life study. *World Allergy Organ J*. 2022;15(7):100662. doi: 10.1016/j.waojou.2022.100662
8. Round table resolution. Lung diseases issue in Russia. In: X All-Russian Congress of Patients "Interaction of the authorities and the patient community as a basis for building patient-oriented healthcare in the Russian Federation". Moscow, November 29, 2019. (In Russ). Available from: <https://vspru.ru/media/853321/4.pdf>. Accessed: 12.07.2023.
9. Toppila-Salmi S, Lemmetyinen R, Chanoine S, et al. Risk factors for severe adult-onset asthma: A multi-factor approach. *BMC Pulm Med*. 2021;21(1):214 doi: 10.1186/s12890-021-01578-4
10. Battaglia S, Benfante A, Spatafora M, Scichilone N. Asthma in the elderly: A different disease? *Breathe (Sheff)*. 2016;12(1):18–28. doi: 10.1183/20734735.002816
11. Pavlidis S, Takahashi K, Kwong F, et al. "T2-high" in severe asthma related to blood eosinophil, exhaled nitric oxide and serum periostin. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1800938. doi: 10.1183/13993003.00938-2018
12. Kozlova OA, Sekicki-Pavlenko OO. Theoretical framework for the socio-economic research on age and ageing in the context of contemporary demographic trends. *Alter Economics*. 2022;19(3): 442–463. (In Russ). doi 10.31063/AlterEconomics/2022.19-3.3



13. Pakkasela J, Ilmarinen P, Honkamäki J, et al. Age-specific incidence of allergic and non-allergic asthma. *BMC Pulm Med*. 2020;20(1):9. doi: 10.1186/s12890-019-1040-2
14. Litonjua AA, Carey VJ, Burge HA, et al. Parental history and the risk for childhood asthma. Does mother confer more risk than father? *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(1):176–181. doi: 10.1164/ajrccm.158.1.9710014
15. Akdis CA, Agache I, editors. EAACI Global atlas of asthma. 2nd ed. Zurich: European Academy of Allergy and Clinical Immunology; 2021.
16. Rönmark EP, Ekerljung L, Mincheva R, et al. Different risk factor patterns for adult asthma, rhinitis and eczema: Results from West Sweden Asthma Study. *Clin Transl Allergy*. 2016;(6):28. doi: 10.1186/s13601-016-0112-0
17. Burte E, Bousquet J, Siroux V, et al. The sensitization pattern differs according to rhinitis and asthma multimorbidity in adults: The EGEA study. *Clin Exp Allergy*. 2017;47(4):520–529. doi: 10.1111/cea.12897
18. Agache I, Rocha C, Beltran J, et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab and omalizumab) for severe allergic asthma: A systematic review for the EAACI Guidelines: Recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy*. 2020;75(5):1043–1057. doi: 10.1111/all.14235
19. Matucci A, Vultaggio A, Maggi E, Kasujee I. Is IgE or eosinophils the key player in allergic asthma pathogenesis? Are we asking the right question? *Respir Res*. 2018;19(1):113. doi: 10.1186/s12931-018-0813-0
20. Vujanovic SD, Domuz A. Epidemiological aspects of rhinitis and asthma: Comorbidity or united airway disease [Internet]. Asthma diagnosis and management: Approach based on phenotype and endotype. InTech; 2018. Available from: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.76773>. Accessed: 07.07.2023.
21. Chichikova NV. Bronchial asthma and diseases of the nasal cavity and paranasal sinuses: The unity of the pathological processes in the respiratory system. *Russ Med J*. 2015;(18):1132–1136. (In Russ).
22. Kowalski ML, Agache I, Bavbek S, et al. Diagnosis and management of NSAID-Exacerbated Respiratory Disease (N-ERD): A EAACI position paper. *Allergy*. 2019;74(1):28–39. doi: 10.1111/all.13599
23. Rajan JP, Wineinger NE, Stevenson DD, White AA. Prevalence of aspirin-exacerbated respiratory disease among asthmatic patients: A meta-analysis of the literature. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 135(3):676–681.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2014.08.020
24. Hakansson K, Thomsen SF, Konge L, et al. A comparative and descriptive study of asthma in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Am J Rhinol Allergy*. 2014;28(5):383–387. doi: 10.2500/ajra.2014.28.4076
25. Appleton SL, Adams RJ, Wilson DH, et al.; North West Adelaide Health Study Team. Central obesity is associated with nonatopic but not atopic asthma in a representative population sample. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(6):1284–1291. doi: 10.1016/j.jaci.2006.08.011
26. Romanet-Manent S, Charpin D, Magnan A, et al.; EGEA Cooperative Group. Allergic vs nonallergic asthma: What makes the difference? *Allergy*. 2002;57(7):607–613. doi: 10.1034/j.1398-9995.2002.23504.x
27. De Nijs SB, Venekamp LN, Bel EH. Adult-onset asthma: Is it really different? *Eur Respir Rev*. 2013;22(127):44–52. doi: 10.1183/09059180.00007112
28. Suruki RY, Daugherty JB, Boudiaf N, Albers FC. The frequency of asthma exacerbations and healthcare utilization in patients with asthma from the UK and USA. *BMC Pulm Med*. 2017;17(1):74. doi: 10.1186/s12890-017-0409-3
29. Dyneva ME, Kurbacheva OM, Savlevich EL. Bronchial asthma in combination with chronic rhinosinusitis with nasal polyps: Epidemiology, prevalence and peculiarities of their relationship. *Russ J Allergy*. 2018;15(1):16–25. (In Russ). doi: 10.36691/RJA185
30. Hirano T, Matsunaga K. Late-onset asthma: Current perspectives. *J Asthma Allergy*. 2018;(11):19–27. doi: 10.2147/JAA.S125948
31. Fuseini H, Newcomb DC. Mechanisms driving gender differences in asthma. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2017;17(3):19. doi: 10.1007/s11882-017-0686-1
32. Solomon Y, Malkamu B, Berhan A, et al. Peripheral blood eosinophilia in adult asthmatic patients and its association with the severity of asthma. *BMC Pulm Med*. 2023;23(1):96. doi: 10.1186/s12890-023-02383-x
33. Boonpiyathad T, Sözen ZC, Satitsuksanoa P, Akdis CA. Immunologic mechanisms in asthma. *Semin Immunol*. 2019; (46):101333. doi: 10.1016/j.smim.2019.101333
34. Casciano J, Krishnan JA, Small MB, et al. Value of peripheral blood eosinophil markers to predict severity of asthma. *BMC Pulm Med*. 2016;16(1):109. doi: 10.1186/s12890-016-0271-8
35. Oppenheimer J, Hoyte FC, Phipatanakul W, et al. Allergic and eosinophilic asthma in the era of biomarkers and biologics: Similarities, differences and misconceptions. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2022;129(2):169–180. doi: 10.1016/j.anai.2022.02.021

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2023. Режим доступа: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org). Дата обращения: 18.07.2023.
2. Клинические рекомендации. Бронхиальная астма. 2021. Режим доступа: <https://raaci.ru/dat/pdf/BA.pdf>. Дата обращения: 23.05.2023.
3. Сергеева Г.Р., Емельянов А.В., Лешенкова Е.В., Знахуренко А.А. Биомаркеры воспаления дыхательных путей у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой в реальной клинической практике // Пульмонология. 2020. Т. 30, N 4. С. 437–445. doi: 10.18093/0869-0189-2020-30-4-437-445
4. Chung K.F., Wenzel S.E., Brozek J.L., et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma // Eur Respir J. 2014. Vol. 43, N 2. P. 343–373. doi: 10.1183/09031936.00202013
5. Ненашева Н.М. Т2-бронхиальная астма: характеристика эндотипа и биомаркеры // Пульмонология. 2019. Т. 29, № 2. С. 216–228. doi: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-216-228
6. Nagase H., Adachi M., Matsunaga K., et al. Prevalence, disease burden, and treatment reality of patients with severe, uncontrolled asthma in Japan // Allergol Int. 2020. Vol. 69, N 1. P. 53–60. doi: 10.1016/j.alit.2019.06.003
7. López-Tiro J., Contreras-Contreras A., Rodríguez-Arellano M.E., Costa-Urrutia P. Economic burden of severe asthma treatment: A real-life study // World Allergy Organ J. 2022. Vol. 15, N 7. P. 100662. doi: 10.1016/j.waojou.2022.100662
8. Резолюция Круглого стола «Проблема легочных заболеваний в России» // X Всероссийский конгресс пациентов «Взаимодействие власти и пациентского сообщества как основа построения пациент-ориентированного здравоохранения в Российской Федерации», Москва, 29 ноября 2019 года. Режим доступа: <https://vspru.ru/media/853321/4.pdf>. Дата обращения: 12.07.2023.

9. Toppila-Salmi S., Lemmetyinen R., Chanoine S., et al. Risk factors for severe adult-onset asthma: A multi-factor approach // *BMC Pulm Med*. 2021. Vol. 21, N 1. P. 214. doi: 10.1186/s12890-021-01578-4
10. Battaglia S., Benfante A., Spatafora M., Scichilone N. Asthma in the elderly: A different disease? // *Breathe (Sheff)*. 2016. Vol. 12, N 1. P. 18–28. doi: 10.1183/20734735.002816
11. Pavlidis S., Takahashi K., Kwong F., et al. "T2-high" in severe asthma related to blood eosinophil, exhaled nitric oxide and serum periostin // *Eur Respir J*. 2019. Vol. 53, N 1. P. 180093. doi: 10.1183/13993003.00938-2018
12. Козлова О.А., Секички-Павленко О.О. Теоретические основания определения возрастных границ и возрастной структуры населения в контексте демографического старения // *Alter Economics*. 2022. Т. 19, № 3. С. 442–463. doi 10.31063/AlterEconomics/2022.19-3.3
13. Pakkasela J., Ilmarinen P., Honkamäki J., et al. Age-specific incidence of allergic and non-allergic asthma // *BMC Pulm Med*. 2020. Vol. 20, N 1. P. 9. doi: 10.1186/s12890-019-1040-2
14. Litonjua A.A., Carey V.J., Burge H.A., et al. Parental history and the risk for childhood asthma. Does mother confer more risk than father? // *Am J Respir Crit Care Med*. 1998. Vol. 158, N 1. P. 176–181. doi: 10.1164/ajrccm.158.1.9710014
15. Akdis C.A., Agache I., editors. EAACI Global atlas of asthma. 2nd ed. Zurich: European Academy of Allergy and Clinical Immunology, 2021.
16. Rönmark E.P., Ekerljung L., Mincheva R., et al. Different risk factor patterns for adult asthma, rhinitis and eczema: Results from West Sweden Asthma Study // *Clin Transl Allergy*. 2016, N 6. P. 28. doi: 10.1186/s13601-016-0112-0
17. Burte E., Bousquet J., Siroux V., et al. The sensitization pattern differs according to rhinitis and asthma multimorbidity in adults: The EGEA study // *Clin Exp Allergy*. 2017. Vol. 47, N 4. P. 520–529. doi: 10.1111/cea.12897
18. Agache I., Rocha C., Beltran J., et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab and omalizumab) for severe allergic asthma: A systematic review for the EAACI Guidelines: Recommendations on the use of biologicals in severe asthma // *Allergy*. 2021. Vol. 75, N 5. P. 1043–1057. doi: 10.1111/all.14235
19. Matucci A., Vultaggio A., Maggi E., Kasujee I. Is IgE or eosinophils the key player in allergic asthma pathogenesis? Are we asking the right question? // *Respir Res*. 2018. Vol. 19, N 1. P. 13. doi: 10.1186/s12931-018-0813-0
20. Vujnovic S.D., Domuz A. Epidemiological aspects of rhinitis and asthma: Comorbidity or united airway disease [интернет]. Asthma diagnosis and management: Approach based on phenotype and endotype. InTech, 2018. Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.76773>. Дата обращения: 07.07.2023.
21. Чичкова Н.В. Бронхиальная астма и заболевания полости носа и околоносовых пазух: единство патологических процессов в дыхательной системе // *Русский медицинский журнал*. 2015. N 18. С. 1132–1136.
22. Kowalski M.L., Agache I., Bavbek S., et al. Diagnosis and management of NSAID-Exacerbated Respiratory Disease (N-ERD): A EAACI position paper // *Allergy*. 2019. Vol. 74, N 1. P. 28–39. doi: 10.1111/all.13599
23. Rajan J.P., Wineinger N.E., Stevenson D.D., White A.A. Prevalence of aspirin-exacerbated respiratory disease among asthmatic patients: A meta-analysis of the literature // *J Allergy Clin Immunol*. 2015. Vol. 135, N 3. P. 676–681.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2014.08.020
24. Hakansson K., Thomsen S.F., Konge L., et al. A comparative and descriptive study of asthma in chronic rhinosinusitis with nasal polyps // *Am J Rhinol Allergy*. 2014. Vol. 28, N 5. P. 383–387. doi: 10.2500/ajra.2014.28.4076
25. Appleton S.L., Adams R.J., Wilson D.H., et al. North West Adelaide Health Study Team. Central obesity is associated with nonatopic but not atopic asthma in a representative population sample // *J Allergy Clin Immunol*. 2006. Vol. 118, N 6. P. 1284–1291. doi: 10.1016/j.jaci.2006.08.011
26. Romanet-Manent S., Charpin D., Magnan A., et al.; EGEA Cooperative Group. Allergic vs nonallergic asthma: What makes the difference? // *Allergy*. 2002. Vol. 57, N 7. P. 607–613. doi: 10.1034/j.1398-9995.2002.23504.x
27. De Nijs S.B., Venekamp L.N., Bel E.H. Adult-onset asthma: Is it really different? // *Eur Respir Rev*. 2013. Vol. 22, N 127. P. 44–52. doi: 10.1183/09059180.00007112
28. Suruki R.Y., Daugherty J.B., Boudiaf N., Albers F.C. The frequency of asthma exacerbations and healthcare utilization in patients with asthma from the UK and USA // *BMC Pulm Med*. 2017. Vol. 17, N 1. P. 74. doi: 10.1186/s12890-017-0409-3
29. Дынева М.Е., Курбачева О.М., Савлевич Е.Л. Бронхиальная астма в сочетании с хроническим полипозным риносинуситом: эпидемиология, распространенность и особенности их взаимоотношения // *Российский аллергологический журнал*. 2018. Т. 15, № 1. С. 16–25. doi: 10.36691/RJA185
30. Hirano T., Matsunaga K. Late-onset asthma: Current perspectives // *J Asthma Allergy*. 2018. N 11. P. 19–27. doi: 10.2147/JAA.S125948
31. Fuseini H., Newcomb D.C. Mechanisms driving gender differences in asthma // *Curr Allergy Asthma Rep*. 2017. Vol. 17, N 3. P. 19. doi: 10.1007/s11882-017-0686-1
32. Solomon Y., Malkamu B., Berhan A., et al. Peripheral blood eosinophilia in adult asthmatic patients and its association with the severity of asthma // *BMC Pulm Med*. 2023. Vol. 23, N 1. P. 96. doi: 10.1186/s12890-023-02383-x
33. Boonpiyathad T., Sözen Z.C., Satitsuksanoa P., Akdis C.A. Immunologic mechanisms in asthma // *Semin Immunol*. 2019. N 46. P. 101333. doi: 10.1016/j.smim.2019.101333
34. Casciano J., Krishnan J.A., Small M.B., et al. Value of peripheral blood eosinophil markers to predict severity of asthma // *BMC Pulm Med*. 2016. Vol. 16, N 109. P. 1. doi: 10.1186/s12890-016-0271-8
35. Oppenheimer J., Hoyte F.C., Phipatanakul W., et al. Allergic and eosinophilic asthma in the era of biomarkers and biologics: Similarities, differences and misconceptions // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2022. Vol. 129, N 2. P. 169–180. doi: 10.1016/j.anai.2022.02.021

## AUTHORS' INFO

**\* Milyausha R. Khakimova;**

address: 49 Butlerov street, 420012 Kazan, Russia;

ORCID: 0000-0002-3533-2596;

eLibrary SPIN: 1875-3934;

e-mail: mileushe7@gmail.com

**Alina R. Valeeva;**

ORCID: 0009-0007-6528-6774;

eLibrary SPIN: 1485-5669;

e-mail: aliv05@mail.ru

**Naira Sh. Kurmaeva;**

ORCID: 0000-0002-5505-4984;

eLibrary SPIN: 6678-2044;

e-mail: nkurmaeva@inbox.ru

**Olesya V. Skorokhodkina, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;**

ORCID: 0000-0001-5793-5753;

eLibrary SPIN: 8649-6138;

e-mail: olesya-27@rambler.ru

## ОБ АВТОРАХ

**\* Хакимова Миляуша Рашитовна;**

адрес: Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, д. 49;

ORCID: 0000-0002-3533-2596;

eLibrary SPIN: 1875-3934;

e-mail: mileushe7@gmail.com

**Валеева Алина Рамилевна;**

ORCID: 0009-0007-6528-6774;

eLibrary SPIN: 1485-5669;

e-mail: aliv05@mail.ru

**Курмаева Найра Шафкатовна;**

ORCID: 0000-0002-5505-4984;

eLibrary SPIN: 6678-2044;

e-mail: nkurmaeva@inbox.ru

**Скорородкина Олеся Валерьевна, д-р мед. наук, профессор;**

ORCID: 0000-0001-5793-5753;

eLibrary SPIN: 8649-6138;

e-mail: olesya-27@rambler.ru

---

\* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA15043>

# Спектр сенсibilизации к аэроаллергенам как один из факторов риска неконтролируемого течения тяжёлой бронхиальной астмы

Я.И. Козлова, Н.Ю. Васильев, Е.В. Фролова, А.Е. Учеваткина, Л.В. Филиппова, Н.В. Васильева

Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

## АННОТАЦИЯ

**Обоснование.** Бронхиальную астму считают одной из актуальных медико-социальных проблем XXI века. В последние годы во всех странах мира отмечен не только рост заболеваемости, но и увеличение распространённости тяжёлых форм бронхиальной астмы.

**Цель** — оценить значимость спектра сенсibilизации к аэроаллергенам у взрослых пациентов с тяжёлой бронхиальной астмой как факторов риска неконтролируемого течения заболевания.

**Материалы и методы.** В обсервационном одноцентровом одномоментном исследовании приняли участие 93 пациента с тяжёлой бронхиальной астмой. В анализ наиболее значимых факторов, негативно влияющих на достижение контролируемого течения болезни, включили качественные и количественные показатели: демографические характеристики; коморбидные заболевания; анамнестические данные о наследственности, бытовых условиях, обострениях и госпитализациях в течение года; объём терапии; результаты спирометрии; наличие специфических иммуноглобулинов E (sIgE) к 10 аэроаллергенам. Определение sIgE в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа с использованием тест-системы «АллергоИФА-специфические IgE» и биотинилированных аллергенов производства ООО «Компания Алкор Био» (Россия).

**Результаты.** Самое выраженное независимое влияние на достижение контроля у пациентов с бронхиальной астмой имело наличие sIgE к *Aspergillus fumigatus*: шансы неконтролируемого течения заболевания при подтверждённой сенсibilизации к *A. fumigatus* увеличивались в 8,4 раза (OR 8,4; 95% ДИ 2,84–24,84;  $p < 0,001$ ). Согласно результатам многофакторного логистического регрессионного анализа, шансы неконтролируемого течения болезни статистически значимо увеличивались при наличии совокупности следующих факторов: сенсibilизации к *A. fumigatus* (в 4,79 раза; OR 4,79; 95% ДИ 1,30–17,56;  $p=0,018$ ), фиксированной обструкции (в 6,2 раза; OR 6,2; 95% ДИ 1,99–19,30;  $p=0,0016$ ), при приёме системных глюкокортикоидов (в 5,85 раза; OR 5,85; 95% ДИ 1,17–29,05;  $p=0,031$ ), контакте с плесневыми грибами в помещениях (в 4,45 раза; OR 4,45; 95% ДИ 1,06–18,72;  $p=0,041$ ), отягощённой наследственности по астме (в 2,53 раза; OR 2,53; 95% ДИ 1,02–7,93;  $p=0,047$ ).

**Заключение.** Сенсibilизация к плесневым грибам рода *Aspergillus* значимо влияет на течение и контроль бронхиальной астмы, ухудшает прогноз заболевания. Для выявления факторов, препятствующих достижению контроля бронхиальной астмы, необходимо целенаправленное обследование пациентов с определением уровня sIgE к наиболее распространённым аэроаллергенам. Результаты исследования были доложены на Всероссийском конгрессе по медицинской микробиологии, клинической микологии и иммунологии и опубликованы в виде тезисов в журнале «Проблемы медицинской микологии», 2022, Т. 24, № 2.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма; сенсibilизация; *Aspergillus fumigatus*; биотинилированные аллергены; Алкор-Био; факторы риска.

## Как цитировать:

Козлова Я.И., Васильев Н.Ю., Фролова Е.В., Учеваткина А.Е., Филиппова Л.В., Васильева Н.В. Спектр сенсibilизации к аэроаллергенам как один из факторов риска неконтролируемого течения тяжёлой бронхиальной астмы // *Российский аллергологический журнал*. 2023. Т. 20, № 3. С. 275–286. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA15043>



DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA15043>

# Spectrum of sensitization to aeroallergens as one of the risk factors for uncontrolled severe asthma

Yana I. Kozlova, Nikolay Y. Vasiliev, Ekaterina V. Frolova, Alexandra E. Uchevatkina, Larisa V. Filippova, Natalya V. Vasilyeva

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Asthma is considered one of the urgent medical and social problems of the XXI century. In recent years, not only an increase in the incidence, but also an increase in the prevalence of severe forms of asthma has been noted in all countries of the world. The effect of the sensitization spectrum on the severity and level of asthma control has not been studied enough.

**AIM:** Evaluate the importance of sensitization spectrum to aeroallergens in severe asthma patients as indicators for disease exacerbation risk.

**MATERIALS AND METHODS:** Single-center cross-sectional study at North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov. Examined 93 severe asthma patients. Analysis covered demographic traits, comorbidities, hereditary history, living conditions, exacerbations, past-year hospitalizations, medications, spirometry, and specific IgE presence for 10 aeroallergens.

**RESULTS:** *Aspergillus fumigatus* specific IgE notably impacted asthma control. Disease exacerbation risk was 8.4 times higher with *A. fumigatus* sensitization. Multivariate logistic regression revealed higher risk with *A. fumigatus* sensitization (4.79×), fixed obstruction (6.2×), systemic steroids use (5.85×), indoor mold exposure (4.45×), and familial asthma history (2.53×).

**CONCLUSION:** *A. fumigatus* sensitization significantly influences asthma course and control, worsening prognosis. Targeted examination of patients measuring sIgE levels for common aeroallergens is necessary to identify control obstacles. The results of the study were previously reported at the All-Russian Congress on Medical Microbiology, Clinical Mycology and Immunology and published in the form of abstracts in the journal "Problems in medical mycology", 2022, Vol. 24, No 2.

**Keywords:** severe bronchial asthma; sensitization; *Aspergillus fumigatus*; biotinylated allergens; Alkor-Bio; risk factors.

## To cite this article:

Kozlova YI, Vasiliev NY, Frolova EV, Uchevatkina AE, Filippova LV, Vasilyeva NV. Spectrum of sensitization to aeroallergens as one of the risk factors for uncontrolled severe asthma. *Russian Journal of Allergy*. 2023;20(3):275–286. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA15043>

## ОБОСНОВАНИЕ

Бронхиальную астму (БА) считают одним из наиболее распространённых хронических заболеваний, которым в мире страдает более 348 млн человек<sup>1, 2</sup>. В большинстве стран, включая Россию, отмечена тенденция к росту не только распространённости, но и тяжести БА. Именно тяжёлой БА, которой страдает 5–10% пациентов, эксперты уделяют особое внимание. Как правило, у пациентов с тяжёлой формой БА регистрируют высокую частоту обострений, они часто внепланово обращаются за медицинской помощью и составляют группу повышенного риска летального исхода [1].

Бронхиальную астму рассматривают как мультифакториальное заболевание, развитие которого определяет сложное взаимодействие генетической составляющей и факторов внешней среды. Но кроме ухудшения экологических показателей, качества продуктов питания, частого применения медикаментов, ключевую роль в запуске БА, несомненно, играют аллергены [2]. Известно, что спектр сенсибилизации к аэроаллергенам может варьировать. Необходимо учитывать региональные особенности окружающей среды, климатогеографические, бытовые и производственные факторы [3].

Результаты современных исследований свидетельствуют, что некоторые виды сенсибилизации могут быть более значимыми для прогноза течения БА, чем другие. В частности, воздействие таких аэроаллергенов в воздухе, как пыльцевые, эпидермальные и грибковые, учёные считают важным фактором риска развития обострений БА [4–6].

Основным лабораторным диагностическим тестом для подтверждения сенсибилизации, согласно национальным клиническим рекомендациям, является количественное определение специфических к аллергену иммуноглобулинов класса E (specific immunoglobulin E, sIgE) в сыворотке крови. Рекомендовано определение уровня sIgE при первичной диагностике и в процессе динамического наблюдения с целью идентификации сенсибилизации и возможных триггерных факторов, в том числе когда выполнение кожных проб не представляется возможным<sup>3</sup>.

В настоящее время результаты исследований ассоциации sIgE к тому или иному аэроаллергену в сыворотке крови с возможностью достижения контроля астмы неоднозначны, использование данного биомаркера для прогноза течения заболевания требует дальнейшего уточнения.

**Цель исследования** — оценить значимость спектра сенсибилизации к аэроаллергенам у взрослых пациентов с тяжёлой БА как факторов риска неконтролируемого течения заболевания.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Обсервационное одноцентровое одномоментное (кросс-секционное).

### Критерии соответствия

*Критерии включения:* возраст 18 лет и старше; верифицированный диагноз БА; наличие письменного информированного согласия.

*Критерии не включения:* возраст моложе 18 лет; не-аллергическая БА; аллергический бронхолёгочный аспергиллёз лёгких; признаки острой респираторной инфекции; декомпенсированные соматические заболевания; гельминтная инвазия; тяжёлая печёночная и почечная недостаточность; хроническая обструктивная болезнь лёгких; другие заболевания органов дыхания (интерстициальные заболевания лёгких, активный туберкулёз, рак лёгкого, острые и хронические нагноительные заболевания лёгких); наличие злокачественных новообразований, аутоиммунных заболеваний, болезней крови; психические расстройства; беременность и период лактации.

### Условия проведения

Исследование проведено в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, на базе которого пациенты с БА проходили амбулаторное или стационарное лечение.

### Продолжительность исследования

Исследование проводили в период с 2018 по 2021 год. Биологический материал (сыворотки крови) собран в период с 2018 по 2020 год.

### Описание медицинского вмешательства

В исследование включили 93 взрослых пациента с тяжёлой аллергической БА. Диагноз, степень тяжести и уровень контроля над течением БА устанавливали в соответствии с рекомендациями рабочей группы GINA (Global Initiative for Asthma, updated, 2022)<sup>4</sup> и клиническими рекомендациями по диагностике и лечению бронхиальной астмы Минздрава России<sup>5</sup>. Неконтролируемую БА определяли наличием по крайней мере одного из следующих признаков: плохой контроль симптомов БА (Asthma Control Questionnaire, ACQ,  $\geq 1,5$ ; Asthma Control Test, ACT,  $< 20$ ); частые тяжёлые обострения БА: 2 курса системных

<sup>1</sup> Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2022 [интернет]. Режим доступа: <https://ginasthma.org/gina-reports/>.

<sup>2</sup> Клинические рекомендации «Бронхиальная астма» [интернет]. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/359\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/359_2).

<sup>3</sup> Там же.

<sup>4</sup> Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2022 [интернет]. Режим доступа: <https://ginasthma.org/gina-reports/>.

<sup>5</sup> Клинические рекомендации «Бронхиальная астма» [интернет]. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/359\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/359_2).

глюкокортикостероидов и более (продолжительностью более 3 дней каждый) в предыдущий год; серьёзные обострения (по крайней мере одна госпитализация, пребывание в отделении интенсивной терапии или механическая вентиляция лёгких в предыдущий год); ограничение бронхиальной проходимости (объём форсированного выдоха за первую секунду,  $ОФВ_1$  <80% от должного в условиях редуцированного  $ОФВ_1$ /ФЖЕЛ, определяемого как меньше нижней границы нормальных значений) при соблюдении соответствующего периода после бронходилататоров.

Пациентам с БА проводили комплексное клинико-лабораторное, аллергологическое и инструментальное обследование. У пациентов исследуемых групп оценивали количество обострений и госпитализаций в течение предшествующего года, наследственность по аллергическим заболеваниям, статус курения, коморбидную патологию и объём фармакотерапии. Особое внимание уделяли данным анамнеза, которые указывали на возможный длительный контакт с домашними животными или плесневыми грибами внутри жилых и производственных помещений. Для изучения функции внешнего дыхания использовали спирометрию, выполняли тест с бронхолитиком сальбутамолом (400 мкг, ингаляционно). Специфическое аллергологическое обследование включало определение общего и специфического IgE в сыворотке крови. Уровень общего IgE определяли методом иммуноферментного анализа. Определение sIgE в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа с использованием тест-системы «АллергоИФА-специфические IgE» и биотинилированных аллергенов производства ООО «Компания Алкор Био» (Россия). Использовали следующие аллергены: *Aspergillus fumigatus*, домашняя пыль, *Dermatophagoides pteronissinus*, *Dermatophagoides farina*, собака, кошка, берёза, тимopheевка, полынь. В наборе «АллергоИФА-специфические IgE» реализован высокочувствительный (0,15 МЕ/мл) и высокоспецифичный вариант иммуноферментного анализа (ИФА), в котором используется твёрдая фаза с адсорбированными моноклональными антителами к IgE и раствор биотинилированных аллергенов. Результаты фиксировали в единицах концентрации специфического IgE (МЕ/мл) либо в классах по пятибалльной шкале. Критериями сенсibilизации было выявление в сыворотке крови уровня sIgE к аллергену, соответствующего классу 1 и выше ( $\geq 0,35$  МЕ/мл).

## Основной исход исследования

В ходе исследования установлен sIgE, выявление которого в сыворотке крови является значимым фактором риска недостижения контроля у пациентов с тяжёлой аллергической БА.

## Анализ в подгруппах

Первую группу составили 52 пациента с неконтролируемым течением тяжёлой БА. Во вторую группу включён 41 пациент с контролируемым течением тяжёлой БА.

Провели сравнительный анализ качественных и количественных характеристик. Оценили значимые факторы, негативно влияющие на достижение контролируемого течения БА.

## Методы регистрации исходов

Данные анамнеза и результаты общеклинического, инструментального и специфического аллергологического обследования фиксировали в индивидуальной карте пациента.

## Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СЗГМУ имени И.И. Мечникова Минздрава России, протокол № 3 от 04.02.2018.

## Статистический анализ

Статистическая обработка исходных данных выполнялась в программной среде пакета STATISTICA 10 (StatSoft Inc., лицензия BXXR310F964808FA-V). Для визуализации результатов статистического анализа использовали графические редакторы пакетов STATISTICA 10 и Microsoft Office.

Для проверки нормальности распределения показателей использовали критерии Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Для количественной характеристики показателей в соответствии с законом распределения, близкого к нормальному, проводили расчёт средних арифметических значений ( $M$ ), ошибок средних ( $m$ ), среднеквадратических отклонений ( $s$ ); в остальных случаях — медиан ( $Me$ ), нижних ( $Q1$ ) и верхних ( $Q3$ ) квартилей. Точечные оценки частот дополнялись интервальными в виде 95% доверительного интервала (ДИ), вычисляемого методом Уилсона. При сравнении количественных показателей в группах параметрические тесты включали варианты критерия Стьюдента (для независимых групп и зависимых переменных). При непараметрическом варианте анализа использовали критерии Манна–Уитни для независимых групп. Для сравнительного анализа качественных показателей применяли критерий  $\chi^2$  (хи-квадрат), в случае его неустойчивости — точный критерий Фишера. С помощью однофакторного логистического анализа выявляли независимые факторы риска и оценивали значения отношения шансов (odds ratio, OR); при многофакторном моделировании проводили коррекцию этих оценок с учётом взаимовлияния изучаемых факторов. Критерием статистической значимости результатов считали достижение уровня значимости  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Объекты (участники) исследования

В ходе нашего исследования тяжёлую БА установили у 93 пациентов, среди них преобладали женщины (74,1%). Средний возраст пациентов составил  $50,8 \pm 15,8$  лет. Для уточнения спектра сенсibilизации у пациентов с БА провели определение уровней sIgE к наиболее

**Таблица 1.** Спектр сенсibilизации пациентов с бронхиальной астмой**Table 1.** Range of sensitization in patients with asthma

| Признак                                 | Все больные бронхиальной астмой (n=93) |      |           |
|-----------------------------------------|----------------------------------------|------|-----------|
|                                         | n                                      | %    | 95% ДИ    |
| Грибковые аллергены:                    |                                        |      |           |
| • <i>Aspergillus fumigatus</i>          | 33                                     | 34,7 | 25,8–44,8 |
| Бытовые аллергены:                      |                                        |      |           |
| • домашняя пыль                         | 63                                     | 66,3 | 56,2–75,1 |
| • <i>Dermatophagoides pteronissinus</i> | 57                                     | 60,0 | 49,8–69,4 |
| • <i>Dermatophagoides farinae</i>       | 55                                     | 57,9 | 47,7–67,4 |
| Эпидермальные аллергены:                |                                        |      |           |
| • кошка                                 | 53                                     | 55,8 | 45,7–65,5 |
| • собака                                | 41                                     | 43,2 | 33,6–53,3 |
| Пыльцевые аллергены:                    |                                        |      |           |
| • берёза                                | 39                                     | 41,1 | 31,6–51,2 |
| • тимopheевка                           | 37                                     | 38,9 | 29,7–49,1 |
| • полынь                                | 39                                     | 41,1 | 31,6–51,2 |

распространённым аэроаллергенам в сыворотке крови (табл. 1). Из таблицы видно, что самой распространённой была бытовая сенсibilизация. Наиболее частым бытовым аллергеном оказалась домашняя пыль, частота сенсibilизации к которой составила 66,3%, на втором месте была гиперчувствительность к эпидермальным аллергенам, затем следовали пыльцевая и грибковая сенсibilизации.

Современный подход к терапии БА требует детального анализа факторов, ответственных за прогрессирование заболевания и развитие обострений. В ходе исследования пациенты были разделены на две группы. В первую группу включили 52 пациента с неконтролируемым течением БА, из них 42 (80,7%) женщины, средний возраст  $53,2 \pm 13,2$  года. Вторую группу составил 41 пациент, из них 27 (65,8%) женщин, средний возраст  $47,7 \pm 18,1$  года.

Оценка распространённости и значимости факторов риска развития неконтролируемого течения тяжёлой БА представлена в табл. 2. Группы больных БА в зависимости от достижения контроля заболевания не различались между собой по полу, возрасту, наличию аллергического ринита, наличию домашних питомцев, приёму 3 и более препаратов базисной терапии. Обращает внимание, что значимых различий не выявлено и по показателям sIgE ко всем тестируемым аэроаллергенам, кроме *A. fumigatus*.

Наиболее выраженные значимые различия получены по таким признакам, как наличие сенсibilизации к *Aspergillus* spp., контакт с плесневыми грибами в бытовых условиях, наличие фиксированной обструкции [в соответствии с критериями GINA<sup>6</sup>, фиксированная

бронхиальная обструкция характеризуется соотношением объёма форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>) / форсированной жизненной ёмкости лёгких (ФЖЕЛ)  $< 0,7$  после адекватной бронходилатации] и приём более 2 курсов системных глюкокортикоидов в год ( $p < 0,001$ ). Существенную роль в формировании неконтролируемого течения заболевания сыграли также коморбидные заболевания, отягощённая наследственность по БА и курение ( $p < 0,05$ ).

Кроме того, пациенты с неконтролируемым и контролируемым течением БА значительно различались по следующим количественным характеристикам: количество обострений и госпитализаций в год; показатели спирометрии ( $p < 0,05$ ). Данные представлены в табл. 3.

Далее в ходе нашей работы был выполнен однофакторный и многофакторный логистический регрессионный анализ с целью определения наиболее значимых факторов, негативно влияющих на достижение контролируемого течения БА. При моделировании изучаемых взаимосвязей с помощью однофакторной логистической регрессии выделены значимые независимые факторы риска развития неконтролируемого течения бронхиальной астмы с учётом вычисленных нескорректированных значений OR (рис. 1).

Самое выраженное независимое влияние на неконтролируемое течение БА имеет наличие sIgE к *A. fumigatus*: шансы неконтролируемого течения БА при подтверждённой сенсibilизации к *A. fumigatus* увеличиваются в 8,4 раза (OR 8,4; 95% ДИ 2,84–24,84;  $p < 0,001$ ). Следует отметить, что из всех включённых в анализ аэроаллергенов значимо влиял на уровень контроля БА только *A. fumigatus*. Кроме того, наличие плесневого поражения

<sup>6</sup> Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2022 [интернет]. Режим доступа: <https://ginasthma.org/gina-reports/>.



**Таблица 2.** Факторы риска развития неконтролируемого течения тяжёлой бронхиальной астмы,  $n=93$ **Table 2.** Risk factors for the development of uncontrolled course of severe asthma,  $n=93$ 

| Показатель                         | Течение бронхиальной астмы |      |           |                       |      |           | p      |
|------------------------------------|----------------------------|------|-----------|-----------------------|------|-----------|--------|
|                                    | Неконтролируемое (n=52)    |      |           | Контролируемое (n=41) |      |           |        |
|                                    | абс.                       | %    | 95% ДИ    | абс.                  | %    | 95% ДИ    |        |
| Пол, женщины                       | 42                         | 80,8 | 68,1–89,2 | 27                    | 65,9 | 50,5–78,4 | 0,10   |
| Аллергический ринит                | 31                         | 59,6 | 46,1–71,8 | 26                    | 63,4 | 48,1–76,4 | 0,71   |
| Коморбидные заболевания            | 37                         | 71,2 | 57,7–81,7 | 16                    | 39,0 | 25,7–54,3 | 0,0019 |
| Отягощённая наследственность по БА | 26                         | 50,0 | 36,9–63,1 | 12                    | 29,3 | 17,6–44,5 | 0,044  |
| Курение                            | 12                         | 23,1 | 13,7–36,1 | 3                     | 7,3  | 2,5–19,4  | 0,040  |
| Плесень дома                       | 22                         | 42,3 | 29,9–55,8 | 4                     | 9,8  | 3,9–22,5  | <0,001 |
| Животные дома                      | 28                         | 53,8 | 40,5–66,7 | 23                    | 56,1 | 41,0–70,1 | 0,83   |
| Фиксированная обструкция           | 32                         | 61,5 | 48,0–73,5 | 9                     | 22,0 | 12,0–36,7 | <0,001 |
| Приём ≥3 препаратов                | 39                         | 75,0 | 61,8–84,8 | 35                    | 85,4 | 71,6–93,1 | 0,22   |
| Приём сГКС (≥2 курсов в год)       | 22                         | 42,3 | 29,9–55,8 | 0                     | 0,0  | 0,0–8,6   | <0,001 |
| Частое применение КДБА             | 5                          | 9,6  | 4,2–20,6  | 0                     | 0,0  | 0,0–8,6   | 0,064* |
| slgE к <i>Aspergillus</i> spp.     | 28                         | 53,8 | 40,5–66,7 | 5                     | 12,2 | 5,3–25,5  | <0,001 |
| slgE к берёзе                      | 19                         | 36,5 | 24,8–50,1 | 20                    | 48,8 | 34,3–63,5 | 0,23   |
| slgE к тимopheевке                 | 20                         | 38,5 | 26,5–52,0 | 17                    | 41,5 | 27,8–56,6 | 0,77   |
| slgE к полыни                      | 23                         | 44,2 | 31,6–57,7 | 16                    | 39,0 | 25,7–54,3 | 0,61   |
| slgE к собаке                      | 24                         | 46,2 | 33,3–59,5 | 17                    | 41,5 | 27,8–56,6 | 0,65   |
| slgE к кошке                       | 31                         | 59,6 | 46,1–71,8 | 22                    | 53,7 | 38,7–67,9 | 0,56   |
| slgE к домашней пыли               | 39                         | 75,0 | 61,8–84,8 | 24                    | 58,5 | 43,4–72,2 | 0,092  |
| slgE к <i>D. pteronyssinus</i>     | 35                         | 67,3 | 53,8–78,5 | 22                    | 53,7 | 38,7–67,9 | 0,18   |
| slgE к <i>D. farinae</i>           | 30                         | 57,7 | 44,2–70,1 | 25                    | 61,0 | 45,7–74,3 | 0,75   |

**Примечание.** \* Значимость точного критерия Фишера, в остальных случаях — значимость критерия  $\chi^2$ . БА — бронхиальная астма; сГКС — глюкокортикостероиды системного действия; КДБА — короткодействующие  $\beta_2$ -агонисты.

**Note:** \* Significance of Fisher's exact test, in other cases — the significance of the criterion  $\chi^2$ . БА — bronchial asthma; сГКС — systemic glucocorticosteroids; КДБА — short-acting  $\beta_2$ -agonists.

в помещениях, приём системных кортикостероидов ( $\geq 2$  курсов в год), фиксированная обструкция уменьшали шансы на достижение контроля заболевания с 6,8 до 5,7 раз. Такие факторы, как количество госпитализаций в год, курение, наличие коморбидных заболеваний, количество обострений в год, отягощённая наследственность по БА, также статистически значимо связаны с формированием неконтролируемого течения БА, понижая шансы контроля с 5 до 2,4 раз.

Одновременный анализ всей совокупности изучаемых характеристик с учётом их взаимовлияния при выполнении многофакторного логистического регрессионного анализа позволил скорректировать оценки их влияния на течение БА. Согласно полученным результатам, шансы контролируемого течения БА статистически значимо понижались при наличии совокупности следующих факторов:

сенсibilизации к *A. fumigatus* — в 4,79 раза (OR 4,79; 95% ДИ 1,30–17,56;  $p=0,018$ ), фиксированной обструкции — в 6,2 раза (OR 6,2; 95% ДИ 1,99–19,30;  $p=0,0016$ ), при приёме глюкокортикостероидов системного действия — в 5,85 раза (OR 5,85; 95% ДИ 1,17–29,05;  $p=0,031$ ), при контакте с плесневыми грибами в помещениях — в 4,45 раза (OR 4,45; 95% ДИ 1,06–18,72;  $p=0,041$ ), отягощённой наследственности по астме — в 2,53 раза (OR 2,53; 95% ДИ 1,02–7,93;  $p=0,047$ ). Данные представлены на рис. 2.

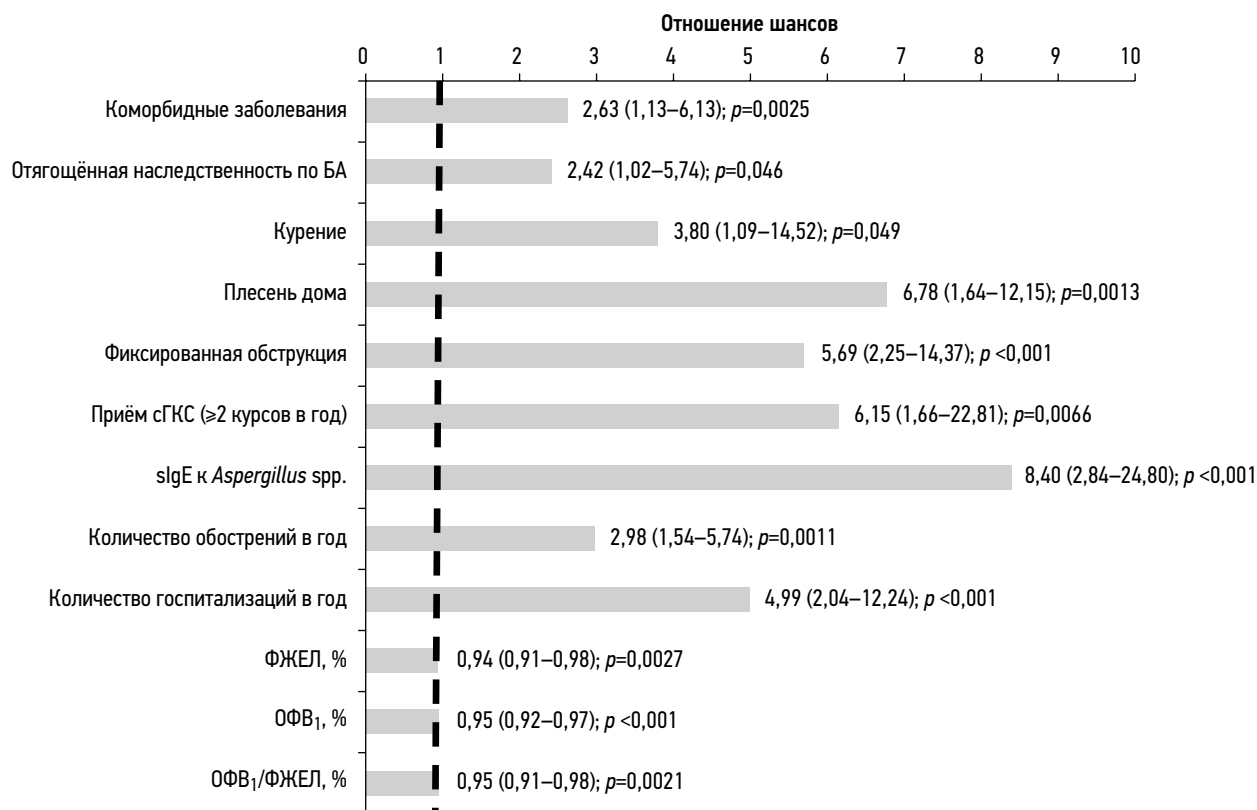
В ходе нашего исследования установлено, что сенсibilизация к *A. fumigatus* значимо влияла на степень тяжести и уровень контроля БА. Сформированные в ходе исследования группы в зависимости от достижения контроля были сопоставимы по гендерному составу и возрасту, однако статистически значимо различались по ключевым параметрам течения заболевания.

**Таблица 3.** Сравнительная характеристика пациентов с контролируемым и неконтролируемым течением бронхиальной астмы,  $n=93$   
**Table 3.** Comparative characteristics of patients with controlled and uncontrolled course of asthma,  $n=93$

| Показатель                          | Течение бронхиальной астмы |                       | p        |
|-------------------------------------|----------------------------|-----------------------|----------|
|                                     | Неконтролируемое (n=52)    | Контролируемое (n=41) |          |
|                                     | M±s                        |                       |          |
| Возраст на момент обследования, лет | 53,3±13,3                  | 47,7±18,1             | 0,093*   |
| Индекс массы тела, кг/м²            | 26,8±5,1                   | 26,0±4,0              | 0,42*    |
| Длительность заболевания, лет       | 25,1±12,1                  | 26,5±14,4             | 0,61*    |
|                                     | Me [Q1; Q3]                |                       |          |
| Число обострений в год              | 2 [1; 3]                   | 1 [1; 1]              | 0,0014** |
| Число госпитализаций в год          | 1 [0; 1]                   | 0 [0; 0]              | <0,001** |
| ФЖЕЛ, %                             | 90 [81; 101]               | 98 [93; 104]          | 0,0039** |
| ОФВ <sub>1</sub> , %                | 54 [46; 72]                | 75 [64; 84]           | <0,001** |
| ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ, %           | 67 [55; 73]                | 75 [69; 82]           | <0,001** |
| Уровень общего IgE, МЕ/мл           | 180 [18; 713]              | 130 [35; 649]         | 0,73**   |

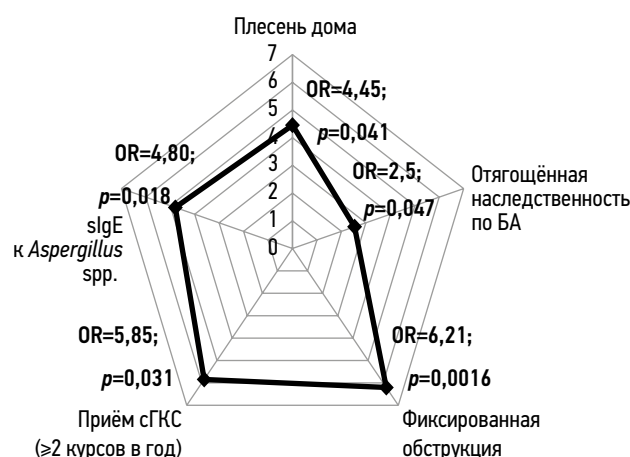
**Примечание.** \* Значимость критерия Стьюдента; \*\* значимость критерия Манна–Уитни. ФЖЕЛ — форсированная жизненная ёмкость лёгких; ОФВ<sub>1</sub> — объём форсированного выдоха за первую секунду.

**Note:** \* Significance of Student's test; \*\* significance of the Mann–Whitney test. ФЖЕЛ — forced vital capacity of the lungs; ОФВ<sub>1</sub> — the volume of forced exhalation in the first second.



**Рис. 1.** Независимые факторы риска неконтролируемого течения бронхиальной астмы. БА — бронхиальная астма; сГКС — глюкокортикостероиды системного действия; ФЖЕЛ — форсированная жизненная ёмкость лёгких; ОФВ<sub>1</sub> — объём форсированного выдоха за первую секунду.

**Fig. 1.** Independent risk factors for uncontrolled asthma. БА — bronchial asthma; сГКС — glucocorticosteroids of systemic action; ФЖЕЛ — forced vital capacity of the lungs; ОФВ<sub>1</sub> — the volume of forced exhalation in the first second.



**Рис. 2.** Факторы риска неконтролируемого течения бронхиальной астмы (по результатам многофакторного логистического регрессионного анализа). БА — бронхиальная астма; сГКС — глюкокортикостероиды системного действия.

**Fig. 2.** Risk factors for uncontrolled course of asthma (based on the results of multivariate logistic regression analysis). БА — bronchial asthma; сГКС — glucocorticosteroids of systemic action.

Таким образом, для клинического фенотипа БА с сенсibilизацией к грибам рода *Aspergillus* характерна большая вероятность формирования тяжёлого течения заболевания с низким уровнем контроля, что диктует особый подход к назначению базисной противовоспалительной терапии и необходимость мониторинга данной категории пациентов.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Резюме основного результата исследования

Выявление slgE к *A. fumigatus* в сыворотке крови значительно снижает шансы контролируемого течения БА.

### Обсуждение основного результата исследования

Результаты, полученные в ходе логистического регрессионного анализа значимых факторов, негативно влияющих на достижение контролируемого течения БА, согласуются с опубликованными данными, что сенсibilизация к плесневым термотолерантным грибам рода *Aspergillus* значительно влияет на течение БА.

Так K.F. Woolnough и соавт. [7] продемонстрировали высокую частоту микогенной сенсibilизации и её ассоциацию с тяжёлым течением БА в Великобритании. Установили, что 76,3% пациентов было сенсibilизировано более чем к одному грибковому аллергену, при этом сенсibilизация к *A. fumigatus* коррелировала с более низким показателем ОФВ<sub>1</sub>. Было отмечено, что уровень slgE к плесневым грибам, в частности *A. fumigatus*, но не уровень общего IgE, взаимосвязан с фиксированной обструкцией воздушного потока и рядом аномалий на компьютерной томографии лёгких при умеренной и тяжёлой астме. Учитывая, что выявление slgE к *A. fumigatus* является фактором

риска развития деструктивных изменений лёгких, авторы делают вывод о необходимости целенаправленного исключения микогенной аллергии у всех пациентов с БА [7].

Американские исследователи провели тестирование уровней slgE у 307 пациентов с БА. Грибковую сенсibilизацию установили в 17,3% случаев, негрибковую — в 38,1%, сенсibilизации не было у 44,6% обследованных больных. S.K. Medrek и соавт. [8] подчёркивают, что пациентам с грибковой сенсibilизацией чаще требовались госпитализация в отделение интенсивной терапии и искусственная вентиляция лёгких, чем пациентам без сенсibilизации или негрибковой сенсibilизацией.

Схожие результаты продемонстрированы в исследованиях, основанных на показателях кожного тестирования с наиболее распространёнными аэроаллергенами. Так, в работе V. Maurya и соавт. [9] положительная кожная проба на антигены *A. fumigatus* была выявлена у 28,5% обследованных пациентов с БА. Для астмы с микогенной сенсibilизацией были характерны значимо более высокие показатели продолжительности заболевания, количества эозинофилов периферической крови, уровня общего IgE и более частое использование системных глюкокортикоидов в год [9].

В исследовании K.J. Goh и соавт. [10] показана высокая распространённость аллергической сенсibilизации в многоэтнической азиатской когорте больных тяжёлой БА. На основании данных кожных прик-тестов, распространённость специфической сенсibilизации к *Aspergillus* spp. составила 11,7%, при этом именно сенсibilизация к *Aspergillus* spp., но не к другим аллергенам, была независимо связана с более низкой функцией лёгких и частыми обострениями [10].

Результаты недавнего клинического масштабного исследования, опубликованные в 2021 году, также свидетельствуют о важной роли грибковой сенсibilизации в патогенезе БА и аллергического ринита у взрослого населения Юго-Восточной Азии. Установлено, что сенсibilизация к *Aspergillus* spp. была наиболее распространённой грибковой сенсibilизацией, при этом 23,6% обследованных пациентов имели сенсibilизацию 3-го класса и выше к данному аллергену. Увеличение титра slgE к *Aspergillus* spp. также коррелировало с повышенным риском и симптомами аллергического ринита [11].

Таким образом, данные, полученные в нашем исследовании, подтверждают концепцию о клиническом фенотипе БА с сенсibilизацией к грибам рода *Aspergillus*, который характеризуется большей вероятностью формирования тяжёлой неконтролируемой астмы, что влияет на выбор терапевтической стратегии. Важно отметить, что у данной категории пациентов необходимо также учитывать возможность развития аллергического бронхолегочного аспергиллёза.

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения<sup>7</sup>, самые значимые факторы риска развития астмы

<sup>7</sup> World Health Organization [интернет]. Asthma. Режим доступа: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asthma>.

представляют собой сочетание генетической предрасположенности и воздействия окружающей среды, а именно вдыхания различных веществ, что может вызывать аллергические реакции или раздражать дыхательные пути. Сенсибилизацию к аэроаллергенам регистрируют более чем у 80% детей и подростков и у 60% взрослых пациентов с БА [12].

В современных отечественных и международных согласительных документах отражена необходимость установления сенсибилизации к причинно-значимым аллергенам при обследовании пациентов с БА<sup>8, 9</sup>. Для специфической аллергодиагностики продолжают использовать тесты как *in vivo*, так и *in vitro*. В определённых ситуациях лабораторные методы имеют ряд преимуществ по сравнению с кожными пробами. Так, с 2021 года в Российской Федерации приостановлено производство водно-солевых аллергенов для проведения кожного тестирования с бытовыми аллергенами, что ограничило использование данного метода для аллергообследования.

Определение sIgE в сыворотке крови безопасно для пациента, отсутствует необходимость отмены антигистаминных препаратов во время диагностики, а также есть возможность получения количественных результатов. Следует помнить, что результаты аллергообследования необходимо интерпретировать в контексте клинической картины, возраста пациента и воздействия соответствующих аллергенов.

Особое внимание эксперты GINA и Европейского респираторного общества / Американского торакального общества (ERS/ATS) уделяют выявлению sIgE у пациентов с тяжёлой БА, особенно если определение уровней sIgE к причинно-значимым аллергенам не проведено на предыдущих этапах фенотипирования заболевания [6].

Несмотря на то, что взаимосвязи сенсибилизации к аэроаллергенам и обострений астмы известны, специфическое аллергологическое обследование как в России, так и других странах выполняют не всем пациентам с БА. Крупномасштабный анализ базы данных, которая включала 207 557 пациентов в Великобритании, показал, что большое число пациентов с потенциально тяжёлой астмой (16 409, или 8%) остались недооценёнными на первичном этапе медико-санитарной помощи [13]. В 2021 году опубликованы результаты исследования ERS/EAACI, которое показало, что врачи-пульмонологи и врачи общей практики значительно реже верифицируют аллергическую астму, чем аллергологи [14]. Следует также помнить, что аллергия может играть важную роль, особенно в детском возрасте, когда ранняя атопическая сенсибилизация имеет решающее значение для определения тяжести заболевания.

В настоящее время определение уровней sIgE эксперты рекомендуют пациентам из групп высокого риска.

Особое внимание необходимо уделять детям дошкольного и школьного возраста, пациентам с персистирующей или трудно поддающейся контролю астмой, пациентам, нуждающимся в пероральных или высоких дозах ингаляционных глюкокортикоидов, а также потенциальным кандидатам на биологическую и аллергенспецифическую иммунотерапию [6].

В нашем исследовании определение sIgE в сыворотке крови проводили методом ИФА с использованием тест-системы «АллергоИФА-специфические IgE» и биотинилированных аллергенов производства ООО «Компания Алкор Био» (Россия). В наборе «АллергоИФА-специфические IgE» реализован двухстадийный «capture»-вариант ИФА, в котором используется твёрдая фаза с адсорбированными высокоспецифичными моноклональными антителами к IgE и жидкие биотинилированные аллергены. На первой стадии анализа в лунки планшета вносят исследуемые образцы и аллергены с биотиновой меткой. Жидкая форма аллергенов позволяет свободно выбирать их индивидуально для каждого конкретного пациента. Во время инкубации Fc-фрагменты молекул IgE сыворотки пациента связываются с Fab-фрагментами моноклональных антител к IgE, сорбированных в лунке, а биотинилированный аллерген — с Fab-фрагментами IgE-антител, специфичных к данному аллергену. Создание иммуносорбента на основе антител к IgE обуславливает высокую специфичность анализа, так как исключает перекрёстные реакции с иммуноглобулинами других классов (IgG, IgA, IgM, IgD) и влияние других неспецифических факторов, присутствующих в сыворотке крови и нередко сказывающихся на результате при проведении обычного непрямого метода ИФА. На второй стадии в лунки вносят конъюгат стрептавидин-пероксидазы. Во время второй инкубации биотиновая метка аллергена ковалентно связывается с четырьмя молекулами стрептавидин-пероксидазы, что приводит к увеличению участков связывания и, как следствие, усилению сигнала, т.е. значительному (до 0,15 МЕ/мл) повышению чувствительности теста. Таким образом, реализованный в тест-системе «capture»-вариант ИФА делает анализ высокоинформативным<sup>10, 11</sup>.

Полученные в ходе нашей работы результаты по частоте сенсибилизации к наиболее распространённым аэроаллергенам у пациентов с тяжёлой БА согласуются с данными других авторов: наиболее частым бытовым аллергеном оказалась домашняя пыль (66,3%). Известно,

<sup>8</sup> Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2022 [интернет]. Режим доступа: <https://ginasthma.org/gina-reports/>.

<sup>9</sup> Клинические рекомендации «Бронхиальная астма» [интернет]. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/359\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/359_2).

<sup>10</sup> Инструкция по применению набора реагентов для количественного иммуноферментного определения аллергенспецифических IgE в сыворотке крови человека («АллергоИФА-специфические IgE»). Утв. Приказом Росздравнадзора от 26.10.2011 № 6952-Пр/11. Режим доступа: <https://www.alkorbio.ru/userfiles/Katalog032023web.pdf>.

<sup>11</sup> Набор реагентов для количественного иммуноферментного определения аллергенспецифических IgE в сыворотке крови человека («АллергоИФА-специфических IgE») по ТУ 9398-207-98539446-2011. Рег. удостоверение на медицинское изделие № ФСР 2011/12177 от 01.04.2020. Режим доступа: [https://docs.nevacert.ru/files/med\\_reestr\\_v2/42063\\_scan.pdf](https://docs.nevacert.ru/files/med_reestr_v2/42063_scan.pdf).



что у большинства пациентов с atopической БА в роли главных этиологических факторов выступают клещи-пироглифиды (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *D. farinae*, *D. microceras*) — основные сенсибилизирующие компоненты домашней пыли. Частота сенсибилизации в разных популяциях варьирует в широких пределах — от 35 до 86%. Аналогичные результаты демонстрируют отечественные исследования: частота клещевой сенсибилизации у взрослых пациентов с БА составляет 53–84% [2].

Проведённое исследование демонстрирует, что большое значение для пациентов с atopической БА имеют также аллергены домашних животных, в частности собак и кошек. Эпидермальная аллергия в нашей стране является достаточно распространённой, и в зависимости от региона, возраста пациентов и методов диагностики её частота составляет от 22 до 58% [2].

Анализируя данные о пыльцевой аллергии, многие исследователи подчёркивают, что основное значение имеют ветроопыляемые растения. Среди пыльцевых аллергенов по частоте сенсибилизации доминируют деревья, среди которых наибольшей аллергенной активностью в средней полосе России обладает пыльца берёзы. В ходе нашего исследования пыльцевую сенсибилизацию установили в 53,4% случаев.

Несомненный интерес представляют данные о частоте сенсибилизации к грибам рода *Aspergillus*, которая в нашем исследовании составила 34,7%. Следует отметить, что данные исследований, направленных на изучение спектра аллергенов у больных БА, характеризуются широким расхождением по частоте микогенной сенсибилизации. Такие результаты, вероятно, можно объяснить различными методологическими подходами, а именно использованием прик-тестов или определением sIgE к различным грибковым аллергенам. Кроме того, в исследованиях могут быть включены группы больных БА, различные по фенотипу и степени тяжести. По данным разных авторов, частота микогенной сенсибилизации у пациентов с БА составляет 7–20%, с тяжёлой БА — 35–75%, с жизнеугрожающей БА — 54–91% [15–17].

## Ограничения исследования

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

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на достигнутый в последнее время прогресс в лечении БА, изучение факторов, способных влиять на контроль и развитие тяжёлого течения заболевания, остаётся одной из самых обсуждаемых проблем современной медицины. Основу патогенеза БА составляет доминирование Т2-воспаления в дыхательных путях,

важным диагностическим биомаркером которого являются sIgE в сыворотке крови. Наличие sIgE к *A. fumigatus* в сыворотке крови снижает шансы контролируемого течения тяжёлой БА в 8 раз. Кроме того, наиболее значимыми факторами риска неконтролируемого течения БА были фиксированная обструкция дыхательных путей, приём кортикостероидов системного действия, отягощённая наследственность по астме, контакт с плесневыми грибами в помещениях.

Учитывая тяжёлое течение БА с микогенной сенсибилизацией и возможность формирования аллергического бронхолёгочного аспергиллёза, необходимо включать *Aspergillus* spp. в список тестируемых аллергенов при обследовании всех больных с бронхообструктивным синдромом. Своевременное выявление сенсибилизации к *Aspergillus* spp. у пациентов с БА будет способствовать назначению адекватных лечебных и профилактических мероприятий.

Включение определения sIgE к аэроаллергенам в стратегию ведения пациентов с БА позволит получить объективную информацию о конкретных причинно-значимых аллергенах и поможет в составлении индивидуального плана лечения, что сделает взаимодействие врача и пациента более эффективным. Использование результатов тестов для прогнозирования течения заболевания будет способствовать снижению количества дней нетрудоспособности и госпитализаций из-за обострений БА.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНО

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

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

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: Я.И. Козлова — формирование концептуальной идеи, формирование группы пациентов с бронхиальной астмой и обследование, проведение аналитической оценки результатов, полученных в ходе исследования, написание текста и редактирование статьи; Н.Ю. Васильев — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание текста статьи; Е.В. Фролова, А.Е. Учеваткина, Л.В. Филиппова — выполнение лабораторного обследования, написание текста и редактирование статьи; Н.В. Васильева — редактирование 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. Ya.I. Kozlova — idea creation, formation of a group of patients with asthma and patient examination,

analytical evaluation of the results obtained during the study, writing the text, and editing the article; N.Yu. Vasiliev — literature review, collection, and analysis of literary sources, writing the text of the article; E.V. Frolova, A.E. Uchevatkina, L.V. Filippova — laboratory examination, writing the text and editing the article; N.V. Vasilyeva — editing an article.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Chung K.F., Wenzel S.E., Brozek J.L., et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma // *Eur Res J*. 2014. Vol. 43, N 2. P. 343–373. doi: 10.1183/09031936.00202013
2. Ненашева Н.М. Атопическая бронхиальная астма: роль аллергенспецифической иммунотерапии // *Российский аллергологический журнал*. 2015. Т. 12, № 6. С. 54–67. doi: 10.36691/RJA391
3. Мачарадзе Д.Ш. Некоторые особенности распространённости респираторной аллергии на юге России // *Российский аллергологический журнал*. 2019. Т. 16, № 1. С. 23–29. doi: 10.36691/RJA17
4. Xie Z.J., Guan K., Yin J. Advances in the clinical and mechanism research of pollen induced seasonal allergic asthma // *Am J Clin Exp Immunol*. 2019. Vol. 8. N 1. P. 1–8.
5. Denning D.W., O'Driscoll B.R., Hogaboam C.M., et al. The link between fungi and severe asthma: A summary of the evidence // *Eur Respir J*. 2006. Vol. 27, N 3. P. 615–626. doi: 10.1183/09031936.06.00074705
6. Demoly P., Liu A.H., Rodriguez D.R., et al. Pragmatic primary practice approach to using specific IgE in allergy testing in asthma diagnosis, management, and referral // *J Asthma Allergy*. 2022. Vol. 15. P. 1069–1080. doi: 10.2147/JAA.S362588
7. Woolnough K.F., Richardson M., Newby C., et al. The relationship between biomarkers of fungal allergy and lung damage in asthma // *Clin Exp Allergy*. 2017. Vol. 47, N 1. P. 48–56. doi: 10.1111/cea.12848
8. Medrek S.K., Kao C.C., Yang D.H., et al. Fungal sensitization is associated with increased risk of life-threatening asthma // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017. Vol. 5, N 4. P. 1025–1031.e2. doi: 10.1016/j.jaip.2016.11.015
9. Maurya V., Guhani H.C., Sarma P.U., et al. Sensitization to Aspergillus antigens and occurrence of allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with asthma // *Chest*. 2005. Vol. 127, N 4. P. 1252–1259. doi: 10.1378/chest.127.4.1252
10. Goh K.J., Yip A.C., Lapperre T.S., et al. Sensitization to Aspergillus species is associated with frequent exacerbations in severe asthma // *J Asthma Allergy*. 2017. Vol. 10. P. 131–140. doi: 10.2147/JAA.S130459
11. Sio Y.Y., Pang S.L., Say Y.H., et al. Sensitization to airborne fungal allergens associates with asthma and allergic rhinitis presentation and severity in the singaporean/malaysian population // *Mycopathologia*. 2021. Vol. 186, N 5. P. 583–588. doi: 10.1007/s11046-021-00532-6
12. Liu A., Luskin A., Brown R., et al. The practical application of allergic trigger management to improve asthma outcomes: Step 1: Identify patients with allergic components of asthma // *Pediatrics News*. [Internet]. 2018. P. S5–S13. Режим доступа: [https://cdn.mdedge.com/files/s3fs-public/Document/September-2018/pn\\_thermofisher0918\\_low\\_res.pdf](https://cdn.mdedge.com/files/s3fs-public/Document/September-2018/pn_thermofisher0918_low_res.pdf). Дата обращения: 10.07.2023.
13. Ryan D., Heatley H., Heaney L.G., et al. Potential severe asthma hidden in UK primary care // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020. Vol. 9, N 4. P. 1612–1623. doi: 10.1016/j.jaip.2020.11.053
14. Mathioudakis A.G., Tsiolochristou O., Adcock I.M., et al. ERS/EAAI statement on adherence to international adult asthma guidelines // *Eur Respir Rev*. 2021. Vol. 30, N 161. P. 161. doi: 10.1183/16000617.0132-2021
15. Larenas-Linnemann D., Baxi S., Phipatanakul W. Environmental Allergens Workgroup. Clinical evaluation and management of patients with suspected fungus sensitivity // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016. Vol. 4, N 3. P. 405–414. doi: 10.1016/j.jaip.2015.10.015
16. Black P.N., Udy A.A., Brodie S.M. Sensitivity to fungal allergens is a risk factor for life-threatening asthma // *Allergy*. 2000. Vol. 55, N 5. P. 501–504. doi: 10.1034/j.1398-9995.2000.00293.x
17. Vicencio A.G., Santiago M.T., Tsirolakis K., et al. Fungal sensitization in childhood persistent asthma is associated with disease severity // *Pediatr Pulmonol*. 2014. Vol. 49, N 1. P. 8–14. doi: 10.1002/ppul.22779

## REFERENCES

1. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Res J*. 2014;43(2):343–373. doi: 10.1183/09031936.00202013
2. Nenasheva NM. Atopic asthma: the role of allergen-specific immunotherapy. *Russ J Allergy*. 2015;12(6):54–67. (In Russ). doi: 10.36691/RJA391
3. Macharadze DSh. Some features of the prevalence of respiratory allergies in the south of Russia. *Russ J Allergy*. 2019;16(1):23–29. (In Russ). doi: 10.36691/RJA17
4. Xie ZJ, Guan K, Yin J. Advances in the clinical and mechanism research of pollen induced seasonal allergic asthma. *Am J Clin Exp Immunol*. 2019;8(1):1–8.
5. Denning DW, O'Driscoll BR, Hogaboam CM, et al. The link between fungi and severe asthma: A summary of the evidence. *Eur Respir J*. 2006;27(3):615–626. doi: 10.1183/09031936.06.00074705
6. Demoly P, Liu AH, Rodriguez DR, et al. A pragmatic primary practice approach to using specific IgE in allergy testing in asthma diagnosis, management, and referral. *J Asthma Allergy*. 2022;15:1069–1080. doi: 10.2147/JAA.S362588
7. Woolnough KF, Richardson M, Newby C, et al. The relationship between biomarkers of fungal allergy and lung damage in asthma. *Clin Exp Allergy*. 2017;47(1):48–56. doi: 10.1111/cea.12848
8. Medrek SK, Kao CC, Yang DH, et al. Fungal sensitization is associated with increased risk of life-threatening asthma.

*J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(4):1025–1031.e2. doi: 10.1016/j.jaip.2016.11.015

9. Maurya V, Guhnani HC, Sarma PU, et al. Sensitization to Aspergillus antigens and occurrence of allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with asthma. *Chest.* 2005;127(4):1252–1259. doi: 10.1378/chest.127.4.1252

10. Goh KJ, Yip AC, Lapperre TS, et al. Sensitization to Aspergillus species is associated with frequent exacerbations in severe asthma. *J Asthma Allergy.* 2017;10:131–140. doi: 10.2147/JAA.S130459

11. Sio YY, Pang SL, Say YH, et al. Sensitization to airborne fungal allergens associates with asthma and allergic rhinitis presentation and severity in the singaporean/malaysian population. *Mycopathologia.* 2021;186(5):583–588. doi: 10.1007/s11046-021-00532-6

12. Liu A, Luskin A, Brown R, et al. The practical application of allergic trigger management to improve asthma outcomes: Step 1: Identify patients with allergic components of asthma. *Pediatrics News.* [Internet]. 2018;S5–S13. Available from: <https://cdn.mdedge.com/files/s3fs-public/Document/>

September-2018/pn\_thermofisher0918\_low\_res.pdf. Accessed: 10.07.2023.

13. Ryan D, Heatley H, Heaney LG, et al. Potential severe asthma hidden in UK primary care. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;9(4):1612–1623. doi: 10.1016/j.jaip.2020.11.053

14. Mathioudakis AG, Tsiolochristou O, Adcock IM, et al. ERS/EAACI statement on adherence to international adult asthma guidelines. *Eur Respir Rev.* 2021;30(161):161. doi: 10.1183/16000617.0132-2021

15. Larenas-Linnemann D, Baxi S, Phipatanakul W. Environmental Allergens Workgroup. Clinical evaluation and management of patients with suspected fungus sensitivity. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4(3):405–414. doi: 10.1016/j.jaip.2015.10.015

16. Black PN, Udy AA, Brodie SM. Sensitivity to fungal allergens is a risk factor for life-threatening asthma. *Allergy.* 2000;55(5):501–504. doi: 10.1034/j.1398-9995.2000.00293.x

17. Vicencio AG, Santiago MT, Tsirilakis K, et al. Fungal sensitization in childhood persistent asthma is associated with disease severity. *Pediatr Pulmonol.* 2014;49(1):8–14. doi: 10.1002/ppul.22779

## ОБ АВТОРАХ

\* **Козлова Яна Игоревна**, д-р мед. наук, доцент;  
адрес: Россия, 195015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41;  
ORCID: 0000-0002-4602-2438;  
eLibrary SPIN: 5842-6039;  
e-mail: kozlova510@mail.ru

**Васильев Николай Юрьевич**;  
ORCID: 0000-0003-0793-2831;  
eLibrary SPIN: 2150-3380;  
e-mail: wwjd2000@mail.ru

**Фролова Екатерина Васильевна**, канд. мед. наук;  
ORCID: 0000-0002-7696-2236;  
eLibrary SPIN: 9904-8776;  
e-mail: ekaterina.frolova@szgmu.ru

**Учеваткина Александра Евгеньевна**, канд. мед. наук;  
ORCID: 0000-0001-6688-7781;  
eLibrary SPIN: 3001-4022;  
e-mail: a.uchevatkina@szgmu.ru

**Филиппова Лариса Вячеславовна**, канд. мед. наук;  
ORCID: 0000-0003-4167-7440;  
eLibrary SPIN: 6810-0871;  
e-mail: larisa.filippova@szgmu.ru

**Васильева Наталья Всеволодовна**, д-р биол. наук, профессор;  
ORCID: 0000-0003-3693-5468;  
eLibrary SPIN: 3829-4370;  
e-mail: mycobiota@szgmu.ru

## AUTHORS' INFO

\* **Yana I. Kozlova**, MD, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor;  
address: 41 Kirochnaya street, 191015 Saint Petersburg, Russia;  
ORCID: 0000-0002-4602-2438;  
eLibrary SPIN: 5842-6039;  
e-mail: kozlova510@mail.ru

**Nikolay Y. Vasiliev**;  
ORCID: 0000-0003-0793-2831;  
eLibrary SPIN: 2150-3380;  
e-mail: wwjd2000@mail.ru

**Ekaterina V. Frolova**, MD, Cand. Sci. (Med.);  
ORCID: 0000-0002-7696-2236;  
eLibrary SPIN: 9904-8776;  
e-mail: ekaterina.frolova@szgmu.ru

**Alexandra E. Uchevatkina**, MD, Cand. Sci. (Med.);  
ORCID: 0000-0001-6688-7781;  
eLibrary SPIN: 3001-4022;  
e-mail: a.uchevatkina@szgmu.ru

**Larisa V. Filippova**, MD, Cand. Sci. (Med.);  
ORCID: 0000-0003-4167-7440;  
eLibrary SPIN: 6810-0871;  
e-mail: larisa.filippova@szgmu.ru

**Natalya V. Vasilyeva**, Dr. Sci. (Biol.), Professor;  
ORCID: 0000-0003-3693-5468;  
eLibrary SPIN: 3829-4370;  
e-mail: mycobiota@szgmu.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA13210>

# Клинико-эпидемиологическая характеристика пищевой аллергии у детей из группы риска в рамках когортного проспективного исследования

В.Д. Прокопьева<sup>1</sup>, М.М. Федотова<sup>1</sup>, У.В. Кутас<sup>1</sup>, К.В. Невская<sup>1</sup>, К.Р. Морозов<sup>1</sup>,  
О.С. Федорова<sup>1</sup>, Т.П. Маньковская<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Российская Федерация;

<sup>2</sup> Областной перинатальный центр имени И.Д. Евтушенко, Томск, Российская Федерация

## АННОТАЦИЯ

**Актуальность.** Проблема пищевой аллергии сохраняет неизменную актуальность в практике врача-педиатра.

**Цель** — установить распространённость, клинические особенности и факторы риска пищевой аллергии у детей группы риска в рамках когортного проспективного исследования с продолжительностью наблюдения 12 месяцев.

**Материалы и методы.** Инициировано проспективное когортное исследование детей, родители которых страдают аллергическими заболеваниями ( $n=151$ ). Проспективное наблюдение включало в себя клиническое обследование детей при рождении и в возрасте 3, 9, 12 месяцев, интервьюирование родителей, оценку уровня аллергенспецифического IgE к пищевым аллергенам в сыворотке крови в возрасте 12 месяцев. Статистический анализ выполнен с использованием STATISTICA 13.3.

**Результаты.** Участие в проспективном наблюдении завершил 141 ребёнок. Наличие предполагаемой пищевой аллергии (реакций, связанных с употреблением пищевых продуктов) зарегистрировано у 48,9% детей группы риска. Основными проявлениями пищевой аллергии являлись поражение кожи и различные симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта. В единичных случаях регистрировались оральная аллергическая реакция и респираторные симптомы. В ходе проспективного наблюдения отмечено прогрессивное увеличение распространённости симптомов пищевой аллергии к 12 месяцам преимущественно за счёт кожных проявлений, в то время как распространённость гастроинтестинальных проявлений к этому возрасту напротив, уменьшилась. Статистически значимым фактором риска предполагаемой пищевой аллергии у детей с наследственной предрасположенностью явилось смешанное вскармливание. Распространённость пищевой аллергии, подтверждённой наличием аллергенспецифических антител, составила 13,9%. По данным многофакторной логистической регрессии, фактором риска развития подтверждённой пищевой аллергии у предрасположенных детей являлось применение антибиотиков на первом году жизни; напротив, наличие домашних животных (кошек) сопряжено с меньшим риском развития подтверждённой пищевой аллергии.

**Заключение.** Для детей групп риска необходимо выполнение мероприятий первичной профилактики, а также соблюдение принципов рациональной антибиотикотерапии.

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

## Как цитировать:

Прокопьева В.Д., Федотова М.М., Кутас У.В., Невская К.В., Морозов К.Р., Федорова О.С., Маньковская Т.П. Клинико-эпидемиологическая характеристика пищевой аллергии у детей из группы риска в рамках когортного проспективного исследования // *Российский аллергологический журнал*. 2023. Т. 20, № 3. С. 287–298. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA13210>



DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA13210>

# Natural history of food allergy in high-risk infants in a cohort prospective study

Valeria D. Prokopyeva<sup>1</sup>, Marina M. Fedotova<sup>1</sup>, Ulyana V. Kutas<sup>1</sup>, Ksenia V. Nevskaya<sup>1</sup>, Konstantin R. Morozov<sup>1</sup>, Olga S. Fedorova<sup>1</sup>, Tatyana P. Mankovskaya<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation;

<sup>2</sup> Regional Perinatal Center named after I.D. Yevtushenko, Tomsk, Russian Federation

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** The problem of food allergy remains actual in pediatric practice.

**AIM:** to establish the prevalence, clinical features and risk factors of food allergy in infants predisposed to allergy diseases in a cohort prospective study with a follow-up period of 12 months.

**MATERIALS AND METHODS:** A prospective cohort study in children whose parents suffer from allergic diseases ( $n=151$ ) was initiated. Prospective observation included: clinical examination at birth and at the age of 3, 9, 12 months, interviewing parents, assessment of allergen-specific IgE to food allergens in blood serum at the age of 12 months. Statistical analysis was performed using STATISTICA 13.3.

**RESULTS:** 141 children completed the prospective follow-up. Suspected food allergy (reactions associated with the use of food products) was registered in 48.9% of predisposed children. The symptoms of food allergy include skin lesions and gastrointestinal symptoms. Oral allergic syndrome and respiratory symptoms were recorded only in some cases. Prevalence of suspected food allergy progressively increase by 12 months, mainly due to skin symptoms, while the prevalence of gastrointestinal symptoms, on the contrary, decreased by this age. Mixed feeding was recognized as a risk factor for suspected food allergy in predisposed children. The prevalence of IgE — mediated food allergy, was 13.9%. The use of antibiotics in the first year of life was shown as risk factor for IgE-mediated food allergy in predisposed children. Multivariate logistic regression showed that pets (cats) owners had lower risk of food allergy.

**CONCLUSION:** Primary allergy prevention and adherence to the principles of rational antibiotic therapy is necessary in children predisposed to allergic diseases.

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

## To cite this article:

Prokopyeva VD, Fedotova MM, Kutas UV, Nevskaya KV, Morozov KR, Fedorova OS, Mankovskaya TP. Natural history of food allergy in high-risk infants in a cohort prospective study. *Russian Journal of Allergy*. 2023;20(3):287–298. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA13210>

## ОБОСНОВАНИЕ

Пищевая аллергия занимает одну из лидирующих позиций в структуре заболеваний раннего детского возраста, представляя тем самым важнейшую проблему педиатрии [1]. В 60% случаев симптомы пищевой аллергии приходятся на первый год жизни. Формирование пищевой сенсибилизации в раннем возрасте оказывает влияние на последующее развитие таких аллергических заболеваний, как атопический дерматит и бронхиальная астма [2, 3]. Когортные проспективные исследования являются приоритетными в изучении естественного течения и факторов риска аллергических заболеваний у детей благодаря возможности наблюдения за ребёнком от рождения до возраста появления первых клинических проявлений [4].

Развитие пищевой аллергии у детей связано, в первую очередь, с наследственной атопической предрасположенностью. Так, при наличии пищевой аллергии у одного из родителей вероятность развития аллергических заболеваний у ребёнка составляет 25%; в случае если пищевая аллергия наблюдается у обоих родителей, риск развития аллергопатологии у ребёнка возрастает до 40–60% [5]. В то же время генетический риск формирования аллергических заболеваний может модифицироваться под влиянием различных факторов внешней среды [6]. Так, к факторам, ассоциированным с меньшим риском развития аллергических заболеваний, относятся грудное вскармливание, проживание в сельской местности, наличие в семье старших братьев и сестёр [7]. Неблагоприятными факторами, сопряжёнными с более высокой

вероятностью формирования аллергических болезней, являются осложнённое течение беременности и родов, родоразрешение путём кесарева сечения, наличие соматической патологии у матери, искусственное вскармливание, раннее введение прикорма [5].

**Цель исследования** — установить распространённость, клинические особенности и факторы риска пищевой аллергии у детей группы риска в рамках когортного проспективного исследования с продолжительностью наблюдения 12 месяцев.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Проведено наблюдательное многоцентровое проспективное сплошное неконтролируемое исследование (рис. 1).

### Критерии соответствия

**Критерии включения.** В исследование включены здоровые доношенные новорождённые, рождённые от родителей, страдающих аллергическими заболеваниями ( $n=151$ ). Обязательным критерием включения являлось наличие документально подтверждённых аллергических заболеваний у одного из родителей (бронхиальная астма, атопический дерматит, пищевая аллергия, аллергический ринит, острая аллергическая крапивница и ангионевротический отёк в анамнезе), а также наличие информированного согласия на участие в исследовании, подписанного родителями.



**Рис. 1.** Дизайн исследования (где V1–5 — порядковый номер визита).

**Fig. 1.** Study design (V1–5 — sequential number of the session).

**Критерии исключения.** Клинически значимые неконтролируемые состояния или заболевания, которые, по мнению исследователей, могли повлиять на участие пациента в исследовании и/или проведение каких-либо процедур и/или интерпретацию результатов, являлись обязательным критерием исключения для пациентов обеих групп.

## Условия проведения

Рекрутирование пациентов проводилось сплошным методом в ОГАУЗ «Областной перинатальный центр имени И.Д. Евтушенко» (Томск). Проспективное наблюдение осуществлялось на базе детской клиники ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (Томск).

## Продолжительность исследования

Рекрутизация участников исследования проведена в период с октября 2018 по сентябрь 2021 года.

## Описание медицинского вмешательства

Выполнено проспективное наблюдение сформированной когорты пациентов до достижения возраста 12 месяцев. В течение данного периода были предусмотрены следующие визиты: на 2–4-е сутки после рождения ребёнка, затем в 3, 9, 12 месяцев. В ходе физикального обследования особое внимание уделяли возможным проявлениям пищевой аллергии (состоянию кожных покровов, наличию высыпаний, сухости кожных покровов, опрелостей, гастроинтестинальных проявлений). Все участники исследования в ходе наблюдения получали врачебные рекомендации по уходу, питанию, а при необходимости — по диагностике и лечению тех или иных патологических изменений, обнаруженных в ходе визита.

## Основной исход исследования

В соответствии с критериями включения и исключения, предусмотренными протоколом, в проспективное когортное исследование включены дети ( $n=151$ ), проживающие в Томске и Томской области. Завершил исследование 141 человек, 108 детям проведён анализ уровня антител изотипа IgE к пищевым аллергенам.

## Анализ в подгруппах

В сформированной выборке изучены различные клинические параметры: особенности акушерского анамнеза, характер питания детей; проведён анализ симптомов пищевой аллергии, включая возраст манифестации и особенности клинических проявлений; изучено влияние различных средовых факторов, способных модифицировать наследственный риск развития пищевой аллергии.

## Методы регистрации исходов

Клинические методы включали в себя анализ анамнестических данных, результатов клинического наблюдения в течение первых 12 месяцев, данных клинического опросника для оценки факторов риска пищевой аллергии,

анализ медицинской документации (обменных и амбулаторных карт).

Использован аллергологический метод оценки уровня аллергенспецифического IgE (диагностическим считался уровень аллергенспецифического IgE  $>0,35$  кЕ/л) к следующим пищевым аллергенам: коровьему молоку, куриному яйцу, пшенице, сое, арахису, смеси орехов, рыбе, креветкам (Алкор-Био, Россия).

Диагностика пищевой аллергии проведена в соответствии с алгоритмами, рекомендованными Союзом педиатров России [2]. В целях стандартизации результатов различных этапов эпидемиологического исследования использованы следующие термины:

- «предполагаемая пищевая аллергия»: наличие в клиническом вопроснике респондента ответа «Да» на вопрос «Были ли у вашего ребёнка какие-либо реакции, связанные с продуктами питания?» в сочетании с указанием любого продукта питания в рационе ребёнка или в рационе питания кормящей матери и наличием симптомов пищевой аллергии;
- «подтверждённая пищевая аллергия»: наличие симптомов пищевой аллергии и сенсибилизации к продуктам питания, подтверждённой содержанием аллергенспецифического IgE ( $\geq 0,35$  кЕдА/л в сыворотке крови).

## Этическая экспертиза

Протокол исследования № 6896 одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России от 29.10.2018.

## Статистический анализ

Для статистической обработки данных использовали пакет прикладных программ Statistica for Windows version 13.3. Качественные данные представлены в виде абсолютных или относительных частот (%), количественные — в виде  $M \pm m$ , где  $M$  — среднее арифметическое,  $m$  — стандартное отклонение. Проверку на нормальность распределения признаков осуществляли с использованием критерия Шапиро-Уилка. Качественные данные представлены в виде абсолютных или относительных (%) частот, количественные — в виде  $M \pm m$  при нормальном распределении (где  $M$  — среднее арифметическое,  $m$  — стандартное отклонение) и медианы ( $Me$ ) и интерквартильного размаха ( $Q_{25}$ ;  $Q_{75}$ ) при распределении, отличном от нормального. Вероятность развития признака определялась методом расчёта отношения шансов и представлена в виде OR (95% доверительный интервал, 95% ДИ). Для оценки факторов риска пищевой аллергии использовали одномерную и многомерную логистическую регрессию с пошаговым включением предикторов (факторов) риска.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Объекты (участники) исследования

В исследование включены здоровые доношенные дети, родители которых страдают аллергическими забо-

леваниями ( $n=151$ ) (табл. 1). Большинство детей родились путём естественных родов, менее половины детей — в результате кесарева сечения.

Согласно критериям включения, все дети имели отягощённый наследственный анамнез по аллергическим заболеваниям (бронхиальная астма, атопический дерматит, пищевая аллергия, аллергический ринит, острая аллергическая крапивница и ангионевротический отёк в анамнезе), чаще определяемым по отцовской линии (табл. 2). Установлено, что в 14 (9,2%) случаях из 151 аллергическое заболевание имелось сразу у обоих родителей. В структуре аллергических заболеваний преобладал аллергический ринит (как у мамы, так и у папы); у 4 родителей отмечалось сочетание бронхиальной астмы и аллергического ринита, у 1 человека в анамнезе отмечался эпизод анафилаксии в связи с употреблением креветок. В данной выборке 56 детей имели сибса(-ов) с установленным аллергическим заболеванием.

Учитывая важность характера вскармливания для последующего развития гиперчувствительности к пищевым аллергенам, были проанализированы особенности питания детей (табл. 3). Так, подавляющее большинство новорождённых (88,1%) были приложены к груди сразу после рождения. Исключительно грудное вскармливание в раннем послеродовом периоде получали 87,4% детей, 5,2% получали докорм в виде адаптированной смеси, 7,2% — искусственное вскармливание; 0,66% матерей кормили ребёнка сцеженным грудным молоком из бутылочки. Парентерального, зондового питания, а также вскармливания донорским молоком не было ни у одного из участников исследования.

Анализ характера вскармливания среди детей, завершивших исследование ( $n=141$ ), показал, что большинство детей получали грудное вскармливание до 12 месяцев (92,7%) и более половины указали наличие исключительно

**Таблица 1.** Характеристика участников исследования при рождении ( $n=151$ )

**Table 1.** Characteristics of study participants at birth ( $n=151$ )

| Показатели                                                       | Участники исследования |
|------------------------------------------------------------------|------------------------|
| Мальчики, $n$ (%)                                                | 79 (52,3)              |
| Девочки, $n$ (%)                                                 | 72 (47,6)              |
| <i>Антропометрические данные</i>                                 |                        |
| Масса тела при рождении, г                                       | 3030±465               |
| Длина тела при рождении, см                                      | 51±2,8                 |
| <i>Данные акушерского анамнеза</i>                               |                        |
| Средний срок гестации, нед                                       | 38,5±1,3               |
| Зачатие путём вспомогательных репродуктивных технологий, $n$ (%) | 24 (15,8)              |
| Родоразрешение путём кесарева сечения, $n$ (%)                   | 63 (41,7)              |
| Экстренное, $n$ (%)                                              | 43 (68,2)              |
| Плановое, $n$ (%)                                                | 20 (31,7)              |
| Средний возраст матери, лет                                      | 31 (27; 34)            |

грудного вскармливания до 4 месяцев (см. табл. 3). Около 1/3 обследованных пациентов отметили введение адаптированных смесей в рацион питания в дополнение к грудному вскармливанию. Искусственное вскармливание отмечено только у 7,2% детей.

## Основные результаты исследования

**Распространённость предполагаемой пищевой аллергии.** К возрасту 12 месяцев исследование завершил 141 участник, или 93,3% от общего числа детей,

**Таблица 2.** Наличие аллергопатологии у ближайших родственников пациентов в выборке ( $n=151$ )

**Table 2.** Presence of allergic pathology of relatives in sample ( $n=151$ )

| Степень родства | Пищевая аллергия, $n$ (%) | Атопический дерматит, $n$ (%) | Аллергический ринит, $n$ (%) | Бронхиальная астма, $n$ (%) |
|-----------------|---------------------------|-------------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| Отец            | 45 (29,8)                 | 34 (22,5)                     | 67 (44,3)                    | 5 (3,3)                     |
| Мать            | 56 (37,1)                 | 28 (18,5)                     | 63 (41,7)                    | 3 (1,9)                     |
| Сибсы           | 8 (5,2)                   | 23 (15,2)                     | 16 (10,5)                    | 9 (5,9)                     |

**Таблица 3.** Особенности питания участников проспективного исследования

**Table 3.** Nutritional characteristics of participants in a prospective study

| Показатель                                                                 | Выборка, $n=141$ |
|----------------------------------------------------------------------------|------------------|
| Средняя продолжительность грудного вскармливания, Ме (Q1; Q3), мес         | 12 (11; 12)      |
| Продолжительность исключительно грудного вскармливания, Ме (Q1; Q3), мес   | 5 (4; 6)         |
| Искусственное вскармливание, $n$ (%)                                       | 13 (9,2)         |
| Введение адаптированных смесей в рацион (смешанное вскармливание), $n$ (%) | 52 (36,9)        |



включённых в исследование; 10 детей не завершили проспективное наблюдение в связи со сменой места жительства ( $n=4$ ), сменой контактных данных ( $n=4$ ), отказом участвовать в исследовании ( $n=2$ ).

В ходе проспективного наблюдения изучалось естественное течение пищевой аллергии и оценивалось наличие симптомов, связанных с употреблением пищевых продуктов.

Реакции на употребление одного или более продуктов питания за весь период наблюдения отмечались у 69 (48,9%) детей. В 10% случаев родители не могли указать конкретный продукт, который спровоцировал развитие тех или иных симптомов. В остальных случаях триггерами пищевых реакций являлись, как правило, продукты так называемой большой восьмёрки аллергенов: молоко (21,7%), яйцо (15,9%), злаки, пшеница (по 10,1%), орехи (2,8%) и рыба (2,8%). В качестве более редких причин пищевой непереносимости регистрировались овощи (кабачок — 4,3%, картофель — 2,8%, тыква — 2,8%, морковь — 2,8%), фрукты (яблоко — 8,6%, банан — 5,7%, апельсин, груша, манго, персик — по 4,3%). Единичные реакции отмечены также на чернослив, киви, говядину, курицу, сельдерей.

Основными симптомами пищевой аллергии выступали кожные проявления и значительно реже — гастроинтестинальные симптомы. В единичных случаях у детей в возрасте 12 месяцев регистрировались оральный аллергический синдром (у 2) и обструктивные проявления при употреблении рыбы (у 1). Средний возраст манифестации первых кожных симптомов составил  $3,1 \pm 1,5$  месяца. Количество пациентов с поражением кожи было минимальным в 3 месяца, но в ходе проспективного наблюдения постепенно возрастало. У 6 детей, отмечавших кожные реакции на пищевые продукты в 3 и 6 месяцев, в возрасте 12 месяцев указанных симптомов

не наблюдалось. В качестве клинических проявлений со стороны кожи регистрировались эритематозные, эритематозно-сквамозные, папулёзные высыпания; отмечались экскориации, жалобы на зуд. Почти у половины пациентов (46,8%) регистрировалась общая сухость кожи. Стоит отметить, что чаще у детей встречались эритематозные высыпания кожи и сохранялись до возраста 12 месяцев, при этом высыпания с мокнутием отмечались в единичных случаях, а в возрасте 12 месяцев не отмечались (табл. 4). Атопический дерматит диагностирован у 9 детей из всей когорты. Распределение детей по тяжести атопического дерматита было следующим: 1 ребёнок с тяжёлым течением (индекс SCORAD  $61,4 \pm 1,7$  баллов); 3 детей со среднетяжёлым течением (индекс SCORAD  $34,02 \pm 1,52$  балла) и 5 детей с лёгким течением (индекс SCORAD  $11,34 \pm 1,37$  баллов).

Гастроинтестинальные симптомы регистрировались значительно реже кожных проявлений, однако манифестировали несколько раньше — в  $1,9 \pm 2,1$  месяцев. Важно учитывать, что проявления пищевой аллергии со стороны желудочно-кишечного тракта неспецифичны: неустойчивый стул с непереваженными остатками и слизью, иногда с прожилками крови, метеоризм, вздутие живота, обильные и частые срыгивания, беспокойство. Для детей раннего возраста характерен ряд транзиторных состояний кишечника, клинически сходных с симптомами пищевой аллергии. Также достаточно сложно проследить связь приёма определённого продукта питания в рационе питания матери и последующего развития симптомов у ребёнка в связи с ранним возрастом детей. При сборе клинических данных учитывалась связь с употреблением тех или иных продуктов, а также связь с другими проявлениями пищевой аллергии. Так, отмечено, что гастроинтестинальные симптомы практически всегда сопровождалась поражением кожи,

**Таблица 4.** Особенности кожных и гастроинтестинальных проявлений пищевой аллергии в ходе проспективного исследования,  $n$  (%)  
**Table 4.** Features of skin and gastrointestinal manifestations of food allergy prospective study,  $n$  (%)

| Симптомы                             | 3 мес     | 9 мес     | 12 мес    |
|--------------------------------------|-----------|-----------|-----------|
| <i>Кожные симптомы</i>               |           |           |           |
| Эритематозные высыпания              | 27 (90)   | 32 (82)   | 51 (85)   |
| Эритематозные высыпания с мокнутием  | 3 (10)    | 2 (5)     | -         |
| Папулёзные высыпания                 | 18 (60)   | 25 (64)   | 33 (55)   |
| Экскориации                          | 7 (23,3)  | 12 (30,7) | 17 (28,3) |
| Всего                                | 30 (21)   | 39 (28,2) | 60 (42,5) |
| <i>Гастроинтестинальные симптомы</i> |           |           |           |
| Кровь и/или слизь                    | 21 (87,5) | 9 (56,2)  | 1 (12,5)  |
| Запоры                               | 9 (37,5)  | 13 (81,2) | 7 (87,5)  |
| Метеоризм, вздутие                   | 14 (58,3) | -         | -         |
| Всего                                | 24 (15,9) | 16 (10,5) | 8 (5,2)   |

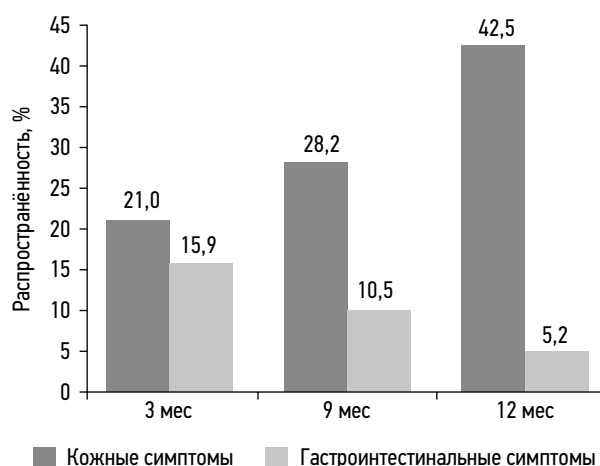
при этом кожные проявления либо манифестировали одновременно с поражением желудочно-кишечного тракта, либо развивались через некоторое время. Важно отметить высокую распространённость симптомов в первые 3 месяца жизни и постепенное снижение частоты указанных симптомов в обеих группах к 12 месяцам. Данный факт можно объяснить созреванием иммунологической системы и формированием иммунологической толерантности к пищевым продуктам.

Таким образом, распространённость симптомов пищевой аллергии прогрессивно увеличивается к 12 месяцам, преимущественно за счёт кожных проявлений (рис. 2). Распространённость гастроинтестинальных симптомов, напротив, снижается к этому же возрасту. Клинические проявления другого характера, такие как оральная аллергическая реакция, респираторные симптомы, встречаются в данной возрастной группе в единичных случаях.

**Распространённость подтверждённой пищевой аллергии.** Аллергологическое исследование проведено 108 детям; у 33 детей анализ крови не выполнен в связи с нежеланием родителей подвергать ребёнка болезненной процедуре либо в связи техническими сложностями. По результатам аллергологического исследования наличие пищевой сенсibilизации установлено у 28 (25,9%) пациентов. В структуре пищевой сенсibilизации ведущими являлись аллергены коровьего молока и куриного яйца (табл. 5).

По результатам проведённого обследования, распространённость подтверждённой пищевой аллергии (сочетание симптомов пищевой аллергии с повышением уровня аллергенспецифического IgE  $\geq 0,35$  кЕдА/л в сыворотке крови к пищевым аллергенам) составила 13,9% ( $n=15$ ). Среди детей с установленным ранее диагнозом атопического дерматита ( $n=9$ ) наличие пищевой сенсibilизации (белок коровьего молока, куриное яйцо) установлено у 4 пациентов. Характерно, что наличие сенсibilизации к пищевым аллергенам отмечено у лиц с тяжёлыми и среднетяжёлыми проявлениями дерматита.

**Факторы риска развития пищевой аллергии.** Проведён анализ факторов, ассоциированных с развитием предполагаемой и подтверждённой пищевой аллергии, с целью установить дополнительные факторы, которые могут оказывать влияние на реализацию генетической предрасположенности к аллергическим заболеваниям. Так, статистически значимым фактором риска развития предполагаемой пищевой аллергии у предрасположенных детей являлось наличие смешанного вскармливания (табл. 6). При этом 92,4% детей, находившихся на смешанном вскармливании, получали смеси на основе негидролизованного белка коровьего молока и только 7,6% наблюдаемых — гипоаллергенные смеси, которые показаны данной категории пациентов для первичной профилактики аллергических заболеваний [8]. Таким образом, несоблюдение мероприятий первичной



**Рис. 2.** Распространённость предполагаемой пищевой аллергии.

**Fig. 2.** Prevalence suspected food allergies.

**Таблица 5.** Структура сенсibilизации

**Table 5.** Structure of sensitization

| Аллерген               | n (%)     |
|------------------------|-----------|
| Коровье молоко         | 14 (50)   |
| Куриное яйцо (цельное) | 16 (57,1) |
| Соя                    | 1 (3,5)   |
| Рыба (треска)          | 0         |
| Смесь орехов           | 1 (3,5)   |
| Арахис                 | 3 (10,7)  |
| Пшеница                | 2 (7,1)   |
| Креветка               | 1 (3,5)   |
| Всего                  | 28 (25,9) |

профилактики аллергических заболеваний у детей групп риска является основным фактором, ассоциированным с развитием симптомов пищевой аллергии.

Фактором, положительно ассоциированным с развитием подтверждённой пищевой аллергии у детей с отяжёленным анамнезом, является применение антибиотиков на первом году жизни (см. табл. 6). В ходе многофакторного регрессионного анализа показано также, что наличие домашних животных (кошек) сопряжено с меньшим риском развития пищевой аллергии у детей из групп риска. Регулярное применение витамина D также ассоциировано с меньшим риском развития пищевой аллергии, однако показатели не достигают статистической значимости в нашем исследовании (см. табл. 6).

## Резюме основного результата исследования

В ходе проведённого исследования изучены особенности естественного течения и факторы риска пищевой аллергии у детей с наследственной предрасположенностью

**Таблица 6.** Факторы риска предполагаемой и подтверждённой пищевой аллергии, установленные в ходе проспективного когортного исследования**Table 6.** Risk factors of alleged and confirmed food allergy identified in a prospective cohort study

| Фактор риска                                         |     | Предполагаемая ПА                   |                      |       | Подтверждённая ПА                   |                      |       |                       |       |
|------------------------------------------------------|-----|-------------------------------------|----------------------|-------|-------------------------------------|----------------------|-------|-----------------------|-------|
|                                                      |     | Наличие предполагаемой ПА, n=69 (%) | Однофакторный анализ |       | Наличие подтверждённой ПА, n=15 (%) | Однофакторный анализ |       | Многофакторный анализ |       |
|                                                      |     |                                     | OR (CI)              | p     |                                     | OR (CI)              | p     | OR (CI)               | p     |
| Наличие домашних животных (кошки)                    | Нет | 27/56 (48,2)                        | 1,0<br>(0,53–2,06)   | 0,9   | 9/44 (20,5)<br>6/64 (9,4)           | 0,4<br>(0,13–1,23)   | 0,10  | 0,21<br>(0,06–0,79)   | 0,02* |
|                                                      | Да  | 42/85 (49,4)                        |                      |       |                                     |                      |       |                       |       |
| Применение антибиотиков на первом году жизни ребёнка | Нет | 40/88 (45,5)                        | 1,4<br>(0,73–2,87)   | 0,3   | 5/62 (8,1)<br>10/46 (21,7)          | 3,2<br>(1,01–10,2)   | 0,04* | 3,66<br>(1,03–12,9)   | 0,04* |
|                                                      | Да  | 29/53 (54,7)                        |                      |       |                                     |                      |       |                       |       |
| Приём витамина D                                     | Нет | 12/24 (50,0)                        | 0,9<br>(0,39–2,29)   | 0,91  | 4/15 (26,7)<br>11/93 (11,8)         | 0,37<br>(0,1–1,36)   | 0,13  | 0,24<br>(0,05–1,08)   | 0,06  |
|                                                      | Да  | 57/117 (48,6)                       |                      |       |                                     |                      |       |                       |       |
| Наличие домашних животных                            | Нет | 19/44 (43,2)                        | 1,4<br>(0,68–2,86)   | 0,4   | 6/34 (17,6)<br>9/74 (13,5)          | 0,6<br>(0,21–1,98)   | 0,44  | -                     | -     |
|                                                      | Да  | 50/97 (51,5)                        |                      |       |                                     |                      |       |                       |       |
| Смешанное вскармливание                              | Нет | 37/89 (41,6)                        | 2,3<br>(1,17–4,32)   | 0,02* | 6/58 (10,3)<br>8/42 (19,0)          | 2,0<br>(0,65–6,39)   | 0,21  | -                     | -     |
|                                                      | Да  | 32/52 (61,5)                        |                      |       |                                     |                      |       |                       |       |
| Кесарево сечение                                     | Нет | 34/76 (44,7)                        | 1,4<br>(0,74–2,80)   | 0,28  | 8/58 (13,8)<br>7/50 (14,0)          | 1,0<br>(0,34–3,04)   | 0,99  | -                     | -     |
|                                                      | Да  | 35/65 (53,8)                        |                      |       |                                     |                      |       |                       |       |
| Проживание в сельской местности                      | Нет | 39/80 (48,8)                        | 1,0<br>(0,52–1,98)   | 0,96  | 9/58 (15,5)<br>6/50 (12,0)          | 0,7<br>(0,25–2,25)   | 0,57  | -                     | -     |
|                                                      | Да  | 30/61 (49,2)                        |                      |       |                                     |                      |       |                       |       |
| Наличие аллергических заболеваний у обоих родителей  | Нет | 59/127 (46,5)                       | 2,8<br>(0,86–9,76)   | 0,07  | 15/97 (15,5)<br>0/11 (0,0)          | -                    | -     | -                     | -     |
|                                                      | Да  | 10/14 (71,4)                        |                      |       |                                     |                      |       |                       |       |

**Примечание.** \* Показатели, достигшие статистической значимости. ПА — пищевая аллергия.

**Note:** \* Indicators that have reached statistical significance. ПА — food allergy.

к аллергическим заболеваниям. Отмечено, что гастроинтестинальные симптомы пищевой аллергии манифестируют раньше, чем кожные проявления. Характерной особенностью естественного течения пищевой аллергии является прогрессивное увеличение распространённости симптомов к 12 месяцам, преимущественно за счёт кожных проявлений. Распространённость гастроинтестинальных симптомов, напротив, снижается к этому же возрасту. Наличие предполагаемой пищевой аллергии диагностировано у 48,9% детей из группы риска.

Пищевая аллергия, подтверждённая наличием антител к пищевым аллергенам, диагностирована у 13,9% детей с наследственной предрасположенностью. Фактором, статистически значимо ассоциированным с развитием симптомов пищевой аллергии у детей, было наличие смешанного вскармливания, преимущественно смесями на основе негидролизованного белка коровьего молока. Развитие подтверждённой пищевой аллергии в этой же группе ассоциировано с применением антибиотиков на первом году жизни, а наличие домашних животных

(кошек), по данным множественной логистической регрессии, сопряжено с меньшим риском развития пищевой аллергии у детей из групп риска.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведённого исследования наличие пищевых реакций отмечено почти у половины детей раннего возраста с наследственной предрасположенностью к аллергическим заболеваниям. В ряде зарубежных исследований также даются высокие показатели у детей из групп риска. Так, в ходе проспективного наблюдения в течение одного года в Финляндии (n=76) развитие симптомов пищевой аллергии отмечалось у 29% детей, рождённых от родителей с атопией [9]. В аналогичном исследовании в Нидерландах (n=957) у 30% детей, рождённых от родителей с положительным аллергоанамнезом, в возрасте двух лет отмечались клинические проявления кожной экземы, а у 10% — бронхообструктивного синдрома. В ряде публикаций показано, что симптомы, связанные

с употреблением пищевых продуктов, возникают у 25–33% детей до 2 лет жизни [7, 8, 10]. Характерно, что в отечественных исследованиях естественного течения пищевой аллергии у детей раннего возраста даны более высокие значения данных показателей. Так, по данным М.С. Треневой [11], распространённость симптомов пищевой аллергии у детей 1 года достигает 45,7%. В другом исследовании распространённость симптомов пищевой аллергии у детей двухлетнего возраста составила 38,9% [12].

В ходе проведённого исследования проанализирована также клиническая характеристика течения пищевой аллергии у детей раннего возраста. Так, отмечено, что распространённость симптомов пищевой аллергии прогрессивно увеличивается к 12 месяцам, преимущественно за счёт кожных проявлений. Распространённость гастроинтестинальных симптомов, напротив, снижается к этому же возрасту. В аналогичных исследованиях показано, что гастроинтестинальные симптомы пищевой аллергии наиболее характерны для детей до 6-месячного возраста, а в более позднем возрасте частота их значительно уменьшается [13, 14]. Важно отметить также, что гастроинтестинальные симптомы пищевой аллергии достаточно сложно клинически дифференцировать от транзиторных нарушений функций желудочного тракта у детей первого года жизни, что затрудняет анализ данных симптомов в группах. У детей раннего возраста возможно сочетание лактазной недостаточности и аллергии к белку коровьего молока [15]. Клинические проявления другого характера, такие как оральный аллергический синдром, респираторные симптомы, встречаются в данной возрастной группе в единичных случаях.

По результатам проведённого нами исследования, распространённость подтверждённой IgE-опосредованной пищевой аллергии в возрасте 12 месяцев составила 13,9%. В ряде исследований, как зарубежных, так отечественных, представлены аналогичные показатели распространённости подтверждённой пищевой аллергии у детей до 3 лет, варьирующие в пределах 13–18% [12, 16, 17]. Необходимо также отметить, что в рамках данного исследования мы изучали наличие IgE-опосредованной пищевой аллергии, подтверждённой наличием антител к пищевым аллергенам, однако причиной развития заболевания могут быть не-IgE-опосредованные реакции, в основе которых лежит механизм клеточного иммунного ответа, распространённость которых в настоящее время мало изучена [2]. В частности, в рамках нашего исследования у 9 пациентов диагностирован атопический дерматит по совокупности клинических признаков и исходя из анамнестической связи клинических проявлений с употреблением пищевых продуктов (коровье молоко, куриное яйцо), при этом у 5 пациентов наличия сенсибилизации к указанным пищевым аллергенам не отмечалось.

По результатам проведённого наблюдения выполнен анализ факторов риска, ассоциированных с развитием

пищевой аллергии. Учитывая наследственную предрасположенность пациентов к аллергическим заболеваниям, было актуально изучить внешние факторы, которые могут модифицировать наследственный риск. Так, наиболее значимым фактором риска пищевых реакций в группе детей с отягощённым аллергоанамнезом было наличие смешанного вскармливания. Аналогичные данные представлены в одном из отечественных исследований: почти у половины детей до 12 месяцев, находящихся на смешанном вскармливании (47,9%), отмечались симптомы пищевой аллергии [18]. Следует отметить, что большинство наблюдаемых пациентов получали адаптированные смеси, содержащие негидролизированный белок, однако, в соответствии с действующими рекомендациями, в качестве первичной профилактики аллергических заболеваний детям из групп риска рекомендуются гипоаллергенные смеси, содержащие частично гидролизированный белок [2, 3]. В ходе гидролиза молекулы белка утрачивают сенсибилизирующую активность, сохраняя свойства, необходимые для формирования иммунологической толерантности [19]. Полученные данные не позволяют сделать однозначных выводов, однако возможной причиной развития реакций, связанных с употреблением продуктов питания у детей из групп риска, может являться несоблюдение существующих рекомендаций и применение адаптированных смесей с негидролизированным белком [7, 19].

В ходе данного исследования установлено также, что наличие домашних животных (кошек) ассоциировано с меньшей вероятностью развития пищевой аллергии, при этом наличие других домашних животных не показало значимой ассоциации с исследуемыми исходами. Отмечено также, что применение антибиотиков на первом году жизни ребёнка сопряжено с высоким риском развития пищевой аллергии.

Полученные результаты следует рассматривать в контексте «гигиенической гипотезы», согласно которой такие факторы внешней среды, как проживание в сельской местности, наличие домашних животных и старших детей в семье, сопровождаются повышением микробной нагрузки, что в свою очередь стимулирует иммунорегуляторные процессы и приводит к снижению риска развития аллергических заболеваний [6, 17]. Указанные факторы в значительной мере оказывают влияние на микробиотический состав кишечного тракта у детей раннего возраста, что опосредует регуляторное влияние факторов внешней среды на формирование аллергических заболеваний [5, 6].

Интересно отметить также, что применение витамина D ассоциировано с меньшим риском развития пищевой аллергии, однако показатели не достигают статистической значимости в нашем исследовании, хотя есть данные о том, что раннее введение в рацион ребёнка рыбы и витамина D сопровождается более низкими показателями распространённости аллергических заболеваний в более старшем возрасте.



## Ограничение исследования

Основным ограничением, характерным для всех проспективных исследований, является мобильность участников исследования: так, часть пациентов не завершили наблюдение в связи со сменой места жительства или сменой контактных данных. Необходимо отметить также, что серьёзным ограничением являлась процедура взятия крови по завершении исследования с целью аллергологического исследования и подтверждения аллергенспецифической сенсibilизации. Родители, дети которых не имели симптомов пищевой аллергии, как правило, отказывались от аллергологического исследования по причине негативной реакции ребёнка на процедуру взятия крови; в некоторых ситуациях проведение анализа крови оказалось технически невозможным. Важно отметить, что в рамках данного исследования верифицировалось наличие только IgE-зависимой пищевой аллергии, в то время как распространённость не-IgE-опосредованных реакций, в основе которых лежит механизм клеточного иммунного ответа, не изучалась.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пищевая аллергия — заболевание, на развитие которого оказывает влияние множество факторов, основным из которых является наследственная предрасположенность. Проведённое исследование позволило изучить естественное течение и факторы риска пищевой аллергии при наличии отягощённого наследственного анамнеза по аллергическим заболеваниям. Так, у пациентов с наследственной предрасположенностью показана высокая распространённость реакций, связанных с употреблением пищевых продуктов. При этом основным фактором риска предполагаемой пищевой аллергии является смешанное вскармливание. Полученные данные свидетельствуют о важности соблюдения мероприятий первичной профилактики аллергических заболеваний. Показано также, что наличие домашних животных (кошек) и антибиотикотерапия на первом году жизни являются факторами, модулирующими наследственную предрасположенность к аллергическим заболеваниям у детей из групп риска.

Важно подчеркнуть, что все указанные факторы в значительной мере модифицируют состав кишечной микрофлоры, что говорит о необходимости дальнейшего изучения микробиотических факторов развития аллергических заболеваний.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Muraro A., Worm M., Alviani C., et al. European academy of allergy and clinical immunology, food allergy, anaphylaxis guidelines group. EAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update) // *Allergy*. 2022. Vol. 77, N 2. P. 357–377. doi: 10.1111/all.15032
2. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Хаитов Р.М., и др. Современные принципы ведения детей с пищевой аллергией // *Педиатрическая фармакология*. 2021. Т. 18, № 3. С. 245–263. doi: 10.15690/pf.v18i1.2286

## ДОПОЛНИТЕЛЬНО

**Источник финансирования.** Исследование выполнено за счёт гранта Российского научного фонда № 22-25-00741 (<https://rscf.ru/project/22-25-00741/>).

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

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: В.Д. Прокопьева, М.М. Федотова, О.С. Федорова — концепция и дизайн исследования; В.Д. Прокопьева, М.М. Федотова, У.В. Кутас, К.В. Невская, Т.П. Маньковская — сбор материала; К.Р. Морозов, В.Д. Прокопьева, М.М. Федотова — обработка материала, статистический анализ; В.Д. Прокопьева, М.М. Федотова, О.С. Федорова — написание текста; О.С. Федорова, М.М. Федотова — редактирование.

**Благодарности.** Исследовательский коллектив выражает признательность Департаменту здравоохранения Томской области, а также коллективу врачей и главному врачу ОГБУЗ «Областной перинатальный центр имени И.Д. Евтушенко» г. Томска за помощь в рекрутизации пациентов на базе ОПЦ.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Funding source.** The study was supported by the Russian Science Foundation grant No. 22-25-00741 (<https://rscf.ru/project/22-25-00741/>).

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

**Authors' contribution.** All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. V.D. Prokopiev, M.M. Fedotova, O.S. Fedorova — concept and design of the study; V.D. Prokopiev, M.M. Fedotova, U.V. Kutas, K.V. Nevskaya, T.P. Mankovskaya — collection of material; K.R. Morozov, V.D. Prokopyeva, M.M. Fedotova — material processing, statistical analysis; V.D. Prokopiev, M.M. Fedotova, O.S. Fedorova — writing the text; O.S. Fedorova, M.M. Fedotova — editing.

**Acknowledgments.** The research team expresses gratitude to the Department of Health of the Tomsk Region, as well as the team of doctors and the chief physician of the Regional Perinatal Center named after I.D. Evtushenko" Tomsk for assistance in recruiting patients on the basis of the OPC.

3. Намазова-Баранова Л.С., Макарова С.Г., Новик Г.А., Вишнева Е.А. Национальные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с аллергией к белкам коровьего молока. Краткий обзор документа // *Российский аллергологический журнал*. 2017. Т. 14, № 2. С. 55–65.
4. Tham E.H., Lee B.W., Chan Y.H., et al. Low food allergy prevalence despite delayed introduction of allergenic foods: Data from the GUSTO cohort // *J Allergy Clin*

Immunol In Pract. 2018. Vol. 6, N 2. P. 466–475.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2017.06.001

5. Okabe H., Hashimoto K., Yamada M., et al. Associations between fetal or infancy pet exposure and food allergies: The Japan environment and children's study // *PLoS One*. 2023. Vol. 16, N 3. P. e0282725. doi: 10.1371/journal.pone.0282725

6. Konya T., Koster B., Maughan H., et al. Associations between bacterial communities of house dust and infant gut // *Environment Res*. 2014. N 131. P. 25–30. doi: 10.1016/j.envres.2014.02.005

7. Marrs T., Logan K., Craven J., et al. Dog ownership at three months of age is associated with protection against food allergy // *Allergy*. 2019. Vol. 74, N 11. P. 2212–2219. doi: 10.1111/all.13868

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

9. Sasaki A., Kopli J.J., Dharmage S.C., et al. Prevalence of clinic-defined food allergy in early adolescence: The School Nuts study // *J Allergy Clin Immunol*. 2018. Vol. 141, N 1. P. 391–398. doi: 10.1016/j.jaci.2017.05.041

10. Gao Q., Ren Y.X., Liu Y.G., et al. Allergy march of Chinese children with infantile allergic symptoms: A prospective multi-center study // *World J Pediatrics*. 2017. Vol. 13, N 4. P. 335–340. doi: 10.1007/s12519-017-0024-7

11. Тренева М.С., Мунблит Д.Б., Иванников Н.Ю., и др. Распространенность атопического дерматита и реакций на пищевые продукты у московских детей в возрасте 2 лет // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2014. Т. 93, № 3. С. 33–38. doi: 10.24110/0031-403X-2018-97-2-33-38

12. Булатова Е.М., Бойцова Е.А., Шабалов А.М. Распространенность пищевой непереносимости и пищевой аллергии у детей Санкт-Петербурга // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2014. Т. 93, № 3. С. 14–20.

13. Su K.W., Cetinbas M., Martin V.M., et al. Early infancy dysbiosis in food protein-induced enterocolitis syndrome: A prospective cohort study // *Allergy*. 2023. Vol. 78, N 6. P. 1595–1604. doi: 10.1111/all.15644

14. Косенкова Т.В., Богданова Н.М., Бойцова Е.А. Гастроинтестинальные проявления пищевой аллергии у новорожденных // *Медицина: теория и практика*. 2019. Т. 4, № 1. С. 10–33.

15. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Боровик Т.Э., и др. Гастроинтестинальные проявления аллергии на белок коровьего молока у детей // *Медицинский совет*. 2014. № 1. С. 28–34.

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

17. Прокопьева В.Д., Федотова М.М., Коновалова У.В., и др. Распространенность и факторы риска пищевой аллергии у детей: обзор эпидемиологических исследований // *Российский аллергологический журнал*. 2022. Т. 19, № 2. С. 175–189. doi: 10.36691/RJA1531

18. Костин Р.К., Малюгин Д.А., Хачатуров М.В. Взаимосвязь микробиоты и аллергических реакций, эффективность пробиотиков и пребиотиков в устранении симптомов аллергии // *Южно-Уральский медицинский журнал*. 2022. № 1. С. 76–86.

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

## REFERENCES

1. Muraro A, Worm M, Alviani C, et al. European academy of allergy and clinical immunology, food allergy, anaphylaxis guidelines group. EAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update). *Allergy*. 2022;77(2):357–377. doi: 10.1111/all.15032

2. Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Khaitov RM, et al. Modern principles of management of children with food allergies. *Pediatric Pharmacol*. 2021;18(3):245–263. (In Russ). doi: 10.15690/pf.v18i1.2286

3. Namazova-Baranova LS, Makarova SG, Novik GA, Vishneva EA. National clinical guidelines for providing medical care to children with allergies to cow's milk proteins. A brief overview of the document. *Russian Journal of Allergy*. 2017;14(2):55–65. (In Russ).

4. Tham EH, Lee BW, Chan YH, et al. Low food allergy prevalence despite delayed introduction of allergenic foods: Data from the GUSTO cohort. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(2):466–475.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2017.06.001

5. Okabe H, Hashimoto K, Yamada M, et al. Associations between fetal or infancy pet exposure and food allergies: The Japan environment and children's study. *PLoS One*. 2023;16(3):e0282725. doi: 10.1371/journal.pone.0282725

6. Konya T, Koster B, Maughan H, et al. Associations between bacterial communities of house dust and infant gut. *Environment Res*. 2014;(131):25–30. doi: 10.1016/j.envres.2014.02.005

7. Marrs T, Logan K, Craven J, et al. Dog ownership at three months of age is associated with protection against food allergy. *Allergy*. 2019;74(11):2212–2219. doi: 10.1111/all.13868

8. Gao X, Yan Y, Zeng G, et al. Influence of prenatal and early-life exposures on food allergy and eczema in infancy:

A birth cohort study. *BMC Pediatrics*. 2019;19(1):239. doi: 10.1186/s12887-019-1623-3

9. Sasaki A, Kopli JJ, Dharmage SC, et al. Prevalence of clinic-defined food allergy in early adolescence: The School Nuts study. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(1):391–398. doi: 10.1016/j.jaci.2017.05.041

10. Gao Q, Ren YX, Liu YG, et al. Allergy march of Chinese children with infantile allergic symptoms: A prospective multi-center study. *World J Pediatrics*. 2017;13(4):335–340. doi: 10.1007/s12519-017-0024-7

11. Treneva MS, Munblit DB, Ivannikov NY, et al. Prevalence of atopic dermatitis and reactions to food products in Moscow children aged 2 years. *Pediatrya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2014;93(3):33–38. (In Russ). doi: 10.24110/0031-403X-2018-97-2-33-38

12. Bulatova EM, Boitsova EA, Shabalov AM. Prevalence of food intolerance and food allergy in children of St. Petersburg. *Pediatrya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2014;93(3):14–20. (In Russ).

13. Su KW, Cetinbas M, Martin VM, et al. Early infancy dysbiosis in food protein-induced enterocolitis syndrome: A prospective cohort study. *Allergy*. 2023;78(6):1595–1604. doi: 10.1111/all.15644

14. Kosenkova TV, Bogdanova NM, Boitsova EA. Gastrointestinal manifestations of food allergy in newborns. *Med Theory Pract*. 2019;4(1):10–33. (In Russ).

15. Makarova SG, Namazova-Baranova LS, Bоровик TE, et al. Gastrointestinal manifestations of allergy to cow's milk protein in children. *Med Adv*. 2014;(1):28–34. (In Russ).

16. Park M, Kim D, Ahn K, et al. Prevalence of immediate-type food allergy in early childhood in seoul. *Allergy Asthma Immunol.* 2014;6(2):131–136. doi: 10.4168/aair.2014.6.2.131

17. Prokopyeva VD, Fedotova MM, Konovalova UV, et al. Prevalence and risk factors of food allergy in children: A review of epidemiological studies. *Russian Journal of Allergy.* 2022;19(2):175–189. (In Russ). doi: 10.36691/RJA1531

18. Kostin RK, Malyugin DA, Khachaturov MV. The relationship of microbiota and allergic reactions, the effectiveness of probiotics and prebiotics in the elimination of allergy symptoms. *South Ural Med J.* 2022;(1):76–86. (In Russ).

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

## ОБ АВТОРАХ

### \* Прокопьева Валерия Дмитриевна;

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

ORCID: 0000-0002-0728-5825;

elibrary SPIN: 1072-4300;

e-mail: valeriya.d.prokopyeva@gmail.com

**Федотова Марина Михайловна**, канд. мед. наук, доцент;

ORCID: 0000-0001-7655-7911;

elibrary SPIN: 1488-8189;

e-mail: fedotova.letter@gmail.com

**Кутас Ульяна Вениаминовна**;

ORCID: 0000-0003-3495-0832;

elibrary SPIN: 2301-5750;

e-mail: uliaka007@gmail.com

**Невская Ксения Владимировна**, канд. мед. наук;

ORCID: 0000-0003-1659-8812;

elibrary SPIN: 1405-0472;

e-mail: nevskayaksenia@gmail.com

**Морозов Константин Ростиславович**;

ORCID: 0000-0002-1847-2685;

elibrary SPIN: 9637-4582;

e-mail: morozov.tom@gmail.com

**Федорова Ольга Сергеевна**, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0002-7130-9609;

elibrary SPIN: 5285-4593;

e-mail: olga.sergeevna.fedorova@gmail.com

**Маньковская Татьяна Петровна**;

ORCID: 0000-0003-2964-7281;

e-mail: MankovskayaTP@opc.tomsk.ru

## AUTHORS' INFO

### \* Valeria D. Prokopyeva;

address: 2 Moskovsky trakt, 634050 Tomsk, Russia;

ORCID: 0000-0002-0728-5825;

elibrary SPIN: 1072-4300;

e-mail: valeriya.d.prokopyeva@gmail.com

**Marina M. Fedotova**, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor;

ORCID: 0000-0001-7655-7911;

elibrary SPIN: 1488-8189;

e-mail: fedotova.letter@gmail.com

**Ulyana V. Kutas**;

ORCID: 0000-0003-3495-0832;

elibrary SPIN: 2301-5750;

e-mail: uliaka007@gmail.com

**Ksenia V. Nevskaya**, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: 0000-0003-1659-8812;

elibrary SPIN: 1405-0472;

e-mail: nevskayaksenia@gmail.com

**Konstantin R. Morozov**;

ORCID: 0000-0002-1847-2685;

elibrary SPIN: 9637-4582;

e-mail: morozov.tom@gmail.com

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

ORCID: 0000-0002-7130-9609;

elibrary SPIN: 5285-4593;

e-mail: olga.sergeevna.fedorova@gmail.com

**Tatyana P. Mankovskaya**;

ORCID: 0000-0003-2964-7281;

e-mail: MankovskayaTP@opc.tomsk.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA11547>

# Клинические и иммунологические особенности пищевой аллергии при различных формах врождённого буллёзного эпидермолиза

А.А. Галимова<sup>1</sup>, С.Г. Макарова<sup>1, 2</sup>, Н.Н. Мурашкин<sup>1, 3, 4</sup><sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация;<sup>2</sup> Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация;<sup>3</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация;<sup>4</sup> Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

## АННОТАЦИЯ

**Обоснование.** Врождённый буллёзный эпидермолиз — тяжёлое орфанное наследственное заболевание с преимущественным поражением кожи и слизистых оболочек. Изучение коморбидного фона, в том числе пищевой аллергии, остаётся актуальным вопросом, учитывая нередко возникающие трудности в лечении и формировании рациона у данной категории больных.

**Цель** — оценить частоту встречаемости и характер пищевой аллергии у детей с врождённым буллёзным эпидермолизом.

**Материалы и методы.** В открытое одноцентровое нерандомизированное наблюдательное ретроспективно-проспективное исследование было включено 165 пациентов в возрасте от 2 месяцев до 17 лет с диагнозом врождённого буллёзного эпидермолиза. Всем пациентам проводились оценка аллергологического анамнеза, определение уровней общего IgE и аллергенспецифических IgE сыворотки крови к наиболее значимым пищевым аллергенам (UniCAP System, Thermo Fisher Scientific), при необходимости назначались диагностическая элиминационная диета и диагностическое введение продукта, а на основании полученных данных подтверждался или исключался диагноз пищевой аллергии.

**Результаты.** Среди детей с врождённым буллёзным эпидермолизом подтверждённая пищевая аллергия составила 13,9% случаев (13,4% в группе с дистрофической, 15,2% в группе с простой формой заболевания). Основными проявлениями пищевой аллергии в данной когорте больных были кожные симптомы. Наиболее частым этиологическим фактором пищевой аллергии выступали белки коровьего молока (78,3%). Большинство детей с пищевой аллергией имели высокий уровень общего IgE (87,5%). У детей с не-IgE-опосредованной формой высокие уровни общего IgE выявлялись в 25% случаев, и для этих пациентов было характерно тяжёлое течение основного заболевания и/или наличие сопутствующего атопического дерматита. Отягощённая наследственность по аллергическим заболеваниям оказалась более характерна для детей с IgE-опосредованной формой пищевой аллергии из группы простого буллёзного эпидермолиза.

**Заключение.** Раннее выявление пищевой аллергии какотягающего фактора течения основного заболевания необходимо для оптимизации тактики диетологического сопровождения больных с врождённым буллёзным эпидермолизом.

**Ключевые слова:** врождённый буллёзный эпидермолиз; пищевая аллергия; пищевая сенсibilизация; дети.

## Как цитировать:

Галимова А.А., Макарова С.Г., Мурашкин Н.Н. Клинические и иммунологические особенности пищевой аллергии при различных формах врождённого буллёзного эпидермолиза // *Российский аллергологический журнал*. 2023. Т. 20, № 3. С. 299–308. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA11547>



DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA11547>

# Clinical and immunological characteristics of food allergy in different forms of inherited epidermolysis bullosa

Albina A. Galimova<sup>1</sup>, Svetlana G. Makarova<sup>1, 2</sup>, Nikolay N. Murashkin<sup>1, 3, 4</sup>

<sup>1</sup> National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation;

<sup>2</sup> Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation;

<sup>3</sup> The First Sechenov Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation;

<sup>4</sup> Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Inherited epidermolysis bullosa is a severe orphan hereditary disease with a predominant lesion of the skin and mucous membranes. The study of the comorbid background, including food allergies, remains an urgent issue, given the difficulties that often arise in the treatment and formation of the diet in this category of patients.

**AIM:** to assess the frequency and nature of food allergies in children with inherited epidermolysis bullosa.

**MATERIALS AND METHODS:** An open single-center randomized observational retrospective and prospective study included 165 patients aged 2 months to 17 years with an inherited epidermolysis bullosa. All patients were evaluated for an allergic history, determination of the levels of total IgE and allergen-specific serum IgE to the most significant food allergens (UniCAP System, Thermo Fisher Scientific), if necessary, a diagnostic elimination diet and diagnostic product administration were prescribed, based on the data obtained, the diagnosis of food allergy was confirmed or excluded.

**RESULTS:** Among children suffering from inherited epidermolysis bullosa, confirmed food allergy was 13.9% of cases (in 13.4% in the group of children with dystrophic form of the disease, 15.2% in the group of children with a simple form of the disease). The main manifestations of food allergy in this cohort of patients were skin symptoms. Cow's milk proteins were the most frequent etiological factor of food allergy (78.3%). Most children with food allergies had a high level of total IgE (87.5%). In children with non-IgE mediated form, high levels of total IgE were detected in 25% of cases, while these children were characterized by a severe course of the underlying disease or the presence of concomitant atopic dermatitis. Burdened heredity for allergic diseases turned out to be more typical for children with an IgE-mediated form of food allergy from the group of simple epidermolysis bullosa.

**CONCLUSION:** Early detection of food allergies in children with inherited epidermolysis bullosa, as an aggravating factor in the course of the underlying disease, is necessary to optimize the tactics of dietary support for patients with inherited epidermolysis bullosa.

**Keywords:** inherited epidermolysis bullosa; food allergy; food sensitization; children.

## To cite this article:

Galimova AA, Makarova SG, Murashkin NN. Clinical and immunological characteristics of food allergy in different forms of inherited epidermolysis bullosa. *Russian Journal of Allergy*. 2023;20(3):299–308. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA11547>

## ОБОСНОВАНИЕ

Врождённый буллёзный эпидермолиз (ВБЭ) — гетерогенная группа тяжёлых генетических заболеваний, вызванных дефектами белков дермоэпидермального соединения, которые проявляются механически индуцированным образованием пузырей на коже и слизистых оболочках [1]. Большая часть проявлений заболеваний этой группы приводит к инвалидизации больных и сокращению продолжительности их жизни [2]. Выделяют 4 основные формы ВБЭ, в основе которых лежат вариации в генах, кодирующих компоненты, необходимые для структурной и функциональной целостности эпидермиса и дермоэпидермального соединения [1, 3]. К наиболее часто встречающимся формам заболевания относят простую, для которой характерно образование пузырей в пределах эпидермиса, и дистрофическую, при которой пузыри образуются в верхних слоях дермы [1, 4].

При простом буллёзном эпидермолизе (ПБЭ) чаще всего зоной поражения являются места, наиболее подверженные трению (руки и ноги), однако тяжесть может варьировать в зависимости от подтипа ПБЭ [4]. Наиболее распространённым внекожным проявлением ПБЭ является образование эрозий или пузырей слизистой оболочки полости рта, которые возникают у 1/3 пациентов преимущественно в младенчестве, тогда как поражение слизистой пищевода с формированием стриктур для данной группы пациентов нехарактерно [4]. Разрешение патологических элементов протекает без рубцовой атрофии [1, 4]. У большинства пациентов к концу детства развивается кератодермия ладоней и подошв [1, 4]. К дополнительным признакам в редких случаях относятся дистрофия ногтей, милиумы, гипер- и/или гипопигментация [5]. Как правило, качество жизни пациентов с ПБЭ обычно не страдает, а продолжительность жизни почти всегда сопоставима с популяционной [6], тем не менее для редких подтипов ПБЭ могут быть характерны атрезия привратника, мышечная дистрофия, кардиомиопатия и/или нефропатия [5].

Для дистрофического буллёзного эпидермолиза (ДБЭ) характерно генерализованное образование пузырей, которые в некоторых случаях быстро эпителизируются, а при тяжёлых формах болезни формируют хронические эрозивно-язвенные поражения [1, 4]. Аналогичные повреждения могут отмечаться и на слизистых оболочках, преимущественно в полости рта, пищевода, анальной области, роговицы и конъюнктиве глаз [4, 7, 8]. Заживление при данной форме ВБЭ протекает с рубцеванием. Для данной группы больных характерна дистрофия или полное отсутствие ногтевых пластинок, милиумы, наиболее часто встречается трудно поддающаяся коррекции белково-энергетическая недостаточность [1, 4, 9]. Выделяют два основных подтипа ДБЭ в зависимости от типа наследования: аутосомно-доминантный (ДДБЭ) и аутосомно-рецессивный (РДБЭ) [1]. РДБЭ относится к более тяжёлой форме заболевания, для которой типичны

прогрессирующее и повторяющееся рубцевание кожи, формирование стриктур пищевода, псевдосиндактилий и контрактур кистей и стоп, а также глубокая задержка роста, анемия, нутритивная недостаточность [1, 4].

В зависимости от генетического дисбаланса, подтипа и типа наследования клиническая картина заболевания отличается полиморфизмом проявлений, степенью выраженности болевого синдрома, прогрессирующих кожных осложнений и степенью вовлечения различных органов и систем [4]. Таким образом, кожное и полиорганное воспаление является характерной чертой всех типов ВБЭ [1, 4]. Вероятно, что буллёзный эпидермолиз можно рассматривать как мультисистемное заболевание, в иммунопатогенезе которого происходит нарушение регуляции цитокинов Th1, Th2, Th17 типов [4, 10].

Наряду с болью, ещё одним субъективным симптомом при ВБЭ является зуд, который значительно ухудшает течение заболевания и качество жизни пациентов [10]. Механизм возникновения зуда при ВБЭ полностью не изучен. Усиление зуда, в свою очередь, может приводить к самоповреждению и повышению риска инфицирования, затрудняя и пролонгируя процессы заживления [10]. По существующим литературным данным, зуд, возникающий при ВБЭ, является результатом нарушения регуляции взаимодействия между клетками дермы, иммунными клетками и сенсорными нервными окончаниями [10–12]. В ответ на механическое повреждение синтезируются медиаторы воспаления, которые вовлекают в процесс иммунные клетки (в том числе Th2 и Th17). В последующих каскадах воспаления и заживления ран Т-клетки, эозинофилы, макрофаги и тканевые тучные клетки играют важную роль, стимулируя высвобождение множества интерлейкинов (ИЛ-17, ИЛ-21, ИЛ-22; ИЛ-4, ИЛ-12, ИЛ-31), которые активируют сенсорные нейроны, запуская сигналы зуда или даже повышая чувствительность нейронов к прuritогенам [10].

Особый интерес в иммунопатогенезе ВБЭ представляют Т2-ассоциированные медиаторы (ИЛ-4 и ИЛ-13) и повышенный синтез IgE [10, 13, 14], что может свидетельствовать о персистировании воспалительного иммунного ответа 2-го типа и возможной связи с аллергическими заболеваниями. Документально подтверждено и повышенное количество эозинофилов в биоптатах кожи при всех типах ВБЭ, что может служить биомаркером поляризации Th2-клеток [15]. Таким образом, дисфункция кожных барьеров, влияние внешних факторов, чрезмерное воздействие антигенов, вовлечение воспалительного ответа 2-го типа — все эти перечисленные факторы повышают вероятность развития транскутанной сенсибилизации и последующего развития пищевой аллергии [16].

Вопросы пищевой сенсибилизации и коморбидной пищевой аллергии у данной категории больных изучены недостаточно, что связано с редкостью заболевания и сложностью формирования достаточно большой для анализа группы пациентов. Однако это требует

дальнейших исследований, поскольку имеет не только научное, но и важное практическое значение для оптимизации диетологического сопровождения больных ВБЭ.

В настоящей статье приведены результаты собственного наблюдательного исследования по оценке аллерген-специфического IgE-ответа к пищевым белкам и проявлений пищевой аллергии у 165 детей с ВБЭ.

**Цель исследования** — изучить частоту встречаемости пищевой аллергии у детей с врождённым буллёзным эпидермолизом, характер её проявлений и профиль причинно-значимых аллергенов; определить особенности пациентов с пищевой аллергией.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Проведено наблюдательное одноцентровое открытое ретроспективно-проспективное исследование.

### Критерии соответствия

**Критерии включения:** наличие у ребёнка генетически подтверждённого диагноза ВБЭ (простая и дистрофическая форма); подписанное информированное согласие родителей/законных представителей ребёнка на участие в исследовании и выполнение требований исследования.

**Критерии исключения:** дети с другими формами буллёзного эпидермолиза и другими пузырными дерматозами; отказ родителей/законных представителей ребёнка на участие в исследовании и выполнение требований исследования.

### Условия проведения

Исследование проводилось на базе ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России.

### Продолжительность исследования

Период включения в исследование — 2020–2022 годы, период наблюдения — 1 год.

### Описание медицинского вмешательства

Для проведения исследования было отобрано 165 пациентов с ВБЭ. Все пациенты соответствовали перечисленным критериям включения/исключения.

Всем пациентам с ВБЭ, вошедшим в исследование, проводилось комплексное обследование в соответствии с международными регламентирующими документами и клиническими рекомендациями по ведению больных с данной патологией [1, 17]. Все дети были проконсультированы аллергологом, диетологом. Проводились детальный разбор пищевого анамнеза, включавший в себя оценку вероятных клинических реакций при подозрении на пищевую аллергию, а также оценка и коррекция рациона. Иммунологические и аллергологические методы

обследования включали определение концентрации общего IgE сыворотки крови и аллергенспецифических IgE к наиболее распространённым пищевым аллергенам и продуктам, наиболее часто используемым в питании детей (молоко и его фракции, куриное яйцо, говядина, баранина, курица, индейка, кролик, свинина, пшеница, глютен, ячмень, овёс, рожь, рис, яблоко, груша, банан), с помощью метода непрямой иммунофлуоресценции на автоматическом анализаторе ImmunoCAP250 (UniCAP System, Thermo Fisher Scientific, ранее Phadia AB). При подозрении на пищевую аллергию с диагностической целью детям назначалась диагностическая элиминационная диета с исключением вероятного причинно-значимого аллергена, продолжительность которой составляла не менее 4 недель. После подтверждения диагноза ребёнку назначалась лечебная элиминационная диета продолжительностью 6–12 месяцев в соответствии с международными [18] и отечественными [19] клиническими рекомендациями по ведению детей с пищевой аллергией. Пациенты с ВБЭ получали наружную терапию согласно регламентирующим документам по ведению больных ВБЭ.

### Анализ в подгруппах

В ходе исследования были сформированы две группы пациентов: с простым ВБЭ и дистрофическим ВБЭ как наиболее часто встречающимися фенотипами ВБЭ.

### Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (протокол № 8 от 26.06.2020).

### Статистический анализ

При расчёте выборки, учитывая усреднённое значение распространённости ВБЭ в Российской Федерации [4] и допустимой погрешности 5%, уровне надёжности 95%, необходимый минимальный размер группы составил 132 пациента.

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%]). Значимость различий для частотных показателей анализировали с помощью таблиц сопряжённости с применением точного критерия Фишера.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Объекты (участники) исследования

В исследование включены 165 пациентов с ВБЭ (79 мальчиков и 86 девочек), из них 119 детей с дистрофической формой (медиана возраста 5,64 [2,4; 9,4] года) и 46 детей с простой формой (медиана возраста 5,63 [1,8; 9,0] года).

## Основные результаты исследования

В результате сбора анамнеза детей с ВБЭ, со слов родителей, выявлено, что 44 (25,5%) ребёнка когда-либо развивали клинические реакции в виде усиления зуда, нехарактерных для основного заболевания кожных высыпаний, гастроинтестинальных симптомов в ответ на приём определённых продуктов, также отмечался самостоятельный отказ детей от употребления конкретных продуктов. Так, в 17 случаях (у 9 пациентов с ДБЭ и 8 пациентов с ПБЭ) родителями ранее отмечались клинические реакции на ряд продуктов, со временем вошедших в рацион детей с удовлетворительной переносимостью, но диагноз пищевой аллергии так и не был установлен или оставался под сомнением.

Из общего числа детей, реагирующих, по мнению родителей, на продукты, в 22 случаях (11 детей с ДБЭ и 11 детей с ПБЭ) реакции развивались преимущественно на минимальные дозы гистаминолибераторов (шоколад, клубнику, цитрусовые, помидоры) и расценивались как псевдоаллергические реакции, при этом только 4 (18%) человека развивали реакции исключительно на гистаминолибераторы.

Важную дополнительную информацию давали результаты диагностической элиминационной диеты и диагностического введения продукта. Диагноз истинной пищевой аллергии за период обследования установлен 16 (13,4%) пациентам с ДБЭ и 7 (15,2%) — с ПБЭ.

Кожные симптомы являлись основным проявлением пищевой аллергии и включали усиление зуда и образование вследствие этого новых пузырей, также было характерно появление пятнисто-папулёзной сыпи, высыпаний эритематозно-сквамозного характера, ухудшение заживления ран, образование мокнутий на местах бывших пузырей.

Наряду с указанными клиническими реакциями также фиксировались гастроинтестинальные симптомы, включавшие нарушения стула, срыгивания, боли в животе. Однако, в силу того, что у больных ВБЭ гастроинтестинальные нарушения относятся к довольно частым внекожным осложнениям [20], перечисленные симптомы перекликаются с гастроинтестинальными проявлениями пищевой аллергии и тем самым затрудняют её диагностику. Таким образом, гастроинтестинальная

форма пищевой аллергии устанавливалась на основании положительного эффекта назначаемой диагностической элиминационной диеты. Не исключено, что частота гастроинтестинальных проявлений пищевой аллергии в действительности может отличаться от полученных нами результатов и быть выше (табл. 1).

Анализ IgE-ответа у детей с ВБЭ продемонстрировал, что высокие уровни общего IgE более характерны для ДБЭ ( $n=64$ ; 53,4%), чем для ПБЭ ( $n=15$ ; 33,3%);  $p=0,015$ .

По результатам аллергообследования, 57 (34,7%) детей с ВБЭ (37,8% с дистрофической и 24% с простой формой ВБЭ) имели повышенные уровни IgE к ряду наиболее распространённых пищевых аллергенов, из них только у 26,7% фиксировалась клиническая реакция. Уровни аллергенспецифических IgE распределялись преимущественно в диапазоне 1–3-го классов, и только у 3 детей отмечен диапазон сенсibilизации от 4-го до 6-го класса (дети с тяжёлыми клиническими проявлениями пищевой аллергии, из них 2 с ДБЭ и 1 с ПБЭ).

Наиболее распространённая сенсibilизация выявлялась к белкам коровьего молока: у 21,8% детей с ДБЭ и у 18,1% с ПБЭ. Следующими по частоте встречаемости были белок куриного яйца (15,2 и 15,0%), банан (13,4 и 9,7%), пшеница (13,0 и 7%), глютен (10,5 и 11,4%). sIgE к белкам растительного происхождения одинаково встречались в обеих группах (рис. 1). Для детей с ДБЭ характерен более широкий спектр сенсibilизации, который достигается за счёт белков животного происхождения (треска, лосось, баранина). Для сенсibilизированных детей с ВБЭ характерна множественная сенсibilизация к пищевым аллергенам: так, 53,3% детей с ДБЭ и 25% с ПБЭ имели сенсibilизацию более чем к трём аллергенам; более чем к 10 продуктам были сенсibilизированы 17,7% ( $n=8$ ) детей с ДБЭ и 8,3% ( $n=1$ ) с ПБЭ. Профиль сенсibilизации отличался в разных возрастных группах [21]. Нельзя исключить, что данный профиль сенсibilизации связан с частым употреблением данных продуктов.

У детей с ДБЭ в большинстве случаев выявлялись IgE к причинно-значимым пищевым белкам, участвующим в развитии пищевой аллергии, тогда как для группы с ПБЭ была характерна не-IgE-опосредованная форма пищевой аллергии (рис. 2) ( $p=0,34262$ ).

**Таблица 1.** Особенности клинических проявлений

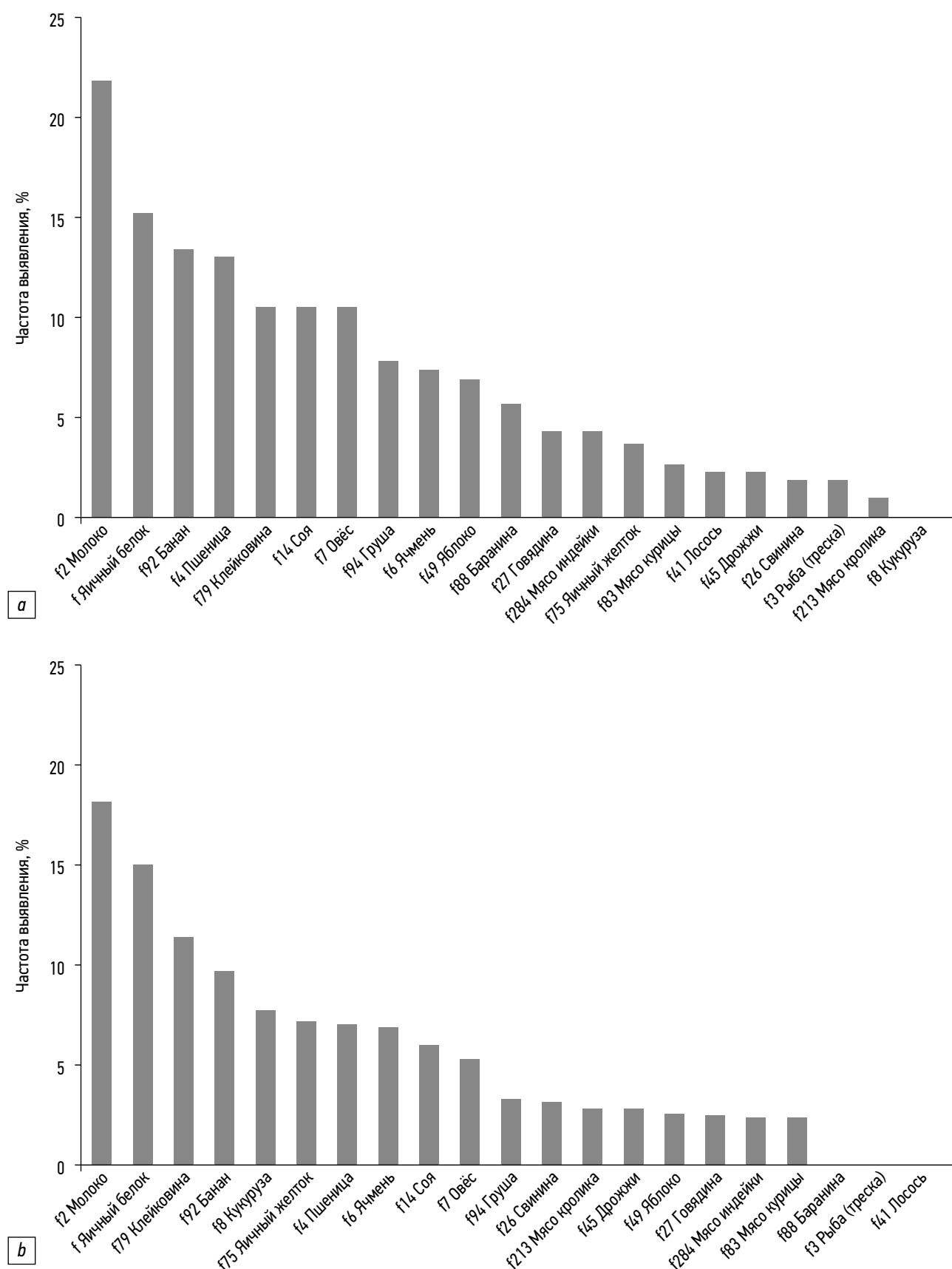
**Table 1.** Features of clinical manifestations

| Форма ВБЭ    | Пищевая аллергия, $n$ (%) | Кожные проявления, $n$ (%) | Гастроинтестинальные проявления, $n$ (%) |
|--------------|---------------------------|----------------------------|------------------------------------------|
| ДБЭ, $n=119$ | 16 (13,4)                 | 16 (100,0)                 | 4 (25,0)                                 |
| ПБЭ, $n=46$  | 7 (15,2)                  | 7 (100)                    | 2 (28,6)                                 |

**Примечание.** ВБЭ — врождённый буллёзный эпидермолиз; ДБЭ — дистрофический буллёзный эпидермолиз; ПБЭ — простой буллёзный эпидермолиз.

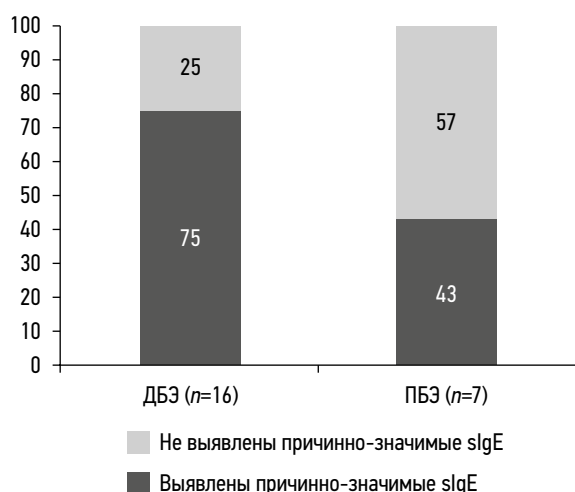
**Note:** ВБЭ — congenital epidermolysis bullosa; ДБЭ — dystrophic epidermolysis bullosa; ПБЭ — simple epidermolysis bullosa.





**Рис. 1.** Частота выявления аллергенспецифических IgE к наиболее распространённым аллергенам у всех детей с врождённым буллёзным эпидермолизом: *a* — при дистрофической форме; *b* — при простой форме.

**Fig. 1.** The frequency of detection of allergen-specific IgE the most common allergens in all children with inherited epidermolysis bullosa: *a* — dystrophic form; *b* — simple form.



**Рис. 2.** Частота выявления аллергенспецифических IgE к причинно-значимым пищевым аллергенам, %. Здесь и на рис. 3: ДБЭ — дистрофический буллёзный эпидермолиз; ПБЭ — простой буллёзный эпидермолиз.

**Fig. 2.** Frequency of detection of allergen-specific IgE to causally significant food allergens, %. Here and in Fig. 3: ДБЭ — dystrophic epidermolysis bullosa; ПБЭ — simple epidermolysis bullosa.

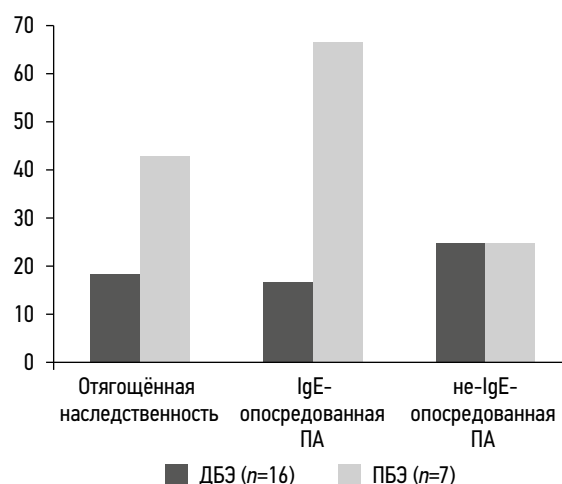
Наиболее значимым этиологическим фактором в развитии пищевой аллергии выступали белки животного происхождения, а именно белки коровьего молока, с частотой выявления 21,8% (в группе ДБЭ — 16,8%, в группе ПБЭ — 13,0%), яйца — 4,8% (в группе ДБЭ — 4,2%, в группе ПБЭ — 6,5%), в меньшей степени — различные виды мяса — 1,8% (в группе ДБЭ — 1,7%, в группе ПБЭ — 2,2%).

Белки растительного происхождения также являлись причиной пищевой аллергии. Крупы (пшеница, овсянка, гречка, ячмень) в качестве аллергена выступали в 5,5% случаев (в группе ДБЭ — 2,5%, в группе ПБЭ — 13,0%), фрукты (яблоко, банан) — в 6,0% (в группе ДБЭ — 5,0%, в группе ПБЭ — 8,7%).

Пищевая аллергия к двум и более пищевым белкам выявлялась у 8,5% детей (в группе ДБЭ — у 8,4%, в группе ПБЭ — у 8,7%), тогда как к одному продукту — у меньшего числа детей (у 5,5%).

Для большинства детей с установленной пищевой аллергией были характерны высокие уровни общего IgE и наличие аллергенспецифических IgE к причинно-значимым аллергенам, тогда как в группе детей с пищевой аллергией, подтверждённой только клиническими данными и диагностической элиминационной диетой, высокие показатели общего IgE фиксировались реже и коррелировали с тяжестью основного заболевания или сопутствующего атопического дерматита.

Анализ анамнестических данных детей с пищевой аллергией показал, что только 6 детей имелиотягощённый наследственный анамнез по аллергическим болезням. Из представленного графика (рис. 3) видно, чтоотягощённая наследственность характерна преимущественно для детей из группы ПБЭ с IgE-опосредованной пищевой аллергией.



**Рис. 3.** Отягощённая наследственность по аллергическим болезням у детей в зависимости от форм врождённого эпидермолиза и характера пищевой аллергии.

**Fig. 3.** Burdened heredity for allergic diseases in children, depending on the forms of inherited epidermolysis bullosa and the form of the food allergy.

После выявления значимого аллергена пациентам была назначена элиминационная диетотерапия на срок не менее 6 месяцев, на фоне которой симптомы пищевой аллергии полностью купировались, что способствовало улучшению состояния со стороны кожного процесса.

## Нежелательные явления

В настоящем исследовании нежелательных/побочных эффектов не отмечалось.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Резюме основного результата исследования

Результаты проведённого исследования показали высокую частоту пищевой аллергии среди детей с ВБЭ — 13,9%. Существенных различий по частоте встречаемости пищевой аллергии среди двух форм ВБЭ не отмечено. Пищевая аллергия выявлена у 13,4% детей с ДБЭ и 15,2% детей с ПБЭ. Однако имеются различия по характеру пищевой аллергии. Так, для детей с ДБЭ наиболее характерными были IgE-опосредованные формы пищевой аллергии без отягощённого атопического фона, тогда как при ПБЭ чаще выявлялась не-IgE-опосредованная форма пищевой аллергии. Высокий уровень общего IgE чаще встречался у детей с ДБЭ.

### Обсуждение основного результата исследования

Пищевая аллергия становится всё более серьёзной проблемой, и её распространённость затрагивает всё больше развитых стран, однако получить точные

данные о распространённости пищевой аллергии довольно сложно. Распространённость пищевой аллергии по данным самооценки (self-report) может быть завышена по сравнению с результатами, полученными с помощью более точных методов оценки. Так, по данным систематического обзора и метаанализа, опубликованного Европейской академией аллергологии и клинической иммунологии (EAACI), распространённость пищевой аллергии в европейской популяции оценивается в 5,9% (6–8% — в ранних возрастных группах, 2–4% — в подростковых), а по данным самооценки (self-report) этой же популяции — 17,3% [18]. Существующие показатели практически вдвое ниже, чем полученные результаты нашего исследования. Вероятно, что дети с ВБЭ более подвержены воздействию аллергенов не только за счёт обширной площади поражения, но и вследствие особенностей иммунопатогенеза заболевания.

Если рассматривать распространённость пищевой аллергии к отдельным продуктам, то аллергия к белкам коровьего молока, по данным EuroPrevall [22], составляла по усреднённым оценкам 0,54% (из которых около 23,6% составили дети с не-IgE-опосредованной формой, однако реальные результаты могут быть выше), тогда как у детей с ВБЭ аллергия к белкам коровьего молока встречалась гораздо чаще — в 15,8% случаев (на долю не-IgE-опосредованной формы пришлось 6,1%).

Подобных исследований по изучению вопроса пищевой аллергии на релевантной группе пациентов с ВБЭ в мире не проводилось. Существуют отдельные сообщения, в которых описаны случаи эозинофильных инфильтратов и высоких титров общего IgE [14, 15, 23]. В 2018 году в НИИЦ здоровья детей впервые был обобщён опыт наблюдения за небольшой группой детей с ВБЭ и пищевой аллергией [14]. По результатам, дети с дистрофической формой ВБЭ чаще имеют клинические проявления пищевой аллергии, чем пациенты с простой формой заболевания. Однако полученные результаты нашего исследования статистически значимых различий по частоте пищевой аллергии между двумя группами ВБЭ не выявили. Тем не менее в группе детей с ДБЭ в большинстве случаев диагноз пищевой аллергии был подтверждён выявлением соответствующих аллергенспецифических IgE, тогда как для группы с ПБЭ характерна не-IgE-опосредованная форма пищевой аллергии. Отягощённая наследственность по аллергическим заболеваниям также была характерна для детей с ПБЭ, тогда как больные ДБЭ не имели типичного атопического фона. Ранее опубликованные нами данные продемонстрировали высокую частоту пищевой сенсibilизации к различным группам аллергенов у детей с ДБЭ [21]. Полученные результаты обоих исследований могут согласовываться с уже существующими данными участия воспалительного иммунного ответа 2-го типа в структуре общего иммунопатогенеза ВБЭ. Так, с учётом характера и площади поражения процессы воспаления и заживления ран

у больных ВБЭ, в которых одна из основных ролей приходится на Th2-клетки, протекают более активно [9]. В результате этого происходит более интенсивная экспрессия T2-ассоциированных медиаторов воспаления, которые в свою очередь могут влиять на усиление зуда и приводить к дополнительному поражению кожи, а также к персистенции воспалительного ответа 2-го типа. Учитывая, что дистрофическая форма ВБЭ характеризуется большей площадью поражения кожных покровов и слизистых оболочек, процессы воспаления и заживления, протекающие в коже, приводят к более интенсивной активации клеток Th2, а следовательно, T2-ассоциированному иммунному ответу, который характерен для всех аллергических заболеваний, в том числе пищевой аллергии. Это становится патогенетической основой более высокого риска развития коморбидной пищевой аллергии.

## Ограничения исследования

Ограничениями данного исследования были неоднородный возрастной состав исследуемых групп ввиду малого размера выборки и отсутствие возможности определения аллергенспецифических IgE ко всем пищевым, бытовым и эпидермальным аллергенам, тем не менее это не являлось необходимым для формирования выводов по результатам настоящего исследования.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВБЭ — редкое заболевание с распространённостью, по усреднённым данным, 2,6 на 100 000 и высокой летальностью, что является довольно узкой, но не менее важной темой для изучения. Ранее вопросы пищевой аллергии у данной группы больных подробно не изучались и не анализировались. Тяжёлое течение ВБЭ с характерными для него осложнениями маскирует проявления пищевой аллергии и затрудняет её диагностику. Высокий процент встречаемости пищевой аллергии среди детей с данным заболеванием, вероятно, можно объяснить особенностью состояния кожного покрова и слизистых оболочек, чрезмерным воздействием антигенов, в том числе пищевых, и, как следствие, развитием клинически значимой пищевой сенсibilизации.

Согласно полученным нами данным, коморбидность пищевой аллергии и ВБЭ приводит к утяжелению течения основного заболевания, возможно, именно из-за недостаточной выявляемости. В то же время при доказанной пищевой аллергии исключение из рациона таких детей причинно-значимых пищевых аллергенов значительно повышает качество их диетологического сопровождения.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНО

**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: А.А. Галимова — концепция и дизайн исследования, консультация пациентов, сбор и анализ литературных источников, обработка материала, статистический анализ, написание текста; С.Г. Макарова — концепция и дизайн исследования, консультация пациентов, редактирование текста статьи; Н.Н. Мурашкин — концепция и дизайн исследования, лечение.

**Благодарности.** Авторы выражают признательность фонду «БЭЛА. Дети-бабочки» за финансовую поддержку обследования и лечения детей с врождённым буллёзным эпидермолизом.

## 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. А.А. Галимова — study concept and design, consultation of patients, collection and analysis of literary sources, material processing, statistical analysis, text writing; С.Г. Макарова — study concept and design, consultation of patients, editing; Н.Н. Murashkin — study concept and design, treatment.

**Acknowledgments.** The authors express their gratitude to the "BELA. Butterfly children" Foundation for financial support for the examination and treatment of children with inherited epidermolysis bullosa.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mariath L.M., Santin J.T., Schuler-Faccini L., Kiszewski A.E. Inherited epidermolysis bullosa: Update on the clinical and genetic aspects // *An Bras Dermatol*. 2020. Vol. 95, N 5. P. 551–569. doi: 10.1016/j.abd.2020.05.001
2. Fine J.D. Epidemiology of inherited epidermolysis bullosa based on incidence and prevalence estimates from the national epidermolysis bullosa registry // *JAMA Dermatol*. 2016. Vol. 152, N 11. P. 1231–1238. doi: 10.1001/jamadermatol.2016.2473
3. Has C., Fischer J. Inherited epidermolysis bullosa: New diagnostics and new clinical phenotypes // *Exp Dermatol*. 2019. Vol. 28, N 10. P. 1146–1152. doi: 10.1111/exd.13668
4. Буллёзный эпидермолиз: руководство для врачей / под ред. Н.Н. Мурашкина, Л.С. Намазовой-Барановой. Москва: ПедиатрЪ, 2019. 443 с.
5. So J.Y., Joyce T. Epidermolysis bullosa simplex. In: *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993. [updated 2022 Aug 4].
6. Atherton D., Denyer J. Epidermolysis bullosa: An outline for professionals. DebRA, Berkshire, 2002. P. 37–71.
7. Horn H.M., Tidman M.J. Quality of life in epidermolysis bullosa // *Clin Exp Dermatol*. 2002. Vol. 27, N 8. P. 707–710. doi: 10.1046/j.1365-2230.2002.01121.x
8. Bachir Y., Daruich A., Marie C., et al. Eye involvement and management in inherited epidermolysis bullosa // *Drugs*. 2022. Vol. 82, N 12. P. 1277–1285. doi: 10.1007/s40265-022-01770-8
9. Епишев Р.В. Нутритивная поддержка детей с врожденным буллёзным эпидермолизом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2018. 26 с.
10. Papanikolaou M., Onoufriadis A., Mellerio J.E., et al. Prevalence, pathophysiology and management of itch in epidermolysis bullosa // *Br J Dermatol*. 2021. Vol. 184, N 5. P. 816–825. doi: 10.1111/bjd.19496
11. Nakashima C., Ishida Y., Kitoh A., et al. Interaction of peripheral nerves and mast cells, eosinophils, and basophils in the development of pruritus // *Exp Dermatol*. 2019. Vol. 28, N 12. P. 1405–1411. doi: 10.1111/exd.14014
12. Steinhoff M., Schmelz M., Szabó I.L., Oaklander A.L. Clinical presentation, management, and pathophysiology of neuropathic itch // *Lancet Neurol*. 2018. Vol. 17, N 8. P. 709–720. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30217-5
13. Chen F., Guo Y., Zhou K., et al. The clinical efficacy and safety of anti-IgE therapy in recessive dystrophic epidermolysis bullosa // *Clin Genet*. 2022. Vol. 101, N 1. P. 110–115. doi: 10.1111/cge.14062
14. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Мурашкин Н.Н., и др. Пищевая аллергия у детей с врожденным буллёзным эпидермолизом. Результаты собственного наблюдательного исследования // *Вестник ПAMH*. 2018. № 1. С. 49–58. doi: 10.15690/vramn847
15. Saraiya A., Yang C.S., Kim J., et al. Dermal eosinophilic infiltrate in junctional epidermolysis bullosa // *J Cutan Pathol*. 2015. Vol. 42, N 8. P. 559–563. doi: 10.1111/cup.12521
16. Izadi N., Luu M., Ong P.Y., Tam J.S. The role of skin barrier in the pathogenesis of food allergy // *Children (Basel)*. 2015. Vol. 2, N 3. P. 382–402. doi: 10.3390/children2030382
17. Врожденный буллёзный эпидермолиз. Клинические рекомендации. Москва, 2020.
18. Muraro A., Roberts G., Worm M., et al. 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
19. Пищевая аллергия. Клинические рекомендации. Союз педиатров России, 2021.
20. Freeman E.B., Köglmeier J., Martinez A.E., et al. Gastrointestinal complications of epidermolysis bullosa in children // *Br J Dermatol*. 2008. Vol. 158, N 6. P. 1308–1314. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08507.x
21. Галимова А.А., Макарова С.Г., Мурашкин Н.Н., Сновская М.А. Коморбидная пищевая аллергия у пациентов с врожденным буллёзным эпидермолизом // *Медицинский алфавит*. 2023. № 8. С. 82–85. doi: 10.33667/2078-5631-2023-8-82-85
22. Schoemaker A.A., Sprinkel A.B., Grimshaw K.E., et al. Incidence and natural history of challenge-proven cow's milk allergy in European children: EuroPrevall birth cohort // *Allergy*. 2015. Vol. 70, N 8. P. 963–972. doi: 10.1111/all.12630
23. Chen F., Guo Y., Zhou K., et al. The clinical efficacy and safety of anti-IgE therapy in recessive dystrophic epidermolysis bullosa // *Clin Genet*. 2022. Vol. 101, N 1. P. 110–115. doi: 10.1111/cge.14062



## REFERENCES

1. Mariath LM, Santin JT, Schuler-Faccini L, Kiszewski AE. Inherited epidermolysis bullosa: update on the clinical and genetic aspects. *An Bras Dermatol*. 2020;95(5):551–569. doi: 10.1016/j.abd.2020.05.001
2. Fine JD. Epidemiology of inherited epidermolysis bullosa based on incidence and prevalence estimates from the national epidermolysis bullosa registry. *JAMA Dermatol*. 2016;152(11):1231–1238. doi: 10.1001/jamadermatol.2016.2473
3. Has C, Fischer J. Inherited epidermolysis bullosa: New diagnostics and new clinical phenotypes // *Exp Dermatol*. 2019. Vol. 28. N 10. P. 1146–1152. doi: 10.1111/exd.13668
4. Epidermolysis bullosa: A guide for doctors. Ed. by N.N. Murashkin, L.S. Namazova-Baranova. Moscow: Pediatr; 2019. 443 p. (In Russ).
5. So JY, Joyce T. Epidermolysis bullosa simplex. In: GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993. [updated 2022 Aug 4].
6. Atherton D, Denyer J. Epidermolysis bullosa: An outline for professionals. DebRA, Berkshire; 2002. P. 37–71.
7. Horn HM, Tidman MJ. Quality of life in epidermolysis bullosa. *Clin Exp Dermatol*. 2002;27(8):707–710. doi: 10.1046/j.1365-2230.2002.01121.x
8. Bachir Y, Daruich A, Marie C, et al. Eye involvement and management in inherited epidermolysis bullosa. *Drugs*. 2022;82(12):1277–1285. doi: 10.1007/s40265-022-01770-8
9. Epishev RV. Nutritional support for children with congenital epidermolysis bullosa. [dissertation abstract]. Moscow; 2018. 26 p. (In Russ).
10. Papanikolaou M, Onoufriadis A, Mellerio JE, et al. Prevalence, pathophysiology and management of itch in epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol*. 2021;184(5):816–825. doi: 10.1111/bjd.19496
11. Nakashima C, Ishida Y, Kitoh A, et al. Interaction of peripheral nerves and mast cells, eosinophils, and basophils in the development of pruritus. *Exp Dermatol*. 2019;28(12):1405–1411. doi: 10.1111/exd.14014
12. Steinhoff M, Schmelz M, Szabó IL, Oaklander AL. Clinical presentation, management, and pathophysiology of neuropathic itch. *Lancet Neurol*. 2018;17(8):709–720. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30217-5
13. Chen F, Guo Y, Zhou K, et al. The clinical efficacy and safety of anti-IgE therapy in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Clin Genet*. 2022;101(1):110–115. doi: 10.1111/cge.14062
14. Makarova SG, Namazova-Baranova LS, Murashkin NN, et al. Food allergy in children with inherited epidermolysis bullosa. The results of the observational study. *Ann Russ Academy Medical Sciences*. 2018;73(1):49–58. (In Russ). doi: 10.15690/vramn847
15. Saraiya A, Yang CS, Kim J, et al. Dermal eosinophilic infiltrate in junctional epidermolysis bullosa. *J Cutan Pathol*. 2015;42(8):559–563. doi: 10.1111/cup.12521
16. Izadi N, Luu M, Ong Y, Tam JS. The role of skin barrier in the pathogenesis of food allergy. *Children (Basel)*. 2015;2(3):382–402. doi: 10.3390/children2030382
17. Clinical recommendations. Inherited bullous epidermolysis. Moscow; 2020. (In Russ).
18. Muraro A, Roberts G, Worm M, et al. Anaphylaxis: Guidelines from the European academy of allergy and clinical immunology. *Allergy*. 2014;69(8):1026–1045. doi: 10.1111/all.12437
19. Clinical recommendations. Food allergy. The Union of Pediatricians of Russia; 2021. (In Russ).
20. Freeman EB, Köglmeier J, Martinez AE, et al. Gastrointestinal complications of epidermolysis bullosa in children. *Br J Dermatol*. 2008;158(6):1308–1314. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08507.x
21. Galimova AA, Makarova SG, Murashkin NN, Snovskaya MA. Comorbid food allergy in patients with congenital epidermolysis bullosa. *Med Alphabet*. 2023;8:82–85. (In Russ). doi: 10.33667/2078-5631-2023-8-82-85
22. Schoemaker AA, Sprickelman AB, Grimshaw KE, et al. Incidence and natural history of challenge-proven cow's milk allergy in European children: EuroPrevall birth cohort. *Allergy*. 2015;70(8):63–972. doi: 10.1111/all.12630
23. Chen F, Guo Y, Zhou K, et al. The clinical efficacy and safety of anti-IgE therapy in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Clin Genet*. 2022;101(1):110–115. doi: 10.1111/cge.14062

## ОБ АВТОРАХ

### \* Галимова Альбина Альбертовна;

адрес: Россия, 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1;  
ORCID: 0000-0002-6701-3872;  
eLibrary SPIN: 2960-6185;  
e-mail: albina86@mail.ru

### Макарова Светлана Геннадиевна, д-р мед. наук;

ORCID: 0000-0002-3056-403X;  
eLibrary SPIN: 2094-2840;  
e-mail: sm27@yandex.ru

### Мурашкин Николай Николаевич, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0003-2252-8570;  
eLibrary SPIN: 5906-9724;  
e-mail: m\_nn2001@mail.ru

## AUTHORS' INFO

### \* Albina A. Galimova;

address: 2/1 Lomonosovsky prospekt, 119991 Moscow, Russia;  
ORCID: 0000-0002-6701-3872;  
eLibrary SPIN: 2960-6185;  
e-mail: albina86@mail.ru

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

ORCID: 0000-0002-3056-403X;  
eLibrary SPIN: 2094-2840;  
e-mail: sm27@yandex.ru

### Nikolay N. Murashkin, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: 0000-0003-2252-8570;  
eLibrary SPIN: 5906-9724;  
e-mail: m\_nn2001@mail.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA15046>

# Сравнительный анализ клинической эффективности и безопасности биоаналога омализумаба в лечении пациентов с хронической спонтанной крапивницей

А.Е. Шульженко<sup>1</sup>, Л.Е. Сорокина<sup>1</sup>, Е.В. Ковалькова<sup>2</sup>, Е.В. Кузнецова<sup>3</sup>, Д.С. Фомина<sup>2, 3, 4</sup><sup>1</sup> Государственный научный центр «Институт иммунологии», Москва, Российская Федерация;<sup>2</sup> Московский городской научно-практический центр аллергологии и иммунологии ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52», Москва, Российская Федерация;<sup>3</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация;<sup>4</sup> Медицинский университет Астана, Астана, Республика Казахстан

## АННОТАЦИЯ

**Обоснование.** Проблема выбора стратегии лечения хронической спонтанной крапивницы приобретает всё большую актуальность для клиницистов разного профиля. Сегодня в вопросах лечения болезни на первый план выходят генно-инженерные препараты, основным из которых является омализумаб.

**Цель** — сравнительный анализ эффективности и безопасности препаратов Генолар (АО «Генериум», Россия) и Ксолар (Новартис Фарма АГ, Швейцария) в лечении пациентов с хронической спонтанной крапивницей.

**Материалы и методы.** Проведено 36-недельное открытое сравнительное исследование в параллельных группах. Включены 43 взрослых пациента с хронической спонтанной крапивницей, резистентных к проводимой терапии стандартными и эскалированными дозами H<sub>1</sub>-антигистаминных препаратов второго поколения. Все пациенты были распределены в 2 группы: основную (ОГ; n=18), в которой впервые инициировано курсовое лечение препаратом Генолар, и сравнения (ГС; n=25), в которой проведена замена курса терапии с препарата Ксолар на Генолар. На протяжении всего периода исследования пациенты заполняли опросники по оценке активности заболевания (UAS 7), контролю крапивницы (UCT), индексу качества жизни (DLQI). Дополнительно проводилась оценка уровня общего IgE в сыворотке крови. Для статистической обработки данных использованы пакеты программ EXCEL 2010 и STATISTICA 7.0.

**Результаты.** Через 4 недели от начала иммунобиологической терапии пациенты обеих групп являлись ответчиками на омализумаб, при этом достоверных различий при сравнении баллов по шкалам UAS 7 и UCT между пациентами ОГ и ГС на протяжении всего периода наблюдения не отмечено ( $p > 0,05$ ). Смена парадигмы лечения в ГС также не оказала статистически значимого влияния на показатели активности крапивницы и уровня контроля заболевания ( $p > 0,05$ ), при этом качество жизни изменялось более позитивно в ОГ: отмечалось более выраженное изменение индекса DLQI на момент контрольной оценки через 20 недель от старта терапии ( $p = 0,032$ ). Продemonстрировано увеличение уровня общего IgE в сыворотке крови всех пациентов с хронической спонтанной крапивницей через 4 недели после первого введения омализумаба, при этом статистических значимых межгрупповых отличий в отношении изменения данного лабораторного показателя не зафиксировано ( $p > 0,05$ ).

**Заключение.** В ходе лечения пациентов с тяжёлой хронической спонтанной крапивницей, резистентной к проводимой терапии стандартными и эскалированными дозами H<sub>1</sub>-антигистаминных препаратов второго поколения, показана сопоставимость клинической эффективности и безопасности препаратов сравнения.

**Ключевые слова:** хроническая спонтанная крапивница; антигистаминная терапия; омализумаб; биоаналог.

## Как цитировать:

Шульженко А.Е., Сорокина Л.Е., Ковалькова Е.В., Кузнецова Е.В., Фомина Д.С. Сравнительный анализ клинической эффективности и безопасности биоаналога омализумаба в лечении пациентов с хронической спонтанной крапивницей // *Российский аллергологический журнал*. 2023. Т. 20, № 3. С. 309–320. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA15046>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA15046>

# Comparative analysis of clinical efficacy and safety of omalizumab biosimilar in the treatment of patients with chronic spontaneous urticaria

Andrey E. Shulzhenko<sup>1</sup>, Leya E. Sorokina<sup>1</sup>, Elena V. Kovalkova<sup>2</sup>, Elizaveta V. Kuznetsova<sup>3</sup>, Daria S. Fomina<sup>2, 3, 4</sup>

<sup>1</sup> National Research Center — Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation;

<sup>2</sup> Center of Allergy and Immunology Clinical Moscow City Hospital 52, Moscow, Russian Federation;

<sup>3</sup> The First Sechenov Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation;

<sup>4</sup> Astana Medical University, Astana, Kazakhstan

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Importance of optimizing strategy for treatment of chronic spontaneous urticaria is highly becoming relevance for the clinicians. Nowadays monoclonal antibodies are preferred option of treatment the refractory chronic spontaneous urticaria, main of that is omalizumab.

**AIM:** to establish comparative analysis of the efficacy and safety of Genolair (JSC Generium, Russia) and Xolair (Novartis Pharma AG, Switzerland) in the treatment of patients with chronic spontaneous urticaria.

**MATERIALS AND METHODS:** A 36-week, open parallel-group study was conducted. Were included 43 adult patients with chronic spontaneous urticaria who were resistant to ongoing therapy with standard and escalated doses of second-generation H<sub>1</sub>-antihistamines. All patients were divided into 2 groups: the main group (MG;  $n=18$ ) — patients who administrated Genolair; the comparison group (CG;  $n=25$ ) — patients who firstly administrated Xolair and then switching therapy to Genolair. Throughout the study period, patients completed questionnaires on the assessment of disease activity (UAS 7), urticaria control (UCT), quality of life index (DLQI). Additionally, the level of total IgE in blood serum was assessed. For statistical data processing, EXCEL 2010 and STATISTICA 7.0 software packages were used.

**RESULTS:** After 4 weeks from the start of monoclonal antibody therapy, patients in both groups were responders to omalizumab. At the same time, there were no significant differences when comparing scores on the UAS 7, UCT scale between patients of the MG and the CG during the entire observation period ( $p > 0.05$ ). The change in treatment paradigm in CG also did not have a statistically significant effect on the indicators of urticaria activity and disease control ( $p > 0.05$ ). At the same time, the quality of everyday life changed more positively in the MG, which was reflected in a more pronounced change in the DLQI index at the time of the control assessment since 20 weeks of therapy ( $p=0.032$ ). An increase in the level of total IgE in the blood serum of all patients with chronic spontaneous urticaria after the initiation of a course of immunobiological therapy was demonstrated, while there were no statistically significant intergroup differences in relation to changes in this laboratory parameter ( $p > 0.05$ ).

**CONCLUSION:** During the treatment of patients with severe chronic spontaneous urticaria, resistant to ongoing therapy with standard and escalated doses of second-generation H<sub>1</sub>-antihistamines, comparable clinical efficacy and safety of the study drug Genolair and the reference drug Xolair were shown.

**Keywords:** chronic spontaneous urticaria; antihistamine therapy; omalizumab; biosimilar.

## To cite this article:

Shulzhenko AE, Sorokina LE, Kovalkova EV, Kuznetsova EV, Fomina DS. Comparative analysis of clinical efficacy and safety of omalizumab biosimilar in the treatment of patients with chronic spontaneous urticaria. *Russian Journal of Allergy*. 2023;20(3):309–320. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA15046>

## ОБОСНОВАНИЕ

Хроническая спонтанная крапивница (ХСК) — заболевание, характеризующееся спонтанным развитием зудящих волдырных высыпаний и/или ангиоотёков на протяжении не менее 6 недель [1]. Проблема ХСК приобретает всё большую актуальность для клиницистов разного профиля, что связано с широкой распространённостью заболевания, трудностями в проведении дифференциальной диагностики, а также сложностями достижения стойкого терапевтического эффекта.

Согласно имеющимся статистическим данным, длительность сохранения симптомов крапивницы варьирует в среднем от 2 до 5 лет, при этом около 20% пациентов страдают заболеванием более 5 лет [2]. Несмотря на разработанные стратегии, рекомендованные для лечения пациентов с ХСК, выбор оптимальной терапевтической схемы часто вызывает затруднения у клиницистов. Согласно данным литературы, у каждого пятого пациента, страдающего крапивницей, отмечается резистентность к терапии  $H_1$ -антигистаминными препаратами второго поколения в стандартных и эскалированных дозах [3, 4].

Сегодня в вопросах лечения ХСК на первый план выходят анти-IgE генно-инженерные препараты, из которых единственным одобренным в настоящее время на территории России является омализумаб. Он представляет собой гуманизированное моноклональное антитело к иммуноглобулину E (IgE). Омализумаб селективно связывается с Cε3-доменом тяжёлой цепи IgE, что приводит к блокированию связывания свободного IgE с его рецепторами (FcεRI и FcεRII) на поверхности различных клеток [5]. Прямым эффектом этого блокирования является невозможность образования комплекса IgE-FcεRI на тучных клетках и базофилах, что позволяет избежать высвобождения медиаторов из этих клеток после контакта с аллергеном [6]. Кроме того, омализумаб приводит к сокращению числа

базофилов и выживаемости тучных клеток [7]. По данным крупных рандомизированных контролируемых клинических исследований ASTERIA I, ASTERIA II и GLACIAL, препарат способствует регрессу симптомов ХСК, а также повышению качества жизни пациентов [2].

В современных условиях актуальными становятся разработка и внедрение биоаналогов, позволяющих минимизировать затраты на закупку препаратов [8]. В 2020 году на российский фармацевтический рынок вышел отечественный биоаналог омализумаба — Генолар (АО «Генериум», Россия), разработанный в соответствии с международными требованиями и прошедший все этапы предрегистрационных исследований.

**Цель исследования** — проведение сравнительного анализа эффективности и безопасности препаратов Генолар (АО «Генериум», Россия) и Ксолар (Новартис Фарма АГ, Швейцария) в лечении пациентов с ХСК.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

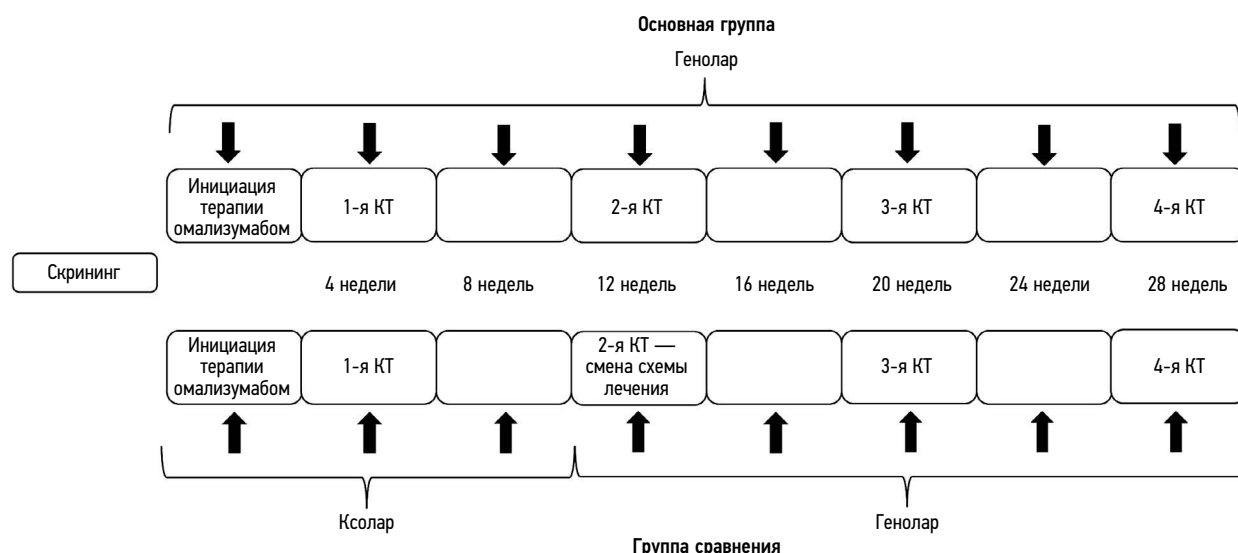
### Дизайн исследования

Проведено открытое сравнительное исследование в параллельных группах.

Исследование проводилось в несколько этапов: скрининг; период сравнительного лечения препаратами исследования в течение 12 недель ( $\pm 3$  дня); период продолжения лечения биоаналогом омализумаба пациентов обеих групп в течение дополнительных 16 недель с целью долгосрочного изучения эффективности препарата (рис. 1).

### Критерии соответствия

**Критерии включения:** пациенты в возрасте от 18 до 60 лет с документально подтверждённым диагнозом ХСК; отсутствие клинического ответа на фоне проводимой терапии стандартными и эскалированными дозами



**Рис. 1.** Дизайн исследования. КТ — контрольная точка (стрелками обозначено проведение инъекций омализумаба).

**Fig. 1.** Study design. КТ — control point (arrows indicate omalizumab injections).



H<sub>1</sub>-антигистаминных препаратов; потребность в системных глюкокортикоидах для купирования обострений; согласие на участие в исследовании.

**Критерии не включения:** возраст младше 18 или старше 60 лет; пациенты с острой крапивницей; наличие острого инфекционного заболевания; тяжёлая соматическая или психическая патология в анамнезе; беременность; период лактации; повышенная чувствительность к омализумабу; отказ от участия в исследовании.

**Критерии исключения:** пациенты с возникшими нежелательными явлениями, препятствующими продолжению терапии; невозможность осуществления регулярных контрольных визитов; отказ пациента от продолжения участия в исследовании; необходимость проведения хирургического лечения; иные патологические состояния или обострения сопутствующей патологии.

## Условия проведения

Исследование выполнено на базах федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр «Институт иммунологии»» Федерального медико-биологического агентства России и Московского городского научно-практического центра аллергологии и иммунологии Департамента здравоохранения города Москвы при государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Городская клиническая больница № 52».

## Продолжительность исследования

Исследование проводилось в период с июля 2022 по март 2023 года и включало следующие этапы:

- I (скрининговый период) — с 1 июля по 31 июля 2022 года;
- II (период инициации терапии омализумабом) — с 1 августа по 31 августа 2022 года;
- III (1-я контрольная точка) — через 4 недели терапии;
- IV (2-я контрольная точка) — смена схемы лечения в группе пациентов, получавших Ксолар, через 12 недель терапии;
- V (3-я контрольная точка) — через 20 недель от старта терапии;
- VI (4-я контрольная точка) — через 28 недель от старта терапии.

## Описание медицинского вмешательства

Всем пациентам, включённым в исследование, перед назначением терапии омализумабом проводили подтверждение диагноза ХСК и оценку исходных параметров. Подтверждение диагноза ХСК проводили в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями по данной нозологии [1]. Обследование пациентов включало в себя сбор жалоб и анамнеза, осмотр врачом аллергологом-иммунологом, анализ лабораторных данных и проведение анкетирования.

Решение о назначении анти-IgE-терапии омализумабом принимала врачебная комиссия, действующая на базе

лечебных учреждений. Согласно разработанному дизайну исследования, лечение осуществляли препаратами Генолар (АО «Генериум») или Ксолар (Новартис Фарма АГ), которые применяли в дополнение к H<sub>1</sub>-антигистаминным препаратам второго поколения. Омализумаб назначался пациентам согласно инструкции в дозировке 300 мг каждые 4 недели подкожно. Препарат вводился на базе стационара средним медицинским персоналом. После инъекции препарата пациенты наблюдались динамически в течение 2 часов первые четыре инъекции, далее — по 30 минут.

H<sub>1</sub>-антигистаминные препараты второго поколения применяли в стандартных и/или эскалированных дозировках перорально (до наступления ремиссии заболевания); при обострении (по потребности) проводили короткие курсы системных глюкокортикоидов.

## Основной исход исследования

Эффективность биоаналога омализумаба у пациентов с ХСК оценивалась по показателям активности заболевания, уровням контроля заболевания и качества жизни до начала и на фоне проводимой терапии.

В анализ безопасности были включены такие параметры, как частота развития, степень тяжести, серьёзность, значимость нежелательных явлений, а также причинно-следственная связь возникновения нежелательных реакций с применением исследуемого препарата / препарата сравнения за период исследования по данным субъективных жалоб, физикального осмотра, оценки показателей жизненно важных функций.

## Дополнительные исходы исследования

Дополнительно оценивали динамику уровня общего IgE в сыворотке крови как рекомендуемого маркера при фенотипировании ХСК [9, 10].

## Анализ в подгруппах

В рамках исследования скринированы 52 пациента, из них 43 инициировано курсовое лечение в зависимости от используемого в рамках иммунобиологической терапии брендового препарата (рис. 2).

Все пациенты, включённые в исследование, распределены в 2 группы:

- основная (ОГ;  $n=18$ ) — впервые инициированное курсовое лечение биоаналогом омализумаба;
- сравнения (ГС;  $n=25$ ) — лечение с заменой курса терапии препаратом Ксолар на Генолар.

## Методы регистрации исходов

Во время плановых визитов лечащий врач собирал сведения об обострениях, получаемой терапии, побочных явлениях; проводились анализы (общеклинический, биохимический) крови, оценка уровня общего IgE. На протяжении всего периода исследования пациенты заполняли опросники по оценке активности заболевания (Urticaria Activity Score 7, UAS 7), контролю над крапивницей

(Urticaria Control Test, UCT), индексу качества жизни (Dermatology Life Quality Index, DLQI).

## Статистический анализ

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

Для статистической обработки данных использованы пакеты программ EXCEL 2010 и STATISTICA 7.0. Демографические характеристики пациентов приведены с использованием методов описательной статистики. Нормальность распределения количественных признаков проверяли с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. Сравнение групп пациентов проводили с помощью критерия Стьюдента (t-критерия) для нормально распределённых показателей и точного метода Фишера, критерия Манна–Уитни и критерия Краскела–Уоллиса при распределении данных, отличающихся от нормального. Результаты отображены с использованием среднего значения  $\pm$  стандартное отклонение ( $M \pm m$  при нормальном распределении данных). Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Объекты (участники) исследования

Клинико-анамнестическая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Средний возраст пациентов ОГ составил  $40,07 \pm 16,11$  лет, ГС —  $37,71 \pm 11,47$  лет. Женщин в ОГ было 63,3%, в ГС — 73,3%.

По результатам проведённого статистического анализа показано, что все лица, включённые в исследование, были сопоставимы по антропометрическим показателям. Выявленные статистически значимые различия между группами лечения по индексу массы тела не являются клинически значимыми и могут быть результатом множественности сравнения.

В структуре сопутствующей патологии в обеих группах преобладали заболевания желудочно-кишечного тракта.

Исходя из данных анамнеза, на момент включения в исследование у пациентов обеих групп длительность ХСК составляла более 2 лет. При межгрупповом сравнении статистически значимых отличий по частоте применения глюкокортикоидов до включения в исследование и исходным результатам UAS 7 не выявлено. В обеих группах перед лечением у большей части пациентов индекс активности крапивницы по данным UAS 7 составил  $>30$  баллов.

Между тем стоит отметить, что группы лечения различались по уровню общего IgE в сыворотке крови. Так, в ОГ средний уровень IgE составил  $201,0 \pm 198,11$ , в ГС —  $292,4 \pm 262,33$ .

Анализ терапии, используемой до начала терапии омализумабом, показал, что пациентам ОГ достоверно



Рис. 2. Распределение пациентов для проведения исследования.

Fig. 2. Distribution of patients during the study.

чаще в качестве стандартного лечения назначался эбастин, в то время как лицам ГС — левоцетиризин. На момент включения в исследование все пациенты получали эскалированную дозу  $H_1$ -антигистаминных препаратов, которая не приводила к улучшению течения крапивницы.

Таким образом, проведённая оценка клинико-анамнестических характеристик обследуемых пациентов не выявила значительных различий между группами лечения по анализируемым параметрам, за исключением исходного уровня общего IgE и препаратов, используемых в качестве стандартной терапии.

### Основные результаты исследования

Особенности клинического эффекта омализумаба у пациентов с ХСК в обследуемых группах оценивали по скорости наступления ответа, при этом ранний ответ на омализумаб определялся как исчезновение или снижение количества баллов по шкале UAS 7 более чем на 50% в течение 4 недель после первого введения препарата. Поздним клиническим ответом считался тот, который регистрировался в промежутке между 1-м и 3-м месяцем после первого введения препарата.

Проведённый анализ активности заболевания по данным UAS 7 продемонстрировал достоверное снижение итогового показателя к 4-й неделе наблюдения в 1,9 раза в группе ОГ и в 2,3 раза в группе ГС ( $p < 0,05$ ); рис. 3.

Таким образом, в ходе исследования среди пациентов обеих групп были выделены так называемые ранние (13 в ОГ и 22 в ГС) и поздние (5 в ОГ и 3 в ГС) ответчики.

**Таблица 1.** Клинико-анамнестическая характеристика обследуемых пациентов с хронической спонтанной крапивницей**Table 1.** Clinical and anamnestic characteristics of examined patients with chronic spontaneous urticaria

| Параметр                                                    | Основная группа<br>n=18 | Группа сравнения<br>n=25 | p     |
|-------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------|-------|
| Возраст, лет                                                | 40,07±16,11             | 37,71±11,47              | 0,627 |
| Женский пол, %                                              | 63,3                    | 73,3                     | 0,502 |
| Масса тела, кг                                              | 75,5±17,42              | 81,9±16,49               | 0,348 |
| Рост, см                                                    | 168,6±10,4              | 166,1±9,5                | 0,119 |
| Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>                        | 27,9±5,57               | 29,9±7,21                | 0,036 |
| Частота встречаемости различных форм ХИНДК, %:              |                         |                          |       |
| • дермографическая                                          | 17                      | 12                       | 0,440 |
| • холинергическая                                           | 6                       | 8                        | 0,313 |
| • холодовая                                                 | 6                       | 4                        | 0,473 |
| Сопутствующая хроническая патология, %:                     |                         |                          |       |
| • заболевания сердечно-сосудистой системы                   | 56                      | 44                       | 0,719 |
| • заболевания желудочно-кишечного тракта                    | 44                      | 24                       | 0,401 |
| • заболевания ЛОР-органов                                   | 44                      | 28                       | 0,372 |
| • патология кожи                                            | 11                      | 16                       | 0,300 |
| • узловой зоб                                               | 6                       | 4                        | 0,473 |
| • аутоиммунный тиреоидит                                    | 6                       | 16                       | 0,372 |
| • сахарный диабет                                           | -                       | 4                        | -     |
| Длительность заболевания ХСК, мес                           | 30                      | 26                       | 0,311 |
| Использование ГКС до лечения, %                             | 41                      | 46                       | 0,630 |
| Исходный уровень IgE, нг/мл                                 | 201,0±198,11            | 292,4±262,33             | 0,015 |
| Базовый UAS 7, балл                                         | 30,4±5,57               | 32,8±7,23                | 0,719 |
| Сопутствующая терапия ХСК перед назначением омализумаба, %: |                         |                          |       |
| • эбастин по 20 мг (x4)                                     | 82                      | 96                       | 0,558 |
| • цетиризин по 10 мг (x3)                                   | 40                      | 23                       | 0,524 |
| • цетиризин по 10 мг (x3)                                   | 39                      | 14                       | 0,222 |
| • левоцетиризин по 5 мг (x4)                                | 21                      | 63                       | 0,046 |

**Примечание.** ХИНДК — хроническая индуцированная крапивница; ХСК — хроническая спонтанная крапивница; ГКС — глюкокортикостероид.

**Note:** ХИНДК — chronic induced urticaria; ХСК — chronic spontaneous urticaria; ГКС — glucocorticosteroid.

Смена схемы лечения через 3 месяца от начала иммунобиологической терапии не оказала влияния на динамику активности заболевания. Обращает на себя внимание тенденция в отношении снижения активности крапивницы в ОГ, при этом не достигающая статистически значимых различий ( $p=0,067$ ). Полный регресс клинической симптоматики заболевания в обеих группах наблюдался к концу 7-го месяца терапии.

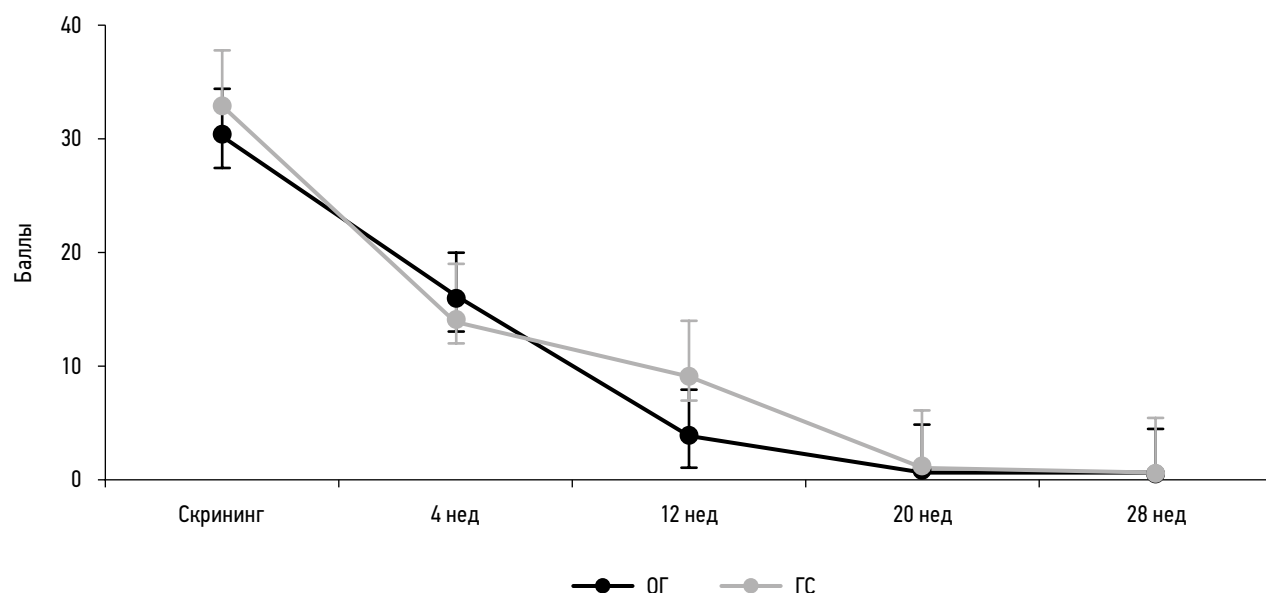
По данным опросника УСТ, тенденция к установлению контроля заболевания наметилась у пациентов обследуемых групп уже через 4 недели от начала терапии омализумабом (рис. 4). По данным опросников, в динамике наиболее выраженный ответ на лечение наблюдался на 7-й день после введения препарата. Полный контроль заболевания у пациентов ОГ был достигнут к 7-му месяцу лечения, в то время как у лиц из ГС — лишь на 8-й. При этом достоверных различий при сравнении баллов по шкале УСТ между пациентами ОГ и ГС на протяжении всего периода наблюдения не отмечено ( $p > 0,05$ ). Смена парадигмы

лечения в ГС также не оказала статистически значимого влияния на показатели контроля над заболеванием.

Сравнительный анализ оценки качества жизни пациентов с ХСК по данным опросника DLQI представлен на рис. 5. Полученные данные свидетельствуют об улучшении физического и психоэмоционального состояния пациентов после инициации иммунобиологической терапии омализумабом, при этом качество повседневной жизни изменялось более позитивно в ОГ, что отражалось в более выраженном изменении индекса DLQI на момент контрольной оценки в январе 2023 года ( $p=0,032$ ). В отношении других контрольных точек значимых изменений в динамике итогового балла шкалы DLQI в обеих группах на фоне терапии омализумабом не выявлено.

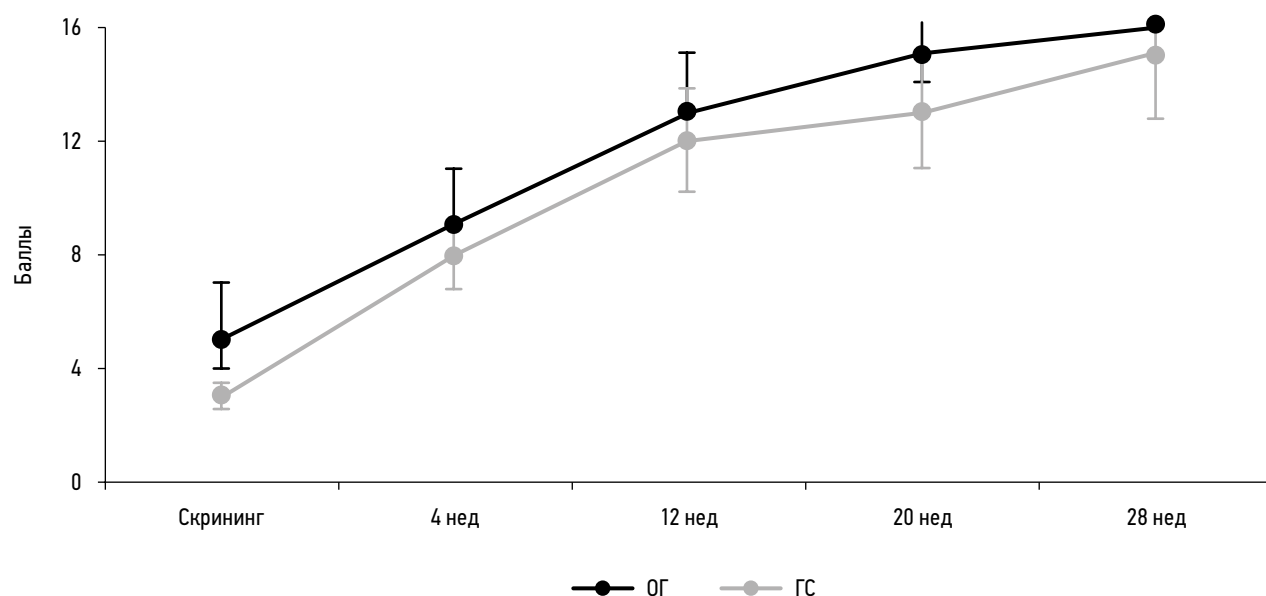
### Дополнительные результаты исследования

Результаты лабораторного исследования продемонстрировали увеличение уровня общего IgE в сыворотке крови всех пациентов с ХСК после инициации курса



**Рис. 3.** Динамика изменений итогового показателя активности крапивницы по шкале UAS 7 в группах лечения.

**Fig. 3.** Dynamics of changes in the final indicator of urticaria activity according to the UAS 7 scale in treatment groups.



**Рис. 4.** Динамика изменений итогового показателя контроля над крапивницей по шкале UCT в группах лечения.

**Fig. 4.** Dynamics of changes in the final indicator of urticaria control according to the UST scale in treatment groups.

иммунобиологической терапии. При последующих инъекциях омализумаба каждые 4 недели тенденция к увеличению общего IgE сохранялась, при этом статистически значимых межгрупповых отличий в отношении изменения данного лабораторного показателя не зафиксировано (рис. 6).

### Нежелательные явления

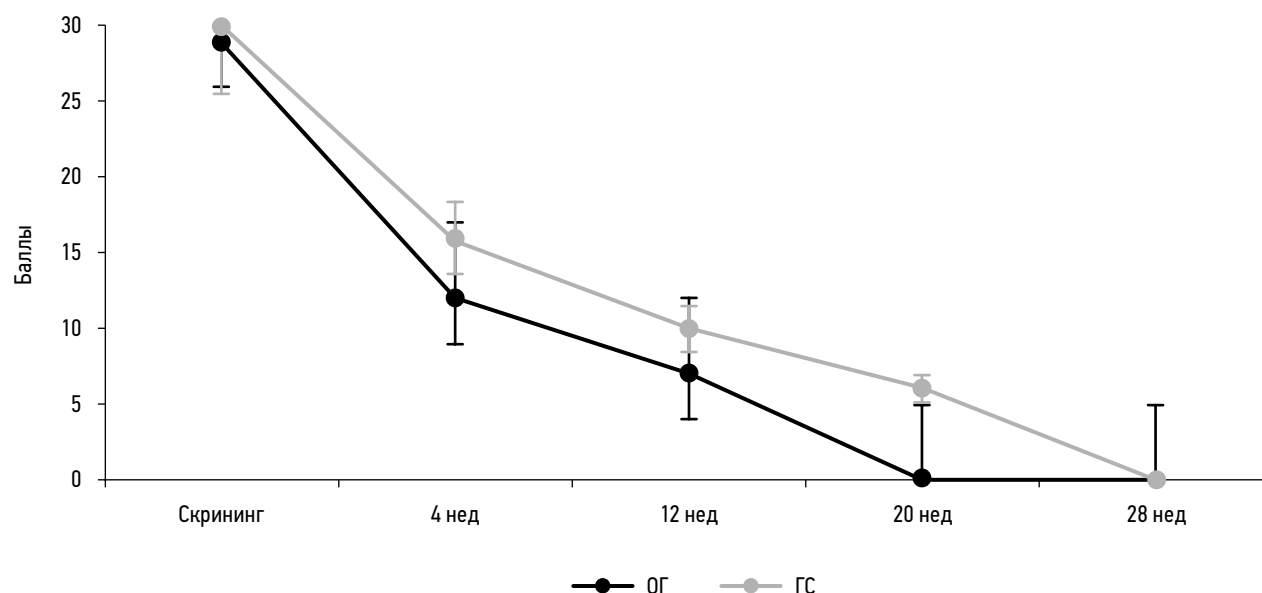
В течение 36-недельного периода наблюдения нежелательные явления, связанные с терапией ХСК, включая введение препаратов омализумаба, не зарегистрированы.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Резюме основного результата исследования

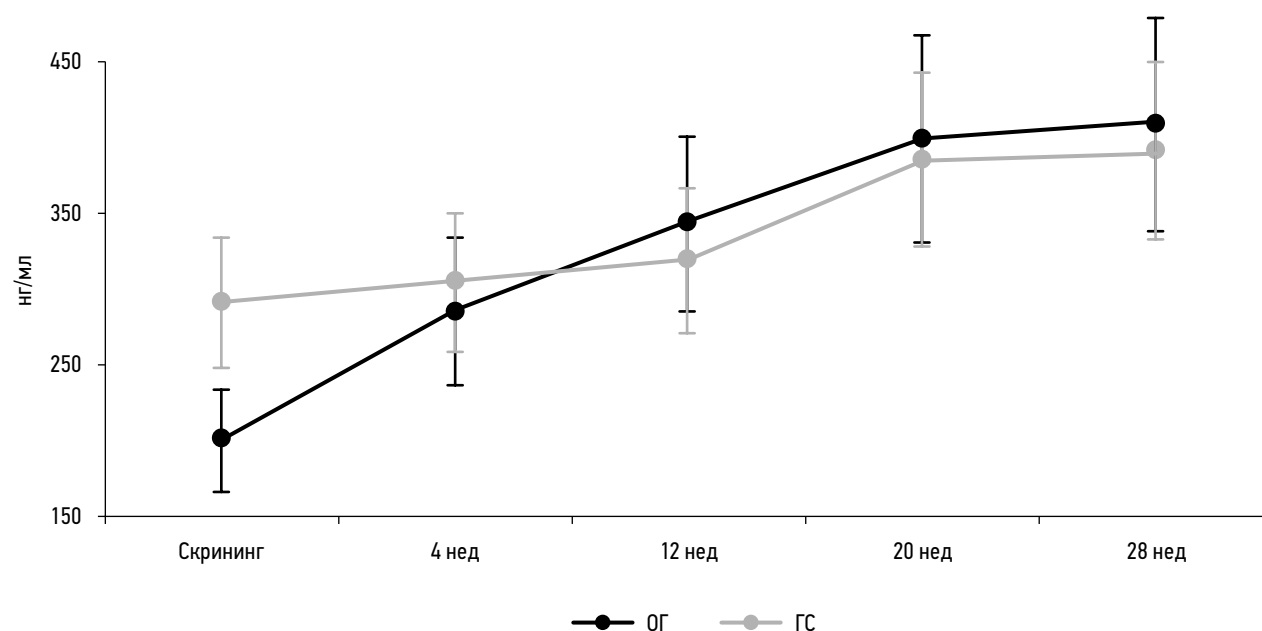
Биологический препарат омализумаб, используемый в мировой клинической практике с 2003 года для лечения IgE-опосредованных патологий, уже неоднократно демонстрировал свою эффективность в лечении пациентов с тяжёлым течением заболеваний, резистентных к проводимой стандартной терапии [11–15]. Многолетний положительный опыт применения омализумаба позволяет





**Рис. 5.** Динамика изменений итогового показателя качества жизни по шкале DLQI в группах лечения.

**Fig. 5.** Dynamics of changes in the final indicator of urticaria control according to the UST scale in treatment groups.



**Рис. 6.** Динамика изменений общего сывороточного IgE в группах лечения.

**Fig. 6.** Dynamics of changes in total serum IgE in treatment groups.

отнести данный препарат к перечню жизненно важных и необходимых лекарственных средств [16].

Значительный интерес к омализумабу обусловлен также финансовой выгодой с точки зрения фармакоэкономики. Проведённые экспертизы неоднократно подтверждали, что применение омализумаба в реальной врачебной практике является экономически оправданным, так как за счёт уменьшения расходов на госпитализацию пациентов сберегаются материальные ресурсы [17, 18]. Выход на отечественный рынок биоаналога омализумаба

в 2020 году позволил оптимизировать затраты системы здравоохранения и обеспечил доступ российских пациентов к биологическому препарату нового поколения. Так, по результатам проведённого В.С. Крысановой и соавт. [19] фармакоэкономического анализа установлено, что применение Генолара у пациентов с atopической бронхиальной астмой имеет экономическое преимущество. Разница в пользу отечественного биоаналога по сравнению с другими генно-инженерными препаратами составила 407 440,84 рублей, или 40% в течение 1 года на 1 пациента.

В аспекте клинической эффективности проведённый нами обзор литературы выявил лишь единичные прямые сравнительные клинические исследования препаратов омализумаба [20]. Стоит отметить, что ранее проведённые работы, оценивающие профиль эффективности, долгосрочной безопасности и переносимости, относились лишь к когорте пациентов с бронхиальной астмой. Так, в рамках III фазы многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования длительностью 26 недель была доказана клиническая сопоставимость препаратов Генолар (АО «Генериум», Россия) и Ксолар (Новартис Фарма АГ, Швейцария) в лечении персистирующей atopической бронхиальной астмы среднетяжёлого и тяжёлого течения, симптомы которой недостаточно контролировались 4-й ступенью терапии [20].

### Обсуждение основного результата исследования

Данная работа посвящена сравнительному анализу эффективности и безопасности препаратов Генолар (АО «Генериум», Россия) и Ксолар (Новартис Фарма АГ, Швейцария) в рамках лечения пациентов с ХСК. Важнейшим результатом исследования является демонстрация эффективности отечественного биоаналога с благоприятным профилем безопасности у пациентов с ХСК. Биоаналог омализумаба (АО «Генериум», Россия), вводимый в схему лечения на любом этапе терапии, показал положительное влияние на течение крапивницы, что подтверждалось данными комплексного клинико-лабораторного обследования.

Продемонстрирована сопоставимость исследуемых препаратов по показателям активности крапивницы, контролю над заболеванием и качеству жизни согласно данным международных стандартизированных опросников UAS 7, UCE и DLQI. Стоит подчеркнуть, что у пациентов ОГ, которые на протяжении всего периода наблюдения получали биоаналог омализумаба, наметилась тенденция к более быстрому регрессу клинической симптоматики и установлению контроля над заболеванием, однако выявленные различия не достигали статистической значимости.

Выявленные различия в скорости развития клинического эффекта среди пациентов групп сравнения могут объясняться разными патофизиологическими механизмами развития ХСК. На сегодняшний день в научной литературе активно обсуждаются предположения, что быстрый и отсроченный ответ на омализумаб может быть связан с аутоиммунными реакциями 1-го типа и 2-го типа соответственно. Так, J. Gericke и соавт. [21] в своей работе продемонстрировали, что сывороточная аутореактивность, определяемая как положительный результат теста с аутологичной сывороткой и теста высвобождения гистамина из базофилов, может предсказывать более медленный ответ на омализумаб у больных 2-м типом аутоиммунных реакций, при этом для уточнения причины и точных механизмов обнаруженной зависимости нужны дополнительные исследования.

Известно, что лечение омализумабом приводит к дозозависимому уменьшению содержания свободного IgE и увеличению уровня общего IgE в сыворотке крови, что объясняется собственно фармакодинамическими свойствами препарата. Неоднократно подтверждённое повышение концентрации общего сывороточного IgE по данным клинических исследований было сопоставимо и с результатами нашей работы [22–24]. Через 4 недели с момента инициации иммунобиологической терапии у пациентов обеих групп наметилась тенденция к увеличению общего IgE, при этом статистически значимых межгрупповых отличий в отношении изменения данного лабораторного показателя не зафиксировано.

В ходе исследования не получено убедительных указаний на наличие нежелательных реакций в обеих группах. Таким образом, исследуемый биоаналог омализумаба и препарат сравнения Ксолар были сопоставимы по изучаемым параметрам безопасности.

Не теряет своей актуальности и вопрос прекращения терапии в связи с достижением ремиссии заболевания. Утверждённых протоколов отмены омализумаба нет. Отечественными и зарубежными клиницистами активно выдвигаются положения о рассмотрении подходов одновременной полной отмены препарата, увеличения интервала введения омализумаба, снижения дозы омализумаба и увеличения интервала введения препарата [25]. Обращает на себя внимание и проблема отсутствия чёткого определения ремиссии ХСК. Активно ведутся дискуссии о том, могут ли быть отнесены к группе пациентов с полной ремиссией лица, у которых нет симптомов ХСК (0 баллов по UAS 7), при условии отсутствия приёма каких-либо лекарств более 6 месяцев [26]. Таким образом, на сегодняшний день длительность терапии омализумабом не определена и диктуется клинической ситуацией в каждом конкретном случае.

### Ограничения исследования

Интерпретация полученных результатов ограничена немногочисленной выборкой и отсутствием независимой контрольной группы. Малый размер выборки снижает возможности статистического анализа при поиске различий в аспекте скорости наступления терапевтического эффекта у пациентов, получавших биоаналог омализумаба на протяжении всего периода лечения, и пациентов, сменивших схему терапии. Остаётся неясным, имеют ли место выявленные межгрупповые различия в отношении более быстрого регресса клинической симптоматики и установления контроля над заболеванием, что открывает перспективы для дальнейших исследований.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в ходе лечения пациентов с тяжёлой ХСК, резистентной к проводимой терапии стандартными и эскалированными дозами H<sub>1</sub>-антигистаминных

препаратов, показана сопоставимая клиническая эффективность и безопасность исследуемого препарата Генолар (АО «Генериум», Россия) и препарата сравнения Ксолар (Новартис Фарма АГ, Швейцария).

Доказана возможность рассмотрения биоаналога омализума в качестве препарата выбора третьей степени лечения тяжёлой формы ХСК. Для определения сроков длительности и индивидуальных схем лечения биоаналогом омализума с учётом реальной клинической практики необходимо проведение дальнейших исследований.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНО

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования 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 исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён

следующим образом: А.Е. Шульженко — значительный вклад в разработку дизайна статьи, редактирование статьи; Л.Е. Сорокина — курация пациентов, обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание текста статьи; Д.С. Фомина — написание текста и редактирование статьи; Е.В. Ковалькова — курация пациентов; Е.В. Кузнецова — курация пациентов, сбор и анализ литературных источников.

## 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. A.E. Shulzhenko — a significant contribution to the development of the design of the article, editing the article; L.E. Sorokina — curation of patients, literature review, collection and analysis of literary sources, writing the text of the article; D.S. Fomina — writing text and editing articles; E.V. Kovalkova — patient care; E.V. Kuznetsova — curation of patients, collection and analysis of literary sources.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Крапивница. Клинические рекомендации. Российское общество аллергологов и клинических иммунологов, Российское общество дерматовенерологов и косметологов, Союз педиатров России, 2020.
2. Переверзина Н.О., Круглова Л.С., Мусаев И.Э. Настоящее и будущее в терапии хронической спонтанной крапивницы // Клиническая дерматология и венерология. 2020. Т. 19, № 5. С. 604–612. doi: 10.17116/klinderma202019051604
3. Kocatürk E., Maurer M., Metz M., Grattan C. Looking forward to new targeted treatments for chronic spontaneous urticaria // Clin Transl Allergy. 2017. N 7. P. 1. doi: 10.1186/s13601-016-0139-2
4. Guillen-Aguinaga S., Presa I., Aguinaga-Ontoso E., et al. Updosing nonsedating antihistamines in patients with chronic spontaneous urticaria: A systematic review and meta-analysis // Br J Dermatol. 2016. Vol. 175, N 6. P. 1153–1165. doi: 10.1111/bjd.14768
5. Soresi S., Togias A. Mechanisms of anti-immunoglobulin E therapy // Allergy Asthma Proc. 2006. Vol. 27, N 2, Suppl. 1. P. 15–23.
6. Hu J., Chen J., Ye L., et al. Anti-IgE therapy for IgE-mediated allergic diseases: From neutralizing IgE antibodies to eliminating IgE+ B cells // Clin Transl Allergy. 2018. N 8. P. 27. doi: 10.1186/s13601-018-0213-z
7. Hill D.A., Siracusa M.C., Ruymann K.R., et al. Omalizumab therapy is associated with reduced circulating basophil populations in asthmatic children // Allergy. 2014. Vol. 69, N 5. P. 674–677. doi: 10.1111/all.12375
8. Иванов Р., Секарева Г., Кравцова О., и др. Правила проведения исследований биоподобных лекарственных средств (биоаналогов) // Фармакокинетика и фармакодинамика. 2014. № 1. С. 21–36.
9. Nosbaum A., Augey F., Nicolas J.F., Bérard F. Pathophysiology of urticaria // Ann Dermatol Venereol. 2014. Vol. 141, Suppl. 3. P. 559–564. doi: 10.1016/S0151-9638(14)70158-9
10. Колхир П.В., Олисова О.Ю., Кочергин Н.Г. Эндотипическая классификация хронической спонтанной крапивницы — путь к персонализированной терапии // Лечащий врач. 2015. № 5. С. 45.
11. Saini S.S., Bindslev-Jensen C., Maurer M., et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria who remain symptomatic on H1 antihistamines: A randomized, placebo-controlled study // J Invest Dermatol. 2015. Vol. 135, N 1. P. 67–75. doi: 10.1038/jid.2014.306
12. Labrador-Horrillo M., Valero A., Velasco M., et al. Efficacy of omalizumab in chronic spontaneous urticaria refractory to conventional therapy: Analysis of 110 patients in real-life practice // Expert Opin Biol Ther. 2013. Vol. 13, N 9. P. 1225–1228. doi: 10.1517/14712598.2013.822484
13. 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
14. Rottem M., Segal R., Kivity S., et al. Omalizumab therapy for chronic spontaneous urticaria: The Israeli experience // Isr Med Assoc J. 2014. Vol. 16, N 8. P. 487–490.
15. Sussman G., Hebert J., Barron C., et al. Real-life experiences with omalizumab for the treatment of chronic urticaria // Ann Allergy Asthma Immunol. 2014. Vol. 112, N 2. P. 170–174. doi: 10.1016/j.anai.2013.12.005
16. Демко И.В., Собко Е.А., Крапошина А.Ю., Шестакова Н.А. Аспекты применения российского биоаналога омализума

в клинической практике // Практическая пульмонология. 2022. № 1. С. 17–22. doi: 10.24412/2409-6636-2022-12829

17. Колбин А.С., Клишко Н.Н., Андреев Б.В. Клинико-экономическое обоснование применения Ксолара (омализумаб) при бронхиальной астме // Качественная клиническая практика. 2008. № 2. С. 53–61.

18. Доржиева В.В. Государственная политика импортозамещения как фактор развития фармацевтической промышленности России: влияние санкций и шаги к успеху // Вестник Института экономики Российской академии наук. 2022. № 6. С. 68–78. doi: 10.52180/2073-6487-2022-6-68-78

19. Крысанова В.С., Ермолаева А.Д., Ермолаева Т.Н., и др. Экономические аспекты применения российского биоаналога омализумаба у пациентов с atopической бронхиальной астмой среднетяжелого и тяжелого течения // Фармация и фармакология. 2021. Т. 9, № 3. С. 235–248. doi: 10.19163/2307-9266-2021-9-3-235-248

20. Ненашева Н.М., Аверьянов А.В., Ильина Н.И., и др. Сравнительное изучение клинической эффективности биоаналогичного препарата Генолар по результатам рандомизированного клинического исследования III фазы // Пульмонология. 2020. Т. 30, № 6. С. 782–796.

21. Gericke J., Metz M., Ohanyan T., et al. Serum autoreactivity predicts time to response to omalizumab therapy in chronic

spontaneous urticaria // J Allergy Clin Immunol. 2017. Vol. 139, N 3. P. 1059–1061, e1051. doi: 10.1016/j.jaci.2016.07.047

22. Ertaş R., Özyurt K., Atasoy M., et al. The clinical response to omalizumab in chronic spontaneous urticaria patients is linked to and predicted by IgE levels and their change // Allergy. 2018. Vol. 73, N 3. P. 705–712. doi: 10.1111/all.13345

23. Weller K., Ohanyan T., Hawro T., et al. Total IgE levels are linked to the response of chronic spontaneous urticaria patients to omalizumab // Allergy. 2018. Vol. 73, N 12. P. 2406–2408. doi: 10.1111/all.13586

24. Cugno M., Genovese G., Ferrucci S., et al. IgE and D-dimer baseline levels are higher in responders than nonresponders to omalizumab in chronic spontaneous urticaria // Br J Dermatol. 2018. Vol. 179, N 3. P. 776–777. doi: 10.1111/bjd.16593

25. Türk M., Carneiro-Leão L., Kolkhir P., et al. how to treat patients with chronic spontaneous urticaria with omalizumab: Questions and answers // J Allergy Clin Immunol Pract. 2020. Vol. 8, N 1. P. 113–124. doi: 10.1016/j.jaip.2019.07.021

26. Kulthanan K., Tuchinda P., Likitwattanarak C., et al. Does omalizumab modify a course of recalcitrant chronic spontaneous urticaria? A retrospective study in Asian patients // J Dermatol. 2018. Vol. 45, N 1. P. 17–23. doi: 10.1111/1346-8138.14081

## REFERENCES

1. Urticaria. Clinical recommendations. Russian Society of Allergologists and Clinical Immunologists, Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists, Union of Pediatricians of Russia; 2020. (In Russ).

2. Pereverzina NO, Kruglova LS, Musaev IE. Present and future in the therapy of chronic spontaneous urticaria. *Clin Dermatol Venereol*. 2020;19(5):604–612. (In Russ). doi: 10.17116/klinderma202019051604

3. Kocatürk E, Maurer M, Metz M, Grattan C. Looking forward to new targeted treatments for chronic spontaneous urticaria. *Clin Transl Allergy*. 2017;(7):1. doi: 10.1186/s13601-016-0139-2

4. Guillen-Aguinaga S, Presa I, Aguinaga-Ontoso E, et al. Updosing nonsedating antihistamines in patients with chronic spontaneous urticaria: A systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2016;175(6):1153–1165. doi: 10.1111/bjd.14768

5. Soresi S, Togias A. Mechanisms of anti-immunoglobulin E therapy. *Allergy Asthma Proc*. 2006;27(2 Suppl 1):15–23.

6. Hu J, Chen J, Ye L, et al. Anti-IgE therapy for IgE-mediated allergic diseases: From neutralizing IgE antibodies to eliminating IgE+ B cells. *Clin Transl Allergy*. 2018;(8):27. doi: 10.1186/s13601-018-0213-z

7. Hill DA, Siracusa MC, Ruymann KR, et al. Omalizumab therapy is associated with reduced circulating basophil populations in asthmatic children. *Allergy*. 2014;69(5):674–677. doi: 10.1111/all.12375

8. Ivanov R, Sekareva G, Kravtsova O, et al. Rules for conducting research on biosimilar medications (biosimilars). *Pharmacokinetics Pharmacodynamics*. 2014;(1):21–36. (In Russ).

9. Nosbaum A, Augéy F, Nicolas JF, Bérard F. Pathophysiology of urticaria. *Ann Dermatol Venereol*. 2014;141(Suppl 3):559–564. doi: 10.1016/S0151-9638(14)70158-9

10. Kolkhir PV, Olisova OY, Kochergin NG. Endotypic classification of chronic spontaneous urticaria: The way to personalized therapy. *Attending Physician*. 2015;(5):45. (In Russ).

11. Saini SS, Bindslev-Jensen C, Maurer M, et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria who remain symptomatic on H1 antihistamines: A randomized, placebo-controlled study. *J Invest Dermatol*. 2015;135(1):67–75. doi: 10.1038/jid.2014.306

12. Labrador-Horrillo M, Valero A, Velasco M, et al. Efficacy of omalizumab in chronic spontaneous urticaria refractory to conventional therapy: Analysis of 110 patients in real-life practice. *Expert Opin Biol Ther*. 2013;13(9):1225–1228. doi: 10.1517/14712598.2013.822484

13. 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

14. Rottem M, Segal R, Kivity S, et al. Omalizumab therapy for chronic spontaneous urticaria: The Israeli experience. *Isr Med Assoc J*. 2014;16(8):487–490.

15. Sussman G, Hebert J, Barron C, et al. Real-life experiences with omalizumab for the treatment of chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;112(2):170–174. doi: 10.1016/j.anai.2013.12.005

16. Demko IV, Sobko EA, Kraposhina AY, Shestakova NA. Aspects of the application of the Russian biosimilar omalizumab in clinical practice. *Practical Pulmonol*. 2022;(1):17–22. (In Russ). doi: 10.24412/2409-6636-2022-12829

17. Kolbin AS, Klimko NN, Andreev BV. Clinical and pharmacological justification of the use of Xolar (omalizumab) in the bronchial system. *Qualitative Clin Pract*. 2008;(2):53–61. (In Russ).

18. Dorzhieva VV. State policy of import substitution as a factor in the development of the pharmaceutical industry in Russia: The impact of sanctions and steps to success. *Bulletin Institute Economics Russ Academy Sci*. 2022;(6):68–78. (In Russ). doi: 10.52180/2073-6487-2022-6-68-78

19. Krysanova VS, Ermolaeva D, Ermolaeva TN, et al. Economic aspects of the use of the Russian biosimilar omalizumab in patients with atopic bronchial asthma of moderate and severe course. *Pharmacy Pharmacol.* 2021;9(3):235–248. (In Russ). doi: 10.19163/2307-9266-2021-9-3-235-248
20. Nenasheva NM, Averyanov AV, Ilyina NI, et al. Comparative study of the clinical efficacy of a bio-analogous drug Genolar based on the results of a randomized phase III clinical trial. *Pulmonology.* 2020;30(6):782–796. (In Russ).
21. Gericke J, Metz M, Ohanyan T, et al. Serum autoreactivity predicts time to response to omalizumab therapy in chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(3):1059–1061, e1051. doi: 10.1016/j.jaci.2016.07.047
22. Ertas R, Ozyurt K, Atasoy M, et al. The clinical response to omalizumab in chronic spontaneous urticaria patients is linked to and predicted by IgE levels and their change. *Allergy.* 2018;73(3):705–712. doi: 10.1111/all.13345

23. Weller K, Ohanyan T, Hawro T, et al. Total IgE levels are linked to the response of chronic spontaneous urticaria patients to omalizumab. *Allergy.* 2018;73(12):2406–2408. doi: 10.1111/all.13586
24. Cugno M, Genovese G, Ferrucci S, et al. IgE and D-dimer baseline levels are higher in responders than nonresponders to omalizumab in chronic spontaneous urticaria. *Br J Dermatol.* 2018;179(3):776–777. doi: 10.1111/bjd.16593
25. Türk M, Carneiro-Leão L, Kolkhir P, et al. how to treat patients with chronic spontaneous urticaria with omalizumab: questions and answers. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(1):113–124. doi: 10.1016/j.jaip.2019.07.021
26. Kulthanan K, Tuchinda P, Likitwattananurak C, et al. Does omalizumab modify a course of recalcitrant chronic spontaneous urticaria? A retrospective study in Asian patients. *J Dermatol.* 2018;45(1):17–23. doi: 10.1111/1346-8138.14081

## ОБ АВТОРАХ

### \* Сорокина Лея Евгеньевна;

адрес: Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24;  
ORCID: 0000-0002-1862-6816;  
eLibrary SPIN: 5934-0679;  
e-mail: leya.sorokina@mail.ru

### Шулженко Андрей Евгеньевич, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0003-0268-9350;  
eLibrary SPIN: 4584-4915;  
e-mail: shulzhenko\_ae@mail.ru

### Ковалькова Елена Вячеславовна;

ORCID: 0000-0002-1212-3767;  
eLibrary SPIN: 3078-0976;  
e-mail: ev-kovalkova@ya.ru

### Кузнецова Елизавета Витальевна;

ORCID: 0000-0001-7098-0049;  
e-mail: wuiw105@mail.ru

### Фомина Дарья Сергеевна, канд. мед. наук, доцент;

ORCID: 0000-0002-5083-6637;  
eLibrary SPIN: 3023-4538;  
e-mail: daria\_fomina@mail.ru

## AUTHORS' INFO

### \* Leya E. Sorokina;

address: 24 Kashirskoe shosse, 115478 Moscow, Russia;  
ORCID: 0000-0002-1862-6816;  
eLibrary SPIN: 5934-0679;  
e-mail: leya.sorokina@mail.ru

### Andrey E. Shulzhenko, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: 0000-0003-0268-9350;  
eLibrary SPIN: 4584-4915;  
e-mail: shulzhenko\_ae@mail.ru

### Elena V. Kovalkova;

ORCID: 0000-0002-1212-3767;  
eLibrary SPIN: 3078-0976;  
e-mail: ev-kovalkova@ya.ru

### Elizaveta V. Kuznetsova;

ORCID: 0000-0001-7098-0049;  
e-mail: wuiw105@mail.ru

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

ORCID: 0000-0002-5083-6637;  
eLibrary SPIN: 3023-4538;  
e-mail: daria\_fomina@mail.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA13055>

# Пищевая аллергия: тренды развития технологий аллергенспецифической иммунотерапии

У.В. Кутас, В.Д. Прокопьева, М.М. Федотова, О.С. Федорова

Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Российская Федерация

## АННОТАЦИЯ

**Обоснование.** Пищевая аллергия остаётся актуальной проблемой современного мира, ухудшает качество жизни пациентов и членов семьи. Одним из наиболее перспективных методов терапии пищевой аллергии является аллергенспецифическая иммунотерапия.

**Цель** — анализ результатов клинических исследований эффективности и безопасности современных технологий аллергенспецифической иммунотерапии в лечении пищевой аллергии, опубликованных за последние три года.

**Материалы и методы.** Проведён поиск и анализ научных публикаций с использованием ресурсов PubMed и eLibrary, каталогизирующих биомедицинскую научную литературу. В обзор включены оригинальные исследования, опубликованные за период с 1 января 2020 года по 31 декабря 2022 года.

**Результаты.** Обзор позволил систематизировать данные, накопленные за последние три года, отражающие основные тенденции в аллергенспецифической иммунотерапии пищевой аллергии. Анализ исследований продемонстрировал современные подходы к аллергенспецифической иммунотерапии в виде оральной и эпикутанной иммунотерапии и затронул аспекты эффективности и безопасности данных методов. В когортах пациентов с пищевой аллергией оральная и эпикутанная технологии показали высокую эффективность в достижении толерантности и десенсибилизации к пищевому триггеру. В ходе проведённого анализа выявлено, что эпикутанная иммунотерапия характеризуется высоким уровнем приверженности пациентов к лечению.

**Заключение.** Необходимы дальнейшие масштабные клинические исследования по изучению современных методик аллергенспецифической иммунотерапии у пациентов с пищевой аллергией для формирования стандартизированных протоколов терапии.

**Ключевые слова:** пищевая аллергия; лечение; иммунотерапия; аллергенспецифическая иммунотерапия; АСИТ.

## Как цитировать:

Кутас У.В., Прокопьева В.Д., Федотова М.М., Федорова О.С. Пищевая аллергия: тренды развития технологий аллергенспецифической иммунотерапии // *Российский аллергологический журнал*. 2023. Т. 20, № 3. С. 321–331. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA13055>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA13055>

# Food allergy: Trends in the development of allergen-specific immunotherapy technologies

Uliana V. Kutas, Valeriya D. Prokopyeva, Marina M. Fedotova, Olga S. Fedorova

Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Food allergy is an urgent problem for public health around the world. One of the most promising methods of food allergy treatment is allergen-specific immunotherapy.

**AIM:** to analyze the results of clinical studies on the effectiveness and safety of modern allergen-specific immunotherapy technologies in the treatment of food allergies published over the past three years.

**MATERIALS AND METHODS:** A search and analysis of scientific publications was carried out using resources cataloging biomedical scientific literature: PubMed and eLibrary. The review includes original studies published between January 1, 2020 and December 31, 2022.

**RESULTS:** The review made it possible to systematize the data accumulated over the past three years, reflecting the main trends in allergen-specific immunotherapy of food allergy. The analysis of studies showed modern approaches to oral and epicutaneous immunotherapy and affected the efficacy and safety of these types of treatment. In food allergy cohorts, the allergen-specific immunotherapy approach of oral and epicutaneous allergen-specific immunotherapy has been shown to be highly effective in achieving tolerance and desensitization to the food trigger it was revealed that epicutaneous allergen-specific immunotherapy is characterized by a high level of adherence of patients to treatment.

**CONCLUSION:** It is necessary to continue conducting large-scale clinical studies on modern methods of allergen-specific immunotherapy in patients with food allergies to form standardized therapy protocols.

**Keywords:** food allergy; treatment; immunotherapy; allergen-specific immunotherapy; ASIT.

## To cite this article:

Kutas UV, Prokopyeva VD, Fedotova MM, Fedorova OS. Food allergy: Trends in the development of allergen-specific immunotherapy technologies. *Russian Journal of Allergy*. 2023;20(3):321–331. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA13055>

### List of abbreviations

AIT: allergen immunotherapy

CMP: cow's milk protein

OIT: oral immunotherapy

FA: food allergy

SCIT: subcutaneous immunotherapy

SLIT: sublingual immunotherapy

EPIT: epicutaneous immunotherapy

## BACKGROUND

Food allergy (FA) remains a challenge for modern clinical medicine. FA prevalence has been increasing and is clinically characterized by severe reactions, including anaphylactic shock [1, 2]. The global prevalence of FA is ~4% in children and 1% in adults and had increased significantly over the last decades [1]. FA is cost-intensive for both the healthcare system and patient [3]. Additionally, FA causes to the need to comply with elimination measures, and also reduces the quality of life of patients and family members [1].

Currently, no standard FA treatment that can induce lifelong tolerance to food triggers and cure FA has been established. The main treatment for FA is strict elimination diet with exclusion of trigger allergens [4]. However, this approach is challenging owing to hidden allergens in food products. Current data on the early introduction of allergenic foods to infants to reduce FA incidence have no standardized treatment protocols and cannot be widely implemented in the routine clinical practice [4]. Thus, the scientific community should develop effective and safe therapeutic approaches for FA treatment.

Allergen immunotherapy (AIT) is used to treat IgE-mediated allergic diseases, including FA. AIT has a wide range of effects on the immune system. Particularly, AIT reduces the activation of mast cells and eosinophils, promotes the formation of allergen-specific regulatory T-cells and B-cells, and changes the IgE and IgG4 levels [5]. Immunotherapy with food allergens includes the administration of increasing doses of a specific food to achieve a maintenance dose for desensitization [2, 5, 6]. To study the treatment of FA, researchers have evaluated the main AIT methods: oral (OIT), sublingual, subcutaneous, and epicutaneous immunotherapy (EPIT) [5].

Therefore, this systematic review aimed to analyze the effectiveness and safety of modern AIT methods in the treatment of FA using clinical studies published in the last 3 years.

## MATERIALS AND METHODS

The search and analysis of scientific publications was conducted using resource cataloging of biomedical scientific literature: PubMed and eLibrary. The present study includes original studies published between January 1, 2020, and December 31, 2022.

Analysis was performed using the following steps. First, publications were searched using keywords and titles. The search in PubMed and eLibrary was performed with the keywords "food allergy" and "treatment." At this stage, 779 articles from PubMed and 124 articles from eLibrary were analyzed. Second, the publications obtained during the initial search were analyzed, and articles ( $n=861$ ) that did not meet the selection criteria and duplicates were excluded. Third, the full text of 42 publications was analyzed. During this stage, review publications and retrospective studies were excluded, and 15 publications containing data from clinical studies that met the inclusion criteria were included in the review.

## RESULTS

### Characteristics of studies

Randomized double placebo-controlled studies ( $n=4$ ), open randomized studies ( $n=8$ ), and meta-analyses of previously performed studies ( $n=3$ ) were included in the review, according to the methodology. Most studies were performed on pediatric populations, with one study recruiting a group of adults. Samples included different ethnic groups, both European and Asian.

The reviewed studies examined current AIT strategies for a range of culprit allergens, such as peanuts ( $n=10$ ), cow's milk protein ( $n=2$ ), chicken egg white ( $n=4$ ), and wheat ( $n=1$ ). The observation period for patients receiving AIT lasted for 6 months to 5 years.

The studies included in the review examined current approaches to immunotherapy, including oral ( $n=10$ ) and epicutaneous (cutaneous) ( $n=5$ ) immunotherapy.

### Oral immunotherapy

OIT studies are based on the concept that constant intake of allergens in small doses over a long period of time results in the development of tolerance to these allergens [1]. Thus, tolerance induction in OIT is associated with antigen-specific suppression of cellular or antibody immune response after antigen exposure through oral administration [7]. Early antigen exposure through the gastrointestinal tract decreases reactivity to local or systemic exposure to allergens [8].

OIT is not widely implemented in the treatment of FA in several countries, despite the extended period of its evaluation [9]. Currently, a single OIT drug is officially

registered globally. This drug targets peanut allergy and has proven to be successful in double placebo-controlled studies. Twelve months after the treatment initiation, 67.2% of recipients tolerated 600 mg of peanut protein in the OIT group and 4% in the placebo group [1].

The effectiveness and safety of this treatment method has been actively studied, introducing OIT into clinical practice [10].

### Food allergy to peanuts

Peanuts remain one of the common causes of allergic reactions in patients with FA worldwide. Sensitization to peanuts usually develops in childhood and persists into adulthood [11, 12]. Peanuts are the main cause of severe anaphylactic reactions [11, 13, 14].

OIT had been proven to be effective for peanut allergy treatment. A specialized powder containing peanut protein was used to study OIT with peanut allergen [15, 16]. Peanut Allergy Oral Immunotherapy Study of AR101 for Desensitization (PALISADE), a placebo-controlled randomized clinical trial, was performed in patients aged 4–55 years ( $n=551$ ). The study has shown the safety and effectiveness of the peanut powder AR101 during an observation period of 12 months [15, 16]. Further, 67.2% of participants who received AR101 were able to tolerate  $\geq 600$  mg of AR101 compared to 4% of participants in the placebo group [15]. This drug is the standard oral biologic approved in the United States and Europe and registered by the US Food and Drug Administration (FDA) for reduction of severity of allergic reactions in patients with peanut allergy [16, 17].

An open-label follow-on study (PALISADE follow-on study) examined the effects of long-term maintenance dose (300 mg/day) of AR101 in children aged 4–17 years. Two dosage regimens were studied: 1.5 years (group A,  $n=110$ ) and 2 years (group B,  $n=32$ ). Novel approaches to allergen dosing regimens that are highly safe and more effective in achieving tolerance have been explored. Daily use of a maintenance dose (300 mg/day) of peanut allergen powder for 1.5 years (group A) or 2 years (group B) resulted in persistent tolerance to 2000 mg of peanuts, followed by desensitization in 48.1% and 80.8% of subjects, respectively. The overall incidence of adverse events decreased throughout the intervention period (from the treatment initiation in PALISADE study and at its end point, in the open-label study after 2.5 and 3 years of follow-up) [16].

A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of AR101 examined the effectiveness of maintenance doses of AR101 (300 mg) in children aged 4–17 years with documented peanut allergy. Participants increased their dose of peanut powder from 0.5 mg to a target dose of 300 mg over 40 weeks. Patients were followed up in a subsequent open-label 6-month study, wherein they continued to take a maintenance dose (300 mg) throughout the trial period. During this period, most adverse reactions were assessed as mild or moderate. The most common adverse reactions were gastrointestinal symptoms [18].

In two meta-analyses, the risk of potentially life-threatening reactions during OIT was similar at different stages of treatment, despite the good rates of desensitization. The frequency of epinephrine use was low since the subjects reached long-term treatment phase. In most studies, severe reactions were observed during the first stage of immunotherapy [19, 20]. For example, in a meta-analysis aimed to assess OIT with peanut allergen, adverse reactions requiring epinephrine treatment occurred in 7.6% of participants, with a frequency of 2.0 per 10,000 [19]. Another meta-analysis including 12 randomized trials of OIT with peanut allergen has found that a higher proportion of patients receiving OIT achieved desensitization (OR=12.4; 95% CI, 6.8–22.6) compared with controls. However, an increased risk of anaphylaxis (OR=3.1; 95% CI, 1.8–5.6), epinephrine use, and severe adverse reactions (OR=2.2; 95% CI 1.3–3.8) was noted. The median follow-up duration was 1 year [20].

### Food allergy to cow's milk

Cow's milk protein (CMP) allergy is a reproducible reaction to one or more milk proteins, occurring via different immune mechanisms, both IgE-mediated and cell-mediated [21–23]. CMP allergy has a significant impact on the physical and mental health of infants and is thus crucial in pediatric practice [24].

Cow's milk contains proteins from the casein fraction ( $\alpha$ s1-,  $\alpha$ s2,  $\beta$ - and  $\kappa$ -caseins) and whey protein ( $\alpha$ - and  $\beta$ -lactoglobulin), which contain sequential and conformational epitopes [25]. Thermal treatment of cow's milk changes the conformational structure of the protein, which causes a change in the allergenicity of products containing CMP [25]. In a study, more than a half of the children with IgE-mediated allergy to CMP can tolerate thermally processed (baked) milk, which is included in muffins, cakes, and breads [26]. A milk ladder concept has recently appeared in the literature. Milk ladder is an approach wherein products containing CMP are gradually introduced to expand the diet of patients with CMP allergy [25, 27]. An open randomized controlled trial explored the safety, effectiveness of the milk ladder approach and quality of life of patients with CMP allergy. In this study, the value of a single intake of whole cow's milk was assessed in children aged <12 months before introducing baked cow's milk into the diet based on the milk ladder. Before treatment initiation, the first group of patients received a one-time CMP dose of 0.5 mg under the physician's supervision, followed by the introduction of baked milk into the diet at home in accordance with the milk ladder. The control group did not receive a one-time CMP dose before treatment initiation. Patients were observed for 12 months [27]. After 6 months of observation, 73% of children in the first group, compared to 50% of children in the control group, reached level 6 (the upper) of CMP tolerance on the milk ladder. By the 12th month of observation, 65% of patients in the first group, compared to 35% in the control group, had completed the milk ladder (step 12: the introduction of pasteurized cow's

milk into the diet). Furthermore, it was found that a single intake of a low-dose of cow's milk in the presence of a researcher increased the parents' commitment to continue the introduction of dairy products and achieve the final step of the milk ladder. Moreover, the progress made starting with the introduction of baked milk significantly reduced the level of mother's anxiety, which improved the family's overall quality of life [27].

The principle of introducing cow's milk through the milk ladder is gaining popularity in therapy. However, questions regarding the timing of the introduction of dairy products and the possibility of expanding the diet remain. Thus, further evaluation of the safety and effectiveness of various treatment regimens is warranted.

### Food allergy to chicken egg

In addition, chicken egg is a common allergen in childhood, and egg allergy can persist into adulthood [23, 28]. Along with peanuts, egg is considered one of the main triggers causing anaphylactic reactions [29]. Egg white is widely included in the modern human diet. Chicken egg allergy significantly reduces the diet diversity and quality of life of patients [28].

An egg contains >30 protein molecules. However, sensitization to each egg protein has different clinical significance, which is associated with different molecular physicochemical properties. The main egg allergens are ovalbumin, conalbumin, ovomucoid, and lysozyme in the egg white and alpha-livetin in the egg yolk. All these proteins have different resistance to temperature and digestive enzymes [30].

A multicenter, randomized, open-label, placebo-controlled study in children aged 3–16 years ( $n=96$ ) has examined the safety and effectiveness of products containing cooked (baked) chicken eggs and compared them with those containing raw egg white powder. Patients who were tolerant to baked chicken eggs but allergic to uncooked chicken eggs were included in the study. The food ingredients were prepared according to pre-developed recipes, with a typical dose of baked chicken egg around 2000 mg (one muffin or 1/3 of a whole egg). The second group received standardized dried egg white powder (pasteurized, raw egg), starting at 0.1 mg; the dose was gradually increased to a target of 2000 mg over 2 years [31]. Adherence to treatment was high in both groups of patients (89.7% and 95.1%, respectively).

Moreover, 11% of patients achieved stable tolerance after receiving baked chicken eggs compared to 42% of patients taking egg powder. Thus, a weak clinical effect of OIT was observed in patients tolerant to processed (baked) egg but sensitive to raw egg. Further, a reduction in egg white-specific IgE levels and in wheal diameter in skin testing were more pronounced in patients taking egg powder [31].

A randomized placebo-controlled study has examined the effect of egg powder on tolerance and desensitization.

Children aged 5–18 years with an egg white allergy ( $n=55$ ) were observed for 4 years, and 75% of patients receiving OIT achieved desensitization to egg allergens after 22 months of treatment. At the end of the 4-year protocol, 50% of children achieved stable tolerance to egg white, and 28% achieved desensitization; 95% of patients who achieved stable tolerance did not exclude either chicken eggs or products containing eggs from their diet [32].

Additionally, a non-randomized controlled clinical trial studied Asian children with egg allergy ( $n=113$ ). The effectiveness and safety of "slow" OIT with low doses of egg allergen (from 0.2 g to 5.0 g, the total course dose of protein was 980 mg egg white) was evaluated [33]. A positive effect after 12 months of therapy was achieved in 34.7% of patients receiving egg whites and in 11.1% of controls.

In a study conducted in Iran, patients received low doses of egg white for 6 months. The patients from the group with FA to chicken egg ( $n=8$ ) have developed tolerance to egg white. Additionally, their specific IgE levels and blister diameter after a skin prick test decreased compared with those in the control group [34]. However, the study has significant limitations because of its small sample size ( $n=11$ ).

An egg ladder principle is applied when expanding the diet containing egg protein. Egg ladder includes different levels of heat treatment of egg-containing products and their gradual introduction into the diet [31]. However, there are no standardized approaches to the exact timing of introduction of egg whites into the diet.

### Food allergy to wheat

Wheat is one of the widely consumed food grains worldwide because of its widespread occurrence in various climatic zones and its widespread use in the food industry. Wheat is one of the main food triggers in the structure of allergic sensitization [35]. The prevalence of wheat intolerance with IgE-dependent mechanism varies from 0.2% to 4% in different regions [36–38].

A Japanese study has assessed the effectiveness of OIT in patients with wheat anaphylaxis. The effectiveness of low-dose wheat allergen for the treatment of severe wheat allergy was evaluated. The study included 27 children aged 5–18 years with a history of anaphylaxis to wheat and a wheat allergy confirmed by an oral challenge test with 53 mg of wheat protein. In this study, OIT with low doses of wheat (50–75 mg) safely induced immunological changes and provided desensitization, resulting in tolerability of 400 mg of wheat. In addition, the risk of adverse symptoms caused by accidental allergen ingestion was reduced. OIT did not induce severe symptoms and improved the patients' quality of life.

An open-label, non-randomized study of Asian children with wheat allergy ( $n=42$ ) has evaluated the efficacy and safety of low-dose slow-infusion OIT (starting wheat



protein dose from 0.2 g to 5.0 g; cumulative dose, 226 mg). After 1 year of low-dose treatment, the effect was noted in 37.5% of patients in the OIT group and 10% of patients in the control group [33].

### Epicutaneous immunotherapy

EPIT is one of modern AIT approaches gaining popularity in FA treatment. This method is based on skin application of the allergen with a patch. The main advantage of EPIT is non-invasive administration of the trigger allergen orally or via injection. In a study in mice, skin-applied peanut antigen induced T-cell tolerance, promoted a shift in the immune response from Th2 to Th1, increased the number of regulatory T-cells, decreased IgE levels, and induced the formation of long-term tolerance [40]. Previous studies have confirmed the effectiveness and safety of EPIT with peanut allergen [41–43].

In a multicenter, randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled study, EPIT with a patch (Viaskin Peanut) containing peanut allergen was evaluated in a group of patients aged 4–25 years. Patients were randomized into three treatment groups and followed for 52 weeks: allergen patches with 100 mcg and 250 mcg and placebo patch. On week 53, all participants switched to 250 mg patch regimen for 130 weeks [44]. After 130 weeks of therapy, desensitization occurred in 5% of participants in the placebo group, in 20.8% in the group starting with 100 mg, and in 36% in the group starting with 250 mg and persisted throughout the entire observation period. The median of successfully tolerated dose changed to 11.5 mg, 141.5 mg, and 400 mg, respectively.

Another randomized, multicenter, placebo-controlled, phase III clinical trial examined the safety of EPIT with a patch containing peanut allergen (250 mg dose) in children aged 4–11 years over the period of 6 months. In the study, 72.3% of children had a history of anaphylaxis to peanuts. At least one episode of local skin reaction during treatment was reported by 100% of subjects in the 250 mg group and 83.8% of patients in the placebo group. Moreover, in the study, the same frequency of adverse reactions was observed in all patients, regardless of them having a history of anaphylaxis or not [45]. Further, initiation of therapy at an early age was a predictor of tolerance and desensitization [44, 46, 47].

A high level of adherence to treatment (>90%) was noted in studies on EPIT made in the past 3 years [44, 45, 47, 48]. In addition, EPIT improved the quality of life of patients and their parents. The number of EPIT adverse effects was significantly lower compared to OIT [44, 48]. EPIT remains understudied; however, it has great prospects and warrants further research on the effectiveness and safety to establish treatment standards for actual clinical practice.

## CONCLUSIONS

The rapid increase of global FA prevalence requires further clinical studies assessing the effectiveness and safety of modern approaches to FA treatment with a high level of patient adherence to treatment.

Published clinical trials and meta-analyses in cohorts of patients with FA were analyzed. OIT and EPIT showed high efficiency in achieving tolerance and desensitization to food triggers.

In all OIT studies, receiving allergens in low doses caused desensitization and fewer adverse reactions. The analysis revealed a high level of patient adherence to treatment with EPIT.

Certain studies have examined OIT and EPIT, considering various ethnic characteristics in different geographical regions (USA, Japan, and European countries); however, no published clinical studies have been performed in a Russian population. Thus, large-scale clinical studies of OIT or EPIT should be conducted on Russian patients with FA.

## 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. U.V. Kutas — literature review, collection and analysis of literary sources, preparation and writing of the text; V.D. Prokopenko, M.M. Fedotova — literature review, collection and analysis of literary sources, preparation and writing of the text; O.S. Fedorova — concept formulation, analysis of literary sources, text editing.

## REFERENCES

1. Elghoudi A, Narchi H. Food allergy in children: The current status and the way forward. *World J Clin Pediatr.* 2022;11(3):253–269. doi: 10.5409/wjcp.v11.i3.253
2. Peters RL, Barret DY, Soriano VX, et al. No cashew allergy in infants introduced to cashew by age 1 year. *J All Clin Immunol.* 2021;147(1):383–384. doi: 10.1016/j.jaci.2020.07.003
3. Bilaver LA, Chadha AS, Doshi P, et al. Economic burden of food allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;122(4):373–380. doi: 10.1016/j.anai.2019.01.014
4. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al. The EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines group EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: Diagnosis and management of food allergy. *Allergy.* 2014;69(8):1008–1025. doi: 10.1111/all.12429
5. Schoos AM, Bullens D, Chawes BL, et al. Immunological outcomes of allergen-specific immunotherapy in food allergy. *Front Immunol.* 2020;(11):568598. doi: 10.3389/fimmu.2020.568598
6. Nurmatov U, Dhami S, Arasi S, et al. Allergen immunotherapy for IgE-mediated food allergy: A systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2017;72(8):1133–1147. doi: 10.1111/all.13124
7. Savilahti EM, Saarinen KM, Savilahti E. Cow's milk allergy and the development of tolerance. *Eur J Nutr.* 2010;49(8):501–504. doi: 10.1007/s00394-010-0109-8
8. Kim KS, Surh CD. Induction of immune tolerance to dietary antigens. *Adv Exp Med Biol.* 2015;(850):93–118. doi: 10.1007/978-3-319-15774-0\_8
9. Anagnostou K, Stiefel G, Brough H, et al. Active management of food allergy: An emerging concept. *Arch Dis Childhood.* 2015;100(4):386–390. doi: 10.1136/archdischild-2014-306278
10. Halken S, Larenas-Linnemann D, Roberts G, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Prevention of allergy. *Pediatr All Immunol.* 2017;28(8):728–745. doi: 10.1111/pai.12807
11. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, et al. The EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines group prevalence of common food allergies in Europe: A systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2014;69(8):992–1007. doi: 10.1111/all.12423
12. Renz H, Allen KJ, Sicherer SH, et al. Food allergy. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;(4):17098. doi: 10.1038/nrdp.2017.98
13. Grabenhenrich LB, Dolle S, Moneret-Vautrin A, et al. Anaphylaxis in children and adolescents: The European anaphylaxis registry. *J All Clin Immunol.* 2016;137(4):1128–1137.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2015.11.015
14. Baseggio CA, Ierodiakonou D, Gowland MH, et al. Food anaphylaxis in the United Kingdom: Analysis of national data, 1998–2018. *BMJ.* 2021;(372):n251. doi: 10.1136/bmj.n251
15. Vickery BP, Vereda A, Casale TB, et al.; PALISADE Group of Clinical Investigators. AR101 oral immunotherapy for peanut allergy. *New Eng J Med.* 2018;379(21):1991–2001. doi: 10.1056/NEJMoa1812856
16. Fernandez-Rivas M, Vereda A, Vickery BP, et al. Open-label follow-on study evaluating the efficacy, safety, and quality of life with extended daily oral immunotherapy in children with peanut allergy. *Allergy.* 2022;77(3):991–1003. doi: 10.1111/all.15027
17. Highlights of prescribing information [Internet]. PALFORZIA [Peanut (Arachis hypogaea) Allergen Powder-dnfp] Powder for oral administration Initial U.S. Approval: 2020. [cite 07/2022]. Available from: <https://www.fda.gov/media/134838/download>. Accessed: 15.08.2023.
18. Ciaccio C, Goldsobel AB, Anagnostou A, et al. Participant characteristics and safety outcomes of peanut oral immunotherapy in the RAMSES and ARC011 trials. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2022;129(6):758–768. doi: 10.1016/j.anai.2022.07.033
19. Grzeskowiak LE, Tao B, Knight E, et al. Adverse events associated with peanut oral immunotherapy in children: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2020;10(1):659. doi: 10.1038/s41598-019-56961-3
20. Tice JA, Guzauskas GF, Hansen RN, et al. The effectiveness and value of oral immunotherapy and viaskin peanut for peanut allergy. *J Manag Care Spec Pharm.* 2020;26(5):620–623. doi: 10.18553/jmcp.2020.26.5.620
21. Hill DJ, Firer MA, Shelton MJ, Hosking CS. Manifestations of milk allergy in infancy: Clinical and immunologic findings. *J Pediatr.* 1986;109(2):270–276. doi: 10.1016/s0022-3476(86)80384-5
22. Fiocchi A, Schunemann HJ, Brozek J, et al. Diagnosis and rationale for action against cow's milk allergy (DRACMA): A summary report. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(6):1119–1128. doi: 10.1016/j.jaci.2010.10.011
23. Venter C, Meyer R, Ebisawa M, et al. Food allergen ladders: A need for standardization. *Pediatr Allergy Immunol.* 2022;33(1):e13714. doi: 10.1111/pai.13714
24. Dunn GA, Cullinane C, Daly DA, et al. Longitudinal validity and responsiveness of the food allergy quality of life questionnaire: Parent form (FAQLQ-PF) in children 0–12 years following positive and negative food challenges. *Clin Exp Allergy.* 2010;40(3):476–485. doi: 10.1111/J.1365-2222.2010.03454
25. Venter C, Brown T, Shah N, et al. Diagnosis and management of non-IgE-mediated cow's milk allergy in infancy: A UK primary care practical guide. *Clin Transl Allergy.* 2013;3(1):23. doi: 10.1186/2045-7022-3-23
26. Nowak-Węgrzyn A, Bloom KA, Sicherer SH, et al. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(2):342–347. doi: 10.1016/j.jaci.2008.05.043
27. D'Art YM, Forristal L, Byrne AM, et al. Single low-dose exposure to cow's milk at diagnosis accelerates cow's milk allergic infants' progress on a milk ladder programme. *Allergy.* 2022;77(9):2760–2769. doi: 10.1111/vce.15312
28. Savage JH, Matsui EC, Skripak JM, et al. The natural history of egg allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(6):476–485. doi: 10.1111/j.1365-2222.2010.03454.x
29. Toit GD, Foong RM, Lack G. Prevention of food allergy: Early dietary interventions. *Allergol Int.* 2016;65(4):370–377. doi: 10.1016/j.alit.2016.08.001
30. Fedotova MM, Fedorova OS, Konovalova UV, et al. Food allergy to chicken egg: A review of modern research. *Bulletin Siberian Med.* 2018;17(2):156–166. (In Russ). doi: 10.20538/1682-0363-2018-2-156-166
31. Kim EH, Perry TT, Wood RA, et al. Induction of sustained unresponsiveness after egg oral immunotherapy compared to baked egg therapy in children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(4):851–862. doi: 10.1016/j.jaci.2020.05.040
32. Kim EH, Jones SM, Burks AW, et al. A 5-year summary of real-life dietary egg consumption after completion of a 4-year egg powder oral immunotherapy (eOIT) protocol. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(4):1292–1295. doi: 10.1016/j.jaci.2019.11.045
33. Sugiura S, Kitamura K, Makino A, et al. Slow low-dose oral immunotherapy: Threshold and immunological change. *Allergol Int.* 2020;69(4):601–609. doi: 10.1016/j.alit.2020.03.008
34. Dana VG, Fallahpour M, Shoormasti RS, et al. Oral immunotherapy in patients with IgE mediated reactions to egg white: A clinical trial study. *Immunol Invest.* 2022;51(3):630–643. doi: 10.1080/08820139.2020.1863979
35. Ricci G, Andreozzi L, Cipriani F, et al. Wheat allergy in children: A comprehensive update. *Medicina.* 2019;55(7):400. doi: 10.3390/medicina55070400

36. Zuidmeer L, Goldhahn K, Rona RJ, et al. The prevalence of plant food allergies: A systematic review. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121(5):1210–1218.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2008.02.019
37. Ostblom E, Lilja G, Ahlstedt S, et al. Patterns of quantitative food-specific IgE-antibodies and reported food hypersensitivity in 4-year-old children. *Allergy.* 2008;63(4):418–424. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01575.x
38. Fleischer DM, Perry TT, Atkins D, et al. Allergic reactions to foods in preschool-aged children in a prospective observational food allergy study. *Pediatr.* 2012;130(1):e25–32. doi: 10.1542/peds.2011-1762
39. Nagakura KI, Yanagida N, Sato S, et al. Low-dose-oral immunotherapy for children with wheat-induced anaphylaxis. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020;31(4):371–379. doi: 10.1111/pai.13220
40. Dioszeghy V, Mondoulet L, Dhelft V, et al. The regulatory T cells induction by epicutaneous immunotherapy is sustained and mediates long-term protection from eosinophilic disorders in peanut-sensitized mice. *Clin Exp Allergy.* 2014;44(6):867–881. doi: 10.1111/cea.12312
41. Dupont C, Kalach N, Soulaines P, et al. Cow's milk epicutaneous immunotherapy in children: A pilot trial of safety, acceptability, and impact on allergic reactivity. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(5):1165–1167. doi: 10.1016/j.jaci.2010.02.029
42. Jones SM, Agbotounou WK, Fleischer DM, et al. Safety of epicutaneous immunotherapy for the treatment of peanut allergy: A phase 1 study using the Viaskin Patch. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(4):1258–1261. doi: 10.1016/j.jaci.2016.01.008
43. Stacie MJ, Sicherer SH, Burks AW, et al. Epicutaneous immunotherapy for the treatment of peanut allergy in children and young adults. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(4):1242–1252.e9. doi: 10.1016/j.jaci.2016.08.017
44. Scurlock AM, Burks AW, Sicherer SH, et al. Epicutaneous immunotherapy for treatment of peanut allergy: Follow-up from the consortium for food allergy research. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147(3):992–1003. doi: 10.1016/j.jaci.2020.11.027
45. Pongracic JA, Gagnon R, Sussman G, et al. Safety of epicutaneous immunotherapy in peanut-allergic children: REALISE randomized clinical trial results. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;10(7):1864–1873. e10. doi: 10.1016/j.jaip.2021.11.017
46. Fleischer DM, Shreffler WG, Campbell DE, et al. Long-term, open-label extension study of the efficacy and safety of epicutaneous immunotherapy for peanut allergy in children: PEOPLE 3-year results. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(4):863–874. doi: 10.1016/j.jaci.2020.06.028
47. Xiong L, Lin J, Luo Y, et al. The efficacy and safety of epicutaneous immunotherapy for allergic diseases: A systematic review and meta-analysis. *Int Arch Allergy Immunol.* 2020;181(3):170–182. doi: 10.1159/000504366
48. Dunn GA, Fleischer DM, Campbell DE, et al. Improvements in quality of life in children following epicutaneous immunotherapy (EPIT) for peanut allergy in the PEPITES and PEOPLE studies. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(1):216–224. doi: 10.1016/j.jaip.2020.08.015

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Elghoudi A., Narchi H. Food allergy in children: The current status and the way forward // *World J Clin Pediatr.* 2022. Vol. 11, N 3. P. 253–269. doi: 10.5409/wjcp.v11.i3.253
2. Peters R.L., Barret D.Y., Soriano V.X., et al. No cashew allergy in infants introduced to cashew by age 1 year // *J All Clin Immunol.* 2021. Vol. 147, N 1. P. 383–384. doi: 10.1016/j.jaci.2020.07.003
3. Bilaver L.A., Chadha A.S., Doshi P., et al. Economic burden of food allergy // *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019. Vol. 122, N 4. P. 373–380. doi: 10.1016/j.anai.2019.01.014
4. Muraro A., Werfel T., Hoffmann-Sommergruber K., et al. The EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines group EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: Diagnosis and management of food allergy // *Allergy.* 2014. Vol. 69, N 8. P. 1008–1025. doi: 10.1111/all.12429
5. Schoos A.M., Bullens D., Chawes B.L., et al. Immunological outcomes of allergen-specific immunotherapy in food allergy // *Front Immunol.* 2020. N 11. P. 568598. doi: 10.3389/fimmu.2020.568598
6. Nurmatov U., Dhami S., Arasi S., et al. Allergen immunotherapy for IgE-mediated food allergy: A systematic review and meta-analysis // *Allergy.* 2017. Vol. 72, N 8. P. 1133–1147. doi: 10.1111/all.13124
7. Savilahti E.M., Saarinen K.M., Savilahti E. Cow's milk allergy and the development of tolerance // *Eur J Nutr.* 2010. Vol. 49, N 8. P. 501–504. doi: 10.1007/s00394-010-0109-8
8. Kim K.S., Surh C.D. Induction of immune tolerance to dietary antigens // *Adv Exp Med Biol.* 2015. N 850. P. 93–118. doi: 10.1007/978-3-319-15774-0\_8
9. Anagnostou K., Stiefel G., Brough H., et al. Active management of food allergy: An emerging concept // *Arch Dis Childhood.* 2015. Vol. 100, N 4. P. 386–390. doi: 10.1136/archdischild-2014-306278
10. Halken S., Larenas-Linnemann D., Roberts G. et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Prevention of allergy // *Pediatr All Immunol.* 2017. Vol. 28, N 8. P. 728–745. doi: 10.1111/pai.12807
11. Nwaru B.I., Hickstein L., Panesar S.S., et al. The EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines group prevalence of common food allergies in Europe: A systematic review and meta-analysis // *Allergy.* 2014. Vol. 69, N 8. P. 992–1007. doi: 10.1111/all.12423
12. Renz H., Allen K.J., Sicherer S.H., et al. Food allergy // *Nat Rev Dis Primers.* 2018. N 4. P. 17098. doi: 10.1038/nrdp.2017.98
13. Grabenhenrich L.B., Dolle S., Moneret-Vautrin A., et al. Anaphylaxis in children and adolescents: The European anaphylaxis registry // *J All Clin Immunol.* 2016. Vol. 137, N 4. P. 1128–1137.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2015.11.015
14. Basseggio C.A., Ierodiakonou D., Gowland M.H., et al. Food anaphylaxis in the United Kingdom: Analysis of national data, 1998–2018 // *BMJ.* 2021. N 372. P. n251. doi: 10.1136/bmj.n251
15. Vickery B.P., Vereda A., Casale T.B., et al.; PALISADE Group of Clinical Investigators. AR101 oral immunotherapy for peanut allergy // *New Eng J Med.* 2018. Vol. 379, N 21. P. 1991–2001. doi: 10.1056/NEJMoa1812856
16. Fernandez-Rivas M., Vereda A., Vickery B.P., et al. Open-label follow-on study evaluating the efficacy, safety, and quality of life with extended daily oral immunotherapy in children with peanut allergy // *Allergy.* 2022. Vol. 77, N 3. P. 991–1003. doi: 10.1111/all.15027
17. Highlights of prescribing information [интернет]. PALFORZIA (Peanut (*Arachis hypogaea*) Allergen Powder-dnfp) Powder for oral administration Initial U.S. Approval: 2020. [cite 07/2022]. Режим доступа: <https://www.fda.gov/media/134838/download>. Дата обращения: 15.08.2023.
18. Ciaccio C., Goldsobel A.B., Anagnostou A., et al. Participant characteristics and safety outcomes of peanut oral immunotherapy in the RAMSES and ARC011 trials // *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2022. Vol. 129, N 6. P. 758–768.e4. doi: 10.1016/j.anai.2022.07.033
19. Grzeskowiak L.E., Tao B., Knight E., et al. Adverse events associated with peanut oral immunotherapy in children: A systematic



- review and meta-analysis // *Sci Rep*. 2020. Vol. 10, N 1. P. 659. doi: 10.1038/s41598-019-56961-3
20. Tice J.A., Guzauskas G.F., Hansen R.N., et al. The effectiveness and value of oral immunotherapy and viaskin peanut for peanut allergy // *J Manag Care Spec Pharm*. 2020. Vol. 26, N 5. P. 620–623. doi: 10.18553/jmcp.2020.26.5.620
21. Hill D.J., Firer M.A., Shelton M.J., Hosking C.S. Manifestations of milk allergy in infancy: Clinical and immunologic findings // *J Pediatrics*. 1986. Vol. 109, N 2. P. 270–276. doi: 10.1016/s0022-3476(86)80384-5
22. Fiocchi A., Schunemann H.J., Brozek J., et al. Diagnosis and rationale for action against cow's milk allergy (DRACMA): A summary report // *J Allergy Clin Immunol*. 2010. Vol. 126, N 6. P. 1119–1128. doi: 10.1016/j.jaci.2010.10.011
23. Venter C., Meyer R., Ebisawa M., et al. Food allergen ladders: A need for standardization // *Pediatr Allergy Immunol*. 2022. Vol. 33, N 1. P. e13714. doi: 10.1111/pai.13714
24. Dunn G.A., Cullinane C., Daly D.A., et al. Longitudinal validity and responsiveness of the food allergy quality of life questionnaire: Parent form (FAQLQ-PF) in children 0–12 years following positive and negative food challenges // *Clin Exp Allergy*. 2010. Vol. 40, N 3. P. 476–485. doi: 10.1111/j.1365-2222.2010.03454
25. Venter C., Brown T., Shah N., et al. Diagnosis and management of non-IgE-mediated cow's milk allergy in infancy: A UK primary care practical guide // *Clin Translat Allergy*. 2013. Vol. 3, N 1. P. 23. doi: 10.1186/2045-7022-3-23
26. Nowak-Wegrzyn A., Bloom K.A., Sicherer S.H., et al. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy // *J Allergy Clin Immunol*. 2008. Vol. 122, N 2. P. 342–347. doi: 10.1016/j.jaci.2008.05.043
27. D'Art Y.M., Forristal L., Byrne A.M., et al. Single low-dose exposure to cow's milk at diagnosis accelerates cow's milk allergic infants' progress on a milk ladder programme // *Allergy*. 2022. Vol. 77, N 9. P. 2760–2769. doi: 10.1111/bce.15312
28. Savage J.H., Matsui E.C., Skripak J.M., et al. The natural history of egg allergy // *J Allergy Clin Immunol*. 2007. Vol. 120, N 6. P. 476–485. doi: 10.1111/j.1365-2222.2010.03454.x
29. Toit G.D., Foong R.M., Lack G. Prevention of food allergy: Early dietary interventions // *Allergol Int*. 2016. Vol. 65, N 4. P. 370–377. doi: 10.1016/j.alit.2016.08.001
30. Федотова М.М., Федорова О.С., Коновалова У.В., и др. Пищевая аллергия к куриному яйцу: обзор современных исследований // *Бюллетень сибирской медицины*. 2018. Т. 17, № 2. С. 156–166. doi: 10.20538/1682-0363-2018-2-156-166
31. Kim E.H., Perry T.T., Wood R.A., et al. Induction of sustained unresponsiveness after egg oral immunotherapy compared to baked egg therapy in children with egg allergy // *J Allergy Clin Immunol*. 2020. Vol. 146, N 4. P. 851–862. doi: 10.1016/j.jaci.2020.05.040
32. Kim E.H., Jones S.M., Burks A.W., et al. A 5-year summary of real-life dietary egg consumption after completion of a 4-year egg powder oral immunotherapy (eOIT) protocol // *J Allergy Clin Immunol*. 2020. Vol. 145, N 4. P. 1292–1295. doi: 10.1016/j.jaci.2019.11.045
33. Sugiura S., Kitamura K., Makino A., et al. Slow low-dose oral immunotherapy: Threshold and immunological change // *Allergol Int*. 2020. Vol. 69, N 4. P. 601–609. doi: 10.1016/j.alit.2020.03.008
34. Dana V.G., Fallahpour M., Shoormasti R.S., et al. Oral immunotherapy in patients with IgE mediated reactions to egg white: A clinical trial study // *Immunol Invest*. 2022. Vol. 51, N 3. P. 630–643. doi: 10.1080/08820139.2020.1863979
35. Ricci G., Andreozzi L., Cipriani F., et al. Wheat allergy in children: A comprehensive update // *Medicina*. 2019. Vol. 55, N 7. P. 400. doi: 10.3390/medicina55070400
36. Zuidmeer L., Goldhahn K., Rona R.J., et al. The prevalence of plant food allergies: A systematic review // *J Allergy Clin Immunol*. 2008. Vol. 121, N 5. P. 1210–1218.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2008.02.019
37. Ostblom E., Lilja G., Ahlstedt S., et al. Patterns of quantitative food-specific IgE-antibodies and reported food hypersensitivity in 4-year-old children // *Allergy*. 2008. Vol. 63, N 4. P. 418–424. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01575.x
38. Fleischer D.M., Perry T.T., Atkins D., et al. Allergic reactions to foods in preschool-aged children in a prospective observational food allergy study // *Pediatrics*. 2012. Vol. 130, N 1. P. e25–32. doi: 10.1542/peds.2011-1762
39. Nagakura K.I., Yanagida N., Sato S., et al. Low-dose-oral immunotherapy for children with wheat-induced anaphylaxis // *Pediatr Allergy Immunol*. 2020. Vol. 31, N 4. P. 371–379. doi: 10.1111/pai.13220
40. Dioszeghy V., Mondoulet L., Dhelft V., et al. The regulatory T cells induction by epicutaneous immunotherapy is sustained and mediates long-term protection from eosinophilic disorders in peanut-sensitized mice // *Clin Exp Allergy*. 2014. Vol. 44, N 6. P. 867–881. doi: 10.1111/cea.12312
41. Dupont C., Kalach N., Soulaire P., et al. Cow's milk epicutaneous immunotherapy in children: A pilot trial of safety, acceptability, and impact on allergic reactivity // *J Allergy Clin Immunol*. 2010. Vol. 125, N 5. P. 1165–1167. doi: 10.1016/j.jaci.2010.02.029
42. Jones S.M., Agbotounou W.K., Fleischer D.M., et al. Safety of epicutaneous immunotherapy for the treatment of peanut allergy: A phase 1 study using the Viaskin Patch // *J Allergy Clin Immunol*. 2016. Vol. 137, N 4. P. 1258–1261. doi: 10.1016/j.jaci.2016.01.008
43. Stacie M.J., Sicherer S.H., Burks A.W., et al. Epicutaneous immunotherapy for the treatment of peanut allergy in children and young adults // *J Allergy Clin Immunol*. 2017. Vol. 139, N 4. P. 1242–1252.e9. doi: 10.1016/j.jaci.2016.08.017
44. Scurlock A.M., Burks A.W., Sicherer S.H., et al. Epicutaneous immunotherapy for treatment of peanut allergy: Follow-up from the consortium for food allergy research // *J Allergy Clin Immunol*. 2021. Vol. 147, N 3. P. 992–1003. doi: 10.1016/j.jaci.2020.11.027
45. Pongracic J.A., Gagnon R., Sussman G., et al. Safety of epicutaneous immunotherapy in peanut-allergic children: REALISE randomized clinical trial results // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022. Vol. 10, N 7. P. 1864–1873.e10. doi: 10.1016/j.jaip.2021.11.017
46. Fleischer D.M., Shreffler W.G., Campbell D.E., et al. Long-term, open-label extension study of the efficacy and safety of epicutaneous immunotherapy for peanut allergy in children: PEOPLE 3-year results // *J Allergy Clin Immunol*. 2020. Vol. 146, N 4. P. 863–874. doi: 10.1016/j.jaci.2020.06.028
47. Xiong L., Lin J., Luo Y., et al. The efficacy and safety of epicutaneous immunotherapy for allergic diseases: A systematic review and meta-analysis // *Int Arch Allergy Immunol*. 2020. Vol. 181, N 3. P. 170–182. doi: 10.1159/000504366
48. Dunn G.A., Fleischer D.M., Campbell D.E., et al. Improvements in quality of life in children following epicutaneous immunotherapy (EPIT) for peanut allergy in the PEPITES and PEOPLE studies // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021. Vol. 9, N 1. P. 216–224. doi: 10.1016/j.jaip.2020.08.015

## AUTHORS' INFO

**\* Ulyana V. Kutas;**

address: 2 Moscovski trakt, 634050 Tomsk, Russia;

ORCID: 0000-0003-3495-0832;

elibrary SPIN: 2301-5750;

e-mail: uliaka007@gmail.com

**Valeria D. Prokopyeva;**

ORCID: 0000-0002-0728-5825;

eLibrary SPIN: 1072-4300;

e-mail: valeriya.d.prokopyeva@gmail.com

**Marina M. Fedotova, MD, Cand Sci (Med.), Assistant Professor;**

ORCID: 0000-0001-7655-7911;

eLibrary SPIN: 1488-8189;

e-mail: fedotova.letter@gmail.com

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

ORCID: 0000-0002-7130-9609;

elibrary SPIN: 5285-4593;

e-mail: fedorova.os@ssmu.ru

## ОБ АВТОРАХ

**\* Кутас Ульяна Вениаминовна;**

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

ORCID: 0000-0003-3495-0832;

elibrary SPIN: 2301-5750;

e-mail: uliaka007@gmail.com

**Прокопьева Валерия Дмитриевна;**

ORCID: 0000-0002-0728-5825;

eLibrary SPIN: 1072-4300;

e-mail: valeriya.d.prokopyeva@gmail.com

**Федотова Марина Михайловна, канд. мед. наук, доцент;**

ORCID: 0000-0001-7655-7911;

eLibrary SPIN: 1488-8189;

e-mail: fedotova.letter@gmail.com

**Федорова Ольга Сергеевна, д-р мед. наук, профессор;**

ORCID: 0000-0002-7130-9609;

elibrary SPIN: 5285-4593;

e-mail: fedorova.os@ssmu.ru

---

\* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку



DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA10031>

# Роль кишечной микробиоты в развитии аллергических заболеваний у детей

Н.В. Колесникова<sup>1</sup>, Е.А. Коков<sup>1</sup>, Л.Н. Кокова<sup>1</sup>, Э.В. Чурюкина<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Российская Федерация;

<sup>2</sup> Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

## АННОТАЦИЯ

На сегодняшний день выявлена чёткая корреляция между нарушениями микробиоты кишечника в детском возрасте и иммунными и метаболическими нарушениями в более позднем периоде. Экспериментальные данные, подтверждающие долгосрочные преимущества для здоровья, вызванные микробиотой кишечника младенцев, указывают на участие микробиоты кишечника детей в модулировании факторов риска, связанных с конкретным состоянием здоровья взрослых, что обосновывает целесообразность разработки стратегий воздействия на развитие, состав и активность кишечного микробиома младенцев с помощью пробиотиков и/или пребиотиков, синбиотиков и постбиотиков.

Состав кишечного микробиома ребёнка зависит от его гестационного возраста, способа родоразрешения, типа вскармливания, условий окружающей среды и играет жизненно важную роль на протяжении всей жизни человека.

Внутриутробный и неонатальный периоды представляют собой критические этапы формирования микробиома ребёнка, нарушение которого ассоциируется с развитием различных патологических состояний в детском организме, включая аллергические, тогда как ранняя коррекция микробных сообществ кишечника может служить основой для предотвращения аллергической сенсibilизации.

В обзорной статье представлен анализ современных данных о роли микробиоты кишечника в развитии atopических заболеваний у детей; обсуждаются возможности профилактического и терапевтического применения препаратов нутрицевтиков с про-, пре- и постбиотическим действием, их воздействия на развитие, состав и активность кишечного микробиома у детей с atopическими заболеваниями.

**Ключевые слова:** микробиота кишечника детей; иммунитет; аллергия; пробиотики; пребиотики; постбиотики.

## Как цитировать:

Колесникова Н.В., Коков Е.А., Кокова Л.Н., Чурюкина Э.В. Роль кишечной микробиоты в развитии аллергических заболеваний у детей // *Российский аллергологический журнал*. 2023. Т. 20, № 3. С. 332–343. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA10031>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA10031>

# The role of the intestinal microbiome in the development of allergies in children

Natalia V. Kolesnikova<sup>1</sup>, Evgeniy A. Kokov<sup>1</sup>, Ludmila N. Kokova<sup>1</sup>, Ella V. Churyukina<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation;

<sup>2</sup> Rostov State Medical University, Rostov on Don, Russian Federation

## ABSTRACT

To date, a clear correlation has been revealed between disorders of the intestinal microbiota in childhood and immune and metabolic disorders in the later period. Experimental data, confirming the long-term health benefits caused by the intestinal microbiota of infants, indicate the participation of the intestinal microbiota of children in modulating risk factors associated with a specific state of adult health, which justifies the expediency of developing strategies for influencing the development, composition and activity of the intestinal microbiome of infants using probiotics and/or prebiotics, synbiotics and postbiotics.

The composition of the intestinal microbiome of a child depends on its gestational age, method of delivery, type of feeding, environmental conditions and plays a vital role throughout a person's life.

The intrauterine and neonatal periods represent critical stages in the formation of the child's microbiome, the violation of which is associated with the development of various pathological conditions in the child's body, including allergic ones, while early correction of intestinal microbial communities can serve as a basis for preventing allergic sensitization.

The review article presents an analysis of current data on the role of the intestinal microbiota in the development of atopic diseases in children and discusses the possibilities of preventive and therapeutic use of nutraceuticals with pro-, pre- and postbiotic effects, their effects on the development, composition and activity of the intestinal microbiome in children with atopias.

**Keywords:** children's gut microbiota; immunity; allergy; probiotics; prebiotics; probiotics.

## To cite this article:

Kolesnikova NV, Kokov EA, Kokova LN, Churyukina EV. The role of the intestinal microbiome in the development of allergies in children. *Russian Journal of Allergy*. 2023;20(3):332–343. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA10031>

## ВВЕДЕНИЕ

По современным представлениям, аллергические заболевания достигают масштабов эпидемии без признаков ослабления, при этом особую тревогу вызывает увеличение частоты аллергических болезней у детей [1–3]. Наряду с такими патогенетически значимыми причинами прогрессирования аллергических заболеваний, как поляризация иммунного ответа по Th2-типу, мутации генов, участвующих в возникновении аллергических заболеваний, и дефекты эпителиального барьера [4, 5], в последние годы особое внимание уделяется роли микробиоты кишечника, и в частности изменениям микробного разнообразия и относительного обилия определённых бактериальных штаммов [6]. Например, колонизация слизистой оболочки кишечника детей *Escherichia coli* и *Clostridium difficile* повышает риск развития atopических проявлений [7].

В организме человека содержатся триллионы важных для жизни человека микробных клеток, которые достигают наибольшей плотности в кишечном отделе, где они вместе образуют сложное микробное сообщество, известное как кишечная микробиота [8]. Термин «микробиота» относится к совокупности микробов (бактерий, архей, грибов, вирусов и простейших) в конкретной среде, тогда как термин «микробиом» как совокупность геномов микробиоты часто используют для описания сущности микробных функций, кодируемых микробиотой [9]. Кишечная микробиота развивается в течение внутриутробного и раннего постнатального периода жизни и у взрослых индивидов [10], а на её состав может влиять ряд факторов окружающей среды (рН, окислительно-восстановительный баланс, доступность питательных веществ, температура), что позволяет различным популяциям микроорганизмов успешно развиваться и проявлять разную активность при взаимодействии с окружающей средой [11].

Разнообразные представители микробиоты кишечника человека играют решающую роль в поддержании здоровья человека, способствуя расщеплению пищевых веществ с высвобождением ранее недоступных соединений, участвующих в дифференцировке клеток, и необходимых для защиты от патогенов и поддержания иммунитета. Наряду с этим сегодня выявлена чёткая корреляция между нарушениями микробиоты кишечника в детском возрасте и иммунными и метаболическими нарушениями в более позднем периоде. Появляется всё больше экспериментальных данных, которые подтверждают долгосрочные преимущества для здоровья, вызванные микробиотой кишечника младенцев и указывают на участие микробиоты их кишечника в модулировании факторов риска, связанных с конкретным состоянием здоровья во взрослом периоде, что обосновывает целесообразность разработки стратегий воздействия на развитие, состав и активность кишечного микробиома младенцев с помощью пробиотиков и/или пребиотиков, синбиотиков и постбиотиков [12].

В этой связи цель данного обзора состоит в анализе современных сведений о становлении и развитии кишечного микробиома, роли изменений микробиоты в развитии аллергических заболеваний у детей, возможности профилактики и лечения атопии у детей путём её модуляции с помощью нутрицевтиков.

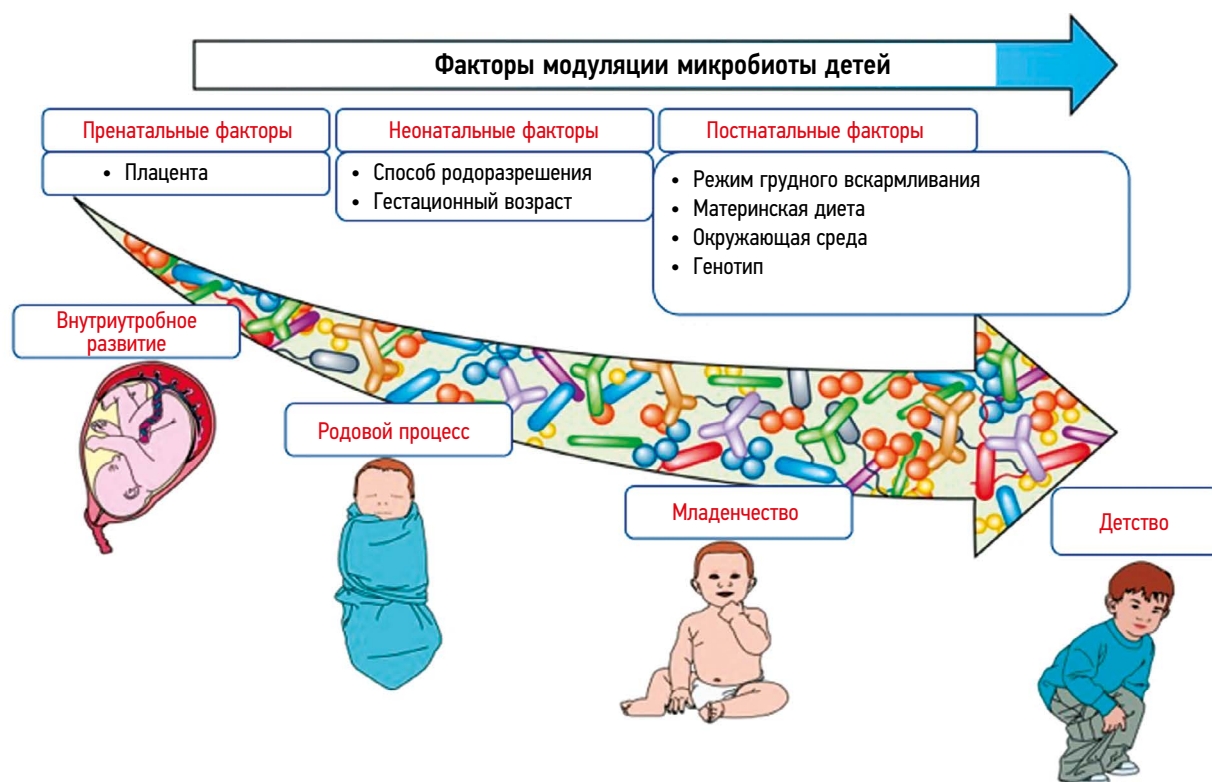
## СТАНОВЛЕНИЕ И РАЗВИТИЕ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ

Вопреки прежним представлениям, что микроорганизмы заселяют слизистые оболочки младенцев только в послеродовой период, сегодня, благодаря современным молекулярно-генетическим методам, оспорена догма о стерильности внутриутробной среды и убедительно доказано, что процесс колонизации кишечника младенца находится под контролем пренатальных, неонатальных и постнатальных факторов [13, 14].

Развитие и созревание кишечной микробиоты представляет собой весьма динамичный процесс, включающий разнонаправленные взаимодействия между ключевыми микробными таксонами. Большое влияние на формирование микробиома кишечника оказывают различные перинатальные условия: способ родоразрешения, тип кормления младенцев, использование антибиотиков в период беременности и родов, диета, возраст матери и её метаболический статус, а также семейная генетика и образ жизни (рис. 1) [14].

Многими исследованиями последних лет оспаривается ранее существовавшее мнение о развитии плода в стерильной среде и, напротив, доказывается, что плод подвергается воздействию жизнеспособных и культивируемых бактерий в середине беременности, которые в конце беременности могут сохраняться в жизнеспособном, но некультивируемом состоянии, что может быть обусловлено изменениями иммунной регуляции на уровне материнско-фетального барьера [15]. Так, в экспериментах *in vivo* показано, что различные культивируемые бактерии из кишечника плода, плаценты и матки мышей семейств *Lactobacillus* spp., *Enterococcus* spp., *Escherichia* spp. и других являются общими компонентами неонатальной микробиоты кишечника человека [16].

Важным фактором раннего состава микробиоты кишечника является способ родоразрешения: рождённые естественным путём младенцы вступают в контакт с материнской вагинальной и фекальной микробиотой, что приводит к колонизации кишечника новорождённых ассоциированными с влажным бактериями *Lactobacillus* spp. и *Prevotella* spp., тогда как дети, рождённые путём кесарева сечения, с большей вероятностью будут колонизированы бактериями с кожи матери, персонала больницы или больничной среды (*Proteobacteria* spp. и *Bacillota* spp. — основные типы в первые дни жизни, *Actinobacteria* spp. — на 7–15-й день после рождения). Кроме того, такие новорождённые реже колонизируются



**Рис. 1.** Пренатальные, неонатальные и постнатальные факторы модуляции кишечного микробиома у детей [14].

**Fig. 1.** Prenatal, neonatal and postnatal factors of modulation of the intestinal microbiome in children [14].

*Bifidobacterium* spp. и *Bacteroides* spp., а чаще — представителями *Clostridium sensu stricto* и *Clostridium difficile* [17, 18]. Различия в микрофлоре слизистой оболочки кишечника детей, рождённых естественным путём, и детей, рождённых с помощью оперативного родоразрешения, сохраняются до 12 месяцев жизни и имеют долгосрочные последствия для здоровья, что подтверждается снижением сывороточной концентрации интерферона  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) и повышенным риском развития atopических заболеваний на протяжении всей взрослой жизни [18]. Долгосрочная стабильность микробиоты кишечника с её более высоким видовым разнообразием начинается примерно с двухлетнего возраста с включением некоторых бактерий взрослых (*Bacteroidetes* spp. и *Bacillota* spp.), а уже к трём годам жизни кишечная микробиота ребёнка по составу приближается к таковой у взрослого человека [19].

Гестационный возраст является ещё одним важным фактором в формировании микробиоты кишечника младенцев. Это обусловлено тем, что у недоношенных детей имеют место незрелость кишечника, иммунные, респираторные и неврологические проблемы, длительное пребывание в стационаре, нагрузки антибиотиками и другими лекарствами, искусственная вентиляция лёгких, парентеральное питание, что в целом может существенно нарушить физиологический состав кишечной микробиоты. Так, у недоношенных новорождённых наблюдаются отсроченная колонизация кишечника комменсальными анаэробами *Bifidobacterium* spb.

(*Bacteroides* spb.) и более высокие уровни содержания *Enterobacteriaceae* spp., *Enterococcus* spp. и других условно-патогенных бактерий наряду с явным снижением микробного разнообразия относительно здоровых доношенных новорождённых [20, 21]. Такая изменённая микробиота недоношенных новорождённых в совокупности с более выраженной незрелостью их врождённого иммунитета существенно повышает риск развития воспалительных реакций и способствует присоединению инфекционных заболеваний [22].

В настоящее время убедительно доказана роль грудного вскармливания в ранней микробной колонизации кишечника: у детей, получавших грудное молоко, отмечен повышенный уровень бифидобактерий за счёт «бифидогенных» пребиотиков — олигосахаридов [23], которые к тому же способны изменять морфологию и длину гиф *Candida albicans*, что не позволяет дрожжам прикрепляться к клеткам кишечного эпителия [24]. При этом материнские *Bifidobacterium breve* и *Bifidobacterium bifidum* сохраняются в микробиоте кишечника их детей до 3 месяцев и 1 года жизни соответственно [25].

Наряду с этим содержащийся в грудном молоке и в молозиве секреторный иммуноглобулин A (sIgA) способствует формированию более «толерогенной» иммунной системы младенцев [26]. Важно также отметить, что грудное молоко содержит различные полезные бактерии, в том числе *Bifidobacterium* spp., *Akkermansia* spp., *Clostridium* IV, *Clostridium* XIVa, а также некоторые бактерии семейств,

продуцирующих бутират (*Fusobacterium* spp., *Lachnospiraceae incertae sedis*, *Roseburia* spp. и *Ruminococcus* spp.), которые предотвращают развитие пищевой аллергии у младенцев [27], тогда как у детей, находящихся на искусственном вскармливании, выраженное разнообразие кишечной микробиоты обусловлено преобладающими бактериями семейств *Staphylococcus* spp., *Bacteroidetes* spp., *Clostridium* spp., *Enterococcus* spp., *Enterobacterales* spp. над бактериями семейств *Lactobacillus* spp. и *Bifidobacterium* spp., что оказывает негативное влияние на желудочно-кишечный тракт и имеет как непосредственные, так и долгосрочные последствия для здоровья [28].

Что касается влияния образа жизни семьи на формирование кишечной микробиоты, то во многих источниках члены семьи и близкие родственники (братья и сёстры) характеризуются как релевантные факторы, отсутствие которых сопровождается повышенной долей бактерий *Enterobacterales* spp. и *Clostridium* spp. в кишечнике, а также более низким соотношением анаэробов и факультативных анаэробов [29], тогда как у месячных младенцев, растущих в контакте со старшими братьями и сёстрами, имело место увеличение микробного разнообразия и повышенное содержание *Bifidobacterium* spp. в микробиоте кишечника [30].

В последние годы появляется всё больше научных данных, свидетельствующих о влиянии генетических факторов на становление и развитие кишечной микробиоты младенцев, что подтверждается более высоким уровнем сходства кишечной микробиоты у генетически идентичных близнецов. Кроме того, о связи между генотипом макроорганизма и относительной численностью различных бактериальных таксономий в последующие возрастные периоды свидетельствуют данные об однонуклеотидном полиморфизме (SNP) генов в локусе LCT, отвечающем за выработку лактазы у человека, с различной численностью *Bifidobacterium* spp. в микробиоте [31]. Комплексный анализ современных данных по исследованиям кинетики колонизации кишечника младенцев свидетельствует, что сразу после рождения в кишечной экосистеме доминируют факультативные и аэротолерантные микроорганизмы, которые, снижая уровень кислорода в кишечнике, способствуют последующему размножению сложного сообщества, в котором преобладают анаэробные бактерии. При этом стабилизация структуры микробиоты кишечника детей обычно приходится на возраст от 2,5 до 3 лет, однако некоторые различия сохраняются вплоть до предпубертального возраста [14].

Таким образом, становление микробиоценоза происходит преимущественно в первый год жизни ребёнка, причём трансформация во взрослый биоценоз зависит от целого ряда генетических и внешних факторов, прежде всего диеты и состояния желудочно-кишечного тракта, тогда как в дальнейшем (у взрослых) индивидуальность и стабильность кишечной микробиоты может быть следствием иммунологической толерантности

к приобретённой в раннем возрасте микрофлоре [32]. Между тем ранние нарушения уникального микробного консорциума кишечника могут представлять риск немедленных и более долгосрочных последствий для здоровья младенцев в виде инфекционной антибиотикоассоциированной диареи, сахарного диабета 2-го типа, воспалительных заболеваний кишечника, нейродегенеративных заболеваний головного мозга, ожирения, а также атопических заболеваний [33].

## РОЛЬ ИЗМЕНЕНИЙ МИКРОБИОТЫ В РАЗВИТИИ АТОПИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Исследованиями последних лет показано, что кишечный микробиом играет решающую роль в развитии иммунной системы. В частности, колонизация кишечника новорождённых бифидобактериями связана с более выраженной продукцией провоспалительных цитокинов IL-5, IL-6, IL-13, TNF (tumor necrosis factor) и IL-1, а колонизация бактериями *Enterococcus* spp., *Staphylococcus aureus* или *Clostridium* spp. — с подавлением синтеза и секреции IL-13, IL-5 и TNF у детей в возрасте 3 лет [34]. Кроме того, ранняя колонизация слизистой оболочки кишечника способствует усилению барьерной функции эпителия и более сильному TLR4-опосредованному иммунному ответу [35]. В целом, суть взаимодействия между микробиотой и врождённой иммунной системой в кишечнике новорождённого состоит в том, что *Lactobacillus* spp. ускоряют созревание и активацию дендритных клеток и NK-лимфоцитов, а *Bifidobacterium* spp. способствуют активации моноцитов и усилению продукции ими бета-дефензина-2, а также стимулируют рост слизистой оболочки новорождённого.

Таким образом, исходный состав и разнообразие кишечного микробиома в раннем возрасте и ранняя колонизация бифидо- и лактобактериями в значительной мере определяют постнатальное развитие иммунной системы, способствуют формированию оптимального баланса между Th1- и Th2-иммунитетом и усиливают созревание системы секреторного IgA слизистой оболочки, тогда как дисбактериоз кишечника, вызывающий сдвиг баланса цитокинов Th1/Th2 в сторону Th2-пути иммунного ответа с последующим усилением продукции IgE, существенно повышает риск возникновения аллергических заболеваний в более позднем возрасте [36, 37]. В частности, важными факторами риска развития аллергических заболеваний у детей можно считать дефицит sIgA, связывающего анаэробы (*Bacteroides* spp.); усиление TLR4- и TLR2-опосредованных воспалительных реакций, ассоциированное с количественной недостаточностью представителей основной флоры толстого кишечника *Clostridium* spp., в то время как низкая численность бактерий *Faecalibacterium* spp. и *Bifidobacterium* spp. в сочетании с высокой численностью



грибов *Candida* spp. и *Rhodotorula* spp. и со значительным дефицитом регуляторных Т-хелперов (T-reg) и продуцируемых ими цитокинов (IL-10 и TGF- $\beta$ ) весьма характерно для младенцев, рождённых от матерей, страдающих аллергическими заболеваниями [38, 39]. Наряду с этим продемонстрирована потенциальная роль повышения уровня содержания бактерий *Clostridium* spp. и снижения *Bifidobacterium* spp. у младенцев в развитии atopических заболеваний в двухлетнем возрасте [40]. Другими исследованиями выявлена связь между колонизацией лактозонегативными штаммами *Escherichia coli*, снижением микробного разнообразия микробиоты у одномесячных младенцев и развитием IgE-ассоциированной экземы в течение первого года жизни [41].

Между тем превалирующая роль генетических, эпигенетических и других факторов внешней среды в патогенезе бронхиальной астмы не позволяет однозначно установить прямую связь между специфическими микробными паттернами и риском развития заболевания в раннем возрасте, но становится всё более очевидным участие кишечной микробиоты в перинатальном программировании астмы, которое базируется на долгосрочном влиянии пяти перинатальных воздействий — кесарева сечения, грудного вскармливания, антибиотиков, пробиотиков и перинатального стресса на постнатальное развитие иммунитета и его взаимодействия с кишечной микробиотой [42]. При этом представленные авторами доказательства перинатального программирования астмы через кишечную микробиоту связаны как с эпигенетическими механизмами теории развития астмы в рамках гипотезы генетического происхождения заболевания, так и с очевидной независимой и потенциально интерактивной ролью кишечной микробиоты. Суть последней заключается в том, что в норме комменсальные кишечные бактерии необходимы для развития и становления иммунной системы, а воздействия, нарушающие микробиоту кишечника младенцев, могут стать факторами риска развития астмы. Это подтверждается данными последних лет о том, что риск развития астмы существенно повышен у младенцев, у которых в течение первых 100 дней жизни наблюдался дисбиоз кишечной микробиоты со снижением видового разнообразия и относительной численности родов *Lachnospira* spp., *Veillonella* spp., *Faecalibacterium* spp. и *Rothia* spp. [43, 44]. Например, колонизация слизистой оболочки кишечника одномесячных детей *Clostridium difficile* создаёт повышенный риск развития астмы в возрасте от 6 до 7 лет [7].

Наряду с этим известно, что низкое разнообразие кишечной микробиоты и более высокое содержание бактерий семейств *Enterobacteriaceae* spp. и *Bacteroidaceae* spp. в первые 3 месяца жизни связаны с развитием пищевой сенсibilизации в возрасте 1 года [45], а выраженное снижение бактерий семейств *Citrobacter* spp., *Oscillospira* spp., *Lactococcus* spp. и *Dorea* spp. продемонстрировало сильную связь с развитием пищевой

аллергии [46]. Обзор литературных данных последних лет [6] свидетельствует о том, что снижение относительного содержания *Bifidobacterium* spp., *Akkermansia* spp. и *Faecalibacterium* spp. у новорождённых предшествует развитию atopического дерматита в более позднем возрасте (12 месяцев), а колонизация слизистой оболочки кишечника *Clostridium* spp. на 5-й и 13-й неделях после рождения достоверно коррелирует с возникновением atopического дерматита в последующие 6 месяцев.

Результаты исследований демонстрируют корреляцию между кишечными бактериями и аллергическим заболеванием дыхательных путей и подтверждают концепцию, что кишечная флора является основным регулятором оси «кишечник–кожа», состав которой способствует возникновению atopического дерматита.

## ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ АТОПИИ У ДЕТЕЙ ПУТЁМ МОДУЛЯЦИИ МИКРОБИОМА КИШЕЧНИКА

Модуляция кишечного микробиома для подавления симптомов аллергических заболеваний целесообразна не только как потенциальная терапевтическая стратегия, но и с точки зрения стратегии профилактики аллергических заболеваний, которая нацелена на материнский микробиом во время беременности и в период грудного вскармливания и включает раннее постнатальное введение пробиотиков, пребиотиков и/или синбиотиков. Это продемонстрировано многими систематическими обзорами и метаанализами [36, 47], в которых зачастую отмечается недостаточное количество клинических исследований, проведённых с соблюдением принципов доказательной медицины. Наряду с этим возможности коррекции процесса формирования микробиоты достаточно ограничены, однако показано, что раннее прикладывание к груди, грудное вскармливание в течение как минимум первых 6 месяцев жизни, использование пребиотиков в составе детских молочных смесей, а также применение пробиотиков с доказанной эффективностью могут давать положительный эффект. Однако не менее важным и не решённым до конца вопросом является оптимизация состава пробиотиков, а также частота, продолжительность и время их приёма.

Пробиотики представляют собой совокупность живых микроорганизмов, которые в адекватных количествах в составе пищевого рациона оказывают позитивные эффекты на уровне макроорганизма [48]. Наиболее распространёнными пробиотическими бактериями являются лакто- и бифидобактерии, способные модулировать структуру и функцию микробиоты кишечника [49] и барьерную функцию кишечного эпителия [50], а также стимулировать продукцию иммунными клетками на локальном уровне sIgA,  $\beta$ -дефензина и ряда цитокинов [51, 52].

**Пребиотики**, включающие неперевариваемые соединения (олигосахариды) или растворимые ферментируемые волокна, представляют собой субстрат, который выборочно используется нормальной микрофлорой для своего развития благодаря ряду прямых и косвенных эффектов [53]. При этом косвенные эффекты пребиотиков, касающиеся избирательного брожения, увеличения популяции резидентных полезных для здоровья микроорганизмов кишечника, и прямые эффекты пребиотиков, реализующиеся как на кишечном, так и на внекишечном уровне, послужили основанием к использованию пребиотиков в качестве возможного метода профилактики аллергических заболеваний. Основные механизмы, с помощью которых про- и пребиотики могут предотвращать атопию, касаются сдвига баланса Th1/Th2 в сторону Th1-ответа и последующего снижения секреции Th2-цитокинов (IL-4, IL-5 и IL-13), а также заметного снижения уровня общего IgE и увеличения продукции С-реактивного белка и IgA [54].

**Синбиотики**, представляющие собой смесь пре- и пробиотиков, также способны оптимизировать кишечный микробиом, повышая выживаемость и имплантацию живых микробов в желудочно-кишечном тракте [55]. В частности, известно, что аминокислотная смесь со специфическими синбиотиками, приближённая по составу к кишечной микробиоте здоровых детей, находящихся на грудном вскармливании, статистически значимо улучшает фекальную микробиоту младенцев с подозрением на не-IgE-опосредованный атопический дерматит [56].

Однако, несмотря на такие позитивные и многообещающие предварительные данные, сохраняют актуальность дальнейшие исследования эффективности нутрицевтиков с про- и пребиотическим действием в отношении клинических симптомов аллергических заболеваний. В частности, анализ доказательной базы по использованию пробиотиков в профилактике аллергии у беременных женщин с высоким риском развития аллергии и у их детей, а также у женщин, которые кормят грудью младенцев с высоким риском развития аллергии, представленный в согласительном документе Всемирной аллергологической организации (World Allergy Organization, WAO), свидетельствует об условности рекомендаций ввиду низкого качества доказательств [57]. Что касается использования пребиотиков растительного происхождения для профилактики аллергии, то, по данным экспертов WAO (2016), они также не могут быть рекомендованы к применению у беременных, кормящих матерей, у детей высокого и низкого риска развития аллергии, получающих искусственное или смешанное вскармливание, ввиду отсутствия необходимой доказательной базы [58].

Сказанное позволяет заключить, что в целях оптимизации состава ранней микробиоты, профилактического и лечебного действия пробиотиков принципиально важными задачами на сегодня являются разработка особых пробиотических штаммов с заданными свойствами на основании тщательного изучения их биологических и клинических эффектов, определение более чётких

и достоверных критериев колонизации кишечника детей разного возраста, а также изучение полиморфизмов пробиотических генов рецепторов врождённого иммунитета, необходимое для создания функциональных генетических маркеров микробиома человека в норме и при патологии [1, 36]. О целесообразности последней задачи свидетельствуют результаты относительно недавних рандомизированных плацебоконтролируемых исследований, показавших, что пробиотик *Lactobacillus rhamnosus* HN001 по сравнению с *Bifidobacterium lactis* HN019 значительно снижал риск формирования атопического дерматита посредством модификации экспрессии однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) в генах Toll-подобных рецепторов клеток врождённого иммунитета [58].

В этой связи интерес вызывают **постбиотики**, к которым относятся нежизнеспособные клетки или клеточные фракции, а также растворимые компоненты, вырабатываемые пробиотическими клетками в процессе ферментации или полученные синтетическим путём (короткоцепочечные жирные кислоты, витамины, бактериоцины, органические кислоты, ферменты, перекись водорода, этанол, диацетил, пептиды, белки клеточной поверхности, тейхоевые кислоты, производные пептидогликана, муропептиды, эндо- и экзополисахариды), которые в адекватных количествах также приносят пользу макроорганизму, снижая интенсивность воспалительного процесса, поддерживая гомеостаз толстой кишки и оказывая позитивное иммуотропное действие [59, 60]. В частности, нашими исследованиями выявлена клиничко-иммунологическая эффективность фрагмента пептидогликана клеточной стенки лактобактерий — глюкозаминилмурамилдипептида — при атопическом дерматите, бронхиальной астме и атопическом варианте течения острого обструктивного бронхита у детей в виде объективного снижения интенсивности клинических проявлений заболевания в сочетании со снижением содержания общего IgE, нормализации баланса Th1/Th2-лимфоцитов, снижения сывороточного содержания IL-4, повышения IFN и восстановления дефектов функциональной активности микрофагов крови [61, 62]. При этом важной особенностью и преимуществом глюкозаминилмурамилдипептида, составляющего основу отечественного препарата Ликопид, является его известный NOD2-опосредованный механизм действия на клетки врождённого иммунитета [62].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ранний период жизни (от созревания плода до периода отлучения от груди) является жизненно важным периодом для заселения слизистых оболочек микроорганизмами и формирования микробиома. Развитие и созревание кишечной микробиоты не только подчиняется контролю со стороны разнонаправленных взаимодействий между ключевыми микробными группами, но и под влиянием пре- и перинатальных факторов (способ родоразрешения, тип

кормления младенцев и др.). Наряду с этим известно, что разнообразие состава кишечной микробиоты определяет развитие локального иммунитета кишечника, который является не только органом пищеварения, но и самым большим органом иммунитета в организме, обеспечивая защиту новорождённых от инфекционных патогенов и аллергенов. Это подтверждается растущим количеством новых данных о нарушениях кишечной микробиоты в ранний постнатальный период как о ключевом факторе развития аллергических заболеваний в более позднем периоде. Очевидно, что раннее вмешательство в колонизацию слизистой оболочки кишечника способствует не только его адекватному формированию, но и развитию локального иммунитета.

Несмотря на то, что про-, пре-, син- и постбиотики являются эффективным способом модулирования микроэкологии кишечника и содействия развитию кишечного иммунитета, нерешённость многих вопросов обуславливает целесообразность дальнейших исследований.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНО

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

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

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли

существенный вклад в разработку концепции, проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: Н.В. Колесникова — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи; Е.А. Коков — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, подготовка и написание текста статьи; Л.Н. Кокова — сбор и анализ литературных источников, подготовка и написание текста статьи; Э.В. Чурюкина — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи.

## ADDITIONAL INFORMATION

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

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

**Authors' contribution.** All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. N.V. Kolesnikova — literature review, collection and analysis of literary sources, writing and editing of the article; E.A. Kokov — literature review, collection and analysis of literary sources, preparation and writing of the text of the article; L.N. Kokova — collection and analysis of literary sources, preparation and writing of the text of the article; E.V. Churyukina — literature review, collection and analysis of literary sources, writing the text and editing the article.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Смирнова Г.И., Манкуте Г.Р. Микробиота кишечника и атопический дерматит у детей // Российский педиатрический журнал. 2015. Т. 18, № 6. С. 46–53.
2. Максимова О.В., Гервасиева В.Б., Зверев В.В. Микробиота кишечника и аллергические заболевания // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2014. № 3. С. 49–60.
3. Sanchez-Borges M., Martin B.L., Muraro A.M., et al. The importance of allergic diseases for public health: iCAALL statement // World Allergy Authority J. 2018. Vol. 11, N 1. P. 8. doi: 10.1186/s40413-018-0187-2
4. Ferreira M.A., Wong J.M., Baurecht H., et al. Eleven loci with new reproducible genetic associations with the risk of allergic diseases // J Allergy Wedge Immunol. 2019. Vol. 143, N 2. P. 691–699. doi: 10.1016/j.jaci.2018.03.012
5. Bernard A., Nickmiller M., Dumont H. Respiratory tract epithelial defects and risks of allergic diseases: Multiple associations identified in the study of biomarkers among adolescents // Am J Respir Crit Care Med. 2015. Vol. 191, N 6. P. 714–717. doi: 10.1164/rccm.201409-1748LE
6. Han P., Gu J.Q., Li L.S., et al. The association between intestinal bacteria and allergic diseases—cause or consequence? // Front Cell Infect Microbiol. 2021. N 11. P. 650893. doi: 10.3389/fcimb.2021.650893
7. Van Niemwegen F.A., Penders J., Stobbering E.E., et al. Mode and place of delivery, gastrointestinal microbiota, and their influence on asthma and atopy // J Allergy Clin Immunol. 2011. Vol. 128, N 5. P. 948–955. doi: 10.1016/j.jaci.2011.07.027
8. Lozupone K.A., Stombaugh A., Gordon J.I., et al. Diversity, stability and stability of the human gut microbiota // Nature. 2012. Vol. 489, N 7415. P. 220–230. doi: 10.1038/nature11550
9. Schlaeppi K., Bulgarelli D. The plant microbiome at work // Mol Plant Microbe Interact. 2015. Vol. 28, N 3. P. 212–217. doi: 10.1094/MPMI-10-14-0334-FI
10. Bokulich N.A., Chang J., Battaglia T., et al. Antibiotics, birth mode, and diet shape microbiome maturation during early life // Sci Transl Med. 2016. Vol. 8, N 343. P. 343ra82. doi: 10.1126/scitranslmed.aad7121
11. Urcell L.K., Clemente J.K., Radeout J.R., et al. The interpersonal and intrapersonal diversity of human-associated microbiota in key body sites // J Allergy Clin Immunol. 2012. Vol. 129, N 5. P. 1204–1208. doi: 10.1016/j.jaci.2012.03.010
12. Di Costanzo M., Carucci L., Berni C., Biasucci G. Gut microbiome modulation for preventing and treating pediatric food allergies // Int J Mol Sci. 2020. Vol. 21, N 15. P. 5275. doi: 10.3390/ijms21155275
13. Фролова Э.В., Гмошинский И.В., Лысков Ю.А., и др. Диагностика аллергической энтеропатии у детей // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2001. Т. 80, № 2. P. 19–22.
14. Milani C., Duranti S., Bottacini F., et al. The first microbial colonizers of the human gut: Composition, activities, and health



- implications of the infant gut microbiota // *Microbiol Mol Biol Rev*. 2017. Vol. 81, N 4. P. e00036-17. doi: 10.1128/MMBR.00036-17
15. Li L., Mendis N., Trigui H., et al. The importance of the viable but non-culturable state in human bacterial pathogens // *Front Microbiol*. 2014. N 5. P. 258. doi: 10.3389/fmicb.2014.00258
16. Younge N., McCann J.R., Ballard J., et al. Fetal exposure to the maternal microbiota in humans and mice // *JCI Insight*. 2019. Vol. 4, N 19. P. e127806. doi: 10.1172/jci.insight.127806
17. Biasucci G., Rubin M., Riboni S., et al. The method of delivery affects the bacterial community in the intestines of the newborn // *Early Hum Dev*. 2010. Vol. 86, Suppl. 1. P. S13–S15. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2010.01.004
18. Bager P., Wohlfahrt J., Westergaard T. Caesarean delivery and the risk of atopy and allergic diseases: Meta-analysis // *Clin Exp Allergy*. 2008. Vol. 38, N 4. P. 634–642. doi: 10.1111/j.1365-2222.2008.02939.x
19. De Meij T.G., Budding A.E., de Groot E.F., et al. Composition and stability of intestinal microbiota of healthy children within a Dutch population // *FASEB J*. 2016. Vol. 30, N 4. P. 1512–1522. doi: 10.1096/fj.15-278622
20. Hill C.J., Lynch D.B., Murphy K., et al. Evolution of gut microbiota composition from birth to 24 weeks in the INFANTMET Cohort // *Microbiome*. 2017. Vol. 5, N 1. P. 4. doi: 10.1186/s40168-016-0213-y
21. Kong X., Xu W., Anton S., et al. Gut microbiome developmental patterns in early life of preterm infants: Impacts of feeding and gender // *PLoS One*. 2016. Vol. 11, N 4. P. e0152751. doi: 10.1371/journal.pone.0152751
22. Collado M.C., Cerenada M., Neu J., et al. Factors influencing gastrointestinal tract and microbiota immune interaction in preterm infants // *Pediatr Res*. 2015. Vol. 77. P. 726–731. doi: 10.1038/ave.2015.54
23. Ward R.E., Ninonuevo M., Mills D.A., et al. In vitro fermentation of breast milk oligosaccharides by *Bifidobacterium infantis* and *Lactobacillus gasseri* // *Appl Environ Microbiol*. 2006. Vol. 72, N 6. P. 4497–4499. doi: 10.1128/AEM.02515-05
24. Genia S., Turker M., Hazel T., et al. Human milk oligosaccharides inhibit *Candida albicans* invasion of human premature intestinal epithelial cells // *J Nutr*. 2015. Vol. 145, N 9. P. 1992–1998. doi: 10.3945/jn.115.214940
25. Avershina E., Lundgard K., Sekelja M., et al. Transition from infant: To adult-like gut microbiota // *Environ Microbiol*. 2016. Vol. 18, N 7. P. 2226–2236. doi: 10.1111/1462-2920.13248
26. O'Sullivan A., Farber M., Smilowitz J.T. The influence of early infant-feeding practices on the intestinal microbiome and body composition in infants // *Nutr Metab Insights*. 2015. Vol. 8, Suppl. 1. P. 1–9. doi: 10.4137/NMI.S29530
27. Wang S., Wei Y., Liu L., Li A. Association between breastmilk microbiota and food allergy in infants // *Front Cell Infect Microbiol*. 2022. N 11. P. 770913. doi: 10.3389/fcimb.2021.770913
28. Pravdin P., Jordan F., Priami S., Morine M.J. The role of breast-feeding in infant immune system: A systems perspective on the intestinal microbiome // *Microbiome*. 2015. N 3. P. 41. doi: 10.1186/s40168-015-0104-7
29. Adlerbert I., Strahan D.P., Matricardi P.M., et al. Gut microbiota and development of atopic eczema in 3 European birth cohorts // *J Allergy Clin Immunol*. 2007. Vol. 120, N 2. P. 343–350. doi: 10.1016/j.jaci.2007.05.018
30. Laursen M.F., Zahariassen G., Ball M.I., et al. Having older siblings is associated with gut microbiota development during early childhood // *IUD Microbiol*. 2015. N 15. P. 154. doi: 10.1186/s12866-015-0477-6
31. Bonder M.J., Kurilshchikov A., Tigchelaar E.F., et al. The effect of host genetics on the gut microbiome // *Nat Genet*. 2016. Vol. 48, N 11. P. 1407–1412. doi: 10.1038/ng.3663
32. Honda K., Takeda K. Regulatory mechanisms of immune responses to intestinal bacteria // *Mucosal Immunol*. 2009. Vol. 2, N 3. P. 187–196. doi: 10.1038/mi.2009.8
33. Николаева И.В., Царегородцев А.Д., Шайхиева Г.С. Формирование кишечной микробиоты у ребенка и факторы, влияющие на этот процесс // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2018. Т. 63, № 3. С. 13–18. doi: 10.21508/1027-4065-2018-63-3-13-18
34. Rabe H., Lundell A.C., Sjöberg F., et al. Neonatal gut colonization by *Bifidobacterium* is associated with higher childhood cytokine responses // *Intestinal Microbes*. 2020. Vol. 12, N 1. P. 1–14. doi: 10.1080/19490976.2020.1847628
35. Selma-Royo M., Arroyo C.M., Garcia-Mantrana I., et al. Perinatal environment shapes microbiota colonization and infant growth: Impact on response and intestinal function // *Microbiome*. 2020. Vol. 8, N 1. P. 1–19. doi: 10.1186/s40168-020-00940-8
36. Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Ерешко О.А., и др. Кишечная микробиота и аллергия. Про- и пребиотики в профилактике и лечении аллергических заболеваний // *Педиатрическая фармакология*. 2019. Т. 16, № 1. С. 7–18.
37. Johnson S.S., Ownby D.R. The infant gut bacterial microbiota and risk of pediatric asthma and allergic diseases // *Translation Res*. 2017. N 179. P. 60–70. doi: 10.1016/j.trsl.2016.06.010
38. Sun L., Liu V., Zhang L.J. The role of toll-like receptors in skin host defense, psoriasis, and atopic dermatitis // *J Immunol Res*. 2019. Vol. 2019. P. 1824624. doi: 10.1155/2019/1824624
39. Jo R., Yama K., Aita Y., et al. Comparison of oral microbiome profiles in 18-month-old infants and their parents // *Sci Rep*. 2021. Vol. 11, N 1. P. 861. doi: 10.1038/s41598-020-78295-1
40. Fujimura K.E., Sitarik A.R., Havstad S., et al. Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy and T-cell differentiation // *Nat Med*. 2016. Vol. 22, N 10. P. 1187–1191. doi: 10.1038/nm.4176
41. Ismail I.H., Oppedisano F., Joseph S.J., et al. Reduced gut microbial diversity in early life is associated with later development of eczema but not atopy in high-risk infants // *Pediatr Allergy Immunol*. 2012. Vol. 23, N 7. P. 674–681. doi: 10.1111/j.1399-3038.2012.01328.x
42. Azad M.B., Kozyrsky A.L. Perinatal programming of asthma: The role of the gut microbiota // *Klin Def Immunol*. 2012. Vol. 2012. P. 932072. doi: 10.1155/2012/932072
43. Arrieta M.C., Stiemsma L.T., Dimitriu P.A., et al. Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma // *Sci Transl Med*. 2015. Vol. 7, N 307. P. 307ra152. doi: 10.1126/scitranslmed.aab2271
44. Abrahamson T.R., Jacobson H.E., Anderson A.F., et al. Low gut microbiota diversity in early infancy precedes asthma at school age // *Алергия Ла Клини Exp*. 2014. Vol. 44, N 6. P. 842–850. doi: 10.1111 / cea.12253
45. Azad M.B., Konya T., Gutman D.S., et al. Infant gut microbiota and food sensitization: Associations in the first year of life // *Wedge Exp Allergy*. 2015. Vol. 45, N 3. P. 632–643. doi: 10.1111/cea.12487
46. Savage J.H., Lee-Sarwar K.A., Sordello J., et al. A prospective microbiome-wide association study of food sensitization and food

allergy in early childhood // *Allergy*. 2018. Vol. 73, N 1. P. 145–152. doi: 10.1111/all.13232

47. Нетребенко О.К., Корниенко Е.А. Кишечная микробиота и пробиотики в период беременности // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2012. Т. 91, № 6. С. 87–95.

48. Kurosh A., Luna R.A., Balderas M., et al. Fecal microbiome signatures are different in food-allergic children compared to siblings and healthy children // *Pediatrician. Allergy Immunol*. 2018. Vol. 29, N 5. P. 545–554. doi: 10.1111/pai.12904

49. Kanoni B.R., Sangwan N., Stefka A., et al. Lactobacillus rhamnosus GG-supplemented formula expands butyrate-producing bacterial strains in food allergic infants // *ISME J*. 2016. Vol. 10, N 3. P. 742–750. doi: 10.1038/ismej.2015.151

50. Thule U.J., Kumagai H., Jumbo E., et al. Probiotics prevents sensitization to oral antigen and subsequent increases in intestinal tight junction permeability in juvenile-young adult rats // *Microorganisms*. 2019. Vol. 7, N 10. P. 463. doi: 10.3390/microorganisms7100463

51. Hardy H., Harris J., Lyon E., et al. Probiotics, prebiotics and immunomodulation of gut mucosal defences: Homeostasis and immunopathology // *Nutrients*. 2013. Vol. 5, N 6. P. 1869–1912. doi: 10.3390/nu5061869

52. Torii A., Tori S., Fujiwara S., et al. Lactobacillus Acidophilus strain L-92 regulates the production of Th1 cytokine as well as Th2 cytokines // *Allergol Int*. 2007. Vol. 56, N 3. P. 293–301. doi: 10.2332/allergolint.0-06-459

53. Gibson G.R., Atkins R., Sanders M.E., et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics // *Nats Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017. Vol. 14, N 8. P. 491–502. doi: 10.1038/nrgastro.2017.75

54. Kuytunen M. Probiotics and prebiotics in preventing food allergy and eczema // *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2013. Vol. 13, N 3. P. 280–286. doi: 10.1097/ACI.0b013e328360ed66

55. Markoviyak P., Slizevska K. Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on human health // *Nutrients*. 2017. Vol. 9, N 9. P. 1021. doi: 10.3390/nu9091021

56. Candy D.E., van Ampting M.T., Oude Nijhuis M.M., et al. A synbiotic-containing amino-acid-based formula improves gut microbiota in non-IgE-mediated allergic infants // *Pediatrician. Res*. 2018. Vol. 83, N 3. P. 677–686. doi: 10.1038/ave.2017.270

57. Fiocchi A., Pawankar R., Cuello-Garcia C., et al. World allergy organization-mcmaster university guidelines for allergic disease prevention (GLAD-P): Probiotics // *World Allergy Authority J*. 2015. Vol. 8, N 1. P. 4. doi: 10.1186/s40413-015-0055-2

58. Esposito S., Patria M.F., Spina S., et al. Impact of genetic polymorphisms on paediatric atopic dermatitis // *Int J Immunopathol. Pharmacol*. 2015. Vol. 28, N 3. P. 286–295. doi: 10.1177/0394632015591997

59. Hamayuni R.A., Maleki A.L., Kafel S.H., Abbasi A. Postbiotics: A novel strategy in food allergy treatment // *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2021. Vol. 61, N 3. P. 492–499. doi: 10.1080/10408398.2020.1738333

60. Гурьянова С.В., Борисова О.Ю., Колесникова Н.В., и др. Влияние мурамилпептида на микробный состав микрофлоры ротовой полости // *Иммунология*. 2019. Т. 40, № 6. С. 34–40.

61. Коков Е.А., Колесникова Н.В., Кокова Л.Н., Андропова Т.М. Клиническая эффективность иммунотерапии в лечении atopического дерматита у детей // *Русский медицинский журнал*. 2019. № 3. С. 11–14.

62. Колесникова Н.В., Козлов И.Г., Гурьянова С.В., и др. Клинико-иммунологическая эффективность и перспективы использования мурамилдипептидов в лечении atopических заболеваний // *Медицинская иммунология*. 2016. Т. 18, № 1. С. 15–20.

## REFERENCES

1. Smirnova GI, Mankute GR. Intestinal microbiota and atopic dermatitis in children. *Russ Pediatric J*. 2015;18(6):46–53. (In Russ).

2. Maksimova OV, Gervazieva VB, Zverev VV. Gut microbiota and allergic diseases. *J Microbiol Epidemiol Immunobiol*. 2014;(3):49–60. (In Russ).

3. Sanchez-Borges M, Martin BL, Muraro AM, et al. The importance of allergic diseases for public health: iCAALL statement. *World Allergy Authority J*. 2018;11(1):8. doi: 10.1186/s40413-018-0187-2

4. Ferreira MA, Wong JM, Baurecht H, et al. Eleven loci with new reproducible genetic associations with the risk of allergic diseases. *J Allergy Wedge Immunol*. 2019;143(2):691–699. doi: 10.1016/j.jaci.2018.03.012

5. Bernard A, Nickmiller M, Dumont H. Respiratory tract epithelial defects and risks of allergic diseases: Multiple associations identified in the study of biomarkers among adolescents. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(6):714–717. doi: 10.1164/rccm.201409-1748LE

6. Han P, Gu JQ, Li LS, et al. The association between intestinal bacteria and allergic diseases-cause or consequence? *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;(11):650893. doi: 10.3389/fcimb.2021.650893

7. Van Niemwegen FA, Penders J, Stobbering EE, et al. Mode and place of delivery, gastrointestinal microbiota, and their influence on asthma and atopy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(5):948–955. doi: 10.1016/j.jaci.2011.07.027

8. Lozupone KA, Stombaugh A, Gordon JI, et al. Diversity, stability and stability of the human gut microbiota. *Nature*. 2012;489(7415):220–230. doi: 10.1038/nature11550

9. Schlaeppi K, Bulgarelli D. The plant microbiome at work. *Mol Plant Microbe Interact*. 2015;28(3):212–217. doi: 10.1094/MPMI-10-14-0334-FI

10. Bokulich NA, Chang J, Battaglia T, et al. Antibiotics, birth mode, and diet shape microbiome maturation during early life. *Sci Transl Med*. 2016;8(343):343ra82. doi: 10.1126/scitranslmed.aad7121

11. Urcell LK, Clemente JK, Radeout JR, et al. The interpersonal and intrapersonal diversity of human-associated microbiota in key body sites. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(5):1204–1208. doi: 10.1016/j.jaci.2012.03.010

12. Di Costanzo M, Carucci L, Berni C, Biasucci G. Gut microbiome modulation for preventing and treating pediatric food allergies. *Int J Mol Sci*. 2020;21(15):5275. doi: 10.3390/ijms21155275

13. Frolova EV, Gmshinsky IV, Lysikov YA, et al. Diagnosis of pediatric allergic enteropathy. *Pediatric. Journal named after G.N. Speransky*. 2001;80(2):19–22. (In Russ).

14. Milani C, Duranti S, Bottacini F, et al. The first microbial colonizers of the human gut: Composition, activities, and health implications of the infant gut microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2017;81(4):e00036-17. doi: 10.1128/MMBR.00036-17



15. Li L, Mendis N, Trigui H, et al. The importance of the viable but non-culturable state in human bacterial pathogens. *Front Microbiol.* 2014;(5):258. doi: 10.3389/fmicb.2014.00258
16. Younge N, McCann JR, Ballard J, et al. Fetal exposure to the maternal microbiota in humans and mice. *JCI Insight.* 2019;4(19):e127806. doi: 10.1172/jci.insight.127806
17. Biasucci G, Rubin M, Riboni S, et al. The method of delivery affects the bacterial community in the intestines of the newborn. *Early Hum Dev.* 2010;86(Suppl 1):S13–S15. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2010.01.004
18. Bager P, Wohlfahrt J, Westergaard T. Caesarean delivery and the risk of atopy and allergic diseases: Meta-analysis. *Clin Exp Allergy.* 2008;38(4):634–642. doi: 10.1111/j.1365-2222.2008.02939.x
19. De Meij TG, Budding AE, de Groot EF, et al. Composition and stability of intestinal microbiota of healthy children within a Dutch population. *FASEB J.* 2016;30(4):1512–1522. doi: 10.1096/fj.15-278622
20. Hill CJ, Lynch DB, Murphy K, et al. Evolution of gut microbiota composition from birth to 24 weeks in the INFANTMET Cohort. *Microbiome.* 2017;5(1):4. doi: 10.1186/s40168-016-0213-y
21. Kong X, Xu W, Anton S, et al. Gut microbiome developmental patterns in early life of preterm infants: Impacts of feeding and gender. *PLoS One.* 2016;11(4):e0152751. doi: 10.1371/journal.pone.0152751
22. Collado MC, Cerenada M, Neu J, et al. Factors influencing gastrointestinal tract and microbiota immune interaction in preterm infants. *Pediatr Res.* 2015;77(6):726–731. doi: 10.1038/ave.2015.54
23. Ward RE, Ninonuevo M, Mills DA, et al. In vitro fermentation of breast milk oligosaccharides by *Bifidobacterium infantis* and *Lactobacillus gasseri*. *Appl Environ Microbiol.* 2006;72(6):4497–4499. doi: 10.1128/AEM.02515-05
24. Genia S, Turker M, Hazel T, et al. Human milk oligosaccharides inhibit *Candida albicans* invasion of human premature intestinal epithelial cells. *J Nutr.* 2015;145(9):1992–1998. doi: 10.3945/jn.115.214940
25. Avershina E, Lundgard K, Sekelja M, et al. Transition from infant: To adult-like gut microbiota. *Environ Microbiol.* 2016;18:2226–2236. doi: 10.1111/1462-2920.13248
26. O'Sullivan A, Farber M, Smilowitz JT. The influence of early infant-feeding practices on the intestinal microbiome and body composition in infants. *Nutr Metab Insights.* 2015;8(Suppl 1):1–9. doi: 10.4137/NMI.S29530
27. Wang S, Wei Y, Liu L, Li A. Association between breastmilk microbiota and food allergy in infants. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;11(7):770913. doi: 10.3389/fcimb.2021.770913
28. Pravdin P, Jordan F, Priami S, Morine MJ. The role of breast-feeding in infant immune system: A systems perspective on the intestinal microbiome. *Microbiome.* 2015;(3):41. doi: 10.1186/s40168-015-0104-7
29. Adlerbert I, Strahan DP, Matricardi PM, et al. Gut microbiota and development of atopic eczema in 3 European birth cohorts. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(2):343–350. doi: 10.1016/j.jaci.2007.05.018
30. Laursen MF, Zahariassen G, Ball MJ, et al. Having older siblings is associated with gut microbiota development during early childhood. *IUD Microbiol.* 2015;(15):154. doi: 10.1186/s12866-015-0477-6
31. Bonder MJ, Kurilshchikov A, Tigchelaar EF, et al. The effect of host genetics on the gut microbiome. *Nat Genet.* 2016;48(11):1407–1412. doi: 10.1038/ng.3663
32. Honda K, Takeda K. Regulatory mechanisms of immune responses to intestinal bacteria. *Mucosal Immunol.* 2009;2(3):187–196. doi: 10.1038/mi.2009.8
33. Nikolaeva IV, Caregorodcev D, Shajhieva GS. The formation of the intestinal microbiota of the child and the factors influencing this process. *Russ Bulletin Perinatal Pediatrics.* 2018;63(3):13–18. (In Russ). doi: 10.21508/1027-4065-2018-63-3-13-18
34. Rabe H, Lundell AC, Sjöberg F, et al. Neonatal gut colonization by *Bifidobacterium* is associated with higher childhood cytokine responses. *Intestinal Microbes.* 2020;12(1):1–14. doi: 10.1080/19490976.2020.1847628
35. Selma-Royo M, Arroyo CM, Garcia-Mantrana I, et al. Perinatal environment shapes microbiota colonization and infant growth: Impact on host response and intestinal function. *Microbiome.* 2020;8(1):1–19. doi: 10.1186/s40168-020-00940-8
36. Makarova SG, Namazova-Baranova LS, Ereshko OA, et al. Intestinal microbiota and allergy. Pro- and prebiotics in the prevention and treatment of allergic diseases. *Pediatric Pharmacol.* 2019;16(1):7–18. (In Russ).
37. Johnson SS, Ownby DR. The infant gut bacterial microbiota and risk of pediatric asthma and allergic diseases. *Translation Res.* 2017;(179):60–70. doi: 10.1016/j.trsl.2016.06.010
38. Sun L, Liu V, Zhang LJ. The role of toll-like receptors in skin host defense, psoriasis, and atopic dermatitis. *J Immunol Res.* 2019;2019:1824624. doi: 10.1155/2019/1824624
39. Jo R, Yama K, Aita Y, et al. Comparison of oral microbiome profiles in 18-month-old infants and their parents. *Sci Rep.* 2021;11(1):861. doi: 10.1038/s41598-020-78295-1
40. Fujimura KE, Sitarik AR, Havstad S, et al. Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy and T-cell differentiation. *Nat Med.* 2016;22(10):1187–1191. doi: 10.1038/nm.4176
41. Ismail IH, Oppedisano F, Joseph SJ, et al. Reduced gut microbial diversity in early life is associated with later development of eczema but not atopy in high-risk infants. *Pediatr Allergy Immunol.* 2012;23(7):674–681. doi: 10.1111/j.1399-3038.2012.01328.x
42. Azad MB, Kozyrsky AL. Perinatal programming of asthma: The role of the gut microbiota. *Klin Def Immunol.* 2012;2012:932072. doi: 10.1155/2012/932072
43. Arrieta MC, Stiemsma LT, Dimitriu PA, et al. Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma. *Sci Transl Med.* 2015;7(307):307ra152. doi: 10.1126/scitranslmed.aab2271
44. Abrahamson TR, Jacobson HE, Anderson AF, et al. Low gut microbiota diversity in early infancy precedes asthma at school age. *Alergie La Clin Exp.* 2014;44(6):842–850. doi: 10.1111 / cea.12253
45. Azad MB, Konya T, Gutman DS, et al. Infant gut microbiota and food sensitization: Associations in the first year of life. *Clin Exp Allergy.* 2015;45(3):632–643. doi: 10.1111/cea.12487
46. Savage JH, Lee-Sarwar KA, Sordello J, et al. A prospective microbiome-wide association study of food sensitization and food allergy in early childhood. *Allergy.* 2018;73(1):145–152. doi: 10.1111/all.13232
47. Netebenko OK, Kornienko EA. Intestinal microbiota and probiotics during pregnancy. *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky.* 2012;91(6):87–95. (In Russ).
48. Kurosh A, Luna RA, Balderas M, et al. Fecal microbiome signatures are different in food-allergic children compared to siblings

and healthy children. *Pediatrician. Allergy Immunol.* 2018;29(5): 545–554. doi: 10.1111/pai.12904

49. Kanoni BR, Sangwan N, Stefka A, et al. Lactobacillus rhamnosus GG-supplemented formula expands butyrate-producing bacterial strains in food allergic infants. *ISME J.* 2016;10(3):742–750. doi: 10.1038/ismej.2015.151

50. Thule UJ, Kumagai H, Jumbo E, et al. Probiotics prevent sensitization to oral antigen and subsequent increase in intestinal tightness. Permeability in juvenile and young adult rats. *Microorganisms.* 2019;7(10):463. doi: 10.3390/microorganisms 7100463

51. Hardy H, Harris J, Lyon E, et al. Probiotics, prebiotics and immunomodulation of gut mucosal defences: Homeostasis and immunopathology. *Nutrients.* 2013;5(6):1869–1912. doi: 10.3390/nu5061869

52. Torii A, Tori S, Fujiwara S, et al. Lactobacillus Acidophilus strain L-92 regulates the production of Th1 cytokine as well as Th2 cytokines. *Allergol Int.* 2007;56(3):293–301. doi: 10.2332/allergolint.0-06-459

53. Gibson GR, Atkins R, Sanders ME, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nats Reverend Gastroenterologist Hepatol.* 2017;14(8):491–502. doi: 10.1038/nrgastro.2017.75

54. Kuytunen M. Probiotics and prebiotics in preventing food allergy and eczema. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2013;13(3):280–286. doi: 10.1097/ACI.0b013e328360ed66

55. Markoviyak P, Slizevska K. Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on human health. *Nutrients.* 2017;9(9):1021. doi: 10.3390/nu9091021

56. Candy DE, Van Ampting MT, Oude Nijhuis MM, et al. A synbiotic-containing amino-acid-based formula improves gut microbiota in non-IgE-mediated allergic infants. *Pediatrician Res.* 2018;83(3): 677–686. doi: 10.1038/ave.2017.270

57. Fiocchi A, Pawankar R, Cuello-Garcia C, et al. World allergy organization-mcmaster university guidelines for allergic disease prevention (GLAD-P): Probiotics. *World Allergy Authority J.* 2015; 8(1):4. doi: 10.1186/s40413-015-0055-2

58. Esposito S, Patria MF, Spina S, et al. Impact of genetic polymorphisms on paediatric atopic dermatitis. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2015;28(3):286–295. doi: 10.1177/0394632015591997

59. Hamayuni RA, Maleki AL, Kafel SH, Abbasi A. Postbiotics: A novel strategy in food allergy treatment. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2021;61(3):492–499. doi: 10.1080/10408398.2020.1738333

60. Guryanova SV, Borisova OU, Kolesnikova NV, et al. The effect of muramylpeptide on the microbial composition of the oral microflora. *Immunology.* 2019;40(6):34–40. (In Russ).

61. Kokov EA, Kolesnikova NV, Klokova LN, Andronova TM. Clinical efficacy of immunotherapy in the treatment of atopic dermatitis in children. *Russ Med J.* 2019;3(3):11–14. (In Russ).

62. Kolesnikova NV, Kozlov IG, Guryanova SV, et al. Clinical and immunological efficacy and prospects of using muramyl dipeptides in the treatment of atopic diseases. *Med Immunol.* 2016;18(1):15–20. (In Russ).

## ОБ АВТОРАХ

\* Колесникова Наталья Владиславовна,

д-р биол. наук, профессор;

адрес: Россия, 350063, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4;

ORCID: 0000-0002-9773-3408;

eLibrary SPIN: 9685-7584;

e-mail: nvk24071954@mail.ru

Коков Евгений Александрович, канд. мед. наук, доцент;

ORCID: 0000-0001-5239-0846;

eLibrary SPIN: 3476-5062;

e-mail: kokovea@gmail.com

Коква Людмила Николаевна, канд. мед. наук, доцент;

ORCID: 0000-0001-8995-5572;

eLibrary SPIN: 1415-3290;

e-mail: kokovaln@gmail.com

Чурюкина Элла Витальевна, канд. мед. наук, доцент;

ORCID: 0000-0001-6407-6117;

eLibrary SPIN: 8220-1439;

e-mail: echuryukina@mail.ru

## AUTHORS' INFO

\* Natalia V. Kolesnikova, Dr. Sci. (Biol.), Professor;

address: 4 Mitrofan Sedina street,

350063 Krasnodar, Russia;

ORCID: 0000-0002-9773-3408;

eLibrary SPIN: 9685-7584;

e-mail: nvk24071954@mail.ru

Evgeniy A. Kokov, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor;

ORCID: 0000-0001-5239-0846;

eLibrary SPIN: 3476-5062;

e-mail: kokovea@gmail.com

Ludmila N. Kokova, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor;

ORCID: 0000-0001-8995-5572;

eLibrary SPIN: 1415-3290;

e-mail: kokovaln@gmail.com

Ella V. Churyukina, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor;

ORCID: 0000-0001-6407-6117;

eLibrary SPIN: 8220-1439;

e-mail: echuryukina@mail.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA13907>

# Алгоритмы усовершенствования системы ЕМИАС для оптимизации маршрутизации подростков с atopическим дерматитом

А.Р. Денисова

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

## АННОТАЦИЯ

Атопический дерматит является системным хроническим рецидивирующим воспалительным заболеванием, поражающим, главным образом, кожу. В последние десятилетия заболеваемость атопическим дерматитом неуклонно растёт. Бремя атопического дерматита у подростков особенно тяжёлое, так как они находятся в переходной и уязвимой фазе роста с сопутствующими биологическими, когнитивными, социальными и эмоциональными преобразованиями.

Ранняя и правильная диагностика атопического дерматита, а также выявление подростков с неконтролируемым течением заболевания предоставит возможность подбора/смены терапии, благодаря которой может наступить ремиссия, профилирующая негативные последствия болезни. В ряде исследований было доказано, что негативные последствия атопического дерматита для психического здоровья подростков включают повышенный риск развития депрессии, синдрома дефицита внимания и гиперактивности, тревожности и расстройств поведения, нарушений сна, а также появления суицидальных мыслей.

ЕМИАС представляет собой единую медицинскую информационно-аналитическую систему, которая была создана для улучшения доступности и качества медицинских услуг государственных учреждений здравоохранения города Москвы. Внедрение ЕМИАС привело к совершенствованию системы здравоохранения.

В статье предложены валидизированные и простые инструменты, интеграция которых в систему ЕМИАС облегчит педиатрам и аллергологам верификацию диагноза и персонифицированное (основанное на рекомендациях на уровне популяции) ведение подростков с атопическим дерматитом на амбулаторном этапе.

**Ключевые слова:** атопический дерматит; ЕМИАС; подростки; врач-педиатр; врач-аллерголог.

## Как цитировать:

Денисова А.Р. Алгоритмы усовершенствования системы ЕМИАС для оптимизации маршрутизации подростков с атопическим дерматитом // *Российский аллергологический журнал*. 2023. Т. 20, № 3. С. 344–353. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA13907>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA13907>

# Algorithms to improve the EMIAS system to optimize the routing of adolescents with atopic dermatitis

Anita R. Denisova

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

## ABSTRACT

Atopic dermatitis is a systemic, chronic, relapsing, inflammatory disease affecting mainly the skin. In recent decades, the incidence of atopic dermatitis has been steadily increasing. The burden of atopic dermatitis in adolescents is particularly severe because they are in a transitional and vulnerable growth phase with associated biological, cognitive, social, and emotional transformations.

Early and correct diagnosis of atopic dermatitis, as well as the identification of adolescents with an uncontrolled course of the disease, will provide an opportunity to select/change therapy, which can lead to remission, preventing the negative effects of the disease. A number of studies have shown that the negative mental health effects of atopic dermatitis on adolescents include an increased risk for depression, attention deficit hyperactivity disorder, anxiety and behavior disorders, sleep disturbances, and suicidal ideation.

EMIAS is a unified medical information and analytical system, which was created to improve the availability and quality of medical services provided by Moscow public health institutions. The introduction of EMIAS has led to improvements in the healthcare system.

The article proposes validated and simple tools, the integration of which into the EMIAS system, will facilitate the verification of diagnosis and personalized (based on recommendations at the population level) management of adolescents with atopic dermatitis in the outpatient phase by pediatrician and allergist.

**Keywords:** atopic dermatitis; adolescent; itch; unified medical information and analytical system; standard of care.

## To cite this article:

Denisova AR. Algorithms to improve the EMIAS system to optimize the routing of adolescents with atopic dermatitis. *Russian Journal of Allergy*. 2023;20(3):344–353. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA13907>



## ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АтД) является системным хроническим рецидивирующим воспалительным заболеванием, поражающим, главным образом, кожу, и обусловлен генетической предрасположенностью, нарушением иммунной регуляции и дефектом эпидермального барьера, а также воздействием внешних факторов окружающей среды [1]. В последние десятилетия заболеваемость АтД неуклонно растёт и среди детского населения составляет до 20% [2]. В Российской Федерации в 2020 году заболеваемость АтД детей в возрасте от 15 до 17 лет составила 374,1 случая на 100 000, распространённость — 1134,0 случаев на 100 000 соответствующего населения [3]. Распространённость заболевания в общей популяции среди взрослого населения оценивается в 3–5% [4].

Часто отмечается ранний дебют заболевания (в младенческом или раннем детском возрасте), однако, несмотря на это, у 10–20% детей с АтД симптомы сохраняются до подросткового возраста. Более того, у ряда пациентов с разрешившимися в детстве симптомами АтД в пубертате часто происходит рецидив заболевания. По распространённости в раннем детском возрасте АтД чаще встречается у мальчиков, однако в подростковом возрасте распространённость заболевания выше среди девочек, что, возможно, объясняется гормональным влиянием [5].

Типичные клинические проявления подросткового АтД включают ксероз, зуд и лихенифицированные бляшки на сгибательных поверхностях, особенно в локтевых и подколенных ямках, а также на ладонной поверхности запястий, лодыжках и шее. Многие факторы, такие как жаркое время года, потливость при физических нагрузках во время занятий спортом и других внеклассных мероприятий, могут усугубить симптомы. Кроме того, в подростковом возрасте по мере увеличения учебной нагрузки возрастает уровень тревоги и стресса, что также усиливает симптомы АтД.

## БРЕМЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Из-за зуда и появления высыпаний на видимых участках кожи АтД может значительно ухудшать качество жизни пациентов. Согласно исследованию глобального бремени болезней, АтД имеет самый высокий показатель по шкале DALY (disability-adjusted life-year — годы жизни, скорректированные по нетрудоспособности) среди всех кожных заболеваний. Так, стандартизированный по возрасту показатель АтД по DALY на 75% выше по сравнению с псориазом и на 82% — по сравнению с крапивницей, что более чем в 2 раза превышает бремя любого другого кожного заболевания [6]. Кроме того, АтД может оказывать вторичное воздействие на семью пациента или лиц, ухаживающих за ним. М. Basra и А. Finlay [7] предложили концепцию «большого пациента» (Greater patient) для описания группы близких к пациенту людей,

на которых в той или иной степени влияет его болезнь. Бремя членов семьи больного АтД, как правило, связано с диетическими и бытовыми изменениями, а также финансовыми затратами. Родители детей с АтД также чаще испытывают негативные психосоциальные последствия заболевания, у взрослых повышается риск тревожности и депрессии [отношение шансов (ОШ) 1,46; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,22–1,74; статистическая значимость ( $p$ ) < 0,01], в том числе риск суицидальных мыслей (ОШ 1,40; 95% ДИ 1,1–1,7;  $p=0,0066$ ) [8].

Подростки с АтД наиболее тяжело переживают заболевание, так как находятся в переходной и уязвимой фазе роста с сопутствующими биологическими, когнитивными, социальными и эмоциональными преобразованиями. В этом возрасте внешность и самовосприятие играют более важную роль, чем в детстве и взрослой жизни, поэтому влияние АтД на качество жизни у подростков особенно велико. Подросткам чаще всего необходим быстрый и стойкий эффект от терапии, при этом надо учитывать, что приверженность к лечению обычно низкая [9].

## ПОВЫШЕННЫЙ РИСК ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

В ряде исследований было доказано, что негативные последствия АтД для психического здоровья подростков включают повышенный риск развития депрессии, синдрома дефицита внимания и гиперактивности, тревожности и расстройств поведения, нарушений сна, а также появления суицидальных мыслей.

В исследовании Р. Yaghmaie и соавт. [10] были проанализированы данные 92 642 детей в возрасте 0–17 лет из информационной базы Национального опроса о здоровье детей (National Survey of Children's Health): обнаружено, что вероятность наличия синдрома дефицита внимания и гиперактивности значительно выше у детей с АтД по сравнению с контрольной группой детей без АтД (ОШ 1,87; 95% ДИ 1,54–2,27). Скорректированные отношения шансов для депрессии, тревоги, расстройства поведения и аутизма составили 1,81 (95% ДИ 1,33–2,46), 1,77 (95% ДИ 1,36–2,29), 1,87 (95% ДИ 1,46–2,39) и 3,04 (95% ДИ 2,13–4,34) соответственно, и все эти параметры были статистически значимыми. Таким образом, наблюдалась чёткая зависимость между распространённостью психических расстройств и наличием АтД.

По данным исследования А. Norev и соавт. [11], частота синдрома дефицита внимания и гиперактивности у детей с АтД в возрасте 0–18 лет ( $n=840$ ) составила 7,1% по сравнению с 4,1% в контрольной группе ( $n=900$ ). Синдром дефицита внимания и гиперактивности чаще встречался у мальчиков с АтД (9,6 против 5,2%; ОШ 1,9; 95% ДИ 1,1–3,2).

Наличие АтД может приводить к развитию суицидальных мыслей у подростков (ОШ 1,284; 95% ДИ 1,108–1,224), из них у 1/3 были жалобы на депривацию сна (сон менее 6 часов в сутки) [12]. Расстройство сна негативно влияет на нейрокогнитивные функции и эмоциональное здоровье подростков, повышая риск психических заболеваний, а также депрессии, тревоги и усталости.

В кросс-секционном исследовании Y. Kueng и соавт. [13], проведённом в Корее, продемонстрировано, что подростки от 12 до 18 лет с АтД воспринимали себя несчастными, подверженными стрессу, депрессии и имели проблемы со сном гораздо чаще по сравнению с подростками без данной патологии. Распространённость стресса, депрессии и суицидальных мыслей ( $p < 0,001$ ) среди подростков с АтД составила 59,1, 27,8 и 13,9% соответственно.

Согласно исследованию M. Muzzolon и соавт. [14], риск психических расстройств выше при среднетяжёлом/тяжёлом течении АтД, чем у детей с лёгкой формой заболевания. АтД способствует развитию эмоциональной реактивности (изменение настроения/самочувствия, паника, беспокойство, эмоциональная уязвимость), проблем с мышлением (беспокойство, ригидность, одержимость) и антисоциального поведения (социальное отчуждение, социальная изоляция, дискриминация и стигматизация).

Таким образом, АтД оказывает глубокое воздействие на психическое здоровье подростков, поэтому необходим междисциплинарный подход с проведением специализированных консультаций для выявления возможных изменений в психическом здоровье, а также оценки симптомов дерматита и терапевтического лечения. Специализированные обучающие программы, уделяющие особое внимание профилактике и укреплению психического здоровья, выявлению признаков и симптомов психических расстройств и пропаганде здорового образа жизни с нормальным режимом сна и физической активности, могут изменить жизнь подростков с АтД к лучшему и должны осуществляться с самого раннего возраста [15].

## ДОЛГОСРОЧНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Последствия АтД для детей заключаются как в тяжёлом бремени заболевания для родителей и пациента, повышенном риске психических расстройств, так и возможном влиянии на всю последующую жизнь. В одном исследовании была проанализирована вероятность получения высшего образования пациентами с АтД ( $n=10\ 173$ ), диагностированным в возрасте до 16 лет. Данная когорта была взята из Датского национального регистра пациентов, родившихся в период с 1977 по 1993 год. Здоровая группа контроля составила 234 683 человека. Лёгкая/умеренная степень АтД была связана с уменьшением шансов на завершение базового школьного образования (ОШ 0,92; 95% ДИ 0,90–0,95) и бакалавриата (ОШ 0,96; 95% ДИ 0,93–0,98). Тяжёлая степень АтД

была ассоциирована с уменьшением шансов на получение бакалавриата (ОШ 0,86; 95% ДИ 0,80–0,92), специалитета (ОШ 0,90; 95% ДИ 0,84–0,97) и магистратуры (ОШ 0,66; 95% ДИ 0,53–0,81) [16]. В другом исследовании было показано, что более 1/3 пациентов с АтД не могут получить определённое образование или работу из-за страха перед ухудшением состояния, развития хронической экземы рук или боязни вторичной инфекции [17].

Практикующим врачам необходимо знать о долгосрочных последствиях детского АтД на дальнейшую жизнь и получение образования и обсуждать это с родителями.

Кроме того, обострения АтД и связанные с ним госпитализации, лечение в амбулаторных условиях могут приводить к значительному пропуску числа учебных дней. Хронический абсентеизм определяется как пропуск 10% учебных дней (или  $\geq 15$  дней в году или 3 дней в месяц) в течение академического года по любой причине [18]. В исследовании B. Cheng и соавт. [19] показано, что АтД ассоциирован с хроническим абсентеизмом (логистическая регрессия; скорректированное ОШ 1,42; 95% ДИ 1,13–1,78), при тяжёлом АтД риск пропуска был выше (ОШ 2,00; 95% ДИ 1,21–3,32). Из 3132 детей с АтД 1544 (67,7%) пропустили из-за заболевания  $\geq 1$  учебного дня, а 120 (3,9%) —  $\geq 15$  учебных дней в году. Именно поэтому одним из критериев неконтролируемого течения АтД является оформление больничного листа в связи с заболеванием. Пропуски занятий в школе тесно связаны со снижением успеваемости и увеличением вероятности отчисления до окончания средней школы [20].

Таким образом, АтД у подростков оказывает тяжёлое психосоциальное бремя в краткосрочной и долгосрочной перспективе. Ранняя и правильная диагностика АтД, а также выявление детей с неконтролируемым течением заболевания даст возможность подбора/смены терапии, благодаря которой может наступить ремиссия, профилирующая негативные последствия болезни.

## ЕМИАС И ОСНОВЫ МАРШРУТИЗАЦИИ ПАЦИЕНТОВ

Возможности современных валидизированных и простых инструментов, облегчающих как верификацию диагноза, так и персонифицированное (основанное на рекомендациях на уровне популяции) ведение детей с АтД на амбулаторном этапе, лучше всего отследить на примере ЕМИАС.

ЕМИАС представляет собой единую медицинскую информационно-аналитическую систему, которая была создана для улучшения доступности и качества медицинских услуг государственных учреждений здравоохранения города Москвы.

Внедрение ЕМИАС в Москве началось в 2012 году с присоединения 10 медицинских организаций. На конец года их количество увеличилось до 112. С 2019 года начался процесс объединения программного обеспечения управления

больничными процессами с системой ЕМИАС с целью создания полноценной и действительно интегрированной цифровой системы здравоохранения города Москвы. К 2020 году все амбулаторно-поликлинические учреждения города, детские и взрослые поликлиники, стоматологические поликлиники и родильные дома были подключены к системе ЕМИАС. Примерно 9 млн пациентов в Москве в настоящее время используют ЕМИАС, которая в режиме онлайн контролирует загруженность поликлиник города [21].

Внедрение ЕМИАС приводит к совершенствованию системы здравоохранения. Проект предназначен для врачей и пациентов. Так, пациентам предоставляются сервисы для самостоятельной записи к врачу. Врач может просматривать историю болезни пациента и учитывать информацию о здоровье при предоставлении медицинской помощи. Система также интегрируется с клинико-диагностическими лабораториями, что даёт врачам доступ к результатам лабораторных исследований. Более того, благодаря ЕМИАС все медицинские документы ведутся в электронном виде, что значительно снижает бумажный документооборот. Есть возможность выписывать электронные рецепты. Организован также многоплановый учёт оказанной медицинской помощи для более эффективного управления медицинскими учреждениями.

Проект достаточно новый и постоянно улучшается.

Рассмотрим пути совершенствования алгоритмов диагностики АтД у детей и своевременной маршрутизации пациентов с помощью системы поддержки принятия врачебных решений, используя возможности ЕМИАС.

Во время проведения протокола осмотра пациента врач отвечает на ряд вопросов. В зависимости от выбора врача система автоматически формирует направления для дальнейшего обследования пациента и направляет его к специалисту второго и третьего уровня. По своему усмотрению доктор может расширить или изменить объём назначений, предложенных системой. Такое взаимодействие врача и системы поддержки принятия врачебных решений позволяет наиболее полноценно обследовать пациентов.

## ДИАГНОСТИКА АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА ВРАЧОМ-ПЕДИАТРОМ

Для постановки диагноза АтД основным является проведение визуального осмотра кожных покровов пациента на предмет специфических внешних симптомов: покраснения и отёка кожи, красных пятен с расплывчатыми границами, эрозий в результате расчёсов, которые могут сопровождаться мокнутием, лихенификацией. Кожные симптомы могут быть разнообразными и вызывать сложности при постановке диагноза. Основным симптомом АтД, помимо проявлений на коже, является зуд, значительно ухудшающий качество жизни.

В основе развития АтД лежат генетическая предрасположенность к аллергическим заболеваниям, Т2-опосредованный иммунный ответ, мутации гена филаггрина

и других белков, нарушение функции эпидермального барьера [22]. Кроме того, важным фактором риска развития АтД является отягощённый семейный анамнез по аллергическим заболеваниям.

АтД часто ассоциирован с проявлениями респираторной аллергии — аллергическим ринитом и бронхиальной астмой. Риск развития данных заболеваний у пациентов, страдающих АтД, составляет, по разным данным, от 30 до 80%; риск развития бронхиальной астмы имеют 60% детей с АтД, из них 30–40% заболевают бронхиальной астмой [23, 24]. Статистика подчёркивает необходимость обследования и ведения таких пациентов у врачей-аллергологов, которые имеют возможность провести комплексное аллергообследование пациента и назначить эффективное лечение. Проведение аллергологического обследования необходимо для подтверждения аллергической природы АтД, выявления причинно-значимых аллергенов с целью выработки рекомендаций по образу жизни и питанию, в том числе для решения вопроса о целесообразности аллергенспецифической иммунотерапии.

Важно отметить, что риск развития сопутствующих аллергических заболеваний возрастает при более тяжёлом течении АтД. Каждый второй пациент имеет среднетяжёлую или тяжёлую форму АтД [25]. В исследованиях показано, что 20% детей со среднетяжёлым и 60% с тяжёлым течением болезни имеют риск присоединения симптомов бронхиальной астмы и аллергического ринита [26]. Наблюдение у аллерголога позволяет своевременно выявлять возможные осложнения заболевания и предотвращать их развитие.

Согласно проекту клинических рекомендаций по АтД 2023 года [1], разработанному совместно Российской ассоциацией аллергологов и клинических иммунологов, Союзом педиатров России и Национальным альянсом дерматовенерологов и косметологов, необходим мультидисциплинарный подход к диагностике и терапии пациентов с клиническими признаками АтД с целью установления диагноза и достижения целей терапии с обязательным проведением первичных и повторных консультаций врача аллерголога-иммунолога.

Для первичной диагностики АтД (подтверждения окончательного диагноза) у врача-педиатра предлагается внедрить в систему ЕМИАС дополнительный раздел, в котором заложены алгоритмы выбора дальнейшего пути следования пациента. Для этого врачу необходимо дать ответы на следующие вопросы:

- 1) отягощённая наследственность по atopическим заболеваниям (выбор да/нет);
- 2) наличие сопутствующих atopических заболеваний — бронхиальной астмы, аллергического риноконъюнктивита, пищевой аллергии (выбор да/нет);
- 3) есть ли специфические внешние проявления на коже (высыпания в виде эритемы, папул; шелушение, инфильтрация, лихенификация, множественные экскориации и трещины) (выбор да/нет);
- 4) наличие зуда (выбор да/нет).

Интерпретируются ответы следующим образом: при  $\geq 2$  ответах «да» в системе появляется флажок и автоматически формируется направление к врачу-аллергологу для окончательной верификации диагноза; при одном ответе «да» или при всех ответах «нет» не происходит автоматического создания направлений на консультацию. В этом случае решение о необходимости дополнительного обследования пациента принимается педиатром самостоятельно.

## БЛОК-СХЕМА ПО МАРШРУТИЗАЦИИ ОТ ВРАЧА-АЛЛЕРГОЛОГА К ВРАЧУ-АЛЛЕРГОЛОГУ (ОКРУЖНОМУ ИЛИ ТРЕТЬЕГО УРОВНЯ) В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Для определения степени тяжести АтД предлагается внедрить в систему ЕМИАС простой, валидный, легко понятный инструмент из 7 вопросов — РОЕМ (Patient Oriented Eczema Measure), который изначально был разработан для устранения разногласий между заключением врача о тяжести заболевания и симптомами, сообщаемыми со стороны пациента в исследованиях (табл. 1) [27]. Шкала тяжести АтД РОЕМ основана на оценке пациентов своих ощущений, связанных с симптомами АтД. Подходит для использования в амбулаторной практике, аудите, эпидемиологических исследованиях и клинических испытаниях. Шкала РОЕМ была рекомендована для использования в клинических руководствах, включая те, которые

были выпущены Национальным институтом здоровья и совершенствования медицинской помощи (National Institute for Health and Care Excellence, NICE). РОЕМ рекомендован инициативой HOME (Harmonising Outcome Measures for Eczema) в качестве основного инструмента для измерения симптомов АтД, сообщаемых пациентами.

Система автоматически подсчитывает количество баллов и выставляет степень тяжести АтД: 0–2 балла — чистый или почти чистый; 3–7 баллов — лёгкая степень; 8–16 баллов — средняя степень тяжести; 17–24 баллов — тяжёлая степень; 25–28 баллов — очень тяжёлая степень АтД.

Согласно проведённым расчётам в рамках рутинного приёма аллерголога, определение степени тяжести по шкале РОЕМ занимает в среднем не менее 3 минут, в связи с чем предлагается альтернативный, более простой вариант, который учитывает количество обострений и продолжительность ремиссий за год [1]. Для определения степени тяжести АтД врачу-аллергологу необходимо выбрать один из трёх пунктов (табл. 2).

При среднетяжёлом и тяжёлом АтД система автоматически сформирует направление к окружному врачу-аллергологу или врачу-аллергологу третьего уровня для персонифицированного подбора терапии (блок-схема рис. 1).

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОНТРОЛЯ ТЕЧЕНИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ВРАЧА-АЛЛЕРГОЛОГА

Опросник ADCT (Atopic Dermatitis Control Tool — средство контроля течения АтД) — это валидированный краткий список из 6 вопросов, разработанный для оценки всех направлений контроля АтД (табл. 3). ADCT предназначен

**Таблица 1.** Анкета РОЕМ

**Table 1.** The POEM Questionnaire

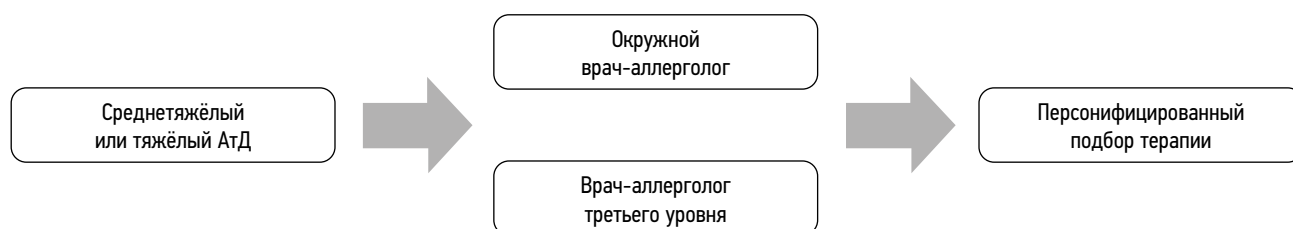
|   |                                                                                                                                   | 0 баллов  | 1 балл  | 2 балла | 3 балла  | 4 балла     |
|---|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|---------|---------|----------|-------------|
| 1 | Сколько дней за последнюю неделю Вы испытывали кожный зуд из-за atopического дерматита?                                           | Ни одного | 1–2 дня | 3–4 дня | 5–6 дней | Каждый день |
| 2 | Сколько ночей за последнюю неделю Ваш сон был нарушен из-за atopического дерматита?                                               | Ни одного | 1–2 дня | 3–4 дня | 5–6 дней | Каждый день |
| 3 | Сколько дней за последнюю неделю Ваша кожа кровоточила из-за atopического дерматита?                                              | Ни одного | 1–2 дня | 3–4 дня | 5–6 дней | Каждый день |
| 4 | Сколько дней за последнюю неделю на Вашей коже отмечалось мокнутие (выделялась прозрачная жидкость) из-за atopического дерматита? | Ни одного | 1–2 дня | 3–4 дня | 5–6 дней | Каждый день |
| 5 | Сколько дней за последнюю неделю у Вас трескалась кожа из-за atopического дерматита?                                              | Ни одного | 1–2 дня | 3–4 дня | 5–6 дней | Каждый день |
| 6 | Сколько дней за последнюю неделю у Вас шелушилась кожа из-за atopического дерматита?                                              | Ни одного | 1–2 дня | 3–4 дня | 5–6 дней | Каждый день |
| 7 | Сколько дней за последнюю неделю Ваша кожа была сухой или грубой из-за atopического дерматита?                                    | Ни одного | 1–2 дня | 3–4 дня | 5–6 дней | Каждый день |



**Таблица 2.** Определение степени тяжести atopического дерматита

**Table 2.** Determining the severity of atopic dermatitis

| Пункт | Критерии                                                                                                                                                  | Степень тяжести       |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| 1     | Редкие обострения — 1–2 раз в год; продолжительность рецидива — до 1 месяца, преимущественно в холодное время года. Длительность ремиссии — ≥8–10 месяцев | Лёгкое течение        |
| 2     | Частота обострений — 3–4 раза в год с увеличением их продолжительности. Длительность ремиссий — 2–3 месяца                                                | Среднетяжёлое течение |
| 3     | Частота обострений — ≥5 раз в год, длительность ремиссии — 1–1,5 месяца                                                                                   | Тяжёлое течение       |



**Рис. 1.** Схема направления пациента с atopическим дерматитом для персонализированного подбора терапии в зависимости от степени тяжести заболевания.

**Fig. 1.** Patient referral chart for personalized therapy according to the severity of the disease.

**Таблица 3.** Критерии для определения степени тяжести atopического дерматита

**Table 3.** Criteria for determining the severity of atopic dermatitis

|   |                                                                                                                                  | 0 баллов          | 1 балл   | 2 балла   | 3 балла   | 4 балла         |
|---|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|----------|-----------|-----------|-----------------|
| 1 | Как бы вы оценили симптомы, связанные с экземой, в течении последних 7 дней?                                                     | Симптомов не было | Слабые   | Умеренные | Серьезные | Очень серьезные |
| 2 | Сколько дней в течении последних 7 дней у вас были серьёзные приступы зуда, связанные с экземой?                                 | Совсем не было    | 1–2 дня  | 3–4 дня   | 5–6 дней  | Ежедневно       |
| 3 | Насколько сильно вас беспокоила экзема в течении последних 7 дней?                                                               | Совсем нет        | Немного  | Умеренно  | Очень     | Чрезвычайно     |
| 4 | Сколько ночей в течении последних 7 дней у вас были проблемы с засыпанием или сохранением сна, связанные с экземой?              | Ни одной          | 1–2 ночи | 3–4 ночи  | 5–6 ночей | Каждую ночь     |
| 5 | В какой степени экзема влияла на вашу повседневную деятельность (дела, которые вы делаете ежедневно) в течение последних 7 дней? | Совсем нет        | Немного  | Умеренно  | Очень     | Чрезвычайно     |
| 6 | В какой степени экзема влияла на ваше настроение или эмоции в течение последних 7 дней                                           | Совсем нет        | Немного  | Умеренно  | Очень     | Чрезвычайно     |

для облегчения содержательного обсуждения врачом и пациентом вопросов контроля течения АтД в повседневной клинической практике, что позволяет улучшить мониторинг течения заболевания. Опросник ADCT прошёл тщательные испытания среди 270 пациентов с клиническим диагнозом АтД [28]. В ряде исследований было доказано, что ADCT является рабочим и надёжным инструментом для оценки контроля течения АтД, и что его можно использовать для выявления изменения активности заболевания пациента с течением времени [28, 29].

Каждый вопрос ADCT оценивается по шкале от 0 до 4 баллов. Сумма баллов по всем шести вопросам ADCT

составляет общий результат ADCT, при этом минимальный результат — 0, максимальный — 24. Более высокий результат соответствует более низкому уровню контроля АтД. Течение АтД у пациента может контролироваться недостаточно, если общий результат ADCT составляет 7 баллов или более. Изменение на 5 баллов является пороговым значением клинически значимого изменения для пациента. Таким образом, снижение на 5 баллов или более считается признаком клинически значимого улучшения контроля течения АтД, увеличение на 5 баллов или более — признаком клинически значимого ухудшения контроля течения АтД.



Данный опросник можно интегрировать в систему ЕМИАС для определения контроля за заболеванием у врача-аллерголога. Имеется также альтернативный и менее затратный по времени вариант определения контроля заболевания, при котором необходимо ответить на следующие вопросы:

- 1) есть ли нарушение сна, связанное с АТД, в течение последних 7 дней (выбор да/нет);
- 2) были ли серьёзные приступы зуда, связанные с АТД, в течение последних 7 дней (выбор да/нет);
- 3) есть ли потребность в использовании глюкокортикоидов и ингибиторов кальциневрина для наружного применения более 30 г в месяц у детей и более 60 г в месяц у подростков старше 15 лет (выбор да/нет);
- 4) оформлялись ли больничные листы в связи с АТД или его осложнениями (например, вторичным кожным инфицированием) в течение последних 3 месяцев?

При  $\geq 2$  ответах «да» появляется «флажок» с дальнейшим направлением пациента к окружному врачу-аллергологу или врачу-аллергологу третьего уровня для решения вопроса о целесообразности назначения таргетной терапии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, представленные критерии позволяют врачу-педиатру заподозрить АТД и направить пациента к врачу-аллергологу для дальнейшей верификации диагноза.

Критерии для определения степени тяжести АТД определяются по опроснику РОЕМ или числу обострений заболевания и продолжительности ремиссий за год.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ). Официальный сайт [интернет]. Проект клинических рекомендаций по atopическому дерматиту, 2023. Режим доступа: [https://raaci.ru/education/clinic\\_recomendations.html](https://raaci.ru/education/clinic_recomendations.html). Дата обращения: 06.07.2023.
2. Silverberg J., Barbarot S., Gadkari A., et al. Atopic dermatitis in the pediatric population: A cross-sectional, international epidemiologic study // *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021. Vol. 126, N 4. P. 417–428.e2. doi: 10.1016/j.anai.2020.12.020
3. Котова Е., Кобякова О., Стародубов В.И., и др. Заболеваемость всего населения России в 2020 году с диагнозом, установленным впервые в жизни: статистические материалы. Москва: ЦНИИОИЗ Минздрава России, 2021. 143 с.
4. Ring J., Zink A., Arents B.W., et al. Atopic eczema: Burden of disease and individual suffering: Results from a large EU study in adults // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019. Vol. 33, N 7. P. 1331–1340. doi: 10.1111/jdv.15634
5. Ricci G., Bellini F., Dondi A., et al. Atopic dermatitis in adolescence // *Dermatol Reports.* 2012. Vol. 4, N 1. P. e1. doi: 10.4081/dr.2012.e1
6. Laughter M., Maymone M., Mashayekhi S., et al. The global burden of atopic dermatitis: Lessons from the global burden of disease study 1990–2017 // *Br J Dermatol.* 2021. Vol. 184, N 2. P. 304–309. doi: 10.1111/bjd.19580

Параметры контроля заболевания и текущей терапии АТД основаны на опроснике ADCT или ряде вопросов, связанных с качеством жизни пациента.

Несомненна необходимость совершенствования как алгоритмов своевременной диагностики, так и методик и инструментов маршрутизации пациентов с АТД с использованием технических возможностей и потенциала ЕМИАС. В дальнейшем это приведёт к совершенствованию регистра пациентов с АТД с учётом степени тяжести, выраженности проявлений и уровня контроля заболевания. Предлагаемые алгоритмы усовершенствования системы ЕМИАС позволят поднять уровень оказания персонифицированной медицинской помощи детям со среднетяжёлым и тяжёлым течением АТД.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНО

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

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

## ADDITIONAL INFORMATION

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

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

7. Basra M., Finlay A. The family impact of skin diseases: The greater patient concept // *Br J Dermatol.* 2007. Vol. 156, N 5. P. 929–937. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.07794.x
8. Lee H., Lee G., Lee J., et al. Psychological stress in parents of children with atopic dermatitis: A cross-sectional study from the Korea national health and nutrition examination survey // *Acta Derm Venereol.* 2023. N 103. P. adv00844. doi: 10.2340/actadv.103.2242
9. Ezzedine K., Shourick J., Merhand S., et al. Impact of atopic dermatitis in adolescents and their parents: A french study // *Acta Derm Venereol.* 2020. Vol. 100, N 17. P. adv00294. doi: 10.2340/00015555-3653
10. Yaghmaie P., Koudelka C.W., Simpson E.L. Mental health comorbidity in patients with atopic dermatitis // *Allergy Clin Immunol.* 2013. Vol. 131, N 2. P. 428–433. doi: 10.1016/j.jaci.2012.10.041
11. Horev A., Freud T., Manor I., et al. Risk of attention-deficit/hyperactivity disorder in children with atopic dermatitis // *Acta Dermatovenereol Croat.* 2017. Vol. 25, N 3. P. 210–214.
12. Kim J., Seo Y. Allergic disease, short sleep duration, and suicidal ideation and plans among Korean adolescents // *J Sch Nurs.* 2022. Vol. 38, N 2. P. 173–183. doi: 10.1177/1059840520921920
13. Kyung Y., Lee J., Lee J.H., et al. Health-related behaviors and mental health states of South Korean adolescents with atopic dermatitis // *J Dermatol.* 2020. Vol. 47, N 7. P. 699–706. doi: 10.1111/1346-8138.15386

14. Muzzolon M., Muzzolon S., Lima M., et al. Mental disorders and atopic dermatitis in children and adolescents // *Adv Dermatol Allergol*. 2021. Vol. 38, N 6. P. 1099–1104. doi: 10.5114/ada.2021.112280
15. Da Cruz Sequeira C.A. Saúde mental positiva. Conference: Comemorações: Dia Mundial da Saúde Mental. 2015. doi: 10.13140/RG.2.1.3298.3769
16. Palsson K., Slagor R., Flachs E.M., et al. Childhood atopic dermatitis is associated with a decreased chance of completing education later in life: A register-based cohort study // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021. Vol. 35, N 9. P. 1849–1858. doi: 10.1111/jdv.17346
17. Holm E., Esmann S., Jemec G. The handicap caused by atopic dermatitis: Sick leave and job avoidance // *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2006. Vol. 20, N 3. P. 255–259. doi: 10.1111/j.1468-3083.2006.01416.x
18. Eklund K., Burns M., Oyen K., et al. Addressing chronic absenteeism in schools: A meta-analysis of evidence-based interventions // *School Psychol Rev*. 2020. Vol. 51, N 1. P. 1–17. doi: 10.1080/2372966X.2020.1789436
19. Cheng B., Silverberg J. Association of pediatric atopic dermatitis and psoriasis with school absenteeism and parental work absenteeism: A cross-sectional United States population-based study // *J Am Acad Dermatol*. 2021. Vol. 85, N 4. P. 885–892. doi: 10.1016/j.jaad.2021.02.069
20. Meng Y., Babey S., Wolstein J. Asthma-related school absenteeism and school concentration of low-income students in California // *Prev Chronic Dis*. 2012. N 9. P. E98. doi: 10.5888/pcd9.110312
21. Игидян Ю.А. ЕМИАС как основа программного обеспечения Департамента здравоохранения Москвы // *Материалы Афанасьевских чтений*. 2022. № 2. С. 29–35.
22. Wollenberg A., Christen-Zäch S., Taieb A., et al. European task force on atopic dermatitis/EADV eczema task force. ETFAD/EADV

- Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020. Vol. 34, N 12. P. 2717–2744. doi: 10.1111/jdv.16892
23. Schneider L., Hanifin J., Boguniewicz M., et al. Study of the atopic march: Development of atopic comorbidities // *Pediatr Dermatol*. 2016. Vol. 33, N 4. P. 388–398. doi: 10.1111/pde.12867
24. Bieber T. Atopic dermatitis 2.0: From the clinical phenotype to the molecular taxonomy and stratified medicine // *Allergy*. 2012. Vol. 67, N 12. P. 1475–1482. doi: 10.1111/all.12049
25. Kleyn C., Barbarot S., Reed C., et al. Burden of moderate to severe atopic dermatitis in adults from france, Italy, and the UK: Patient-Reported outcomes and treatment patterns // *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2022. Vol. 12, N 8. P. 1947–1965. doi: 10.1007/s13555-022-00777-z
26. Hill D., Spergel J. The atopic march: Critical evidence and clinical relevance // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018. Vol. 120, N 2. P. 131–137. doi: 10.1016/j.anai.2017.10.037
27. Charman C., Venn A., Ravenscroft J., Williams H. Translating patient-oriented eczema measure (POEM) scores into clinical practice by suggesting severity strata derived using anchor-based methods // *Br J Dermatol*. 2013. Vol. 169, N 6. P. 1326–1332. doi: 10.1111/bjd.12590
28. Pariser D., Simpson E., Gadkari A., et al. Evaluating patient-perceived control of atopic dermatitis: Design, validation and scoring of the atopic dermatitis control tool (ADCT) // *Curr Med Res Opin*. 2020. Vol. 36, N 3. P. 367–376. doi: 10.1080/03007995.2019.1699516
29. Simpson E., Eckert L., Gadkari A., et al. Validation of the atopic dermatitis control tool (ADCT) using a longitudinal survey of biologic-treated patients with atopic dermatitis // *BMC Dermatol*. 2019. Vol. 19, N 1. P. 15. doi: 10.1186/s12895-019-0095-3

## REFERENCES

1. Russian Association of Allergologists and Clinical Immunologists (RAAKI). Official website [Internet]. Draft clinical guidelines for atopic dermatitis, 2023. (In Russ). Available from: [https://raaci.ru/education/clinic\\_recomendations.html](https://raaci.ru/education/clinic_recomendations.html). Accessed 06.07.2023.
2. Silverberg J, Barbarot S, Gadkari A, et al. Atopic dermatitis in the pediatric population: A cross-sectional, international epidemiologic study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021;126(4):417–428.e2. doi: 10.1016/j.anai.2020.12.020
3. Kotova E, Kobyakova O, Starodubov V.I., et al. Morbidity of the entire population of Russia in 2020 with a diagnosis established for the first time in life: Statistical materials. Moscow: Central Research Institute of Healthcare Organization and Informatization of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 2021. 143 p. (In Russ).
4. Ring J, Zink A, Arents BW, et al. Atopic eczema: Burden of disease and individual suffering: Results from a large EU study in adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(7):1331–1340. doi: 10.1111/jdv.15634
5. Ricci G, Bellini F, Dondi A, et al. Atopic dermatitis in adolescence. *Dermatol Reports*. 2012;4(1):e1. doi: 10.4081/dr.2012. e1
6. Laughter M, Maymone M, Mashayekhi S, et al. The global burden of atopic dermatitis: Lessons from the global burden of disease study 1990–2017. *Br J Dermatol*. 2021;184(2):304–309. doi: 10.1111/bjd.19580
7. Basra M, Finlay A. The family impact of skin diseases: The greater patient concept. *Br J Dermatol*. 2007;156(5): 929–937. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.07794.x

8. Lee H, Lee G, Lee J, et al. Psychological stress in parents of children with atopic dermatitis: A cross-sectional study from the Korea national health and nutrition examination survey. *Acta Derm Venereol*. 2023;(103):adv00844. doi: 10.2340/actadv.v103.2242
9. Ezzedine K, Shourick J, Merhand S, et al. Impact of atopic dermatitis in adolescents and their parents: A french study. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(17):adv00294. doi: 10.2340/00015555-3653
10. Yaghmaie P, Koudelka CW, Simpson EL. Mental health comorbidity in patients with atopic dermatitis. *Allergy Clin Immunol*. 2013;131(2):428–433. doi: 10.1016/j.jaci.2012.10.041
11. Horev A, Freud T, Manor I, et al. Risk of attention-deficit/hyperactivity disorder in children with atopic dermatitis. *Acta Dermatovenereol Croat*. 2017;25(3):210–214.
12. Kim J, Seo Y. Allergic disease, short sleep duration, and suicidal ideation and plans among Korean adolescents. *J Sch Nurs*. 2022;38(2):173–183. doi: 10.1177/1059840520921920
13. Kyung Y, Lee J, Lee JH, et al. Health-related behaviors and mental health states of South Korean adolescents with atopic dermatitis. *J Dermatol*. 2020;47(7):699–706. doi: 10.1111/1346-8138.15386
14. Muzzolon M, Muzzolon S, Lima M, et al. Mental disorders and atopic dermatitis in children and adolescents. *Adv Dermatol Allergol*. 2021;38(6):1099–1104. doi: 10.5114/ada.2021.112280
15. Da Cruz Sequeira CA. Saúde mental positiva. Conference: Comemorações: Dia Mundial da Saúde Mental. 2015. doi: 10.13140/RG.2.1.3298.3769

16. Pålsson K, Slagor R, Flachs EM, et al. Childhood atopic dermatitis is associated with a decreased chance of completing education later in life: A register-based cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(9):1849–1858. doi: 10.1111/jdv.17346
17. Holm E, Esmann S, Jemec G. The handicap caused by atopic dermatitis: Sick leave and job avoidance. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006;20(3):255–259. doi: 10.1111/j.1468-3083.2006.01416.x
18. Eklund K, Burns M, Oyen K, et al. Addressing chronic absenteeism in schools: A meta-analysis of evidence-based interventions. *School Psychol Rev*. 2020;51(1):1–17. doi: 10.1080/2372966X.2020.1789436
19. Cheng B, Silverberg J. Association of pediatric atopic dermatitis and psoriasis with school absenteeism and parental work absenteeism: A cross-sectional United States population-based study. *J Am Acad Dermatol*. 2021;85(4):885–892. doi: 10.1016/j.jaad.2021.02.069
20. Meng Y, Babey S, Wolstein J. Asthma-related school absenteeism and school concentration of low-income students in California. *Prev Chronic Dis*. 2012;(9):E98. doi: 10.5888/pcd9.110312
21. Igidyan YA. EMIAS — as the basis of the software of the Moscow Department of Healthcare. *Materials Afanasiev Readings*. 2022;(2):29–35. (In Russ).
22. Wollenberg A, Christen-Zäch S, Taieb A, et al. European task force on atopic dermatitis/EADV eczema task force. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(12):2717–2744. doi: 10.1111/jdv.16892
23. Schneider L, Hanifin J, Boguniewicz M, et al. Study of the atopic march: Development of atopic comorbidities. *Pediatr Dermatol*. 2016;33(4):388–398. doi: 10.1111/pde.12867
24. Bieber T. Atopic dermatitis 2.0: From the clinical phenotype to the molecular taxonomy and stratified medicine. *Allergy*. 2012; 67(12):1475–1482. doi: 10.1111/all.12049
25. Kleyn C, Barbarot S, Reed C, et al. Burden of moderate to severe atopic dermatitis in adults from France, Italy, and the UK: Patient-Reported outcomes and treatment patterns. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2022;12(8):1947–1965. doi: 10.1007/s13555-022-00777-z
26. Hill D, Spergel J. The atopic march: Critical evidence and clinical relevance. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;120(2):131–137. doi: 10.1016/j.anai.2017.10.037
27. Charman C, Venn A, Ravenscroft J, Williams H. Translating patient-oriented eczema measure (POEM) scores into clinical practice by suggesting severity strata derived using anchor-based methods. *Br J Dermatol*. 2013;169(6):1326–1332. doi: 10.1111/bjd.12590
28. Pariser D, Simpson E, Gadkari A, et al. Evaluating patient-perceived control of atopic dermatitis: Design, validation and scoring of the atopic dermatitis control tool (ADCT). *Curr Med Res Opin*. 2020;36(3):367–376. doi: 10.1080/03007995.2019.1699516
29. Simpson E, Eckert L, Gadkari A, et al. Validation of the atopic dermatitis control tool (ADCT) using a longitudinal survey of biologic-treated patients with atopic dermatitis. *BMC Dermatol*. 2019;19(1):15. doi: 10.1186/s12895-019-0095-3

## ОБ АВТОРЕ

**Денисова Анита Робертовна**, канд. мед. наук;  
адрес: Россия, 119435, Москва,  
ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4;  
ORCID: 0000-0003-0917-6048;  
eLibrary SPIN: 2924-7732;  
e-mail: Anita\_D@mail.ru

## AUTHOR'S INFO

**Anita R. Denisova**, MD, Cand. Sci. (Med.);  
address: 2/4 Bolshaya Pirogovskaya street,  
119435 Moscow, Russia;  
ORCID: 0000-0003-0917-6048;  
eLibrary SPIN: 2924-7732;  
e-mail: Anita\_D@mail.ru

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1596>

# Фенотипы атопического дерматита

Д.Ш. Мачарадзе

Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Москва, Российская Федерация

## АННОТАЦИЯ

В обзоре обобщены современные представления о фенотипах (клинических проявлениях) атопического дерматита на основании морфологических и некоторых лабораторно-диагностических инструментов (уровень общего IgE, статус сенсibilизации, мутации филаггрина). Автор приводит хронологию по изучению фенотипов атопического дерматита, в том числе с использованием современных статистических методов (кластеры). По результатам последних исследований описаны уникальные фенотипы атопического дерматита при колонизации *Staphylococcus aureus*, наличии пищевой аллергии или осложнении герпесной инфекцией. В то же время совершенно очевидно, что фенотипы определяются молекулярными механизмами (эндотипом), которые связаны с возрастом больных, степенью тяжести заболевания, персистенцией и т.п. В последнее время появились публикации, которые подтвердили особенности течения заболевания в разных этнических группах (европейско-американский и азиатский фенотипы), включая иммунопатогенетические различия, характерные для разных рас людей.

В совокупности исследования по эндо- и фенотипам атопического дерматита помогут выбрать наиболее оптимальный подход к персонализированному лечению таких пациентов. В конечном счёте, такие исследования важны для разработки классификации фенотипов атопического дерматита.

**Ключевые слова:** атопический дерматит; фенотип; иммуноглобулин E; IgE; клинические признаки.

## Как цитировать:

Мачарадзе Д.Ш. Фенотипы атопического дерматита // *Российский аллергологический журнал*. 2023. Т. 20, № 3. С. 354–365.

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1596>



DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1596>

# Phenotypes of atopic dermatitis

Dali Sh. Macharadze

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

## ABSTRACT

This review summarizes the current understanding of the phenotypes (clinical manifestations) of atopic dermatitis based on morphological and some laboratory diagnostic tools (total IgE level, sensitization status, filaggrin mutations). The author gives a chronology of the study of atopic dermatitis phenotypes, including the use of modern statistical methods (clusters). Recent studies have described unique phenotypes in patients with atopic dermatitis colonized by *Staphylococcus aureus*; in patients with atopic dermatitis and food allergies; in patients with herpes eczema, including a history of herpes infection. At the same time, it is quite obvious that phenotypes are determined by molecular mechanisms (endotype), which are associated with the age of patients, the severity of the disease, persistence, etc. Recently, publications have appeared that confirmed the features of the course of the disease in different ethnic groups (European-American and Asian phenotypes), including immunopathogenetic differences characteristic of different races of people.

Together, studies on the endo- and phenotypes of atopic dermatitis will help to better identify the most optimal approach to personalized treatment of these patients. Ultimately, such studies are important for developing a classification of atopic dermatitis phenotypes.

**Keywords:** atopic dermatitis; phenotype; IgE; clinical signs.

## To cite this article:

Macharadze DSh. Phenotypes of atopic dermatitis. *Russian Journal of Allergy*. 2023;20(3):354–365. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1596>

## ВВЕДЕНИЕ

Фундаментальные исследования последнего десятилетия показали, что атопический дерматит (АтД) — высокогетерогенное воспалительное заболевание кожи как в отношении патофизиологии, так и клинических проявлений, т.е. имеет различные фенотипы [1–5]. Фенотип определяют как совокупность индивидуальных клинических особенностей, которые возникают в результате взаимодействия между генами и факторами окружающей среды [6].

Действительно, выявлены глобальные различия не только в распространённости, но и клинических фенотипах АтД, что объясняют сочетанием генетической предрасположенности и влиянием различных внешних факторов (экспосом) на организм пациента [6, 7]. Идентифицированы также более точные молекулярные механизмы для каждого фенотипа АтД, определяемые как эндотип заболевания [2–5]. Эндотипы при АтД изучают двумя путями: на основе молекулярного профилирования всего спектра заболевания и данных конкретных групп пациентов, объединённых по клиническим, этническим или демографическим параметрам [4, 5].

К каждому фенотипу учёные пытаются найти биомаркеры, которые должны помочь в подборе индивидуальных стратегий лечения заболевания. Из-за гетерогенной природы АтД обнаружение таких биомаркеров является сложной задачей. В недавнем метаанализе [7] одним из таких надёжных биомаркеров был выделен тимусассоциированный регуляторный хемокин сыворотки крови, участвующий в кожном хоуминге Т-клеток, экспрессирующих хемокин CCL17 (thymus and activation regulated chemokine, TARC/CCL17). Вместе с тем клиническая значимость ни одного из известных на сегодняшний день биомаркеров АтД (более 115) не проверена на практике.

T. Bieber и соавт. [3] предлагают использовать более широкое понятие — эндофенотип, которое включает биомаркеры, характеризующие клинический фенотип и генотип пациента, а также данные, касающиеся факторов из его окружающей среды. Тем самым эндофенотип (клинические проявления + биомаркеры + молекулярные механизмы) фактически можно считать фундаментальным инструментом для выделения подгрупп сложных заболеваний [3]. Такой подход позволит разработать биологические препараты, предназначенные специально для лечения каждого фенотипа АтД (таргетная терапия) [5].

В данной статье мы остановимся только на клинических проявлениях (фенотипах) АтД, хотя, несомненно, в основе любого фенотипа лежит сложный спектр эндотипа (молекулярные механизмы) у разных групп пациентов [4].

## МЕТОДОЛОГИЯ ПРИ ИССЛЕДОВАНИИ ФЕНОТИПОВ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

В настоящее время нет единого мнения о том, как следует определять фенотипы АтД, поскольку сам термин

«фенотип» — всеобъемлющее понятие и используется в литературе неоднозначно [6]. Впрочем, это может привести к необъективной классификации фенотипов любого заболевания. Точную классификацию фенотипов АтД осложняют также общие патофизиологические механизмы, которые характеризуют сопутствующие аллергические заболевания. Тем самым при длительном наблюдении фенотипы самого АтД будут пересекаться с фенотипами большой группы коморбидных аллергических заболеваний [3]. Кроме того, гетерогенность в фенотипировании АтД связана с отсутствием единого подхода для их описания по аналогии, в частности, со шкалой степени тяжести EASI (Eczema Area and Severity Index) [6, 8].

В литературе больше всего публикаций посвящено анализу симптомов АтД на основе определённых признаков: например, в зависимости от возраста пациента, пола, наличия атопии, степени тяжести течения заболевания и т.п. [6]. Из современных методов изучения фенотипов поперечные исследования хорошо описывают клинические проявления АтД, но менее подходят для отслеживания его исходов (персистенция со стойким и упорным течением или полное разрешение заболевания). В последнее время для идентификации фенотипов АтД чаще всего используют статистические данные на основе таких методов, как анализ латентных (скрытых) классов или кластерный анализ [6, 9–15]. Так, у детей с АтД проспективные данные от рождения до определённого возраста позволяют одновременно учитывать как генетические факторы, так и клиническое течение и прогноз заболевания. Такие исследования подтверждают, что генетические и различные факторы окружающей среды по-разному влияют на течение АтД в зависимости от его фенотипа [9–15]. В табл. 1 представлены последние исследования, в которых разнообразные фенотипы АтД разделены на несколько групп [9–14].

## КАК МЕНЯЛИСЬ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ФЕНОТИПАХ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Из-за сложного патогенеза точно классифицировать АтД по фенотипам не представляется возможным [15, 16]. Одно из первых деление на подтипы основывалось на клинических фенотипах АтД (морфология и течение заболевания) в зависимости от возраста, а также содержания IgE в сыворотке крови больных.

### Фенотип атопического дерматита, определяемый морфологически

Клиницистам хорошо знакомы диагностические критерии АтД, однако они не позволяют правильно идентифицировать его различные фенотипы [16, 17]. Так, АтД диагностируют клинически на основании главных (зуд кожи, экзематозные высыпания) и дополнительных

**Таблица 1.** Кластеры фенотипов атопического дерматита по данным исследований [9–14]**Table 1.** Clusters of atopic dermatitis phenotypes according to studies [9–14]

| Методы                                                              | Число групп / больных, n | Показатели                                                                                                                  | Фенотипы                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Главные выводы                                                                                                                                                                    |
|---------------------------------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Иерархическая кластеризация снизу вверх [9]                         | 3/214                    | Сенсибилизация, степень тяжести АтД                                                                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>АтД при низком уровне сенсибилизации: от низкой до отсутствия сенсибилизации и средней степени тяжести АтД</li> <li>АтД с полисенсibilизацией: более тяжёлая степень АтД и более высокий уровень сенсибилизации к пищевым или аэроаллергенам</li> <li>АтД с семейным анамнезом астмы: отягощённый анамнез, средняя степень тяжести и умеренный уровень сенсибилизации к пищевым аллергенам</li> </ul>    | АтД с полисенсibilизацией и с диагнозом астмы в семье связаны с более высоким риском развития астмы в детском возрасте                                                            |
| Анализ латентных классов [10]                                       | 4/242                    | Дебют заболевания, персистирующее течение АтД                                                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>Ранний дебют с низкой степенью атопии</li> <li>Ранний дебют с высокой степенью атопии и эозинофилией</li> <li>Поздний дебют с низкой степенью атопии</li> <li>Поздний дебют с высокой степенью атопии и нормальным уровнем эозинофилов</li> </ul>                                                                                                                                                        | Раннее начало АтД с высокой степенью атопии и высоким уровнем эозинофилов связано с аллергическим маршем                                                                          |
| Анализ латентных классов [11]                                       | 4/1038                   | Возраст дебюта и течение заболевания                                                                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>Ранний переходный период</li> <li>Раннее упорное течение</li> <li>Поздний фенотип с началом в возрасте 2 лет и старше</li> <li>Без АтД</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                        | Распространённость астмы и пищевой аллергии к 6 годам сильно возрастает среди детей с ранними фенотипами (в возрасте до 2 лет), особенно с персистирующими симптомами заболеваний |
| Продольный анализ латентных классов [12]                            | 6/9894                   | Возраст дебюта и персистирующее течение заболевания                                                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>Ранний дебют, персистирующее течение</li> <li>Ранний дебют, позднее разрешение</li> <li>Ранний дебют, быстрое разрешение</li> <li>Средний дебют, разрешение</li> <li>Поздний дебют, разрешение</li> <li>Без АтД</li> </ul>                                                                                                                                                                               | Различные факторы риска и разные прогнозы в зависимости от фенотипов АтД предполагают необходимость стратифицированного медицинского подхода                                      |
| Иерархический кластерный анализ с использованием методов Уорда [13] | 4/572                    | Возраст дебюта заболевания, возраст на момент постановки диагноза, уровень общего IgE, число лейкоцитов и эозинофилов крови | <ul style="list-style-type: none"> <li>Ранний дебют, повышение эозинофилов крови, общего IgE и сенсибилизация к пищевым аллергенам</li> <li>Ранний дебют, низкие уровни эозинофилов крови, общего IgE и специфических IgE к пищевым и ингаляционным аллергенам</li> <li>Ранний дебют, высокие уровни С-реактивного белка и лейкоцитов</li> <li>Средний дебют, высокий уровень общего IgE и сенсибилизация к ингаляционным аллергенам</li> </ul> | АтД гетерогенен даже в раннем детском возрасте                                                                                                                                    |
| Анализ латентных классов [14]                                       | 4/258                    | Сенсибилизация, степень тяжести АтД                                                                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>Нет сенсибилизации</li> <li>Сенсибилизация к белкам яиц</li> <li>Сенсибилизация к пищевым и аэроаллергенам</li> <li>Поздний дебют АтД (возраст &gt;12 мес)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                    | Фенотипы АтД и стратегии лечения могут отличаться в зависимости от кластеров                                                                                                      |

**Примечание.** АтД — атопический дерматит.

**Note:** АтД — atopic dermatitis.

диагностических критериев (ранний дебют заболевания; наличие в анамнезе ксероза, атопии). Диагноз АтД подтверждают в том числе ряд сопутствующих признаков (например, экскориации, лихенификация кожи), а также повышенная восприимчивость к бактериальным, микотическим и вирусным инфекциям [18].

Симптомы АтД меняются с возрастом. Как известно, 60% случаев АтД приходится на детей в возрасте до 1 года, а 85% — на детей до 5 лет. Различают не менее 4 различных видов фенотипов АтД в зависимости от возраста: младенческий, детский, подростковый/взрослый и пожилой [3]. Для детей раннего возраста более типичны экзематозные поражения в виде отёчных папул, везикул и больших бляшек, которые покрываются корками. Сыпь локализуется в основном на лице и разгибательной поверхности конечностей; могут поражаться также голова, шея и туловище. У детей старше 2 лет и взрослых чаще отмечаются лихенификация кожи в подколенных и локтевых ямках (флексорная экзема), а на запястьях — нуммулярные бляшки с образованием корок. Типична также локализация высыпаний в периоральной и периорбитальной зонах, на шее, кистях и стопах. Сухость кожи становится более выраженной, преобладают шелушение и интенсивный зуд. В целом, по сравнению со взрослыми, у детей чаще встречаются высыпания в области век, подглазничные складки Денни–Моргана, экссудативная экзема и себорейный дерматит. Иногда появляются узелковые поражения, соответствующие фенотипу пруригиозного дерматита.

У взрослых больных более выражены лихенифицированные поражения, могут появиться покраснение кожи лица (стойкая тёмно-красноватая эритема на лице) и так называемая грязная шея из-за койлодерматозного сетчатого поражения кожи. У людей пожилого возраста (старше 60 лет) встречаются три формы АтД: с дебютом в пожилом возрасте и рецидивирующая/персистирующая при ранее диагностированных случаях заболевания [19].

G. Girolomoni и соавт. [20] выделили несколько сложных клинических фенотипов АтД, которые демонстрируют специфические особенности по морфологическим (нуммулярный дерматит, поражение кожи по типу пруригиозного дерматита, эритродермия, лихенифицированный дерматит, фолликулярный/папулёзный дерматит и дисгидроз) и топографическим (на лице, губах в виде экзематозного хейлита, в периоральной зоне, на веках, голове, шее, сосках или только на сгибательной поверхности конечностей) признакам.

В особых случаях фенотипы АтД могут пересекаться с псориазом, вызывая проблемы с дифференциальной диагностикой с псориазиформным дерматитом.

Наибольшее число публикаций, по данным метаанализа [6], касается фенотипов АтД в зависимости от степени тяжести течения (49%). Как известно, различают лёгкую (сухость кожи с минимальными высыпаниями), среднюю и тяжёлую (с выраженным зудом кожи, нарушающим все

аспекты жизни пациента) степень с вероятностью развития коморбидных аллергических заболеваний в дальнейшем. Стадия обострения АтД характеризуется эритематозными, сильно воспалёнными, экзематозными очагами поражения, тогда как хроническая — сухими, лихенифицированными и гиперпигментированными участками кожи [21]. Лёгкая или локальная форма АтД, при которой вовлекается ограниченный очаг кожи, у некоторых больных может сохраняться стабильно или перейти в среднюю/тяжёлую степень заболевания.

АтД может иметь также волнообразное течение, с обострениями и ремиссиями; в некоторых случаях рецидивы могут появиться через много лет.

Опубликованы исследования по фенотипам АтД на основании таких признаков, как траектория развития заболевания (раннее/позднее начало АтД, персистенция/разрешение заболевания) [6, 22].

По мнению О.Г. Елисютинной [23], для правильной идентификации клинических фенотипов АтД необходимо учитывать в совокупности такие критерии, как степень тяжести заболевания, частота и длительность обострений, возраст дебюта заболевания, резистентность к терапии, наличие вторичной инфекции, наличие коморбидных аллергических заболеваний и сенсibilизации к различным аллергенам.

## Фенотип атопического дерматита и сенсibilизация

С 1990-х годов прошлого века была принята концепция атопии АтД и определены два типа заболевания — экзогенный (IgE-зависимый) и эндогенный (не-IgE-зависимый). Классический (аллергический) IgE-зависимый фенотип связан с высоким уровнем общего IgE и/или специфических IgE к ингаляционным (обычно к *Dermatophagoides pteronyssinus* и *Dermatophagoides farinae*) и/или пыльцевым/пищевым аллергенам, с эозинофилией, личным и семейным атопическим фоном [24]. Несмотря на схожий клинический фенотип, для пациентов с не-IgE-зависимым (неаллергическим) АтД характерны нормальные общие уровни IgE, скорректированные по возрасту, без повышения специфических уровней IgE к аллергенам окружающей среды [24], при этом в последнее время были описаны некоторые особенности (табл. 2) [25].

Между тем, несмотря на отсутствие сенсibilизации, специфические IgE к энтеротоксинам *Staphylococcus aureus* и *Malassezia sympodialis* были обнаружены при обоих типах АтД [26, 27].

Насколько атопичен АтД? По данным за 1990–2000 годы, частота эндогенного (не-IgE-опосредованного) АтД составляла 10–45% [28]. В исследовании С. Flohr и соавт. [29] процент детей с аллергическим типом АтД, находящихся на стационарном лечении, колебался от 47 до 75%, причём повышенный уровень IgE наиболее тесно был связан с тяжёлой степенью заболевания. Позже Н. Ott и соавт. [30] также в немецкой когорте детей с АтД выявили

**Таблица 2.** Основные характеристики пациентов с неаллергическим атопическим дерматитом [25]

**Table 2.** Main characteristics of patients with non-allergic atopic dermatitis [25]

**Определение:**

- имеют нормальные значения общего сывороточного IgE (среднее значение 22,2–134 кЕд/л)
- отсутствуют специфические IgE к аэро- и пищевым аллергенам

**Заболеваемость:**

- доля среди больных атопическим дерматитом — 10–45%
- преобладают пациенты женского пола (70–80%)

**Клинические признаки:**

- складки Денни–Моргана
- нет вульгарного ихтиоза или гиперлинейности ладоней
- нет неспецифической экземы рук или ног
- низкая колонизация кожи *Staphylococcus aureus*
- относительно поздний дебют
- более лёгкая степень тяжести
- сохранённая барьерная функция кожи
- контактная гиперчувствительность к металлам
- более низкая экспрессия интерлейкинов 4, 5 и 13 и высокая — интерферона гамма

IgE- и не-IgE-опосредованные типы в 73 и 27% случаев соответственно. В Китае у 62,6% больных АтД был выявлен повышенный уровень общего IgE [31]. Почти аналогичное соотношение внешнего и внутреннего типов АтД было получено в Нидерландах (79–80%) [32] и Корее (20%) [33]. Как правило, первоначально преобладает сенсibilизация к пищевым аллергенам у детей с АтД, затем сенсibilизация смещается в сторону ингаляционных аллергенов по мере взросления пациентов. У пожилых больных АтД редко выявляют повышенный уровень общего IgE в крови [31], тогда как его наиболее высокое содержание характерно для пациентов в возрасте от 10 до 20 лет [33].

Однако связь между АтД и аллергенспецифическим IgE остаётся неопределённой и противоречивой. Более того, повышение содержания общего и/или специфических IgE в настоящее время не является обязательным критерием диагностики АтД, поскольку у большинства они остаются в пределах нормы [29]. Кроме того, уровни и тип сенсibilизации меняются с возрастом, а неаллергический тип АтД, предположительно, и есть переходная форма заболевания [33–35]. С другой стороны, IgE-фенотип связывают с тяжёлым течением АтД и начальной стадией атопического марша, поскольку именно тяжёлое персистирующее течение и ранняя сенсibilизация являются основными прогностическими детерминантами атопического марша [31]. Правда, последние исследования не подтверждают такую последовательную взаимосвязь [35–38]. Так, по данным S. Haider и соавт. [38], у 75% детей с АтД уже в подростковом возрасте не удаётся выявить сопутствующие аллергические заболевания. Другими словами, атопия, связанная с сенсibilизацией (аэро- или пищевыми

аллергенами) или её типом (моно-, полисенсibilизация), вряд ли представляет собой истинный эндотип у больных с IgE-опосредованным фенотипом АтД. Вероятно, аллергическая сенсibilизация является вторичным процессом и важным триггером обострения АтД, поскольку значительная часть таких пациентов никогда не становится сенсibilизированной к аллергенам, а элиминационная диета во время беременности или в послеродовом периоде неэффективна как профилактическая мера [39].

Обычно неаллергический АтД протекает менее тяжело, тогда как пациенты с ранним дебютом заболевания в анамнезе, сенсibilизацией к пищевым аллергенам и персистирующим течением показывают, независимо от мутации филаггрина, более высокие баллы SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis) [40, 41]. Связанные с АтД такие симптомы, как эритема, лихенизация и экскориации кожи в области сгибов конечностей (флексорный дерматит), белый дермографизм и передние складки на шее, чаще наблюдаются у пациентов с высоким уровнем сывороточного IgE или эозинофилией крови [31, 33]. По другим данным, риск развития астмы и аллергического ринита намного выше при IgE-типе АтД по сравнению с неаллергическим [31, 33, 42]. В связи с этим сенсibilизацию, которую обнаруживают при АтД в младенчестве, следует рассматривать как фактор риска развития коморбидных аллергических заболеваний в дальнейшем.

## Фенотип атопического дерматита и статус филаггрина

С открытием роли белка филаггрина и появлением возможности оценить барьерную функцию кожи (измеряемую с помощью трансэпидермальной потери влаги) были предложены фенотипы на основе оценки статуса филаггрина и кожного барьера (наличие/отсутствие нарушения барьерной функции кожи). Как известно, филаггрин — основной структурный белок, мономеры которого играют важную роль в обеспечении механической прочности и целостности рогового слоя, а его метаболиты способствуют формированию природного увлажняющего фактора. У 10–40% больных АтД отмечаются мутации LoF гена филаггрина, кодирующего филаггринасвязывающий белок в эпидермисе. Такие пациенты имеют отчётливый фенотип заболевания, характеризующийся ранним началом, снижением барьерной функции кожи, более тяжёлым течением, частыми кожными инфекциями, особенно герпес- и стафилококковой этиологии, коморбидными аллергическими заболеваниями (астма, пищевая аллергия), поражением кожи лица, кистей рук и стоп, пальмарной гиперлинейностью [39–41].

## Фенотип атопического дерматита, связанный с пищевой аллергией

Воздействие пищевого аллергена через повреждённый кожный барьер предрасполагает к пищевой



сенсibilизации [43]. Особенно высок риск развития пищевой аллергии у детей со средним и тяжёлым течением АтД. Так, по результатам систематического обзора Т. Tsakok и соавт. [44], у таких детей обнаружена сильная корреляция между сенсibilизацией к пищевым/другим аллергенам и пищевой аллергией, а сама пищевая аллергия, предположительно, является важной причиной АтД.

## Атопический дерматит в разных этнических группах

Интересным фактом в изучении фенотипов АтД стали недавние исследования, которые позволили выявить существенные различия иммунопатогенеза в разных этнических группах. В связи с этим были предложены европейско-американский и азиатский фенотипы АтД [45, 46]. Однако, как показывает недавний обзор Т. Czarnowicki и соавт. [4], в основном эти особенности касались эндотипов АтД. Известно, что около 19% афроамериканцев страдают АтД, хотя мутации с потерей функции филагрина среди них почти не встречаются. У таких пациентов клинически наблюдается атипичный (чаще резистентный к лечению) лихенифицированный фенотип АтД с эпидермальной гиперплазией и гиперкератозом, который объясняют различными изменениями барьерной функции кожи и активацией IL-22 по сравнению с пациентами европейско-американской расы [46].

## Уникальные фенотипы атопического дерматита

### Пациенты с атопическим дерматитом, кожа которых колонизирована *Staphylococcus aureus*

Уже давно известно, что у большинства больных АтД кожа колонизирована и/или инфицирована *S. aureus*, чаще штаммами, устойчивыми к метициллину. При этом *S. aureus* обнаруживается как в поражённой, так и здоровой на вид коже [47]. Однако ещё предстоит выяснить, является ли колонизация *S. aureus* следствием патологических изменений кожи, связанных с АтД, или она играет активную роль в развитии АтД. Недавно пациенты, кожа которых была колонизирована *S. aureus*, были описаны как имеющие уникальный фенотип АтД: в частности, для них характерны более тяжёлое течение заболевания, сниженная барьерная функция кожи, сенсibilизация к аллергенам, а также повышенные уровни IgE, эозинофилов, лактатдегидрогеназы и различных биомаркеров Th2 (TARC, периостин и CCL26) в сыворотке крови [48].

### Атопический дерматит, осложнённый герпесной инфекцией

Известно, что одним из серьёзных вирусных осложнений кожи у пациентов с АтД является герпетическая экзема, вызванная вирусом простого герпеса (Herpes simplex virus, HSV). Повышенная восприимчивость

больных АтД к HSV может быть обусловлена множественностью факторов, включая преобладание Th2- и относительный дефицит Th1-лимфоцитов. В совокупности это приводит к уменьшению продукции антимикробных пептидов и уменьшению количества белков кожного барьера, наиболее выраженных у больных с тяжёлым IgE-опосредованным типом АтД [49, 50]. По-видимому, HSV взаимодействует также с патогенами, особенно с *S. aureus*, которые усиливают репликацию вируса за счёт факторов вирулентности. Все эти изменения способствуют проникновению, репликации и размножению инфекционных агентов в коже больных АтД. Герпесная инфекция у таких пациентов может осложняться кератоконъюнктивитом и вирусемией, а иногда — полиорганной поражением, менингитом и энцефалитом вплоть до летального исхода. Вот почему крайне важно диагностировать герпесную инфекцию уже при появлении первых симптомов и скорее приступить к её лечению.

Пациенты с АтД, осложнённым герпес-инфекцией, имеют уникальный фенотип, который можно распознать при тщательном сборе анамнеза, физикальном осмотре, а также по биомаркерам в сыворотке крови. Недавно А. Damour и соавт. [49] провели крупнейшее на сегодняшний день исследование, в котором изучили данные пациентов с АтД ( $n=901$ ), имеющих по крайней мере один эпизод осложнения герпесной инфекцией, задокументированный врачом. По заключению авторов, такие пациенты также имеют уникальный фенотип: повышенную восприимчивость к развитию микробной инфекции кожи и глаз; почти у половины из них определяются специфические IgE к одному или нескольким токсинам *S. aureus* (SEA, SEB или TSST-1); более высокие уровни общего и специфических IgE, TARC в крови; чаще страдают пищевой аллергией ( $p < 0,001$ ) или бронхиальной астмой ( $p < 0,001$ ) и контактным моллюском [49].

## Другие причины

При диагностике АтД у детей необходимо исключить другие заболевания: себорейный дерматит, чесотку, контактный дерматит и псориаз. Некоторые врождённые ошибки иммунитета (прежнее название — первичный иммунодефицит) могут сопровождаться клиническими признаками АтД и повышенным уровнем IgE в сыворотке крови. Редкие кожные заболевания, связанные с иммунодефицитом (в частности, синдромы гипер-IgE, Нетертона и Оменна), похожи на АтД, однако их можно отличить по наличию сыпи уже вскоре после рождения ребёнка. Генетическое тестирование может помочь отличить эти заболевания от АтД. Гипер-IgE синдром вызывает несколько генетических мутаций. Так, пациенты с мутациями *STAT3* часто имеют кожные абсцессы, а с мутациями *DOCK8* — кожные вирусные инфекции (контагиозный моллюск, папилломатоз). У новорождённых с гипер-IgE синдромом сыпь часто представляет

**Таблица 3.** Различные точки зрения на классификацию подтипов атопического дерматита [53]**Table 3.** Different points of view on the classification of atopic dermatitis subtypes [53]

| Тип классификации                                                                        | Основной подход к классификации               |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| <i>Клиническая</i>                                                                       |                                               |
| IgE-зависимый (экзогенный) и не-IgE-зависимый (эндогенный) подтип атопического дерматита | Уровни общего IgE и специфических IgE антител |
| Европейские, американские и азиатские пациенты                                           | Этническая принадлежность                     |
| Пациенты детского возраста и взрослые                                                    | Возрастная группа                             |
| <i>Методы классификации</i>                                                              |                                               |
| Фенотип                                                                                  | Клинические проявления                        |
| Эндотип                                                                                  | Молекулярные механизмы                        |

собой эозинофильный фолликулит, поражающий голову и лицо; в дополнение к сыпи при синдромах Нетертона и Оменна у ребёнка может отмечаться задержка общего развития или хроническая диарея. Недавно с помощью геномного секвенирования был описан новый аутосомно-доминантный вариант *CARD11* у детей и подростков, который включал триаду АтД/астма, высокий уровень сывороточного IgE и рецидивирующие инфекции кожи [51].

Аллергический контактный дерматит следует рассматривать как важный альтернативный или сопутствующий диагноз у детей и взрослых, поскольку может имитировать или проявляться вместе с АтД [52].

В заключение приведём результаты недавнего систематического обзора A.L. Bosma и соавт. [6], который был посвящён анализу публикаций по фенотипам АтД за период 1966–2021 годов. Изучив 186 исследований, авторы установили, что наиболее часто публикации касались изучения следующих пяти фенотипических групп:

- 1) АтД, определяемый степенью тяжести заболевания (например, лёгкая, умеренная, тяжёлая);
- 2) АтД, определяемый траекторией заболевания (например, раннее начало, позднее начало);
- 3) морфологическими признаками (на основании результатов физикального осмотра);
- 4) наличием (в анамнезе) осложнения в виде герпес-инфекции;
- 5) специфическими признаками (например, мутацией филаггрина или наличием атопии) [6].

Большинство исследований были перекрёстными ( $n=141$ , 76%) и касались преимущественно стационарных больных (59%). Идентифицированные в таких случаях фенотипы АтД, несомненно, будут отличаться от данных популяционных исследований. Отсутствие единого и последовательного использования определения фенотипов АтД во всех публикациях является основной причиной гетерогенности в фенотипировании таких пациентов. Неясно также, что именно определяет эти фенотипы и сколько их существует, являются ли они статистическими или истинными артефактами [6].

Общепринятой классификации АтД, как известно, нет. Недавно Y. Tokura и S. Hayano [53] представили свою точку зрения на классификацию заболевания (табл. 3).

Однозначно, изучение фенотипов АтД в сочетании с его эндотипами поможет улучшить диагностику и более точно прогнозировать эффективность лечения каждого пациента в отдельности (персонализированная медицина). Такие данные могут повлиять в будущем и на подходы к классификации АтД.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день фенотипы АтД точно не идентифицированы из-за сложного патогенеза заболевания и отсутствия единого подхода к самому определению фенотипа.

Как показывает анализ публикаций, АтД имеет разные клинические проявления (фенотип), которые определяются степенью тяжести заболевания, морфологическими характеристиками, траекторией развития, возрастом, этнической принадлежностью и т.д. Очевидно, что более точное фенотипирование АтД будет способствовать лучшей идентификации и стратификации пациентов в соответствии не только с их клиническими, но и молекулярными характеристиками, что имеет важное значение для подбора новых препаратов таргетной терапии.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНО

**Источник финансирования.** Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при проведении поисково-аналитической работы.

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cabanillas B., Brehler A.C., Novak N. Atopic dermatitis phenotypes and the need for personalized medicine // *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2017. Vol. 17, N 4. P. 309–315. doi: 10.1097/ACI.0000000000000376
2. Kim J., Ahn K. Atopic dermatitis endotypes: Knowledge for personalized medicine // *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2022. Vol. 22, N 3. P. 153–159. doi: 10.1097/ACI.0000000000000820
3. Bieber T., D'Erme A.M., Akdis C.A., et al. Clinical phenotypes and endophenotypes of atopic dermatitis: Where are we, and where should we go? // *J Allergy Clin Immunol*. 2017. Vol. 139, N 4S. P. S58–S64. doi: 10.1016/j.jaci.2017.01.008
4. Czarnecki T., He H., Krueger J.G., Guttman-Yassky E. Atopic dermatitis endotypes and implications for targeted therapeutics // *J Allergy Clin Immunol*. 2019. Vol. 143. P. 1–11. doi: 10.1016/j.jaci.2018.10.032
5. Bakker D.S., Nierkens S., Knol E.F., et al. Confirmation of multiple endotypes in atopic dermatitis based on serum biomarkers // *J Allergy Clin Immunol*. 2021. Vol. 147. P. 189–198. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.062
6. Bosma A.L., Ascott A., Iskandar R., et al. Classifying atopic dermatitis: A systematic review of phenotypes and associated characteristics // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022. Vol. 36, N 6. P. 807–819. doi: 10.1111/jdv.18008
7. Thijs J., Krastev T., Weidinger S., et al. Biomarkers for atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis // *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2015. Vol. 15, N 5. P. 453–460. doi: 10.1097/ACI.0000000000000198
8. Chopra R., Vakharia P.P., Sacotte R., et al. Severity strata for Eczema Area and Severity Index (EASI), modified EASI, Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD), objective SCORAD, Atopic Dermatitis Severity Index and body surface area in adolescents and adults with atopic dermatitis // *Br J Dermatol*. 2017. Vol. 177, N 5. P. 1316–1321. doi: 10.1111/bjd.15641
9. Amat F., Saint-Pierre P., Bourrat E., et al. Early-onset atopic dermatitis in children: Which are the phenotypes at risk of asthma? Results from the ORCA cohort // *PLoS One*. 2015. Vol. 10, N 6. P. e0131369. doi: 10.1371/journal.pone.0131369
10. Lee E., Lee S.H., Kwon J.W., et al. Atopic dermatitis phenotype with early onset and high serum IL-13 is linked to the new development of bronchial hyperresponsiveness in school children // *Allergy*. 2016. Vol. 71, N 5. P. 692–700. doi: 10.1111/all.12844
11. Roduit C., Frei R., Depner M., et al. Phenotypes of atopic dermatitis depending on the timing of onset and progression in childhood // *JAMA Pediatr*. 2017. Vol. 171, N 7. P. 655–662. doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.0556
12. Paternoster L., Savenije O.E., Heron J., et al. Identification of atopic dermatitis subgroups in children from 2 longitudinal birth cohorts // *J Allergy Clin Immunol*. 2018. Vol. 141, N 3. P. 964–971. doi: 10.1016/j.jaci.2017.09.044
13. Seo E., Yoon J., Jung S., et al. Phenotypes of atopic dermatitis identified by cluster analysis in early childhood // *J Dermatol*. 2019. Vol. 46, N 2. P. 117–123. doi: 10.1111/1346-8138.14714
14. Yum H.Y., Lee J.S., Bae J.M., et al. Classification of atopic dermatitis phenotypes according to allergic sensitization by cluster analysis // *World Allergy Organ J*. 2022. Vol. 15, N 8. P. 100671. doi: 10.1016/j.waojou.2022.100671
15. Bieber T. Atopic dermatitis 2.0: From the clinical phenotype to the molecular taxonomy and stratified medicine // *Allergy*. 2012. Vol. 67. P. 1475–1482. doi: 10.1111/all.12049
16. Hanifin J.M., Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis // *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 1980. Vol. 92. P. 44–47.
17. Williams H.C., Burney P.G., Pembroke A.C., et al. Working party's diagnostic criteria for atopic dermatitis. III. Independent hospital validation // *Br J Dermatol*. 1994. Vol. 131, N 3. P. 406–416. doi: 10.1111/j.1365-2133.1994.tb08532
18. Eichenfield L.F., Tom W.L., Chamlin S.L., et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis // *J Am Acad Dermatol*. 2014. Vol. 70, N 2. P. 338–351. doi: 10.1016/j.jaad.2013.10.010
19. Bozek A., Fisher A., Filipowska B., et al. Clinical features and immunological markers of atopic dermatitis in elderly patients // *Int Arch Allergy Immunol*. 2012. Vol. 157. P. 372–378. doi: 10.1159/000329150
20. Girolomoni G., de Bruin-Weller M., Aoki V., et al. Nomenclature and clinical phenotypes of atopic dermatitis // *Ther Adv Chronic Dis*. 2021. Vol. 12. P. 20406223211002979. doi: 10.1177/20406223211002979
21. Chovatiya R., Lei D., Ahmed A., et al. Clinical phenotyping of atopic dermatitis using combined itch and lesional severity: A prospective observational study // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021. Vol. 127, N 1. P. 83–90. doi: 10.1016/j.anai.2021.03.019
22. Mulick A.R., Allen V., Williams H.C., et al. Classifying atopic dermatitis: Protocol for a systematic review of subtypes (phenotypes) and associated characteristics // *BMJ Open*. 2018. Vol. 8, N 9. P. e023097. doi: 10.1136/bmjopen-2018-023097
23. Елисютина О.Г. Клинические фенотипы и молекулярно-генетическая характеристика эндотипов atopического дерматита: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Москва, 2019. 28 с.
24. Schmid-Grendelmeier P., Simon D., Simon H.U., et al. Epidemiology, clinical features, and immunology of the "intrinsic" (non-IgE-mediated) type of atopic dermatitis (constitutional dermatitis) // *Allergy*. 2001. Vol. 56, N 9. P. 841–849. doi: 10.1034/j.1398-9995.2001.00144
25. Tokura Y. Extrinsic and intrinsic types of atopic dermatitis // *J Dermatol Sci*. 2010. Vol. 58, N 1. P. 1–7. doi: 10.1016/j.jdermsci.2010.02.008
26. Fania L., Moretta G., Antonelli F., et al. Multiple roles for cytokines in atopic dermatitis: From pathogenic mediators to endotype-specific biomarkers to therapeutic targets // *Int J Mol Sci*. 2022. Vol. 23, N 5. P. 2684. doi: 10.3390/ijms23052684
27. Casagrande B.F., Flückiger S., Linder M.T., et al. Sensitization to the yeast *Malassezia sympodialis* is specific for extrinsic and intrinsic atopic eczema // *J Invest Dermatol*. 2006. Vol. 126, N 11. P. 2414–2421. doi: 10.1038/sj.jid.5700431
28. Novembre E., Cianferoni A., Lombardi E., et al. Natural history of "intrinsic" atopic dermatitis // *Allergy*. 2001. Vol. 56, N 5. P. 452–453. doi: 10.1034/j.1398-9995.2001.056005452
29. Flohr C., Johansson S.G., Wahlgren C.F., Williams H. How atopic is atopic dermatitis? // *J Allergy Clin Immunol*. 2004. Vol. 114, N 1. P. 150–158. doi: 10.1016/j.jaci.2004.04.027
30. Ott H., Wilke J., Baron J.M., et al. Soluble immune receptor serum levels are associated with age, but not with clinical phenotype or disease severity in childhood atopic dermatitis // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010. Vol. 24, N 4. P. 395–402. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03419
31. Hu Y., Liu S., Liu P., et al. Clinical relevance of eosinophils, basophils, serum total IgE level, allergen-specific IgE, and clinical

- features in atopic dermatitis // *J Clin Lab Anal.* 2020. Vol. 34, N 6. P. e23214. doi: 10.1002/jcla.23214
32. Brenninkmeijer E.E., Spuls P.I., Legierse C.M., et al. Clinical differences between atopic and atopiform dermatitis // *J Am Acad Dermatol.* 2008. Vol. 58, N 3. P. 407–414. doi: 10.1016/j.jaad.2007.12.002
33. Chung Y., Kwon J.H., Kim J., et al. Retrospective analysis of the natural history of atopic dermatitis occurring in the first year of life in Korean children // *J Korean Med Sci.* 2012. Vol. 27, N 7. P. 723–728. doi: 10.3346/jkms.2012.27.7.723
34. Nissen S., Kjaer H., Høst A., et al. The natural course of sensitization and allergic diseases from childhood to adulthood // *Pediatr Allergy Immunol.* 2013. Vol. 24, N 6. P. 549–555. doi: 10.1111/pai.12108
35. Schoos A., Chawes B., Rasmussen M., et al. Atopic endotype in childhood // *J Allergy Clin Immunol.* 2016. Vol. 137, N 3. P. 844–851. doi: 10.1016/j.jaci.2015.10.004
36. Belgrave D.C., Granell R., Simpson A., et al. Developmental profiles of eczema, wheeze, and rhinitis: two population-based birth cohort studies // *PLoS Med.* 2014. Vol. 11. P. e1001748. doi: 10.1371/journal.pmed.1001748
37. Pinart M., Benet M., Annesi-Maesano I., et al. Comorbidity of eczema, rhinitis, and asthma in IgE-sensitized and non-IgE-sensitized children in MeDALL: A population-based cohort study // *Lancet Respir Med.* 2014. Vol. 2. P. 131–140. doi: 10.1016/S2213-2600(13)70277-7
38. Haider S., Fontanella S., Ullah A., et al. STELAR/UNICORN investigators. Evolution of eczema, wheeze, and rhinitis from infancy to early adulthood: Four birth cohort studies // *Am J Respir Crit Care Med.* 2022. Vol. 206, N 8. P. 950–960. doi: 10.1164/rccm.202110-2418OC
39. Stefanovic N., Flohr C., Irvine A.D. The exposome in atopic dermatitis // *Allergy.* 2020. Vol. 75, N 1. P. 63–74. doi: 10.1111/all.13946
40. Drislane C., Irvine A. The role of filaggrin in atopic dermatitis and allergic disease // *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020. Vol. 124. P. 36–43. doi: 10.1016/j.anai.2019.10.008
41. Irvine A., McLean W., Leung D. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases // *N Engl J Med.* 2011. Vol. 365, N 14. P. 1315–1327. doi: 10.1056/NEJMra1011040
42. Ferreira M., Vonk J., Baurecht H., et al. Shared genetic origin of asthma, hay fever and eczema elucidates allergic disease biology // *Nat Genet.* 2017. Vol. 49. P. 1752–1757. doi: 10.1038/ng.3985
43. Strid J., Hourihane J., Kimber I., et al. Disruption of the stratum corneum allows potent epicutaneous immunization with protein antigens resulting in a dominant systemic Th2 response // *Eur J Immunol.* 2004. Vol. 34, N 8. P. 2100–2109. doi: 10.1002/eji.200425196
44. Tsakok T., Marrs T., Mohsin M., et al. Does atopic dermatitis cause food allergy? A systematic review // *J Allergy Clin Immunol.* 2016. Vol. 137, N 4. P. 1071–1078. doi: 10.1016/j.jaci.2015.10.049
45. Wen H.C., Czarnowicki T., Noda S., et al. Serum from Asian patients with atopic dermatitis is characterized by TH2/TH22 activation, which is highly correlated with nonlesional skin measures // *J Allergy Clin Immunol.* 2018. Vol. 142, N 1. P. 324–328. doi: 10.1016/j.jaci.2018.02.047
46. Sanyal R.D., Pavel A.B., Glickman J., et al. Atopic dermatitis in African American patients is TH2/TH22-skewed with TH1/TH17 attenuation // *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019. Vol. 122, N 1. P. 99–110.e6. doi: 10.1016/j.anai.2018.08.024
47. Meylan P., Lang C., Mermoud S., et al. Skin colonization by *Staphylococcus aureus* precedes the clinical diagnosis of atopic dermatitis in infancy // *J Invest Dermatol.* 2017. Vol. 137, N 12. P. 2497–2504. doi: 10.1016/j.jid.2017.07.834
48. Simpson E., Villarreal M., Jepson B., et al. Patients with atopic dermatitis colonized with *Staphylococcus aureus* have a distinct phenotype and endotype // *J Invest Dermatol.* 2018. Vol. 138, N 10. P. 2224–2233. doi: 10.1016/j.jid.2018.03.1517
49. Damour A., Garcia M., Seneschal J., et al. Eczema herpeticum: Clinical and pathophysiological aspects // *Clin Rev Allergy Immunol.* 2020. Vol. 59, N 1. P. 1–18. doi: 10.1007/s12016-019-08768-3
50. Beck L., Boguniewicz M., Hata T., et al. Phenotype of atopic dermatitis subjects with a history of eczema herpeticum // *J Allergy Clin Immunol.* 2009. Vol. 124, N 2. P. 260–269. doi: 10.1016/j.jaci.2009.05.020
51. Ma C., Stinson J., Zhang Y., et al. Germline hypomorphic CARD11 mutations in severe atopic disease // *Nat Genet.* 2017. Vol. 49. P. 1192–1201. doi: 10.1038/ng.3898
52. Fishbein A.B., Silverberg J.I., Wilson E.J., Ong P.Y. Update on atopic dermatitis: diagnosis, severity assessment, and treatment selection // *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020. Vol. 8, N 1. P. 91–101. doi: 10.1016/j.jaip.2019.06.044
53. Tokura Y., Hayano S. Subtypes of atopic dermatitis: From phenotype to endotype. *Allergol Int.* 2022. Vol. 71, N 1. P. 14–24. doi: 10.1016/j.alit.2021.07.003

## REFERENCES

1. Cabanillas B, Brehler AC, Novak N. Atopic dermatitis phenotypes and the need for personalized medicine. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2017;17(4):309–315. doi: 10.1097/ACI.0000000000000376
2. Kim J, Ahn K. Atopic dermatitis endotypes: Knowledge for personalized medicine. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2022;22(3):153–159. doi: 10.1097/ACI.0000000000000820
3. Bieber T, D'Erme AM, Akdis CA, et al. Clinical phenotypes and endophenotypes of atopic dermatitis: Where are we, and where should we go? *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(4S):S58–S64. doi: 10.1016/j.jaci.2017.01.008
4. Czarnowicki T, He H, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Atopic dermatitis endotypes and implications for targeted therapeutics. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143:1–11. doi: 10.1016/j.jaci.2018.10.032
5. Bakker DS, Nierkens S, Knol EF, et al. Confirmation of multiple endotypes in atopic dermatitis based on serum biomarkers. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147:189–198. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.062
6. Bosma AL, Ascott A, Iskandar R, et al. Classifying atopic dermatitis: A systematic review of phenotypes and associated characteristics. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36(6):807–819. doi: 10.1111/jdv.18008
7. Thijs J, Krastev T, Weidinger S, et al. Biomarkers for atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2015;15(5):453–460. doi: 10.1097/ACI.0000000000000198
8. Chopra R, Vakharia PP, Sacotte R, et al. Severity strata for Eczema Area and Severity Index (EASI), modified EASI, Scoring Atopic Dermatitis



- (SCORAD), objective SCORAD, Atopic Dermatitis Severity Index and body surface area in adolescents and adults with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2017;177(5):1316–1321. doi: 10.1111/bjd.15641
9. Amat F, Saint-Pierre P, Bourrat E, et al. Early-onset atopic dermatitis in children: Which are the phenotypes at risk of asthma? Results from the ORCA cohort. *PLoS One*. 2015;10(6):e0131369. doi: 10.1371/journal.pone.0131369
10. Lee E, Lee SH, Kwon JW, et al. Atopic dermatitis phenotype with early onset and high serum IL-13 is linked to the new development of bronchial hyperresponsiveness in school children. *Allergy*. 2016;71(5):692–700. doi: 10.1111/all.12844
11. Roduit C, Frei R, Depner M, et al. Phenotypes of atopic dermatitis depending on the timing of onset and progression in childhood. *JAMA Pediatr*. 2017;171(7):655–662. doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.0556
12. Paternoster L, Savenije OE, Heron J, et al. Identification of atopic dermatitis subgroups in children from 2 longitudinal birth cohorts. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(3):964–971. doi: 10.1016/j.jaci.2017.09.044
13. Seo E, Yoon J, Jung S, et al. Phenotypes of atopic dermatitis identified by cluster analysis in early childhood. *J Dermatol*. 2019;46(2):117–123. doi: 10.1111/1346-8138.14714
14. Yum HY, Lee JS, Bae JM, et al. Classification of atopic dermatitis phenotypes according to allergic sensitization by cluster analysis. *World Allergy Organ J*. 2022;15(8):100671. doi: 10.1016/j.waojou.2022.100671
15. Bieber T. Atopic dermatitis 2.0: From the clinical phenotype to the molecular taxonomy and stratified medicine. *Allergy*. 2012;67:1475–1482. doi: 10.1111/all.12049
16. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 1980;92:44–47.
17. Williams HC, Burney PG, Pembroke AC, et al. Working party's diagnostic criteria for atopic dermatitis. III. Independent hospital validation. *Br J Dermatol*. 1994;131(3):406–416. doi: 10.1111/j.1365-2133.1994.tb08532
18. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(2):338–351. doi: 10.1016/j.jaad.2013.10.010
19. Bozek A, Fisher A, Filipowska B, et al. Clinical features and immunological markers of atopic dermatitis in elderly patients. *Int Arch Allergy Immunol*. 2012;157:372–378. doi: 10.1159/000329150
20. Girolomoni G, de Bruin-Weller M, Aoki V, et al. Nomenclature and clinical phenotypes of atopic dermatitis. *Ther Adv Chronic Dis*. 2021;12:20406223211002979. doi: 10.1177/20406223211002979
21. Chovatiya R, Lei D, Ahmed A, et al. Clinical phenotyping of atopic dermatitis using combined itch and lesional severity: A prospective observational study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021;127(1):83–90. doi: 10.1016/j.anai.2021.03.019
22. Mulick AR, Allen V, Williams HC, et al. Classifying atopic dermatitis: Protocol for a systematic review of subtypes (phenotypes) and associated characteristics. *BMJ Open*. 2018;8(9):e023097. doi: 10.1136/bmjopen-2018-023097
23. Elisyutina OG. Clinical phenotypes and molecular genetic characteristics of endotypes of atopic dermatitis [dissertation abstract]. Moscow; 2019. 28 p. (In Russ).
24. Schmid-Grendelmeier P, Simon D, Simon HU, et al. Epidemiology, clinical features, and immunology of the “intrinsic” (non-IgE-mediated) type of atopic dermatitis (constitutional dermatitis). *Allergy*. 2001;56(9):841–849. doi: 10.1034/j.1398-9995.2001.00144
25. Tokura Y. Extrinsic and intrinsic types of atopic dermatitis. *J Dermatol Sci*. 2010;58(1):1–7. doi: 10.1016/j.jdermsci.2010.02.008
26. Fania L, Moretta G, Antonelli F, et al. Multiple roles for cytokines in atopic dermatitis: From pathogenic mediators to endotype-specific biomarkers to therapeutic targets. *Int J Mol Sci*. 2022;23(5):2684. doi: 10.3390/ijms23052684
27. Casagrande BF, Flückiger S, Linder MT, et al. Sensitization to the yeast *Malassezia sympodialis* is specific for extrinsic and intrinsic atopic eczema. *J Invest Dermatol*. 2006;126(11):2414–2421. doi: 10.1038/sj.jid.5700431
28. Novembre E, Cianferoni A, Lombardi E, et al. Natural history of “intrinsic” atopic dermatitis. *Allergy*. 2001;56(5):452–453. doi: 10.1034/j.1398-9995.2001.056005452
29. Flohr C, Johansson SG, Wahlgren CF, Williams H. How atopic is atopic dermatitis? *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(1):150–158. doi: 10.1016/j.jaci.2004.04.027
30. Ott H, Wilke J, Baron JM, et al. Soluble immune receptor serum levels are associated with age, but not with clinical phenotype or disease severity in childhood atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24(4):395–402. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03419
31. Hu Y, Liu S, Liu P, et al. Clinical relevance of eosinophils, basophils, serum total IgE level, allergen-specific IgE, and clinical features in atopic dermatitis. *J Clin Lab Anal*. 2020;34(6):e23214. doi: 10.1002/jcla.23214
32. Breninkmeijer EE, Spuls PI, Legierse CM, et al. Clinical differences between atopic and atopiform dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(3):407–414. doi: 10.1016/j.jaad.2007.12.002
33. Chung Y, Kwon JH, Kim J, et al. Retrospective analysis of the natural history of atopic dermatitis occurring in the first year of life in Korean children. *J Korean Med Sci*. 2012;27(7):723–728. doi: 10.3346/jkms.2012.27.7.723
34. Nissen S, Kjaer H, Høst A, et al. The natural course of sensitization and allergic diseases from childhood to adulthood. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013;24(6):549–555. doi: 10.1111/pai.12108
35. Schoos A, Chawes B, Rasmussen M, et al. Atopic endotype in childhood. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(3):844–851. doi: 10.1016/j.jaci.2015.10.004
36. Belgrave DC, Granell R, Simpson A, et al. Developmental profiles of eczema, wheeze, and rhinitis: Two population-based birth cohort studies. *PLoS Med*. 2014;11:e1001748. doi: 10.1371/journal.pmed.1001748
37. Pinart M, Benet M, Annesi-Maesano I, et al. Comorbidity of eczema, rhinitis, and asthma in IgE-sensitized and non-IgE-sensitized children in MeDALL: A population-based cohort study. *Lancet Respir Med*. 2014;2:131–140. doi: 10.1016/S2213-2600(13)70277-7
38. Haider S, Fontanella S, Ullah A, et al. STELAR/UNICORN investigators. Evolution of eczema, wheeze, and rhinitis from infancy to early adulthood: Four birth cohort studies. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;206(8):950–960. doi: 10.1164/rccm.202110-2418OC
39. Stefanovic N, Flohr C, Irvine AD. The exposome in atopic dermatitis. *Allergy*. 2020;75(1):63–74. doi: 10.1111/all.13946
40. Drislane C, Irvine A. The role of filaggrin in atopic dermatitis and allergic disease. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;124:36–43. doi: 10.1016/j.anai.2019.10.008
41. Irvine A, McLean W, Leung D. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med*. 2011;365(14):1315–1327. doi: 10.1056/NEJMra1011040
42. Ferreira M, Vonk J, Baurecht H, et al. Shared genetic origin of asthma, hay fever and eczema elucidates allergic disease biology. *Nat Genet*. 2017;49:1752–1757. doi: 10.1038/ng.3985



43. Strid J, Hourihane J, Kimber I, et al. Disruption of the stratum corneum allows potent epicutaneous immunization with protein antigens resulting in a dominant systemic Th2 response. *Eur J Immunol.* 2004;34(8):2100–2109. doi: 10.1002/eji.200425196
44. Tsakok T, Marrs T, Mohsin M, et al. Does atopic dermatitis cause food allergy? A systematic review. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(4):1071–1078. doi: 10.1016/j.jaci.2015.10.049
45. Wen HC, Czarnowicki T, Noda S, et al. Serum from Asian patients with atopic dermatitis is characterized by TH2/TH22 activation, which is highly correlated with nonlesional skin measures. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;142(1):324–328. doi: 10.1016/j.jaci.2018.02.047
46. Sanyal RD, Pavel AB, Glickman J, et al. Atopic dermatitis in African American patients is TH2/TH22-skewed with TH1/TH17 attenuation. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;122(1):99–110.e6. doi: 10.1016/j.anai.2018.08.024
47. Meylan P, Lang C, Mermoud S, et al. Skin colonization by *Staphylococcus aureus* precedes the clinical diagnosis of atopic dermatitis in infancy. *J Invest Dermatol.* 2017;137(12):2497–2504. doi: 10.1016/j.jid.2017.07.834
48. Simpson E, Villarreal M, Jepson B, et al. Patients with atopic dermatitis colonized with *Staphylococcus aureus* have a distinct phenotype and endotype. *J Invest Dermatol.* 2018;138(10):2224–2233. doi: 10.1016/j.jid.2018.03.1517
49. Damour A, Garcia M, Seneschal J, et al. Eczema herpeticum: Clinical and pathophysiological aspects. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2020;59(1):1–18. doi: 10.1007/s12016-019-08768-3
50. Beck L, Boguniewicz M, Hata T, et al. Phenotype of atopic dermatitis subjects with a history of eczema herpeticum. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(2):260–269. doi: 10.1016/j.jaci.2009.05.020
51. Ma C, Stinson J, Zhang Y, et al. Germline hypomorphic CARD11 mutations in severe atopic disease. *Nat Genet.* 2017;49:1192–1201. doi: 10.1038/ng.3898
52. Fishbein AB, Silverberg JI, Wilson EJ, Ong PY. Update on atopic dermatitis: Diagnosis, severity assessment, and treatment selection. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(1):91–101. doi: 10.1016/j.jaip.2019.06.044
53. Tokura Y, Hayano S. Subtypes of atopic dermatitis: From phenotype to endotype. *Allergol Int.* 2022;71(1):14–24. doi: 10.1016/j.alit.2021.07.003

## ОБ АВТОРЕ

**Мачарадзе Дали Шотаевна**, д-р мед. наук, профессор;  
адрес: Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6;  
ORCID: 0000-0001-5999-7085;  
eLibrary SPIN: 2399-5783;  
e-mail: dalim\_a@mail.ru

## AUTHOR'S INFO

**Dali Sh. Macharadze**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
address: 6 Miklukho-Maklaya street, 117198 Moscow, Russia;  
ORCID: 0000-0001-5999-7085;  
eLibrary SPIN: 2399-5783;  
e-mail: dalim\_a@mail.ru

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA7281>

## Случай впервые установленного диагноза первичного иммунодефицита в возрасте 65 лет

И.В. Демко<sup>1, 2</sup>, Е.А. Собко<sup>1, 2</sup>, Н.А. Шестакова<sup>1, 2</sup>, А.Ю. Крапошина<sup>1, 2</sup><sup>1</sup> Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Российская Федерация;<sup>2</sup> Красноярская краевая клиническая больница, Красноярск, Российская Федерация

### АННОТАЦИЯ

Низкая осведомлённость врачей различных специальностей о таком первичном дефекте иммунитета, как наследственный ангионевротический отёк, приводит к плохой выявляемости этого заболевания, вследствие чего часто пациенты длительно получают неэффективные препараты и подвергаются риску развития жизнеугрожающих осложнений. Представлен клинический случай пациентки, у которой диагноз наследственного ангионевротического отёка впервые установлен в возрасте 65 лет, несмотря на длительный анамнез отёков. Уртикарных высыпаний не было. По поводу отёков в течение 3 лет больная принимала лоратадин, неоднократно вводились системные глюкокортикостероиды. Кроме того, в течение многих лет её беспокоил абдоминальный синдром с частотой эпизодов до нескольких раз в неделю, с целью купирования использовала Темпалгин. Имеет отягощённый семейный анамнез по ангиоотёкам. Настоящая госпитализация обусловлена развитием отёка нижней губы и левой щеки, что связывает с прикусом внутренней стороны щеки во сне; эффекта от применения системных глюкокортикоидов и антигистаминных препаратов не было. При обследовании выявлено снижение как количества, так и функциональной активности С1-ингибитора, и, таким образом, диагностирован наследственный ангионевротический отёк I типа. При генетическом обследовании обнаружен не описанный ранее вариант мутаций в гене *SERPINC1*.

Патогенез отёков при наследственной форме заболевания обусловлен накоплением брадикинина, поэтому применение глюкокортикоидов и антигистаминных препаратов неэффективно. В настоящее время существуют современные высокоэффективные и безопасные средства для купирования и профилактики таких отёков.

Важно информировать специалистов различных профилей об этом заболевании и принципах его терапии.

**Ключевые слова:** первичный иммунодефицит; наследственный ангионевротический отёк; С1-ингибитор; клинический случай.

### Как цитировать:

Демко И.В., Собко Е.А., Шестакова Н.А., Крапошина А.Ю. Случай впервые установленного диагноза первичного иммунодефицита в возрасте 65 лет // Российский аллергологический журнал. 2023. Т. 20, № 3. С. 366–372. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA7281>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA7281>

## Case of newly diagnosed primary immunodeficiency at age 65

Irina V. Demko<sup>1, 2</sup>, Elena A. Sobko<sup>1, 2</sup>, Natalia A. Shestakova<sup>1, 2</sup>, Angelina Yu. Kraposhina<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Professor V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation;

<sup>2</sup> Krasnoyarsk Clinical Regional Hospital, Krasnoyarsk, Russian Federation

### ABSTRACT

Low awareness of doctors of various specialties about such an initial defect in immunity as hereditary angioedema leads to poor detection of this disease, as a result of which patients often receive ineffective drugs for a long time and are at risk of developing life-threatening complications.

A clinical case was presented of a patient whose diagnosis of hereditary angioedema was first established at the age of 65 despite a long history of edema. There were no urticarial rashes. For edema for 3 years, the patient took Loratadine, systemic glucocorticosteroids were repeatedly administered. In addition, for many years she was worried about abdominal syndrome with an episode rate of up to several times a week, for the purpose of stopping which she used Tempalgin. There is a burdened family history of angioedema. This hospitalization was due to the development of edema of the lower lip and left cheek, the appearance of which is associated with a bite of the inner side of the cheek in sleep, there was no effect from the use of systemic glucocorticosteroids and antihistamines. The examination revealed a decrease in both the amount and functional activity of the C1-inhibitor, thus, hereditary angioedema of type I was diagnosed. Genetic examination revealed a previously undescribed variant of mutations in the *SERPING1* gene.

The pathogenesis of edema in hereditary angioedema is due to the accumulation of bradykinin, therefore, the use of glucocorticosteroids and antihistamines is ineffective. Currently, there are modern highly effective and safe means, both for stopping and for the prevention of such edema.

It is important to inform specialists of various profiles about this disease and the principles of its therapy.

**Keywords:** primary immunodeficiency; hereditary angioedema; C1-inhibitor; case report.

### To cite this article:

Demko IV, Sobko EA, Shestakova NA, Kraposhina AYU. Case of newly diagnosed primary immunodeficiency at age 65. *Russian Journal of Allergy*. 2023;20(3):366–372. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA7281>

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Ангиоотёк — это локализованный, остро возникающий, транзиторный, склонный к рецидивированию отёк кожи/подкожной клетчатки или слизистых/подслизистых оболочек [1]. Ключевую роль в развитии ангиоотёка могут играть различные вазоактивные вещества, такие как гистамин, триптаза, простагландин, брадикинин, которые приводят к обратимому увеличению проницаемости эндотелия. Обычно проявления сохраняются от нескольких часов до нескольких дней и в большинстве случаев проходят бесследно, без дополнительной терапии [2].

Среди ангиоотёков различной природы выделяют наследственный ангионевротический отёк (НАО), на долю которого приходится примерно 2% клинических случаев ангионевротического отёка. Частота встречаемости НАО — 1 на 50 000–150 000 населения [3].

НАО относится к первичным дефектам иммунитета и проявляется в виде ангиоотёков кожи и слизистых/подслизистых оболочек, возникающих под воздействием брадикинина, накопление которого обусловлено дефицитом С1-ингибитора (С1-ИНГ) в результате снижения его синтеза или функциональной активности. Причиной дефицита С1-ИНГ являются мутации в гене *SERPING1*. В большинстве случаев заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу, однако описаны варианты аутосомно-рецессивного наследования и случаи компаунд-гетерозиготных доминантных патогенных вариантов. У части пациентов мутация в гене *SERPING1* возникает впервые [4].

Характерными особенностями ангиоотёка при НАО являются отсутствие зуда, гиперемии кожи, сопутствующей крапивницы и эффекта от лечения системными кортикостероидами и антигистаминными препаратами [1, 5].

При этом заболевании возможно развитие отёков любой локализации, они обычно медленно нарастают, часто имеют предвестники и самостоятельно регрессируют в течение 2–4 суток. Жизнеугрожающими являются ангиоотёки в области гортани, языка, связочного аппарата и мягкого нёба. При осмотре отёк бледный и плотный на ощупь. Провоцирующими факторами отёков при НАО являются любые механические воздействия; стресс; острые инфекции; декомпенсация сопутствующей патологии; менструация; беременность; лактация; приём препаратов, содержащих эстрогены, а также ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, антагонистов рецепторов ангиотензина II [6].

## ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

### О пациенте

Пациентка Ш., 65 лет, поступила в аллергологическое отделение КГБУЗ «Красноярская краевая клиническая больница» 11 сентября 2022 года с жалобами на отёк нижней губы и левой щеки, не сопровождающийся зудом.

**Анамнез заболевания.** Боли в животе беспокоят с детского возраста с частотой эпизодов 1–2 раза в год,

болевым синдром неинтенсивный, к врачам не обращалась. В 16 лет впервые без видимой причины возникли выраженные боли в животе. Следующий эпизод таких болей развился через 2 недели после родов, с этого времени увеличилась их интенсивность и частота (стали возникать 1–2 раза в месяц). При этом интенсивные боли беспокоят в течение первых 2 дней, затем они ослабевают и продолжают в течение 4–7 дней. Для их купирования принимает Темпалгин (до 3 таблеток в месяц).

Ангиоотёки с локализацией в области лица, конечностей рецидивируют в течение 20 лет, отмечает несколько эпизодов в год, по поводу чего в течение 3 лет постоянно принимает лоратадин. Периодически обращалась в скорую медицинскую помощь или поликлинику по месту жительства, назначались системные глюкокортикостероиды, отёки проходили в течение 7 дней. Уртикарных высыпаний не отмечала.

У пациентки эпизодически возникают незудящие красные пятна на туловище и конечностях, которые она связывает с употреблением различных продуктов; длятся от одного до несколько дней и проходят самостоятельно.

Настоящее ухудшение с утра 11 сентября, когда после пробуждения заметила отёк нижней губы и левой щеки, что связала с прикусом внутренней стороны щеки во сне. Приняла 1 таблетку лоратадина, отёк не купировался, самостоятельно обратилась в приёмное отделение КГБУЗ «Красноярская краевая клиническая больница». Введён дексаметазон внутривенно и хлоропирамин внутримышечно, чёткого эффекта не отмечено. Больная госпитализирована в стационар.

**Сопутствующие заболевания.** Гипертоническая болезнь III степени, риск IV (постоянно принимает амлодипин 5 мг, индапамид 1,5 мг, аторвастатин). Ожирение II. Хронический панкреатит. Вторичный гиперпаратиреоз.

**Перенесённые оперативные вмешательства:** аппендэктомия, холецистэктомия, удаление камня почки.

**Аллергологический анамнез.** Эквивалентов аллергии на бытовые, эпидермальные, растительные, пищевые аллергены не отмечала. Лекарственные препараты переносит все. Отмечала развитие отёков при укусах переносчиков.

**Семейный анамнез.** Рецидивирующие ангиоотёки у тёти. Не курит. Алкоголем не злоупотребляет. Наркотики не употребляет.

### Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследований

**Данные физикального осмотра.** Сознание ясное. Сознание относительно удовлетворительное. Положение активное. Телосложение гиперстеническое. Масса тела 83,0 кг. Рост 150 см. Индекс массы тела 36,9 кг/м<sup>2</sup>. Кожные покровы чистые, нормальной влажности, нормальной окраски. Отёк нижней губы, левой щеки. Носовое дыхание свободное. Грудная клетка правильной формы. Перкуторный звук ясный, лёгочный. При аускультации дыхание



везикулярное, проводится над всеми лёгочными полями, хрипы не выслушиваются. Частота дыхания 17 в 1 минуту, уровень насыщения крови кислородом ( $\text{SaO}_2$ ) 98%. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, частота сердечных сокращений 62 удара в 1 минуту. Артериальное давление 118/80 мм рт.ст. Язык обложен беловатым налётом. Живот не вздут, участвует в акте дыхания, при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень безболезненная, по краю рёберной дуги. Стул не нарушен. Почки не пальпируются. Мочеиспускание не нарушено. Симптом XII ребра отрицательный с обеих сторон. Отмечается пастозность голеней.

**Лабораторно-инструментальные данные.** Анализ крови без особенностей. В общем анализе мочи лейкоциты до 12 в поле зрения. С-реактивный белок 7,40 мг/л (норма 0,00–5,00).

Антитела к вирусу иммунодефицита человека (HIV1/2) и антиген p24, маркеры гепатитов В и С отрицательные.

Показатели функции печени и поджелудочной железы, тиреотропный гормон, свободный тироксин, кальций крови и кальций мочи за сутки в пределах нормативных значений.

Паратиреоидный гормон 105,90 пг/мл (норма 15,00–68,30).

Паразиты в кале не найдены.

**Рентгенография органов грудной клетки:** сердце и лёгкие без патологии.

**Ультразвуковое исследование.** Диффузные изменения в печени и поджелудочной железе. Кисты почек. Слева у нижнего полюса щитовидной железы образование повышенной эхогенности, с чёткими ровными контурами, размером 0,8×0,7 см.

**Фиброгастроскопия.** Дуоденогастральный рефлюкс. Диффузный поверхностный гастрит с признаками атрофии слизистой оболочки. Эпителиальные образования желудка (по результатам гистологического исследования — полип). Недостаточность кардии.

В течение 2 дней после исследования пациентку беспокоил дискомфорт в горле. Тембр голоса не менялся. ЛОР-врач в этот период больную не осматривал.

На этапе стационарного лечения у пациентки появились боли в животе, жидкий стул. Повторно проведено ультразвуковое исследование органов брюшной полости. Заключение: «Эхокартина без динамики. При обзорном сканировании брюшной полости свободная жидкость, отграниченных жидкостных скоплений, дополнительных образований достоверно не определяется. Во всех отделах визуализируются петли кишечника с газом, стенку кишечника достоверно оценить не представляется возможным. В плевральных полостях жидкость достоверно не определяется».

## Предварительный и основной диагнозы

Диагностировано обострение хронического панкреатита, назначались спазмолитики, ферменты поджелудочной железы. Болевой синдром купирован в течение нескольких дней. Учитывая клиническую картину отёков,

рецидивирующие абдоминальные боли, амбулаторно было рекомендовано провести обследование с целью исключения НАО.

При дообследовании в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России методом нефелометрии выявлено: С1-ингибитор количественный 0,0593 г/л (норма 0,21–0,43); С1-ингибитор функциональный 27% (норма 70–130). Повторное исследование через 2,5 месяца: С1-ингибитор количественный 0,054 г/л (норма 0,21–0,43); С1-ингибитор функциональный 8% (норма 70–130).

В ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» проведено исследование ДНК на наличие мутаций в гене *SERPING1* (C1NH), ответственных на развитие НАО типа I и II. В результате прямого секвенирования по Сэнгеру всех экзонов (1–8) и областей экзон-интронных соединений гена *SERPING1* обнаружен неописанный ранее вариант с неопределённым клиническим значением с.1001A>C (p.(Leu334Pro)) в гетерозиготном состоянии (21.10.2022).

Проведено исследование ДНК на наличие протяжённых делеций/дупликаций экзонов гена *SERPING1* (NM\_000062). Методом количественной мультиплексной лигазозависимой амплификации (MLPA) экзонов 1–8 гена *SERPING1* изменения числа копий последовательности не обнаружены (14.11.2022).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Уникальностью описанного случая является поздняя постановка диагноза первичного дефекта иммунитета — в 65 лет, несмотря на наличие симптомов в течение длительного времени и семейного анамнеза. Причину отёков искали в употреблении различных продуктов, укусах насекомых. Пациентка продолжительное время принимала антигистаминные препараты, многократно вводились системные глюкокортикоиды при отсутствии чёткого эффекта от такой терапии. Абдоминальные атаки принимали за симптомы панкреатита и назначали соответствующее лечение. Поздняя диагностика НАО у данной пациентки, вероятнее всего, связана с отсутствием осведомлённости врачей-терапевтов о данном заболевании. Кроме того, предполагая в первую очередь отёк аллергической природы, так как он гораздо чаще встречается в клинической практике, они выясняют связь его возникновения с различными аллергенами и редко собирают семейный анамнез по ангиоотёкам.

Согласно современным представлениям, выделяют два варианта НАО с дефицитом С1-ИНГ: I типа, обусловленного снижением количества и функциональной активности С1-ИНГ в плазме (85% всех случаев НАО), и II типа, когда выявляется снижение только функциональной активности С1-ИНГ при нормальном или повышенном уровне С1-ИНГ [5].

У нашей пациентки в связи с выявленным снижением как количества, так и функциональной активности С1-ИНГ был диагностирован НАО I типа. При генетическом обследовании был обнаружен не описанный ранее вариант мутаций в гене *SERPING1*. По данным литературы, вновь возникшие мутации в гене *SERPING1* выявляются в 20–25% случаев НАО [4, 7]. Однако, выявив снижение количества или функциональной активности С1-ИНГ в 2 исследованиях с интервалом не менее 1 месяца, пациенту уже выставляется диагноз НАО. Генетическое исследование применяется в качестве дополнительного метода подтверждения диагноза; кроме того, генетические тесты важны для диагностики НАО у родственников больного с целью уточнения у них наличия НАО в доклинической фазе [4, 7].

Терапия данного заболевания на современном этапе предполагает 3 основных направления в зависимости от частоты, тяжести и локализации отёков, а также необходимости профилактики их развития при оперативных вмешательствах, инвазивных медицинских исследованиях и пр.

Проведение различных инвазивных медицинских исследований, стоматологических процедур у таких больных несёт риски развития жизнеугрожающих отёков при отсутствии подготовки соответствующими препаратами. Нашу пациентку после проведения фиброгастроскопии беспокоил дискомфорт в горле, который связывали с возможной травматизацией слизистой оболочки, однако, вероятнее всего, процедура спровоцировала у неё развитие отёка, который не был диагностирован. Выраженность отёка после таких манипуляций может быть различна, в том числе приводить к асфиксии.

Терапия НАО включает в себя купирование отёков, краткосрочную и долгосрочную профилактику.

Исторически для лечения использовались свежезамороженная плазма как донатор ингибитора С1-эстеразы, даназол и прогестагены, увеличивающие содержание ингибитора С1-эстеразы, а также транексамовая кислота, ингибирующая активацию плазминогена.

В настоящее время в России пациентам с НАО назначаются современные высокоэффективные и безопасные препараты, в частности препарат заместительной терапии, полученный из донорской крови, ингибитор С1-эстеразы человека Беринерт; синтетический высоко-селективный антагонист брадикининовых рецепторов 2-го типа икатибант; человеческое моноклональное антитело (IgG1/κ — лёгкая цепь) ланаделумаб, связывающее калликреин плазмы и ингибирующее его протеолитическую активность [8–10].

Пациентке в нашем описании, учитывая частоту ангио-отёков, их локализацию (в том числе жизнеугрожающие в области головы), рекомендовано при возникновении жизнеугрожающих отёков в области головы, шеи и выраженного абдоминального синдрома применение икатибанта в дозе 30 мг подкожно. В случае рецидивирующего приступа НАО — повторное введение икатибанта в дозе 30 мг через 6 часов или С1-ингибитор эстеразы человека в дозе

20 МЕ/кг (с учётом массы тела 83,0 кг). При отсутствии ингибитора С1-эстеразы человека или икатибанта следует начинать с внутривенного введения 250 мл (500 мл) свежезамороженной плазмы. В качестве премедикации при срочном оперативном вмешательстве использовать С1-ингибитор эстеразы человека 20 МЕ/кг внутривенно или свежезамороженную плазму 250 мл за 1–6 часов до процедуры при его отсутствии. При этом пациентка должна быть госпитализирована в многопрофильный стационар, где необходимо обеспечить наличие препаратов для купирования жизнеугрожающих отёков во время проведения оперативного вмешательства. Для купирования отёков не использовались антигистаминные препараты, системные глюкокортикоиды, эпинефрин ввиду отсутствия эффективности. Запрещено использование ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента / блокаторов рецепторов ангиотензина, эстрогенсодержащих препаратов. Учитывая наличие у нашей пациентки гипертонической болезни, ей могли быть назначены ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина в связи с отсутствием своевременной диагностики НАО, что могло привести к развитию фатального отёка.

Наличие современных высокоэффективных препаратов позволяет уменьшить частоту и интенсивность атак НАО и минимизировать влияние заболевания на повседневную активность пациента.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Важность ранней диагностики НАО предполагает повышение осведомлённости о заболевании не только врачей аллергологов-иммунологов, но и специалистов первичного звена, а также узких специалистов. Раннее назначение патогенетических препаратов позволит избежать приёма ненужных лекарственных средств, снизит риски смертельных исходов и повысит качество жизни таких пациентов.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНО

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении 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 работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: И.В. Демко — редактирование статьи; Е.А. Собко — курация пациента, редактирование статьи; Н.А. Шестакова — сбор и анализ литературных источников, подготовка и написание текста статьи; А.Ю. Крапошина — обзор литературы, написание текста и редактирование статьи.

**Информированное согласие на публикацию.** Пациентка добровольно подписала информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в «Российском аллергологическом журнале».

## 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. I.V. Demko — editing the article; E.A. Sobko — patient supervision, article editing; N.A. Shestakova — collection and analysis of literary sources, preparation and writing of the text of the article; A.Yu. Kraposhina — literature review, writing and paper editing.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript in Russian Journal of Allergy.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Проект клинических рекомендаций. Наследственный ангионевротический отек. Москва, 2022. 62 с.
2. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению больных с ангиоотекотом. Москва, 2013. 29 с.
3. Bork K., Aygören-Pürsün E., Bas M., et al. Guideline: Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency // *Allergo J Int.* 2019. Vol. 28, N 1. P. 16–29. doi: 10.1007/s40629-018-0088-5
4. Santacroce R., D'Andrea G., Maffione A.B., et al. The genetics of hereditary angioedema: A review // *J Clin Med.* 2021. Vol. 10, N 9. P. 2023. doi: 10.3390/jcm10092023
5. Maurer M., Magerl M., Betschel S., et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema: The 2021 revision and update // *Allergy.* 2022. Vol. 77, N 7. P. 1961–1990. doi: 10.1111/all.15214
6. Zotter Z., Csuka D., Szabó E., et al. The influence of trigger factors on hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency // *Orphanet J Rare Dis.* 2014. Vol. 9, N 44. P. 1–6. doi: 10.1186/1750-1172-9-44
7. Marcelino-Rodriguez I., Callero A., Mendoza-Alvarez A. Bradykinin-mediated angioedema: An update of the genetic causes and the impact of genomics // *Front Genet.* 2019. N 10. P. 900. doi: 10.3389/fgene.2019.00900
8. Cicardi M., Banerji A., Bracho F., et al. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema // *N Engl J Med.* 2010. Vol. 363, N 6. P. 532–541. doi: 10.1056/NEJMoa0906393
9. Craig T.J., Rojavin M.A., Machnig T., et al. Effect of time to treatment on response to C1 esterase inhibitor concentrate for hereditary angioedema attacks // *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013. Vol. 111, N 3. P. 211–215. doi: 10.1016/j.anai.2013.06.021
10. Banerji A., Riedl M.A., Bernstein J.A., et al. Effect of lanadelumab compared with placebo on prevention of hereditary angioedema attacks // *JAMA.* 2018. Vol. 320, N 20. P. 2108–2121. doi: 10.1001/jama.2018.16773

## REFERENCES

1. Draft clinical recommendations. Hereditary angioedema. Moscow; 2022. 62 p. (In Russ).
2. Russian Association of Allergists and Clinical Immunologists. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of patients with angioedema. Moscow; 2013. 29 p. (In Russ).
3. Bork K., Aygören-Pürsün E., Bas M., et al. Guideline: Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Allergo J. Int.* 2019; 28(1):16–29. doi: 10.1007/s40629-018-0088-5
4. Santacroce R., D'Andrea G., Maffione AB, et al. The genetics of hereditary angioedema: A review. *J Clin Med.* 2021;10(9):2023. doi: 10.3390/jcm10092023
5. Maurer M., Magerl M., Betschel S., et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema: The 2021 revision and update. *Allergy.* 2022;77(7):1961–1990. doi: 10.1111/all.15214
6. Zotter Z., Csuka D., Szabó E, et al. The influence of trigger factors on hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9(44):1–6. doi: 10.1186/1750-1172-9-44
7. Marcelino-Rodriguez I, Callero A, Mendoza-Alvarez A. Bradykinin-Mediated angioedema: An update of the genetic causes and the impact of genomics. *Front Genet.* 2019;(10):900 doi: 10.3389/fgene.2019.00900
8. Cicardi M, Banerji A, Bracho F, et al. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. *N Engl J Med.* 2010; 363(6):532–541. doi: 10.1056/NEJMoa0906393
9. Craig TJ, Rojavin MA, Machnig T, et al. Effect of time to treatment on response to C1 esterase inhibitor concentrate for hereditary angioedema attacks. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013;111(3): 211–215. doi: 10.1016/j.anai.2013.06.021
10. Banerji A, Riedl MA, Bernstein JA, et al. Effect of lanadelumab compared with placebo on prevention of hereditary angioedema attacks. *JAMA.* 2018;320(20):2108–2121. doi: 10.1001/jama.2018.16773

## ОБ АВТОРАХ

\* **Крапошина Ангелина Юрьевна**, канд. мед. наук, доцент;  
адрес: Россия, 660022, Красноярск,  
ул. Партизана Железняка, д. 1;  
ORCID: 0000-0001-6896-877X;  
eLibrary SPIN: 8829-9240;  
e-mail: angelina-maria@inbox.ru

**Демко Ирина Владимировна**, д-р мед. наук, профессор;  
ORCID: 0000-0001-8982-5292;  
eLibrary SPIN: 6520-3233;  
e-mail: demko64@mail.ru

**Собко Елена Альбертовна**, д-р мед. наук, профессор;  
ORCID: 0000-0002-9377-5213;  
eLibrary SPIN: 9132-6756;  
e-mail: sobko29@mail.ru

**Шестакова Наталья Алексеевна**, канд. мед. наук;  
ORCID: 0000-0002-2252-7423;  
eLibrary SPIN: 4579-4502;  
e-mail: barsk@rambler.ru

## AUTHORS' INFO

\* **Angelina Yu. Kraposhina**, MD, Cand. Sci. (Med.),  
Associate Professor;  
address: 1 P. Zeleznyak street, 660022 Krasnoyarsk, Russia;  
ORCID: 0000-0001-6896-877X;  
eLibrary SPIN: 8829-9240;  
e-mail: angelina-maria@inbox.ru

**Irina V. Demko**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: 0000-0001-8982-5292;  
eLibrary SPIN: 6520-3233;  
e-mail: demko64@mail.ru

**Elena A. Sobko**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: 0000-0002-9377-5213;  
eLibrary SPIN: 9132-6756;  
e-mail: sobko29@mail.ru

**Natalia A. Shestakova**, MD, Cand. Sci. (Med.);  
ORCID: 0000-0002-2252-7423;  
eLibrary SPIN: 4579-4502;  
e-mail: barsk@rambler.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA15042>

# Быть или не быть диете?

## Алгоритм принятия решений диетологического ведения детей с атопическим дерматитом

С.Г. Макарова<sup>1, 2</sup>, Н.Н. Мурашкин<sup>1, 3, 4</sup>, Е.Е. Емельяшенков<sup>1</sup><sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация;<sup>2</sup> Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация;<sup>3</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация;<sup>4</sup> Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

### АННОТАЦИЯ

Широкое и не всегда оправданное по продолжительности назначение гипоаллергенной диеты при атопическом дерматите без проведения аллергообследования и верификации диагноза пищевой аллергии привело к тому, что «маятник качнулся» в другую сторону: в последние годы эффективность и необходимость элиминационной диеты в терапии атопического дерматита всё чаще подвергается сомнению. В то же время общепризнанно, что при доказанной пищевой аллергии таргетная элиминационная диета остаётся необходимым методом в комплексной терапии.

Проведено исследование, включающее ретроспективный анализ историй болезней 430 и обследование 130 детей с тяжёлым атопическим дерматитом в рамках проспективной части исследования. Выполнен анализ нутритивного статуса, химического состава рациона, компонентного состава тела, качества жизни, пищевого поведения, а также комплаентности родителей пациентов, что позволило проанализировать комплексное взаимодействие данных показателей с различными факторами и друг с другом. Факторами риска нарушения нутритивного статуса и пищевого поведения у детей с тяжёлым течением атопического дерматита оказались раннее начало заболевания, длительное соблюдение рекомендаций по ограничению или исключению из питания различных продуктов, особенно молочных и/или четырёх и более групп продуктов. Выявлено, что именно несбалансированный рацион, а не сама по себе элиминация, является основным фактором, снижающим нутритивный статус ребёнка. Дополнительными факторами риска нарушения нутритивного статуса являются особенности пищевого поведения ребёнка на фоне самого заболевания и соблюдения диетических мероприятий, что затрудняет как формирование полноценного рациона при необходимости соблюдения диеты, так и мероприятия по расширению диеты. В результате был сформирован алгоритм, нацеленный на оптимизацию диетологического сопровождения детей, страдающих атопическим дерматитом и пищевой аллергией.

**Ключевые слова:** педиатрия; диетология; элиминационная диета; алгоритм, атопический дерматит.

### Как цитировать:

Макарова С.Г., Мурашкин Н.Н., Емельяшенков Е.Е. Быть или не быть диете? Алгоритм принятия решений диетологического ведения детей с атопическим дерматитом // *Российский аллергологический журнал*. 2023. Т. 20, № 3. С. 373–379. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA15042>



DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA15042>

# To be or not to be for a diet? Decision-making algorithm for dietary management of children with atopic dermatitis

Svetlana G. Makarova<sup>1, 2</sup>, Nikolay N. Murashkin<sup>1, 3, 4</sup>, Evgeniy E. Emelyashenkov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation;

<sup>2</sup> Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation;

<sup>3</sup> The First Sechenov Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation;

<sup>4</sup> Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

## ABSTRACT

The widespread, and not always justified, long-term prescription of a hypoallergenic diet for atopic dermatitis without allergy testing and verification of the diagnosis of food allergy has led to the “pendulum swinging” in the opposite direction: in recent years, the effectiveness and necessity of an elimination diet in therapy atopic dermatitis is frequently questioned. At the same time, it is generally accepted that in proven food allergy, the targeted elimination diet remains a necessary method in complex therapy.

A study was conducted, including a retrospective analysis of 430 case histories and an examination of 130 children with severe atopic dermatitis as part of the prospective part of the study. The analysis of the nutritional status, chemical composition of the diet, body composition, quality of life, eating behavior, as well as compliance of the patients' parents was carried out which made it possible to analyze the complex interaction of these indicators with various factors as well as with each other. Risk factors for impaired nutritional status and eating behavior in children with severe atopic dermatitis were early onset of the disease, and long-term adherence to recommendations for limiting or excluding various foods from the diet, especially dairy and/or 4 or more food groups. It was revealed that it is an unbalanced diet, and not elimination itself, is the main factor that reduces the nutritional status of a child. Additional risk factors for impaired nutritional status are the traits of children's eating behavior caused by the disease itself and adherence to dietary measures, making it difficult to form a complete diet if a diet is necessary and to expand it. As a result, an algorithm was formed, aimed at optimizing the nutritional support of children suffering from atopic dermatitis and food allergy.

**Keywords:** pediatrics; dietology; elimination diet; algorithm; atopic dermatitis.

## To cite this article:

Makarova SG, Murashkin NN, Emelyashenkov EE. To be or not to be for a diet? Decision-making algorithm for dietary management of children with atopic dermatitis. *Russian Journal of Allergy*. 2023;20(3):373–379. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA15042>

## ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на то, что необходимость назначения диеты детям с atopическим дерматитом (АтД) дискутируется [1, 2], при подтверждённой пищевой аллергии (ПА) элиминационная диета остаётся необходимым и основным методом лечения [3, 4]. По рекомендациям Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI), продолжительность элиминационной диеты при ПА без повторного обследования не должна превышать 6, в тяжёлых случаях — 12 месяцев, после чего следует провести повторное обследование для исключения необоснованного продолжения ограничительного рациона [4].

Широкое и не всегда оправданное по продолжительности назначение гипоаллергенной диеты при АтД без проведения аллергообследования и верификации диагноза ПА привело к тому, что в последние годы эффективность и необходимость элиминационной диеты в терапии АтД всё чаще подвергается сомнению. Кроме того, многочисленные исследования указывают на неблагоприятные для ребёнка последствия продолжительной элиминационной диеты — нарушение нутритивного статуса, физического развития и пищевого поведения [5–7]. В то же время общепризнанно, что и сам хронический воспалительный процесс, и мальабсорбция при ПА могут влиять на нутритивный статус пациента [5, 8].

## ОЦЕНКА КОМПЛЕКСА ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА НУТРИТИВНЫЙ СТАТУС И ПИЩЕВОЕ ПОВЕДЕНИЕ ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

Для оценки комплекса факторов, влияющих на нутритивный статус и пищевое поведение детей с АтД, в ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России было проведено исследование на однородной по тяжести течения АтД группе детей, что нивелировало влияние фактора тяжести болезни на полученные результаты. В рамках работы проанализированы истории болезней 430 детей с тяжёлым течением АтД, и в проспективной части исследования обследовано 130 пациентов (в возрасте от 6 месяцев до 17 лет 11 месяцев). Объединение различных методов и инструментов, обычно применяемых порознь, позволило продемонстрировать взаимодействие различных аспектов жизни и здоровья детей и их комплексное влияние на нутритивный статус и пищевое поведение пациентов.

### Анализ рационов

Анализ рационов показал, что более 90% детей следовали рекомендациям, согласно которым из питания были исключены рыба, морепродукты, лесные орехи и арахис. Молоко и молочные продукты исключались из питания

в 55,1%, куриное яйцо — в 21,6% случаев. У 91,1% детей из питания были исключены 4 и более групп продуктов. Однако анализ диетологических ограничений в проспективной группе показал, что в 60,8% случаев длительное исключение ряда продуктов из рационов проводилось без достаточных оснований — при отсутствии анамнестических данных о реакции на исключаемый продукт, без верификации диагноза ПА.

### Анализ антропометрических показателей

При анализе антропометрических показателей (Anthro+) у 26,9% пациентов была установлена белково-энергетическая недостаточность лёгкой степени, у 12,9% — средней и у 2,4% — тяжёлой степени. Белково-энергетическая недостаточность более характерна для детей грудного и раннего возраста. Низкорослость выявлена в 2,5% случаев, так же в основном у детей раннего возраста. Не выявлено значимой разницы средних показателей HAZ (Height-for-Age Z-score — рост/возраст) и BAZ (BMI-for-Age Z-score — индекс массы тела/возраст) в зависимости от формы ПА, наличия коморбидных аллергических заболеваний. При изучении компонентного состава тела отмечалось снижение важных показателей, характеризующих нутритивный статус: тощей массы — в 27% случаев, активной клеточной массы — в 37,8%. С увеличением числа исключённых из рациона групп продуктов происходило снижение всех важных показателей биоимпедансометрии [9].

Одним из самых значимых факторов нарушения нутритивного статуса и снижения темпов роста детей было соблюдение безмолочной диеты. Так, у всех детей с низкорослостью (HAZ < -2) была подтверждена аллергия на белки коровьего молока. Антропометрические показатели у детей на безмолочной диете были достоверно ниже в сравнении с детьми, получавшими молочные продукты ( $p=0,02$  для HAZ и BAZ). Для них же было характерно значимое снижение всех показателей биоимпедансометрии. Исключение молока и молочных продуктов так же было более характерно для детей с белково-энергетической недостаточностью ( $p=0,01$ ).

### Анализ химического состава рационов

Компьютерный анализ химического состава рационов детей показал несбалансированный характер питания: недостаточное потребление как минимум одного из макронутриентов у 86,4% пациентов, а 28,0% получали недостаточное количество всех трёх макронутриентов. Интересно, что в опубликованных ранее зарубежных исследованиях для детей с АтД и ПА нехарактерен настолько выраженный дефицит белков и углеводов [1, 10], однако разницу в результатах можно объяснить различиями в возрасте пациентов, тяжести заболевания, а также разными нормами потребления нутриентов.

При анализе химического состава рациона детей на безмолочной диете отмечалось значимо более низкое потребление белков ( $p=0,02$ ) и углеводов ( $p=0,03$ ), а также

витаминов группы В ( $p=0,02$ ), железа ( $p=0,01$ ) и кальция ( $p=0,01$ ) по сравнению с детьми, получавшими молочные продукты [9]. Вместе с тем у детей грудного и раннего возраста, страдающих аллергией на белки коровьего молока, назначение лечебных смесей на основе высокогидролизованного молочного белка или аминокислот позволило значительно улучшить их нутритивный статус.

Важно, что в нашем исследовании не выявлено корреляции между числом исключённых групп продуктов и потреблением белков, жиров и углеводов, а также калорийностью рациона. Этим был подтверждён тот факт, что причиной дефицита питания является не сама элиминационная диета, а нескорректированный рацион [9].

При анализе химического состава рационов помимо недостаточного потребления макронутриентов было выявлено значимое снижение большинства микронутриентов. Исключение четырёх и более групп продуктов особенно сильно влияло на количество получаемого железа ( $r=-0,2$ ,  $p=0,03$ ) и кальция ( $r=-0,17$ ,  $p=0,01$ ). Согласно полученным результатам, наибольшее негативное влияние на физическое развитие пациентов оказывало дефицитное потребление таких микронутриентов, как кальций и витамин D. При этом важно понимать, что дефицитный по микронутриентам, в том числе по иммунонутриентам, рацион становится фактором, негативно влияющим на состояние кожи и иммунной системы ребёнка.

### Оценка влияния атопического дерматита на качество жизни и пищевое поведение

Для оценки влияния заболевания на качество жизни и пищевое поведение применялись опросники CDLQI (Children's Dermatology Life Quality Index) и CEBQ (Child Eating Behaviour Questionnaire). Комплексный анализ результатов данных опросников, показателей нутритивного статуса и особенностей соблюдаемого рациона позволили составить полноценную картину влияния АтД и назначенной элиминационной диеты на вышеуказанные аспекты здоровья пациентов. Преобладающими факторами, влияющими на качество жизни детей с АтД, были зуд и нарушение сна, в меньшей степени — эмоциональный дискомфорт, связанный с кожным процессом, и проводимое лечение основного заболевания. Сочетанное применение двух опросников позволило выявить влияние соблюдения диеты в наибольшей степени у детей, соблюдавших гипоаллергенную ( $p=0,02$ ) и безмолочную ( $p=0,01$ ) диету. Влияние элиминационных мероприятий на качество жизни возрастает с увеличением числа исключённых из рациона продуктов, снижением потребления углеводов и витамина D с рационом.

Установлена средняя отрицательная корреляция между показателем влияния АтД на качество жизни (Life Quality index, LQI) и количеством получаемого в сутки витамина D ( $r=-0,58$ ,  $p=0,01$ ) и средняя положительная — между показателем LQI, продолжительностью заболевания ( $r=0,57$ ,  $p=0,01$ ) и числом исключённых из рациона групп продуктов ( $r=0,51$ ,  $p=0,03$ ) [11]. Эти взаимосвязи

демонстрируют, что соблюдение элиминационной диеты с исключением большого числа продуктов значительно снижает качество жизни детей с АтД и ПА. Установлено также более существенное влияние АтД на качество жизни пациентов, соблюдавших безмолочную диету, в сравнении с пациентами, рацион которых включал молоко и молочные продукты.

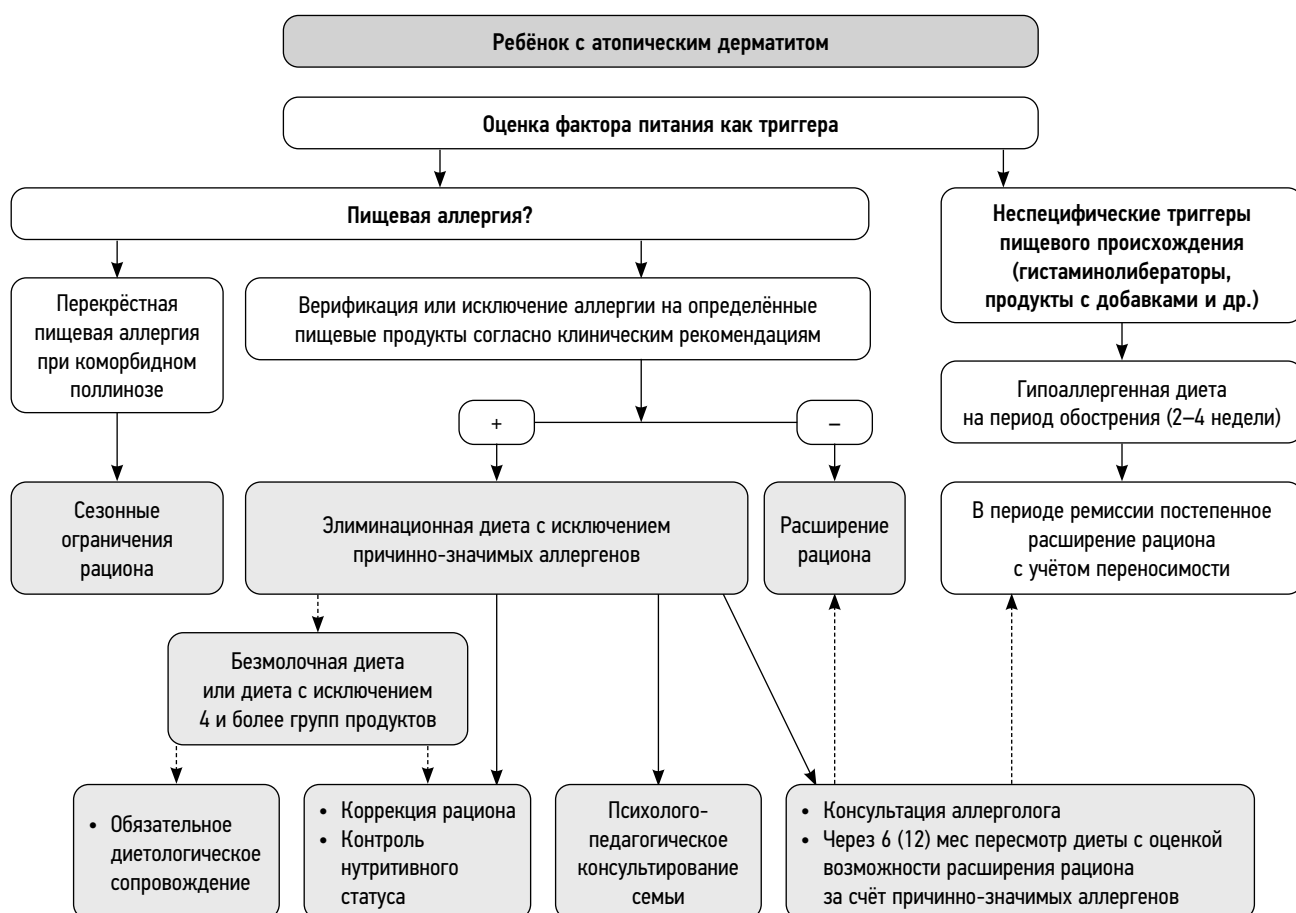
Согласно результатам опросника CEBQ, для пищевого поведения детей, страдающих АтД и ПА, более характерно повышение таких показателей, как «склонность к эмоциональному недоеданию», «склонность к замедленному поглощению пищи» и «желание пить». Выявлена также взаимосвязь между аспектами пищевого поведения и влиянием АтД на качество жизни детей, что подтверждается установленной средней отрицательной корреляцией между продолжительностью заболевания, показателями «степень получения наслаждения от пищи» ( $r=-0,57$ ,  $p=0,01$ ) и «склонность к эмоциональному недоеданию» ( $r=-0,63$ ,  $p=0,01$ ), а также наличием средней отрицательной корреляции между показателями LQI «общая реакция на пищу» ( $r=-0,49$ ,  $p=0,04$ ) и «степень получения наслаждения от пищи» ( $r=-0,57$ ,  $p=0,01$ ). У детей на безмолочной диете показатели «общая реакция на пищу» и «степень получения наслаждения от пищи» были значимо ниже ( $p=0,01$  и  $p=0,01$  соответственно), а «желание пить» — выше ( $p=0,01$ ). Стоит отдельно прокомментировать показатель «желание пить». Недостаточное потребление жидкости в обследованной группе зарегистрировано как по данным пищевых дневников, так и показателям биоимпедансометрии. Это подчёркивает важность целенаправленных рекомендаций в отношении соблюдения питьевого режима.

### Оценка комплаентности родителей

Оценка комплаентности родителей показала, что более чем в 70% случаев они испытывали одну или несколько психологических проблем, субъективно препятствующих реализации назначений по питанию. Превалировали недостаточная информированность или дезинформированность в отношении лечения ребёнка, эмоциональные и воспитательные трудности и слабая дифференцированность ценности здоровья ребёнка в системе ценностных профилей воспитания [11], а особенности пищевого поведения детей ещё больше затрудняли выполнение рекомендаций по коррекции рациона, расширению диеты за счёт введения ранее исключённых продуктов.

## АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЙ ДИЕТОЛОГИЧЕСКОГО ВЕДЕНИЯ ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

Полученные данные позволили нам сформулировать рекомендации по ведению детей с АтД при необходимости соблюдения элиминационной диеты (рис. 1).



**Рис. 1.** Алгоритм принятия решений диетологического сопровождения детей с тяжёлым течением atopического дерматита.

**Fig. 1.** Decision-making algorithm for nutritional support of children with severe atopic dermatitis.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, соблюдение элиминационной диеты остаётся важным лечебным мероприятием при подтверждённой ПА. Однако важно отметить, что диета, с точки зрения нутрициологии, это тщательно рассчитанный рацион с достаточным содержанием всех нутриентов. А рекомендации по исключению из рациона определённых продуктов без составления сбалансированного рациона не являются «диетой». Так называемые неспецифические гипоаллергенные диеты с широким исключением возможных триггеров могут назначаться лишь ограниченному числу пациентов, на ограниченный период обострения заболевания и обязательно с соответствующими рекомендациями по адекватной замене исключённых продуктов.

По нашим данным, именно несбалансированный рацион, а не сама по себе элиминация, является основным фактором нутритивного риска. Вероятность нарушения нутритивного статуса и пищевого поведения у детей с тяжёлым течением АтД повышает раннее начало заболевания, длительное соблюдение рекомендаций по ограничению или исключению из питания различных продуктов, особенно молочных, и/или четырёх и более групп продуктов.

Дополнительным фактором риска нарушения нутритивного статуса являются особенности пищевого поведения ребёнка на фоне самого заболевания и соблюдения диетических мероприятий, что затрудняет как формирование полноценного рациона при необходимости соблюдения диеты, так и мероприятия по расширению диеты.

При доказанной ПА ведение ребёнка с АтД должно обязательно включать наблюдение аллерголога с повторным аллергологическим обследованием для определения длительности диеты и сроков формирования толерантности. Элиминационный рацион ребёнка должен соответствовать возрастным нутритивным потребностям, поэтому при назначении безмолочной диеты или диеты с исключением четырёх и более групп продуктов необходимо диетологическое сопровождение пациента. Поскольку особенности пищевого поведения ребёнка на фоне самого заболевания и соблюдения диетических мероприятий затрудняют как соблюдение диеты, так и мероприятия по её расширению, для повышения комплаенса и снижения негативного воздействия диетических ограничений на пищевое поведение и качество жизни ребёнка тактика ведения пациентов с тяжёлым АтД и ПА должна включать психолого-педагогическое консультирование семьи.



## ДОПОЛНИТЕЛЬНО

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при 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.Е. Емельяшенков — сбор и обработка материала, написание текста статьи; С.Г. Макарова, Н.Н. Мурашкин — концепция и дизайн исследования, редактирование.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Anupam D., Saumya P. Role of elimination diet in atopic dermatitis: Current evidence and understanding // *Indian J Paediatr Dermatol.* 2021. Vol. 22, N 1. P. 21–28. doi: 10.4103/ijpd.IJPD\_88\_20
2. Schutte O., Bachmann L., Shivappa N., et al. Pro-inflammatory diet pictured in children with atopic dermatitis or food allergy: Nutritional data of the LiNA cohort // *Front Nutr.* 2022. Vol. 9. P. 868872. doi: 10.3389/fnut.2022.868872
3. Клинические рекомендации «Пищевая аллергия». Союз педиатров России. 2018. 50 с.
4. Muraro A., Werfel T., Hoffmann-Sommergruber K., et al.; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: Diagnosis and management of food allergy // *Allergy.* 2014. Vol. 69, N 8. P. 1008–1025. doi: 10.1111/all.12429
5. Meyer R., Wright K., Vieira M.C., et al. International survey on growth indices and impacting factors in children with food allergies // *J Hum Nutr Diet.* 2019. Vol. 32, N 2. P. 175–184. doi: 10.1111/jhn.12610
6. Beck C., Koplin J., Dharmage S., et al.; Health Nuts Investigators. Persistent food allergy and food allergy coexistent with eczema is associated with reduced growth in the first 4 years of life //

## 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.E. Emelyashenkov — collection and processing of material, writing the text; S.G. Makarova, N.N. Murashkin — research concept and study design, editing.

- J Allergy Clin Immunol Pract. 2016. Vol. 4, N 2. P. 248–256.e3. doi: 10.1016/j.jaip.2015.08.009
7. Chong K.W., Wright K., Goh A., et al. Growth of children with food allergies in Singapore // *Asia Pac Allergy.* 2018. Vol. 8, N 4. P. e34. doi: 10.5415/apallergy.2018.8.e34
8. Meyer R. Nutritional disorders resulting from food allergy in children // *Pediatr Allergy Immunol.* 2018. Vol. 29, N 7. P. 689–704. doi: 10.1111/pai.12960
9. Емельяшенков Е.Е., Макарова С.Г. Фактическое питание и физическое развитие детей с atopическим дерматитом и пищевой аллергией // *Российский педиатрический журнал.* 2022. Т. 25, № 6. С. 403–404.
10. Cui H.S., Ahn I.S., Byun Y.S., et al. Dietary pattern and nutrient intake of Korean children with atopic dermatitis // *Ann Dermatol.* 2014. Vol. 26, N 5. P. 570–575. doi: 10.5021/ad.2014.26.5.570
11. Емельяшенков Е.Е., Макарова С.Г., Мурашкин Н.Н., и др. Влияние элиминационной диеты на качество жизни и пищевое поведение детей с тяжелой формой atopического дерматита и пищевой аллергией // *Медицинский алфавит.* 2023. № 8. С. 69–74. doi: 10.33667/2078-5631-2023-8-69-74

## REFERENCES

1. Anupam D., Saumya P. Role of elimination diet in atopic dermatitis: Current evidence and understanding. *Indian J Paediatr Dermatol.* 2021;22(1):21–28. doi: 10.4103/ijpd.IJPD\_88\_20
2. Schutte O., Bachmann L., Shivappa N., et al. Pro-inflammatory diet pictured in children with atopic dermatitis or food allergy: Nutritional data of the LiNA cohort. *Front Nutr.* 2022;9:868872. doi: 10.3389/fnut.2022.868872
3. Clinical recommendations "Food Allergy". The Union of Pediatricians of Russia; 2018. 50 p. (In Russ).
4. Muraro A., Werfel T., Hoffmann-Sommergruber K., et al.; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: Diagnosis and management of food allergy. *Allergy.* 2014;69(8):1008–1025. doi: 10.1111/all.12429
5. Meyer R., Wright K., Vieira MC, et al. International survey on growth indices and impacting factors in children with food allergies. *J Hum Nutr Diet.* 2019;32(2):175–184. doi: 10.1111/jhn.12610
6. Beck C., Koplin J., Dharmage S., et al.; Health Nuts Investigators. Persistent food allergy and food allergy coexistent with eczema is

- associated with reduced growth in the first 4 years of life. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4(2):248–256.e3. doi: 10.1016/j.jaip.2015.08.009
7. Chong KW, Wright K, Goh A, et al. Growth of children with food allergies in Singapore. *Asia Pac Allergy.* 2018;8(4):e34. doi: 10.5415/apallergy.2018.8.e34
8. Meyer R. Nutritional disorders resulting from food allergy in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2018;29(7):689–704. doi: 10.1111/pai.12960
9. Emelyashenkov E, Makarova S. Actual nutrition and physical development of children with atopic dermatitis and food allergies. *Russ Pediatr J.* 2022;25(6):403–404. (In Russ).
10. Cui HS, Ahn IS, Byun YS, et al. Dietary pattern and nutrient intake of Korean children with atopic dermatitis. *Ann Dermatol.* 2014;26(5):570–575. doi: 10.5021/ad.2014.26.5.570
11. Emelyashenkov E, Makarova S, Murashkin N, et al. Effect of elimination diet on quality of life and eating behavior in children with severe atopic dermatitis and food allergies. *Medical Alphabet.* 2023;(8):69–74. (In Russ). doi: 10.33667/2078-5631-2023-8-69-74



## ОБ АВТОРАХ

**\* Емельяшенков Евгений Евгеньевич;**

адрес: Россия, 119991, Москва,  
Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1;  
ORCID: 0000-0002-0995-4260;  
eLibrary SPIN: 7018-6434;  
e-mail: dkswdsman@mail.ru

**Макарова Светлана Геннадиевна, д-р мед. наук;**

ORCID: 0000-0002-3056-403X;  
eLibrary SPIN: 2094-2840;  
e-mail: sm27@yandex.ru

**Мурашкин Николай Николаевич, д-р мед. наук, профессор;**

ORCID: 0000-0003-2252-8570;  
eLibrary SPIN: 5906-9724;  
e-mail: m\_nn2001@mail.ru

## AUTHORS' INFO

**\* Evgeniy E. Emelyashenkov, MD;**

address: 2-1 Lomonosovsky prospekt,  
119991 Moscow, Russia;  
ORCID: 0000-0002-0995-4260;  
eLibrary SPIN: 7018-6434;  
e-mail: dkswdsman@mail.ru

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

ORCID: 0000-0002-3056-403X;  
eLibrary SPIN: 2094-2840;  
e-mail: sm27@yandex.ru

**Nikolay N. Murashkin, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;**

ORCID: 0000-0003-2252-8570;  
eLibrary SPIN: 5906-9724;  
e-mail: m\_nn2001@mail.ru

---

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author