

## Роль сенсibilизации и мультиморбидность при атопическом дерматите у детей

Д.Ш. Мачарадзе

ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Москва

## Role of sensitization and multimorbidity in atopic dermatitis in children

D.Sh. Macharadze

G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Rospotrebnadzor, Moscow, Russia

### Аннотация

У некоторых больных атопическим дерматитом обнаруживают сенсibilизацию к пищевым и аэроаллергенам и/или повышение уровня общего IgE в сыворотке крови. Классификация атопического дерматита на IgE- и не-IgE-зависимые типы давно известна клиницистам. Последние исследования показывают, что уровень общего IgE повышен при определённых фенотипах атопического дерматита. Чаще всего это пациенты с уникальными подтипами, имеющие тяжёлое течение заболевания ещё с раннего возраста, в сочетании с аллергической астмой и/или пищевой аллергией. Сенсibilизация является также одним из факторов риска, приводящим к «атопическому маршу» и атопической мультиморбидности, что объясняют дефектом барьерной функции эпидермиса и облегчением пенетрации аллергенов и инфекционных агентов в кожу. У детей со средней и тяжёлой степенью тяжести атопического дерматита часто встречается пищевая аллергия (но вряд ли пищевая аллергия является непосредственной причиной развития атопического дерматита), хотя роль других аэроаллергенов (клещей домашней пыли, грибковых и пыльцевых) в иммунопатогенезе заболевания исследователи также рассматривают. С ранним дебютом персистирующего атопического дерматита тесно связаны степень тяжести заболевания, а также риск развития мультиморбидности, включая бронхиальную астму и аллергический ринит. По последним данным, у 50-90% детей с атопическим дерматитом отсутствует прямая хронология по типу «атопического марша», когда в дальнейшем у них развиваются астма и ринит.

### Ключевые слова

Атопический дерматит, сенсibilизация, атопический марш, коморбидность.

### **Введение**

Атопический дерматит (АтД) описан как аллергическое заболевание кожи. Действительно,

### Summary

Some patients with atopic dermatitis have sensitization to food and aeroallergens and/or an increase in the level of total IgE in the blood serum. The classification of atopic dermatitis into IgE- and non-IgE-dependent types has long been known to clinicians. Recent studies show that the level of total IgE is increased with certain phenotypes of atopic dermatitis. Most often these are patients with unique subtypes, having a severe course of the disease from an early age, combined with allergic asthma and/or food allergy. Sensitization is also one of the risk factors leading to "atopic march" and atopic multimorbidity, which is explained by a defect in the barrier function of the epidermis and the facilitation of the penetration of allergens and infectious agents into the skin. In children with moderate and severe atopic dermatitis, food allergies are common (but it is unlikely that food allergy is a direct cause of the development of atopic dermatitis), although researchers also consider the role of other aeroallergens (house dust, fungal and pollen mites) in the immunopathogenesis of the disease. The severity of the disease and the risk of multimorbidity, including bronchial asthma and allergic rhinitis, are closely related to the early debut of persistent atopic dermatitis. According to the latest data, 50-90% of children with atopic dermatitis do not have a direct chronology of the "atopic march" type, when they develop asthma and rhinitis in the future.

### Keywords

Atopic dermatitis, sensitization, atopic march, comorbidity.

персистирующее течение заболевания чаще наблюдается у больных, сенсibilизированных к различным аллергенам, что может влиять на

симптомы, тяжесть и обострение АтД [1-4]. Кроме того, АтД нередко ассоциируется с пищевой аллергией (ПА), аллергическим ринитом, аллергической астмой – состоянием, которое ранее характеризовали как «атопический марш», но в последнее время рассматривают в контексте мультиморбидности [1,5-7]. Несмотря на такую взаимосвязь, вопросы остаются: например, какова точная патофизиологическая роль иммуноглобулина Е (IgE) и аллергии при АтД; вызывает ли экспозиция аллергена АтД; насколько «атопичен» АтД и т.п.?

Традиционно АтД классифицируют в зависимости от уровня IgE в сыворотке крови больного на IgE- (extrinsic – экзогенный, аллергический) и не-IgE-ассоциированный (intrinsic – эндогенный или неаллергический) типы [2,4]. Такой же классификации придерживаются дерматологи в позиционном документе Европейской академии дерматологии и венерологии (2020 г.), в котором atopию определяют как «наследственную предрасположенность к развитию Th2-ответа на общие антигены окружающей среды» [5].

Для не-аллергического типа АтД характерны нормальные уровни общего и специфических IgE антител (sIgE) в сыворотке крови. Переход от не-IgE-типа на ранней стадии заболевания к IgE-аллергическому типу позже отмечают у большинства детей с АтД [2]. Однако есть немало случаев у взрослых и даже подростков (чаще женского пола), когда подобная трансформация не происходит. Если такое состояние является переходным, то со временем у больных появляются разные аллергические симптомы [2,3,8,9]. Также АтД может впервые проявляться в пожилом возрасте, чаще в виде неаллергического типа [3]. Наконец, встречаются случаи, когда у пациентов с АтД обнаруживают повышенный уровень sIgE к пищевым и/или ингаляционным аллергенам (в том числе при нормальном содержании общего IgE), однако их клиническая значимость не подтверждается.

Чем учёные объясняют такой процесс? И насколько важным является клиническое значение такой классификации АтД?

### Об эндотипах atopического дерматита

Клиницисты давно выделяют различные фенотипы (клинические проявления) АтД в зависимости от возраста больного, дебюта заболевания, локализации и морфологии кожных поражений [2,3]. Сегодня в дополнении к ним есть много сообщений об эндотипах АтД, что подразумевает подтип заболевания с уникальными молекулярными механизмами, которые

в значительной степени определяют ответ на таргетную терапию [2,10,11].

Классификация АтД, основанная на разделении заболевания в виде двух эндотипов – внешний (аллергический) и внутренний (неаллергический), является наиболее распространённой для практикующих врачей. По разным данным, 50-80% больных имеет IgE-опосредованную сенсibilизацию к ингаляционным и/или пищевым аллергенам (иногда ассоциированную с бронхиальной астмой, клинически значимой ПА или аллергическим риноконъюнктивитом) [2,4]. Чаще сенсibilизация встречается при АтД детского возраста [1]. Однако, по данным международного исследования ISAAC (International Study of Asthma and Allergy in Childhood), около половины детей с «атопическим» дерматитом не страдает подтверждённой atopией» [12]. Другое международное исследование MeDALL (Mechanisms of the Development of ALLergy) показало, что пациенты с АтД демонстрируют к различным аллергенам чрезвычайно сложные профили IgE-сенсibilизации, которая была выявлена лишь в 38% случаев, а моно- и полисенсibilизации и вовсе представлены как два отдельных фенотипа [13].

Внутренний (неаллергический) тип АтД встречается реже (~20%), и им чаще страдают пожилые пациенты [3, 4]. В то же время идентификация sIgE к энтеротоксинам *S. aureus* и другим микробным антигенам при отсутствии сенсibilизации к общепринятым пищевым и аэроаллергенам, по мнению исследователей, является подтверждением аллергического типа АтД [2, 3].

Есть также мнение, что при АтД продуцируются аутоиммунные антитела IgE к собственным пептидам в эпидермисе, распознающие ряд эндогенных антигенов (аутоаллергены) [14]. В некоторых сообщениях указывают на корреляцию между аутореактивностью (например, титра аутоантител IgE к супероксиддисмутазе марганца) и степенью тяжести АтД, или же с уровнем общего IgE. Возможно также образование аутоантител класса IgE (IgE анти-ТПО, IgE анти-dsDNA и ssDNA, IgE анти-IL-24 и другие). Однако при АтД аутоантитела к IgE обнаруживают редко (по последним данным, лишь у 15% таких больных) [14].

Кроме эндотипов, связанных с уровнем IgE, дополнительно были выделены эндотипы АтД в зависимости от возраста (дети по сравнению со взрослыми) и этнической принадлежности больных (европейские и американские по сравнению с азиатскими) [2]. К эндотипическим паттернам относят также статус мутаций гена филагтрина, генов эпидермального барьера и состояние ба-

рьерной функции кожи, с которыми тесно связана активация Th1, Th17 и Th22-клеток.

Повышение содержания общего IgE и/или sIgE в сыворотке крови встречается и при других субэндотипах АтД. Так, больных с колонизацией кожи *S. aureus* исследователи определяют как уникальный эндотип, для которого характерны более тяжёлое течение АтД, снижение барьерной функции кожи, повышение уровней IgE, эозинофилов, аллергенов и лактат-дегидрогеназы в сыворотке крови наряду с увеличением содержания Th2 цитокинов (хемокин, периостин и CCL26) [10]. Нарушение микробиома кожи и повышение её колонизации *S. aureus* способствуют восприимчивости к герпетической инфекции. Такие пациенты также имеют более тяжёлое течение АтД (чаще с раннего возраста) в сочетании с другими инфекциями кожи, бронхиальной астмой; сенсibilизацию к аэро- и пищевым аллергенам, в том числе повышенный уровень sIgE к *Malassezia sympodialis*, и так называемый клинический вариант течения – «дерматит головы и шеи» [11]. Почти подобный профиль характерен для АтД, связанного с мутациями гена филагрина FLG<sup>LOF</sup>: тяжёлое течение АтД с частыми кожными инфекциями (особенно герпетической экземой); коморбидными заболеваниями с аллергической сенсibilизацией (ПА, бронхиальная астма) и наличием контактной аллергии [2].

Недавно описан новый синдром SAM (severe dermatitis, multiple allergies, and metabolic wasting (SAM) syndrome), который включает детей с тяжёлым течением АтД ещё с раннего возраста, ассоциированного с атопической астмой и/или ПА.

Несомненно, течение АтД тесно связано со многими экспозомными факторами (внешними и внутренними): загрязнители воздуха и другие климатические изменения; химические вещества, в частности мыло; инфекции кожи; механические повреждения кожи из-за расчёсов и т.п. – приводят к обострению заболевания и/или в какой-то мере способствуют его развитию [4].

### О сенсibilизации у больных атопическим дерматитом

Сенсibilизация является лишь одним из 23 дополнительных критериев диагностики АтД по Hanifin J. и Rajka G. (как известно, диагноз АтД в целом остаётся клиническим!). На сегодня с АтД связывают сенсibilизацию к ингаляционным, пищевым, микробным и аутоаллергенам. Анализ публикаций включает также влияние на течение АтД моно-, полисенсibilизации, степени сенсibilизации, ранней транзиторной / поздней

и персистирующей сенсibilизаций [1-6,15-19]. Оказалось также, что траектории сенсibilизаций различаются в зависимости от возраста пациента, времени и длительности экспозиций аллергенов и т.п. [1,15-21]. При оценке сенсibilизации следует учитывать возможность несоответствия результатов кожных проб и уровней общего и sIgE в сыворотке крови; отсутствие взаимосвязи уровня общего IgE с показателями sIgE и т.п. Важно помнить, что повышение уровней общего IgE и sIgE при отсутствии клинического соответствия с анамнезом болезни не является основанием для постановки диагноза какого-либо аллергического заболевания.

В целом, АтД действительно увеличивает риск сенсibilизации у детей, даже при отсутствии наследственной отягощённости атопией [20,21]. В частности, у таких детей почти в 2 раза чаще выявляли сенсibilизацию к любым аллергенам и примерно в 4 – косенсibilизацию к пищевым и аэроаллергенам, независимо от возраста [20, 21]. Ещё раньше Flohr C. et al. подтвердили у детей, получающих исключительно грудное вскармливание, сильную связь между сенсibilизацией к пищевым продуктам и степенью тяжести АтД, которая не зависела от мутации филагрина, трансэпидермальной потери воды и фенотипа заболевания [22]. При этом для аллергической сенсibilизации характерна выраженная возрастная зависимость: она редко встречается у детей младшего возраста, увеличивается в школьном возрасте, достигая пика в подростковом, и затем снижается [20,23-25]. Обычно вначале АтД выявляют сенсibilизацию к пищевым аллергенам: у младенцев и детей ясельного возраста молоко, яйцо и пшеница играют наиболее важную роль в качестве триггеров ПА; в более старшем возрасте – арахис, соя, орехи и рыба. Для взрослых больных особое значение приобретают продукты, связанные с пылью берёзы (синдром пыльца-пища), хотя это имеет отношение и к детям [26].

В целом у взрослых пациентов ПА встречается редко, тогда как 1/3 детей с тяжёлой формой АтД страдает ПА [15]. Начало АтД в раннем возрасте, особенно, если он протекает в тяжёлой форме, является сильным фактором риска развития IgE-опосредованной ПА: у таких детей вероятность её появления почти в пять раз выше по сравнению со здоровыми [27]. По данным Du Toit G. et al., у детей со средней и тяжёлой формой АтД уже к 4-месячному возрасту были выявлены sIgE к яичному белку в 50% случаев, к белкам коровьего молока – в 28% и арахису – в 21% [28]. В Корее у 48,3% детей с АтД старшего возраста (средний

возраст,  $9,4 \pm 1,8$  года) сохранялась сенсibilизация к продуктам питания, к аэроаллергенам – у 11,3%, а тяжесть заболевания коррелировала с уровнями сенсibilизации к пылевым клещам и эозинофилов в крови [16].

Как правило, между 1 и 3 годами жизни ребёнка наблюдается снижение содержания sIgE к наиболее распространённым пищевым аллергенам, т.е. сенсibilизация является транзиторной. Кроме того, некоторые дети могут иметь положительный результат кожных проб и/или определения sIgE к пищевым аллергенам без клинических симптомов при их употреблении. В дальнейшем у детей старше года обычно спектр сенсibilизации от пищевых аллергенов смещается к ингаляционным аллергенам. Так, по данным исследования ORCA (Observatory of Respiratory risks linked with Cutaneous Atopy), у младенцев с ранним началом АтД средней и тяжёлой степени пищевая сенсibilизация снизилась к 6 годам почти в два раза (с 58% до 34%), а к аэроаллергенам, напротив, увеличилась более чем в три раза (с 17% до 67%) [19]. Также с течением времени у пациентов с АтД динамика сенсibilизации к пищевым аллергенам меняется: уровни sIgE к белкам коровьего молока и яиц, как правило, уменьшаются, а к арахису непрерывно увеличиваются, по аналогии с ингаляционными аллергенами. Есть интересные случаи: например, некоторые дети с АтД могут быть сенсibilизированы к белкам яиц, даже если никогда его не принимали; белки арахиса и куриного яйца были обнаружены в домашней пыли в семьях, где ограничивали их употребление дома. Причём даже раннее введение в рацион младенцев яиц, арахиса, коровьего молока или пшеницы не снижает риск любой сенсibilизации (в том числе к этим конкретным продуктам), за исключением, вероятно, сенсibilизации к яичным белкам [29]. В случаях моносенсibilизации к одному пищевому аллергену в 1 год дети с АтД имели транзиторную сенсibilизацию, которая исчезала к 3 годам [30].

Интересные данные о траекториях сенсibilизаций у детей с АтД были получены с помощью применения новых статистических методов. Так, при использовании кластерного анализа на основании статуса сенсibilизации у 258 ребёнка с АтД Yum H. et al. выявили 4 отдельные группы: кластер В (n=28) показал сенсibilизацию только к яичному белку и был тесно связан с ранним началом АтД (<3 месяца) и семейной отягощённостью атопией; кластеры С (n=68) и D (n=91) были связаны с сенсibilизацией к нескольким

пищевым (С) и аэроаллергенам, соответственно, и показали более высокую распространённость кожных инфекций в течение года, чем другие; кластер D был связан с поздним началом АтД (в возрасте >12 месяцев) и несколькими сопутствующими атопическими заболеваниями; дети, не имеющие сенсibilизацию (кластер А) и сенсibilизированные только к белкам яиц (кластер В), имели наиболее благоприятное течение АтД [17].

Патогенетическая роль клещей домашней пыли (в основном *D. farinae* и *D. pteronyssinus*) при АтД остаётся спорной, хотя у 70-95% пациентов с IgE-опосредованным типом АтД обнаруживают повышенный уровень sIgE к нативным и основным аллергенам клещей [4]. Использование клейкой ленты позволило японским учёным установить, что клещи домашней пыли присутствовали на коже у 47,3% пациентов с АтД, тогда как основные аллергокомпоненты Der p1 и Der f1 были найдены на поверхности кожи у здоровых лиц в 93,9% случаев [31]. Как известно, клещи выделяют несколько аллергенов, включая цистеин-протеазу (Der p1, Der f1), сериновые протеазы (Der p3, 6 и 9), гликозидазы, углевод-, кальций-связывающие белки, а также цитоскелетные и мышечные белки. Некоторые аллергены (в том числе протеазы) в дополнение к классическому пути аллергической сенсibilизации, обладают протеолитической активностью и могут вызвать нарушение эпителиального барьера за счёт расщепления белков плотных соединений и высвобождения ряда провоспалительных цитокинов и интерлейкинов [32]. Уникальные данные были получены при использовании компонентной аллергодиагностики. Оказалось, что такие аллергены клещей, как Der p11 и Der p18, которые связаны с телами клещей, чаще распознаются IgE-антителами пациентов с АтД, тогда как компоненты, связанные с фекальными частицами – Der p1, Der p2, Der p5, Der p23, – у больных АтД и сопутствующей респираторной аллергией [33]. Такой профиль sIgE к клещам домашней пыли объясняют существованием разных путей сенсibilизации при АтД (транскутанный, ингаляционный). Кроме того, сенсibilизации (особенно, к аэроаллергенам) присущи географические особенности. В Корее сенсibilизация к главным компонентам Der f1 и Der f2 была обнаружена у 88% и 78% больных респираторной аллергией и АтД, соответственно, однако при АтД отмечалась сенсibilизация к ещё более широкому спектру минорных компонентов (Der f11, Der f13, Der f14, Der f32 и Der f10) [34]. Пациенты, реагирую-

щие на более чем 3 компонента клеща – Der p 5, 20 и 21 – страдали АтД в сочетании с атопической астмой и/или аллергическим ринитом, тогда как при изолированном аллергическом рините она чаще встречалась к трём и менее аллергенам [35].

До сих пор не установлена точная роль аллергенов домашних животных в развитии АтД. Есть данные о том, что дети с мутациями филаггрина имели повышенный риск развития АтД, если они контактировали с кошкой в раннем возрасте, в отличие от детей без мутаций данного белка [36]. Результаты наблюдений датских учёных указывают на отсутствие взаимосвязи контактов беременных женщин с собакой, кошкой или домашней пылью, что могло бы способствовать развитию аллергической сенсibilизации или аллергического ринита в раннем детстве [37]. Также несогласованность мнений, связанных с содержанием пушистых питомцев в домашних условиях, приводит к отсутствию чётких рекомендаций. Например, собаки ранее были определены в литературе как фактор риска, но в последнее время, напротив, им приписывают защитный эффект (возможно, из-за изменения микробиома кожи/кишечника пациента, их психоэмоционального воздействия и т.п.) [36-39]. Так, по данным Thorsteinsdottir S. et al., риск развития АтД в первые 3 года жизни резко снижался у детей при наличии собак в доме, особенно в зависимости от увеличения их количества [38]. Также было показано, что раннее воздействие аллергенов домашних питомцев и контакт с 2 и более собаками или кошками в 1-ый год жизни ребёнка может снизить риск последующей аллергической сенсibilизации к другим аллергенам в детстве [39], но неясно, связан ли эффект с воздействием антигена или с микробиомом животного.

В свете данной концепции другие аэроаллергены – пыльца растений и плесень – также могут быть триггером АтД, однако иммунологические механизмы, вызванные их воздействием, не ясны [40-43]. Так, описаны случаи ухудшения кожных симптомов (выраженное обострение экземы в областях, подверженных воздействию пыльцы злаковых трав) и увеличение уровней CCL17, CCL22 и IL-4 в сыворотке крови больных в период поллинозиса [40,41]. По данным компонентной алергодиагностики, более высокая частота сенсibilизации к белкам PR-10 – rApi g 1 (сельдерей), rMal d 1 (яблоко) и rPru p 1 (персик) была выявлена у пациентов с тяжёлой формой АтД и сенсibilизированных к пыльце деревьев [36]. Как известно, белки PR-10, которые встречаются в пыльце и пище, в основном вызывают

локальные проявления аллергических реакций и различные синдромы «пыльца-пища».

Распространённость сенсibilизации к плесени демонстрирует широкую географическую изменчивость. Наличие видимой плесени дома, по данным японских исследователей, было достоверно связано с диагнозом АтД у детей младшего школьного возраста [42]. Роль грибов в патогенезе АтД также остаётся неясной. Так, некоторые виды *Malassezia* постоянно обнаруживаются на коже больных АтД и составляют 63-86% всех грибов, за которыми следуют дрожжи – *Candida albicans*, виды *Cryptococcus* и др. [42]. Кроме того, изменяется уровень колонизации *Malassezia* (увеличивается в 2-5 раз при тяжёлой форме по сравнению с лёгкой или средней степенью тяжести), а также соотношение между *Malassezia restricta* и *Malassezia globosa*, которое составляет >1:1 у пациентов с лёгкой и средней степенью, а при тяжёлой это соотношение близко к 1 [43]. Интересно, что sIgE к *Malassezia* были обнаружены в крови у 30% детей с АтД и 70% взрослых пациентов, имеющих дерматит головы и шеи. Практически не ясна роль других видов грибов – *Trichophyton*, *Epidermophyton* и *Microsporum* – в патогенезе заболевания. Сообщается, что у 79% пациентов с АтД и дерматофитными инфекциями повышены уровни общего IgE и sIgE к трихофитону (синдром атопической хронической дерматофитии) [42]. У больных тяжёлой формой АтД чаще выявлялась сенсibilизация к минорным компонентам rAsp f 6 (*Aspergillus fumigatus*) и rAlt a 6 (*Alternaria alternata*) [33]. Как известно, сенсibilизация к *Alternaria alternata* является фактором риска развития астмы и, предположительно, полисенсibilизации. Тем не менее, клиническая значимость высокого уровня sIgE к *Alternaria* у пациентов АтД остаётся неясной [33,42]. Аллергия на *Aspergillus fumigatus*, постоянно присутствующую в помещениях и на открытом воздухе плесень, редко встречается у больных без астмы или муковисцидоза. Кроме того, следует учитывать высокую степень перекрёстной реактивности с другими белками плесени, а также повышенное высвобождение токсических компонентов самих плесневых грибов (споры, мицелия и т.д.). В свою очередь, находящиеся в жилищах различные аллергены и плесень часто находятся в комплексе с клещами домашней пыли и бактерий. Также влажность и плесень в помещении могут привести к выбросу летучих органических соединений и химических веществ из строительных материалов. Недавно финские учёные выявили у учителей связь между токсичностью пыли и переносимыми по воздуху

микробами в классе с риском развития у них респираторных и глазных симптомов, связанных с работой [44].

Доказано, что на тяжесть симптомов АТД влияют изменения климата (высокая/низкая температура воздуха, влажность и т.п.), в том числе из-за количества пыльцы, которая становится более аллергенной и агрессивной [40,45-50].

Не следует недооценивать роль и контактных аллергенов при АТД, поскольку есть убедительные доказательства того, что проникновение химических веществ в кожу увеличивается при нарушении эпидермального барьера кожи [48]. Контактную аллергию (аллергический контактный дерматит) часто подозревают у больных АТД в качестве причины ухудшения кожных симптомов (по некоторым данным, в 40-65% случаев) [54]. Особенно высок такой риск при длительном и многократном воздействии ингредиентов местных средств (включая даже топические глюкокортикостероиды), содержащих ароматизаторы, эмульгаторы, консерванты и т.п. Более половины больных с обострением АТД жалуются на симптомы на руках, т.е. экзему рук, которая в некоторых случаях может быть даже единственным или преобладающим проявлением АТД, особенно у взрослых [46]. Наиболее часто аллергию при экземе рук вызывают консерванты (например, метилизотиазолин), ароматизаторы (бальзам Перу), резиновые добавки (например, тиурамы и карбаматы) и металлы (например, никель и кобальт). Аллергообследование *in vitro* (sIgE) назначают только при подозрении на сенсibilизацию к латексу или белкам растительного или животного происхождения, например, в случаях контактной крапивницы (к сожалению, патч-тесты недоступны на фармацевтическом рынке России). АТД с проявлениями на руках (экзема рук) связывают также с сенсibilизацией к аэроаллергенам (например, к плесени). Интересно отметить, что у пациентов с тяжёлым течением АТД риск развития аллергического контактного дерматита снижается в связи возможными тормозящими механизмами Th2-воспаления на возникновение контактной сенсibilизации [46].

Из других факторов, связанных с сенсibilизацией, прежде всего следует указать на степень тяжести АТД: для неаллергического типа характера наименьшая, тогда как для АТД в сочетании с пищевой сенсibilизацией – более тяжёлое течение [16-22]. По другим данным, достоверно ассоциированы с тяжёлой формой АТД также: раннее начало заболевания, выраженный Th2-иммунный сдвиг, высокие уровни эозинофилов и IgE в крови,

сопутствующая бронхиальная астма и наличие тяжёлого АТД у родственников первой линии [47,48].

Кроме того, при выявлении у больных АТД полисенсibilизации есть высокая вероятность развития других аллергических заболеваний (мультиморбидность), «атопического марша» и более тяжёлого течения заболевания [18,19,48].

### **Атопический марш или мультиморбидность?**

Термин «атопический марш» был принят более 20 лет назад и его до сих пор используют для обозначения связи между появлением у больных сначала АТД, затем бронхиальной астмы и, наконец, аллергического ринита. Однако последние исследования не подтверждают указанную выше хронологию в прогрессировании АТД у детей, поскольку у них может возникать несколько траекторий заболевания [5,18-20,30,31,34,49,50]. Belgrave D. et al. были одними из первых, которые установили, что траектория, напоминающая атопический марш, когда ранний АТД и хрипы сменялись ринитом, встречается у менее 7% детей (исследование включало 9801 ребёнка, проживающих в Австралии и Манчестере) [6]. К 11 годам только 3,1% имели все три компонента атопического марша, причём это была группа детей с тяжёлым течением АТД; 2,7% – АТД и хрипы, а ещё 4,7% – АТД и более позднее начало аллергического ринита, и лишь у 15,3% был только АТД. Кластерный анализ в исследовании Paller A.S. et al. также ставит под сомнение актуальность термина «атопического марша», поскольку может возникать несколько траекторий заболевания [5]. Так, из 4 кластеров развития АТД у детей заметно преобладали либо сенсibilизация, либо астма, или АТД, а сенсibilизация была связана с АТД только в группе детей дошкольного возраста. Недавнее австралийское исследование включало наблюдение 619 больных АТД детей с рождения до 12 лет, имеющих отягощённый анамнез атопией [49]. Продольный кластерный анализ также показал различные траектории течения заболевания: изолированный АТД; АТД с быстрым разрешением; АТД с упорно-рецидивирующим течением, в том числе в сочетании с различными аллергическими заболеваниями (ринит, астма, ПА). В исследовании американских учёных ~50% детей имели по крайней мере один из этих симптомов и только ~4-6% – мультиморбидность, которая не возникала как случайное совпадение [50].

Как и в случае сенсibilизации, развитие мультиморбидности аллергическими заболеваниями тесно связано с таким важным показателем, как тяжёлая степень АТД. В частности, по данным

Schoos A.M. et al., раннее начало тяжёлого течения АтД увеличивало риск развития сенсibilизации к аэроаллергенам и аллергического ринита у детей в возрасте 6-7 и 12 лет, тогда как появление АтД после 1 года не оказывало такого влияния [37]. В исследовании ORSA кластер «АтД с полисенсibilизацией», который включал тяжёлую степень АтД и сенсibilизацию к пищевым (98,9%) или аэроаллергенам (26,2%), с наибольшей вероятностью был связан с диагнозом атопической астмы в возрасте 6 лет (36,1%,  $p < 0,01$ ) [19]. Аналогичное заключение получено в продольном исследовании Paternoster L. et al., которое включало 13 546 детей из Великобритании и Нидерландов: при тяжёлом АтД выявлены самая высокая распространённость сопутствующей астмы, повышение уровня IgE и семейная отягощённость атопией [51]. Проведённое в Швеции исследование BAMSE (Barn/Children, Allergy, Milieu, Stockholm, Epidemiologi) также показало, что тяжесть АтД достоверно связана с началом астмы у подростков [52]. Высокий риск развития аллергических заболеваний в возрасте 18 и 25 лет у детей с персистирующим течением АтД в раннем и младшем возрасте выявили также Lopez D. et al. [49].

Тем не менее, несмотря на очевидную связь АтД с развитием астмы и аллергического ринита (и вероятные биологические механизмы, лежащие в их основе), нет доказательств причинно-следственного механизма при атопическом марше [53]. Поскольку типичной или специфической последовательности развития атопической мультиморбидности, по заключению Haider S. et al., не существует, в связи с этим врачи не должны давать рекомендации о способах предотвращения атопического марша или информировать родителей о том, что у детей с АтД позже может развиться астма [50].

Таким образом, хотя именно при АтД есть высокий риск развития респираторной аллергии и мультиморбидности, большинство таких детей (более 3/4) не имели сопутствующих заболеваний [50].

Общеизвестно, что АтД связан как с аллергическими, так и неаллергическими формами астмы и ринита, определяемых на основе данных sIgE в крови и/или кожных проб. Действительно, есть

немало детей с аллергической сенсibilизацией, но без АтД и наоборот [4,6,13,55]. Соответственно, и в атопический марш могут быть вовлечены несколько совершенно различных путей и механизмов развития заболеваний. Об этом свидетельствуют эпидемиологические доказательства неаллергических механизмов, лежащих в основе коморбидности АтД, астмы и ринита, полученные в исследовании MeDALL [55]. В частности, выявленная сенсibilизация к пищевым и аэроаллергенам не была достоверно связана с увеличением случаев коморбидности АтД, ринита и астмы у детей к 8 годам и определялась лишь в 38% таких случаев [55]. Помимо атопических заболеваний, при АтД встречаются различные неаллергические сопутствующие патологии со стороны глаз, сердечно-сосудистой, эндокринной систем, психиатрические, инфекционные и аутоиммунные осложнения, а также некоторые виды рака [7].

### Заключение

У больных АтД, чаще детского возраста, встречается сенсibilизация к пищевым и ингаляционным аллергенам. Хотя диагноз АтД прежде всего – клинический, обнаружение положительных результатов аллергологического обследования (кожные прик-тесты, определение уровней sIgE в сыворотке крови) у таких больных требует правильной интерпретации со стороны врачей (не всякая сенсibilизация имеет клиническую значимость и/или означает аллергическое заболевание!). Как показывает большинство исследований, полисенсibilизация, выявленная у детей с тяжёлым течением АтД в раннем возрасте, представляет риск развития сопутствующих аллергических заболеваний (астма, ринит), хотя типичная линейная хронология (атопический марш) встречается редко. Роль различных аэроаллергенов (клещи домашней пыли, плесень, эпидермис животных, пыльца растений) в иммунопатогенезе АтД до конца не ясна, что является причиной отсутствия утверждённых на сегодня чётких рекомендаций по элиминации накопителей пыли, содержания животных, а также показаний для назначения аллерген-иммунотерапии больным с АтД.

### Литература

1. Hernandez ML, Giavina Bianchi P, Lockey R, et al. Atopic dermatitis, food allergy, anaphylaxis, and other atopic conditions. *J Allergy Clin Immunol.* 2024;154(6):1416-1418. doi:10.1016/j.jaci.2024.10.011.
2. Bieber T. Interleukin-13: Targeting an underestimated cytokine in atopic dermatitis. *Allergy.* 2020;75:54-62. doi:10.1111/all.13954.

3. Tanei R. Clinical Characteristics, Treatments, and Prognosis of Atopic Eczema in the Elderly. *J Clin Med.* 2015;4: 979-997. doi:10.3390/jcm4050979.
4. 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

5. Paller AS, Spergel JM, Mina-Osorio P, et al. The atopic march and atopic multimorbidity: Many trajectories, many pathways. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143:46-55. doi:10.1016/j.jaci.2018.11.006.
6. 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(10):1001748. doi:10.1371/journal.pmed.1001748.
7. Thyssen JP, Halling AS, Schmid-Grendelmeier P, et al. Comorbidities of atopic dermatitis-what does the evidence say? *J Allergy Clin Immunol.* 2023;151(5):1155-1162. doi:10.1016/j.jaci.2022.12.002.
8. 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.
9. Kanda N, Hoashi T, Saeki H. The roles of sex hormones in the course of atopic dermatitis. *Int J Mol Sci.* 2019;20:4660. doi:10.3390/ijms20194660.
10. Simpson EL, 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.
11. Beck LA, 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.e7. doi:10.1016/j.jaci.2009.05.020.
12. Flohr C, Weiland SK, Weinmayr G, et al. The role of atopic sensitization in flexural eczema: findings from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase Two. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121:141-147. doi: 10.1016/j.jaci.2007.08.066
13. Anto JM, Bousquet J, Akdis M. Mechanisms of the Development of Allergy (MeDALL): Introducing novel concepts in allergy phenotypes. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139:388-399. doi:10.1016/j.jaci.2016.12.940.
14. Kortekaas Krohn I, Badloe FM, Herrmann N, et al. CK-CARE Study Group. Immunoglobulin E autoantibodies in atopic dermatitis associate with Type-2 comorbidities and the atopic march. *Allergy.* 2023;78 (12): 3178-3192. doi:10.1111/all.15822.
15. Werfel T, Ballmer-Weber B, Eigenmann PA, et al. Eczematous reactions to food in atopic eczema: position paper of the EAACI and GA2LEN. *Allergy.* 2007;62(7):723-728. doi:10.1111/j.1398-9995.2007.01429.
16. Ha EK, Kim JH, Lee SW, et al. Atopic dermatitis: Correlation of severity with allergic sensitization and eosinophilia. *Allergy Asthma Proc.* 2020;41(6):428-435. doi:10.2500/aap.2020.41.200067.
17. Yum HY, Lee JS, Bae YM, et al. Classification of atopic dermatitis phenotypes according to allergic sensitization by cluster analysis. *World Allergy Org J.* 2022;15(8):100671 doi:10.1016/j.waojou.2022.100671.
18. 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.
19. 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;24(10):e0131369. doi:10.1371/journal.pone.0131369.
20. Nissen SP, Kjaer HF, 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.
21. Kroner J, Baatyrbek Kyzy A, Burkle J. et al. Atopic dermatitis independently increases sensitization above parental atopy: The MPAACH study. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(5):1464-1466. doi:10.1016/j.jaci.2020.01.041.
22. Flohr C, Perkin M, Logan K, et al. Atopic dermatitis and disease severity are the main risk factors for food sensitization in exclusively breastfed infants. *J Invest Dermatol.* 2014;34(2):345-350. doi:10.1038/jid.2013.298.
23. Пампура АН, Варламов ЕЕ, Конюкова НГ. Пищевая аллергия у детей раннего возраста. *Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского.* 2016;3(95):152-157.
24. Житниковская АЛ, Лепешкова ТС. Особенности сенсibilизации детей с atopическим дерматитом. *Аллергология и иммунология в педиатрии.* 2022;1:34-35. doi:10.53529/2500-1175-2022-1-34-35.
25. Варламов ЕЕ, Окуева ТС, Пампура АН. Взаимосвязь сенсibilизации к пищевым аллергенам и тяжести atopического дерматита у детей раннего возраста. *Российский аллергологический журнал.* 2008;5:19-24.
26. Breuer K, Wulf A, Constien A, et al. Birch pollen-related food as a provocation factor of allergic symptoms in children with atopic eczema/dermatitis syndrome. *Allergy.* 2004;59(9):988-994. doi:10.1111/j.1398-9995.2004.00493.
27. Martin PE, Eckert JK, Koplin JJ, et al. HealthNuts Study Investigators. Which infants with eczema are at risk of food allergy? Results from a population-based cohort. *Clin Exp Allergy.* 2015;45(1):255-264. doi:10.1111/cea.12406.
28. du Toit G, Sayre PH, Roberts G, et al. Immune Tolerance Network Learning Early About Peanut Allergy study team. Allergen specificity of early peanut consumption and effect on development of allergic disease in the Learning Early About Peanut Allergy study cohort. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(4):1343-1353. doi:10.1016/j.jaci.2017.09.034.
29. Scarpone R, Kimkool P, Ierodiakonou D, et al. Timing of allergenic food introduction and risk of immunoglobulin E-mediated food allergy: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2023;177(5):489-497. doi:10.1001/jamapediatrics.2023.0142.
30. Dharma C, Lefebvre DL, Tran M, et al.; CHILD Study investigators. Patterns of allergic sensitization and atopic dermatitis from 1 to 3 years: Effects on allergic diseases. *Clin Exp Allergy.* 2018;48(1):48-59. doi:10.1111/cea.13063.
31. Yasueda H, Saito A, Nishioka K. Measurement of Dermatophagoides mite allergens on bedding and human skin surfaces. *Clin Exp Allergy.* 2003;33:1654-1658. doi:10.1111/j.1365-2222.2003.01820.
32. Tanei R, Hasegawa Y. Immunological Pathomechanisms of Spongiotic Dermatitis in Skin Lesions of Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci.* 2022;15(12):6682. doi:10.3390/ijms23126682.
33. Vaňková R, Čelakovská J, Bukač J, et al. Sensitization to Molecular Components in 104 Atopic Dermatitis Patients in Relation to Subgroups of Patients Suffering from Bronchial Asthma and Allergic Rhinitis. *Acta Medica (Hradec Kralove).* 2020;63(4):164-175. doi:10.14712/18059694.2020.59.
34. Park K, Lee J.-Y., Lee P, et al. Sensitization to various minor house dust mite allergens is greater in patients with atopic dermatitis than in those with respiratory allergic disease. *Clin Exp Allergy.* 2018(48):1050-1058. doi:10.1111/cea.13164.
35. Walsemann T, Böttger M, Traidl S, et al. Specific IgE against the house dust mite allergens Der p 5, 20 and 21 influences the phenotype and severity of atopic diseases. *Allergy.* 2022;78(3):731-742. doi:10.1111/all.15553.
36. Bisgaard H, Simpson A, Palmer CN, et al. Gene-environment interaction in the onset of eczema in infancy: filaggrin loss-of-function mutations enhanced by neonatal cat exposure. *PLoS Med.* 2008;5:e131. doi:10.1371/journal.pmed.0050131.
37. Schoos AM, Chawes BL, Bønnelykke K, et al. Increasing severity of early-onset atopic dermatitis, but not late-onset, associates with development of aeroallergen sensitization and allergic rhinitis in childhood. *Allergy.* 2022;77(4):1254-1262. doi:10.1111/all.15108.
38. Thorsteinsdottir S, Thyssen JP, Stokholm J, et al. Domestic dog exposure at birth reduces the incidence of atopic dermatitis. *Allergy.* 2016;71:1736-1744. doi:10.1111/all.12980.

39. Ownby DR, Johnson CC, Peterson EL. Exposure to dogs and cats in the first year of life and risk of allergic sensitization at 6 to 7 years of age. *JAMA*. 2002;288 (8):963-972. doi:10.1001/jama.288.8.963.
40. Werfel T, Heratizadeh A, Niebuhr M, et al. Exacerbation of atopic dermatitis on grass pollen exposure in an environmental challenge chamber. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(1):96-103. doi:10.1016/j.jaci.2015.04.015.
41. Елисютина О.Г., Смольников Е.В., Литовкина А.О., и др. Роль сенсibilизации к аллергенам пыльцы березы в развитии обострений atopического дерматита у пациентов, проживающих в Москве и Московской области. *Медицинская иммунология*, 2025;27(1): 225-232. doi:10.15789/1563-0625-TRO-16801.
42. Ukawa S, Araki A, Kanazawa A, et al. The relationship between atopic dermatitis and indoor environmental factors: a cross-sectional study among Japanese elementary school children. *Int Arch Occup Environ Health*. 2013;86(7):777-787. doi:10.1007/s00420-012-0814-0.
43. Thammahong A, Kiatsurayanon C, Edwards SW, et al. The clinical significance of fungi in atopic dermatitis. *Int J Dermatol*. 2020;59(8):926-935. doi:10.1111/ijd.14941.
44. Salin J, Ohtonen P, Andersson M.A, et al. The toxicity of wiped dust and airborne microbes in individual classrooms increase the risk of Teachers' work-related symptoms: a cross-sectional study. *Pathogens*. 2021;21(10):1360. doi:10.3390/pathogens10111360.
45. Halling-Overgaard AS, Kezic S, Jakasa I, et al. Skin absorption through atopic dermatitis skin: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2017 Jul;177(1):84-106. doi:10.1111/bjd.15065.
46. Weidinger S, Novak N. Hand eczema. *Lancet*. 2024;14:2476-2486. doi:10.1016/S0140-6736(24)01810-5.
47. Maintz L, Welchowski T, Herrmann N. Machine Learning-Based Deep Phenotyping of Atopic Dermatitis: Severity-Associated Factors in Adolescent and Adult Patients. *JAMA Dermatol*. 2021;157(12):1414-1424. doi:10.1001/jamadermatol.2021.3668.
48. Gerner T, Haugaard JH, Vestergaard C, et al. Disease severity and trigger factors in Danish children with atopic dermatitis: a nationwide study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35 (4):948-957. doi:10.1111/jdv.17007.
49. Lopez DJ, Lodge CJ, Bui DS, et al. Establishing subclasses of childhood eczema, their risk factors and prognosis. *Clin Exp Allergy*. 2022;52(9):1079-1090. doi:10.1111/cea.14139.
50. 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.
51. 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.
52. Johansson EK, Bergström A, Kull I, et al. Prevalence and characteristics of atopic dermatitis among young adult females and males-report from the Swedish population-based study BAMSE. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36:698-704. doi:10.1111/jdv.17929.
53. Dharmage SC, Lowe AJ, Matheson MC, et al. Atopic dermatitis and the atopic march revisited. *Allergy*. 2014;69(1):17-27. doi:10.1111/all.12268.
54. Miltner LA, Vonk JM, van der Velde JL, et al. Eczema in early childhood increases the risk of allergic multimorbidity. *Clin Transl Allergy*. 2024;14(9):e12384. doi:10.1002/ctt.12384.
55. 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.

## Сведения об авторе

Мачарадзе Дали Шотаевна – д.м.н., ведущий научный сотрудник клинического отдела ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора. 125212, Россия, Москва, ул. Адмирала Макарова, 10. E-mail: dalim\_a@mail.ru.

Поступила 09.12.2025.