

Грибковая сенсibilизация у пациентов с тяжелым атопическим дерматитом как отдельный фенотип

Д.С. Фомина^{1,2}, М.С. Лебединкина², А.А. Чернов^{✉2,3}, Е.А. Никитина¹, О.А. Мухина², В.И. Михайлова²

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница №52» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Обновление. На процесс развития атопического дерматита (АтД) оказывает влияние множество факторов: генетические, окружающей среды (в том числе воздействие аллергенов), повреждение кожного барьера, формирование Т2-пути иммунного ответа. Пациенты с АтД, в том числе с тяжелым течением, склонны к полисенсibilизации к различным группам аллергенов, включая грибковые. Грибковая сенсibilизация (ГС) способствует аутореактивности против собственных структур организма из-за общих эпитопов с гомологичными грибковыми аллергенами. Все это может способствовать не только развитию аллергических заболеваний, включая АтД, бронхиальную астму и ринит, но их обострению и неконтролируемому течению. Поскольку ГС может быть рассмотрена как фактор, утяжеляющий течение АтД, актуально выделение пациентов с ГС и АтД в отдельный фенотип.

Цель. С помощью ретроспективного анализа данных цифровой аналитической платформы в условиях реальной клинической практики охарактеризовать фенотип пациентов с тяжелым АтД и ГС.

Материалы и методы. Ретроспективное наблюдательное одноцентровое исследование проводилось в период с 01.06.2017 по 01.07.2022. В исследуемую когорту вошли 88 пациентов с тяжелым АтД, которые являлись кандидатами на терапию или проходили лечение либо дупилумабом, либо упадацитинибом. ГС подтверждена у 49 пациентов из исследуемой группы пациентов. Часть когорты без ГС (n=39) служила группой сравнения. Критерии включения: возраст пациентов старше 18 лет; наличие тяжелого течения АтД (SCORAD>40 баллов на старте терапии); определение специфических иммуноглобулинов Е к панели грибковых аллергенов, или отдельным грибкам, или методом ImmunoCAP ISAC к грибковым аллергокомпонентам. Для получения первичных данных использовалась цифровая аналитическая платформа.

Результаты. Определен фенотип пациента с тяжелым течением АтД на фоне доказанной ГС. Профиль пациента характеризуется расширенным спектром сенсibilизации (не менее 3–4) с наиболее типичным сочетанием пыльцевой, эпидермальной, ГС. При наличии пищевой аллергии она носит классический характер «большой восьмерки». Ее проявления помимо обострения кожного процесса включают ангиоотек жизнеугрожающей локализации и бронхоспазм. В анализах доминируют маркеры Т2-воспаления (высокие уровни иммуноглобулинов Е и эозинофилии крови), характерен типичный спектр аллергических патологий с Т2-эндотипом.

Заключение. Наличие ГС, по-видимому, может усугублять парентеральные механизмы формирования сенсibilизации у больных АтД, расширяя ее спектр, в том числе к пищевым аллергенам. Выделение фенотипа тяжелого АтД на фоне ГС нуждается в дальнейшей детализации с последующей адаптацией схем мониторинга и методов лечения тяжелого АтД.

Ключевые слова: тяжелый атопический дерматит, грибковая сенсibilизация, фенотип, пищевая сенсibilизация

Для цитирования: Фомина Д.С., Лебединкина М.С., Чернов А.А., Никитина Е.А., Мухина О.А., Михайлова В.И. Грибковая сенсibilизация у пациентов с тяжелым атопическим дерматитом как отдельный фенотип. *Consilium Medicum*. 2022;24(8):552–557. DOI: 10.26442/20751753.2022.8.201908 © ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉**Чернов Антон Александрович** – врач-терапевт отд. клин. фармакологии ГБУЗ ГКБ №52, мл. науч. сотр. Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: sbornay1med@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6209-387X

Фомина Дарья Сергеевна – канд. мед. наук, доц., доц. каф. клин. иммунологии и аллергологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), рук. Московского городского научно-практического центра аллергологии и иммунологии ГБУЗ ГКБ №52. E-mail: daria_fomina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5083-6637

Лебединкина Марина Сергеевна – врач – аллерголог-иммунолог отделения аллергологии и иммунологии Московского городского научно-практического центра аллергологии и иммунологии ГБУЗ ГКБ №52. E-mail: mari-na.ivanova0808@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9545-4720

Никитина Екатерина Андреевна – клин. ординатор каф. клин. иммунологии и аллергологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: katrin88866@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0865-8355

Мухина Ольга Алексеевна – врач – аллерголог-иммунолог клинико-диагностического отделения Московского городского научно-практического центра аллергологии и иммунологии ГБУЗ ГКБ №52. E-mail: mukhina.a.o@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3794-4991

Михайлова Валерия Игоревна – врач – аллерголог-иммунолог клинико-диагностического отделения аллергологии и иммунологии Московского городского научно-практического центра аллергологии и иммунологии ГБУЗ ГКБ №52. E-mail: lera1208@list.ru; ORCID: 0000-0003-0921-9212; SPIN-код: 2841-9652

✉**Anton A. Chernov** – therapist, City Clinical Hospital №52, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: sbornay1med@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6209-387X

Daria S. Fomina – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), City Clinical Hospital №52. E-mail: daria_fomina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5083-6637

Marina S. Lebedkina – allergist-immunologist, City Clinical Hospital №52. E-mail: mari-na.ivanova0808@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9545-4720

Ekaterina A. Nikitina – Clinical Resident, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: katrin88866@gmail.com; ORCID: 0000-0002-0865-8355

Olga A. Mukhina – allergist-immunologist, City Clinical Hospital №52. E-mail: mukhina.a.o@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3794-4991

Valeriya I. Mikhaylova – allergist-immunologist, City Clinical Hospital №52. E-mail: lera1208@list.ru; ORCID: 0000-0003-0921-9212; SPIN code: 2841-9652

Fungal sensitization in patients with severe atopic dermatitis as a distinct phenotype

Daria S. Fomina^{1,2}, Marina S. Lebedkina², Anton A. Chernov^{2,3}, Ekaterina A. Nikitina¹, Olga A. Mukhina², Valeriya I. Mikhaylova²

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²City Clinical Hospital №52, Moscow, Russia;

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

Abstract

Background. Many factors influence the development of atopic dermatitis (AD): genetic, environmental (including exposure to allergens), skin barrier damage, and activation of the T2-pathway immune response. Patients with AD, including those with severe disease, are prone to sensitization to various allergens, including fungal ones. Fungal sensitization (FS) promotes autoreactivity to the body's own structures due to shared epitopes with homologous fungal allergens. It can contribute to the development of allergic diseases, including AD, asthma, and rhinitis, as well as to their exacerbation and uncontrolled course. Since FS can be considered a factor aggravating AD, it is relevant to distinguish patients with FS and AD into a separate phenotype.

Aim. To characterize the phenotype of patients with severe AD and FS using retrospective data analysis from a digital analytics platform in a real-world clinical setting.

Materials and methods. A retrospective observational single-center study was conducted between 01.06.2017 and 01.07.2022. The study cohort included 88 patients with severe AD who were candidates for therapy or received treatment with either dupilumab or upadacitinib. FS was confirmed in 49 patients from the study group. Part of the cohort without FS (n=39) was used as a comparison group. Inclusion criteria: the age over 18 years old; severe AD (SCORAD>40 points at the beginning of therapy); determination of specific immunoglobulin E to a panel of fungal allergens or individual fungi (or by the ImmunoCAP ISAC method to fungal allergen components). A digital analytics platform was used to generate primary data.

Results. The phenotype of a patient with severe AD and confirmed FS was described. The patient profile is characterized by an extended sensitization spectrum (at least 3–4 allergen groups) with the most typical combination of pollen, epidermal, and FS. If there is a food allergy, it is of the classic "big eight" nature. Besides exacerbation of the skin disorder, its manifestations include angioedema of life-threatening localization and bronchospasm. Markers of T2 inflammation (high levels of immunoglobulin E and blood eosinophilia) are observed according to the test results, and the T2 endotype of allergy-related abnormalities is typical.

Conclusion. Apparently, the presence of FS in patients with AD may exacerbate parenteral sensitization mechanisms, expanding its spectrum, including food allergens. Therefore, distinguishing the phenotype of severe AD with FS needs further detailing with a subsequent adaptation of monitoring and treatment methods of severe AD.

Keywords: severe atopic dermatitis, fungal sensitization, phenotype, food sensitization

For citation: Fomina DS, Lebedkina MS, Chernov AA, Nikitina EA, Mukhina OA, Mikhaylova VI. Fungal sensitization in patients with severe atopic dermatitis as a distinct phenotype. *Consilium Medicum*. 2022;24(8):552–557. DOI: 10.26442/20751753.2022.8.201908

Введение

Атопический дерматит (АтД) – мультифакторное генетически детерминированное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся зудом, хроническим рецидивирующим течением, возрастными особенностями локализации и морфологией очагов поражения [1]. На процесс развития АтД оказывает влияние множество факторов: генетические [2, 3], окружающей среды (в том числе воздействие аллергенов) [4], повреждение кожного барьера [5], формирование T2-пути иммунного ответа [6].

Пациенты с АтД, в том числе с тяжелым течением, склонны к полисенситизации к различным группам аллергенов, включая грибковые [7]. Ввиду повсеместной распространенности грибов и их спор, как в помещении, так и на открытом воздухе [8], круглогодичной циркуляции [9], на первый план выступает невозможность полной элиминации причинно-значимого аллергена. Грибки способны производить чрезвычайно сложный репертуар видоспецифических и перекрестно-реактивных аллергенов [10], а также ферментов, токсинов, компонентов клеточной стенки [11]. Существуют доказательства того, что грибковая сенситизация (ГС) способствует аутореактивности против собственных структур организма из-за общих эпитопов с гомологичными грибковыми аллергенами [10]. Все это может не только способствовать развитию аллергических заболеваний, включая АтД, бронхиальную астму (БА) и ринит, но и приводить к их обострению и неконтролируемому течению [12].

Тяжелое неконтролируемое течение аллергических заболеваний оказывает значительное влияние на все сферы жизни пациентов. Многие взрослые с АтД сообщают, что АтД ограничивает их образ жизни (51,3%), заставляет их избегать социального взаимодействия (39,1%) и влияет на

профессиональную деятельность (43,3%). Они оценивают свое общее состояние здоровья негативно в 25,8%, недовольство жизнью встречается в 16,7% случаев [13]. Такие ограничения повседневной жизни ведут к серьезным психоэмоциональным расстройствам. У взрослых пациентов с АтД отмечаются значительно более высокие показатели клинической депрессии (14,9% против 12,6%) с выраженным уровнем суицидальности у 12,2% против 6,4%, количественно более высокий уровень применения антидепрессантов (29,3% против 20,3%) [14].

В настоящее время для пациентов с тяжелым течением АтД доступно применение современных препаратов с системным действием: дупилумаб (моноклональное антитело против интерлейкина – ИЛ-4, ИЛ-13) [14] и ингибитор янус-киназ – упадацитиниб (пероральный обратимый ингибитор JAK1) [15]. Однако применение такой терапии требует стратификации пациентов с реализацией фенотип-обоснованного подхода к подбору наиболее подходящей терапии, а также определения комплекса сопутствующих мероприятий, в том числе подбора местной терапии.

Поскольку ГС может быть рассмотрена как фактор, утяжеляющий течение АтД, актуально выделение пациентов с ГС и АтД в отдельный фенотип.

Цель исследования – с помощью ретроспективного анализа данных цифровой аналитической платформы в условиях реальной клинической практики охарактеризовать фенотип пациентов с тяжелым АтД и ГС.

Материалы и методы

Ретроспективное наблюдательное одноцентровое исследование проводилось в период с 01.06.2017 по 01.07.2022. В исследуемую когорту вошли 88 пациентов с тяжелым

Таблица 1. Методы определения ГС

| Метод | N |
|--|----|
| Панель МР 1 | 14 |
| Отдельные виды грибков методом специфических IgE | 8 |
| ImmunoCAP ISAC | 23 |
| ImmunoCAP ISAC и панель МР 1 | 4 |

Таблица 2. Клинико-демографические характеристики пациентов с ГС

| Признак | n или медиана | % или IQR |
|----------------------------------|---------------|-------------|
| Пол | | |
| Мужчины | 26 | 53% |
| Женщины | 23 | 47% |
| ИМТ | 22,3 | (19,6–25,6) |
| БА | 28 | 57% |
| Возраст начала БА | 5 лет | (3–11) |
| • БА до 20 лет | 24 | 86% |
| • БА в 21–40 лет | 4 | 14% |
| Возраст начала АД | 0 лет | (0–2) |
| • Аллергический риноконъюнктивит | 47 | 96% |
| • Хроническая крапивница | 1 | 2% |
| • ХПРС | 2 | 4% |
| • Истинная пищевая аллергия | 22 | 49% |
| • Непереносимость НПВП | 1 | 2% |
| • ГЭРБ | 5 | 10% |
| Наследственность по атопии | 23 | 47% |
| FeNO | 22 | (9–44) |
| SCORAD | 70,1 | (49,4–83,5) |
| EASI | 33,7 | (14,6–46,2) |
| BSA | 71,5 | (35,6–92,8) |
| POEM | 20,5 | (16–25,8) |
| DLQI | 16,5 | (8,8–23) |
| IGA | 4 | (3–4) |
| ACT | 19 | (14–23) |
| ОФВ ₁ , % | 84 | (74–98,5) |
| ОФВ ₁ , л | 3,1 | (2,5–3,9) |

Примечание. Здесь и далее в табл. 3: ХПРС – хронический полипозный риносинусит, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.

АтД, которые являлись кандидатами на терапию или проходили лечение либо дупилумабом, либо упадацитинибом. ГС подтверждена у 49 пациентов из исследуемой группы. Часть когорты без ГС (n=39) служила группой сравнения.

Терапию дупилумабом получали 33 человека, упадацитинибом – 7, кандидатов на назначение терапии – 9 пациентов. Препараты назначены согласно зарегистрированным показаниям [1].

Критерии для включения в исследование:

- возраст пациентов старше 18 лет;
- наличие тяжелого течения АтД (SCORAD > 40 баллов на старте терапии);
- определение специфических иммуноглобулинов (Ig)E к панели грибковых аллергенов, или отдельным грибкам, или методом ImmunoCAP ISAC к грибковым аллергокомпонентам);

Для получения первичных данных использовалась цифровая аналитическая платформа.

При определении специфического IgE к грибковым аллергенам использовалась грибковая панель (*Alternaria alternata*, *Cladosporium herbarum*, *Penicillium notatum*, *Aspergillus fumigatus*). Сенсibilизация определена у 14 пациентов. У 8 пациентов определялся специфический IgE к отдельным видам перечисленных выше видам грибков. Изолировано сенсibilизация к грибам вида *Alternaria* (alt a1, alt 6), *Aspergillus* (asp f1, asp f3, asp f6), *Cladosporium* (clad h8) методом ImmunoCAP ISAC определялась у 23 пациентов, а у

Таблица 3. Клинико-демографические характеристики пациентов без ГС

| Признак | n или медиана | % или IQR |
|---|---------------|-------------|
| Пол | | |
| Мужчины | 27 | 61% |
| Женщины | 17 | 39% |
| АтД | 44 | 100% |
| Хроническая крапивница | 0 | |
| БА | 27 | 61% |
| Непереносимость НПВП | 3 | 7% |
| Аллергический риноконъюнктивит | 36 | 82% |
| ХПРС | 3 | 7% |
| Сенсibilизация к бытовым аллергенам | 33 | 75% |
| Сенсibilизация к эпидермальным аллергенам | 33 | 75% |
| Сенсibilизация к пыльцевым аллергенам | 29 | 66% |
| Сенсibilизация к пищевым аллергенам | 22 | 50% |
| ГЭРБ | 6 | 14% |
| Возраст | 35 | (24–44) |
| Общий IgE до ГИБТ, МЕ/мл | 1724 | (387–3000) |
| Эозинофилы, кл/мкл | 0,45 | (0,26–0,78) |
| FeNO | 22 | (12–42) |
| SCORAD | 78 | (55–88) |
| EASI | 45 | (24–54) |
| BSA | 84 | (49–97) |
| POEM | 21 | (15–25) |
| DLQI | 16 | (11–24) |

Примечание. ГИБТ – генно-инженерная биологическая терапия.

4 пациентов дополнительно определялись специфические IgE. Данные представлены в табл. 1.

Клинико-демографические характеристики 49 пациентов с тяжелым АтД и ГС, включенных в исследование, представлены в табл. 2. Характеристика группы сравнения пациентов со среднетяжелым и тяжелым АтД без ГС представлена в табл. 3.

Статистические методы. При ненормальном распределении выборки использовались непараметрические методы описательной статистики: медиана, интерквартильный размах (interquartile range – IQR). Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Статистическая обработка данных проводилась непараметрическими методами в программе IBM SPSS STATISTICS V-22. Для сравнения качественных характеристик использовали критерий χ^2 Пирсона.

Результаты

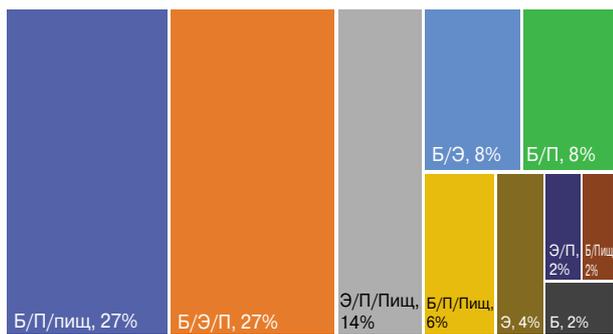
Пациенты с АтД и ГС часто имели сопутствующую Т2-ассоциированную патологию: больше всего пациентов с аллергическим ринитом и конъюнктивитом (96%), пациентов с БА – 57%, истинная пищевая аллергия выявлена у 49% пациентов. У 16% пациентов встречалась непереносимость антибиотиков группы пенициллина.

На рис. 1 представлена структура сенсibilизации у пациентов с АтД и ГС. Большинство пациентов с ГС имели полисенсibilизацию: у 94% пациентов с АтД определено 3 и более разных типов аллергенов, у 74% – 4 и более. Наиболее часто помимо ГС встречались пыльцевая и эпидермальная сенсibilизации: по 84%.

У пациентов с ГС на старте терапии отмечался высокий уровень общего IgE (медиана 2000 МЕ/мл) и эозинофилов (медиана 480 кл/мкл, помимо этого среди пациентов с сопутствующей БА проводился дополнительный анализ уровня FeNO. Инициальное значение оказалось выше нормы: медиана 22 ppb/(n=14) пациентов.

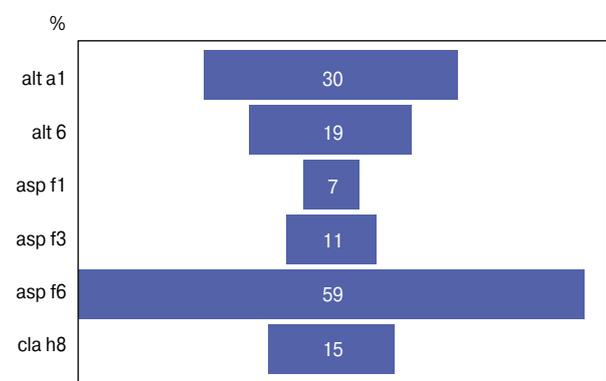
Среди пациентов, у которых ГС подтверждена с помощью метода ISAC ImmunoCAP, самым частым компонентом определялся asp f6, у 67% у пациентов с БА (рис. 2). При

Рис. 1. Структура факторов сенсibilизации у пациентов.



Примечание. Б – бытовая, Э – эпидермальная, П – пыльцевая, Пищ – пищевая сенсibilизации.

Рис. 2. Структура компонентов метода ISAC ImmunoCAP при выявлении ГС (n=27).



определении специфического IgE к отдельным аллергенам преобладали грибки вида *Alternaria* и *Cladosporium* (рис. 3).

У пациентов с АтД и ГС достоверно чаще встречалась истинная пищевая аллергия в сравнении с пациентами с АтД без ГС (49% vs 38%; $p=0,048$). Среди продуктов, вызывающих истинную пищевую аллергию, чаще всего встречается рыба (84,2% пациентов). Самыми частыми проявлениями пищевой аллергии (рис. 4) среди пациентов в когорте являлись ангиоотек (29,6%) и обострение кожного процесса (32%).

В группе пациентов с ГС достоверно чаще встречались пациенты без ожирения по сравнению с когортой из 39 пациентов с АтД без ГС (2% vs 13%; $p=0,045$).

Обсуждение

В процессе развития АтД происходит повреждение кожного барьера, что способствует появлению дополнительного пути проникновения аллергенов через кожу, их распознаванию и инициации аллергического ответа [16]. Поэтому в настоящее время активно обсуждаются факторы, дополнительно способствующие повреждению кожных барьеров при АтД, в том числе влияние состояния микрофлоры кожи [17]. В данной работе у 49 пациентов из 88 первичной когорты пациентов с тяжелым АтД определена ГС. Дисбиоз кожных покровов играет важную роль в нарушении барьерной функции, модулируя аллергическую сенсibilизацию [17, 18]. Это показано на примере кожной колонизации *Staphylococcus aureus* (в основном метицилин-резистентным – MRSA – штаммом), повышающей риск развития пищевой аллергии.

По нашим результатам, в когорте с ГС распространенность истинной пищевой аллергии оказалась достоверно выше, чем в группе пациентов без ГС (22 против 9, $p=0,048$), что косвенно предполагает значимую роль грибков в альтерации кожного барьера. В человеческом организме в

Рис. 3. Распределение сенсibilизации при анализе IgE к отдельным видам грибковых аллергенов (n=12).

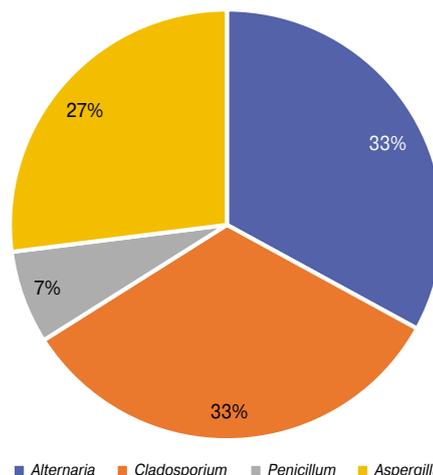
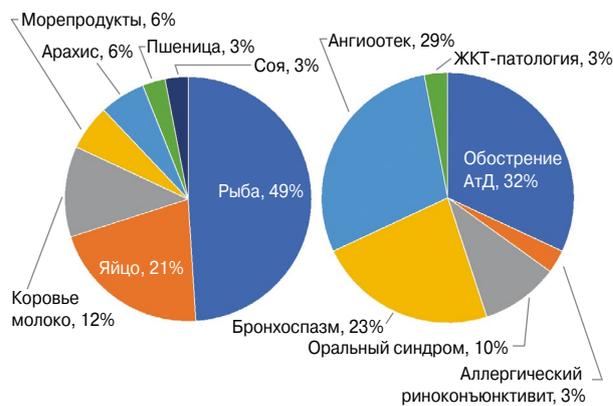


Рис. 4. Структура аллергенов и проявления истинной пищевой аллергии.



норме грибки являются наиболее распространенной составляющей микробиоты желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [19, 20], слизистых оболочек [21] и кожи [22, 23]. Самым распространенным пищевым аллергеном, присутствующим у 84,2% пациентов, определена рыба, что коррелирует с данными международных публикаций по распространенности пищевой аллергии у взрослых [24, 25]. Остальные пищевые аллергены помимо рыбы дополняли «большую восьмерку» наиболее часто вызывающих аллергические реакции продуктов: коровье молоко (4 пациента), куриное яйцо (7 пациентов), арахис (2 пациента), морепродукты (2 пациента), пшеница (1 пациент) и соя (1 пациент); см. рис. 3.

С обострением проявлений пищевой аллергии связано достоверное отличие низкой встречаемости ожирения в группе АтД с ГС по сравнению с группой АтД без ГС, что косвенно может быть связано с необходимостью соблюдения элиминационной и гипоаллергенной диеты. Однако достоверной разницы в индексе массы тела (ИМТ) в двух группах при этом не получено.

Самым частым проявлением пищевой аллергии стало обострение кожного процесса – 32% (см. рис. 3). Это свидетельствует о перманентном воспалении и служит еще одним доказательством нарушения кожного барьера. В представленной когорте пациентов проявлялись тяжелые реакции пищевой аллергии в виде ангиоотека в области лица и гортани (29%) и бронхоспазма (23%). Ранее показано, что жизнеугрожающие реакции встречаются чаще у пациентов, когда сенсibilизация происходит именно

парентерально, а не через ЖКТ [6], что еще раз свидетельствует в пользу того, что ключевым моментом у пациентов с ГС является именно нарушение кожного барьера и парентеральной экспозиции аллергена.

Еще одним подтверждением дефектности кожного барьера является полисенсibilизация [26]. В нашем случае определена сенсibilизация у 27% пациентов к 5 аллергенам, у 47% – к 4 аллергенам, причем у большинства доминировали пылевая и эпидермальная сенсibilизация.

При изучении грибковых сообществ на коже у больных АтД они оказались более богатыми и разнообразными по сравнению со здоровой кожей группы контроля [27, 28]. *Candida albicans* обнаружена в избытке у больных АтД на коже щек (присутствие в 100% образцов) по сравнению со контрольной группой (присутствие в 10% образцов) [28]. *Malassezia*, особенно виды *M. globosa* и *M. restricta*, оказались доминирующими родами как в пораженной АтД коже, так и в контрольной группе пациентов [27, 28]. В образцах встречались и другие виды грибов, в том числе *Aternaria*, *Aureobasidium*, *Aspergillus*, *Cladosporium*, *Trichosporon*, *Irpex*, *Filobasidiella*, *Cryptococcus*. Однако выявить истинную колонизацию кожных покровов грибами затруднительно, поскольку используемые традиционно методы культивирования не всегда оказываются достаточно эффективными, а методы определения наличия грибов, не зависящие от культивирования, на данный момент развиты недостаточно [27].

В одной из работ при проведении компонентной диагностики панелью ALEX продемонстрировано, что выявление у пациентов таких компонентов, как Mala s6, Mala s11, Sac c, Asp f6, Cla h и Cla h8, коррелирует с тяжестью АтД [29]. Из указанного ряда в нашей когорте пациентов среди тех, кому проводилась алергокомпонентная диагностика методом ImmunoCAP ISAC, компонент Asp f6 стал наиболее встречаемым (у 33%), а у 15% – Cla h8. Среди других алергокомпонентов определены alt a1 в 30%, alt a6 – у 19%, asp f1 – у 7%, asp f3 – 11 случаев, их роль в тяжелом течении АтД предстоит изучить.

На примере *Malassezia* spp. показано, что активация инфламмосомы NLRP3 в дендритных клетках кожи приводит к высвобождению провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13, которые являются ключевыми игроками в патогенезе Т2-воспалительного ответа в патогенезе АтД [30]. По нашим данным, в исследуемых группах определялся широкий спектр Т2-патологий без существенных различий между когортами. Превалирование Т2-типа воспаления в группе с ГС подтверждалось высоким уровнем общего IgE и эозинофилии крови. Сказанное послужило основанием для внедрения инновационных методов лечения моноклональными антителами (дупилумаб) и ингибиторами янус-киназ (упадацитиниб), что играет важную роль в ингибировании данных цитокинов. Предположительно, эти молекулы оказывают благотворное влияние на подавление воспаления у пациентов с АтД, в том числе с ГС. Данный вопрос нуждается в дальнейшем изучении.

Еще одним спорным вопросом в лечении пациентов с АтД и ГС является применение противогрибковой терапии. В литературе данные по этому вопросу ограничены. В основном итраконазол применялся у пациентов с АтД, сенсibilизированных к дрожжам [31] и с «дерматитом лица и шеи» без уточнения наличия ГС [32]. Этот вопрос требует дополнительного изучения, так как применение противогрибковых средств может приводить к расширению спектра сенсibilизации к компонентам грибов.

Таким образом, соответственно цели исследования определен фенотип пациента с тяжелым течением АтД на фоне доказанной ГС. Профиль пациента характеризуется расширенным спектром сенсibilизации (не менее 3–4) с наиболее типичным сочетанием пылевой, эпидермальной, грибковой сенсibilизации. При наличии пищевой

аллергии она носит классический характер «большой восьмерки». Ее проявления помимо обострения кожного процесса включают ангиоотек жизнеугрожающей локализации и бронхоспазм. В анализе доминируют маркеры Т2-воспаления (высокие уровни IgE и эозинофилии крови), характерен типичный спектр алергических патологий с Т2-эндотипом.

Данное исследование имеет некоторые ограничения. Сенсibilизация к грибковым аллергенам проводилась без определения грибковой колонизации кожных покровов. Спектр определяемых грибковых аллергенов ограничен используемыми панелями (ImmunoCAP ISAC и специфических IgE).

Полученные данные определяют необходимость дальнейшего изучения спектра ГС и терапевтических подходов к АтД с ГС, в частности внедрения диагностических методов определения сенсibilизации к грибкам рода *Malassezia* в рутинную клиническую практику врачей-аллергологов как ключевого грибкового аллергена в патогенезе АтД.

Заключение

Таким образом, наличие ГС, по-видимому, может усугублять парентеральные механизмы формирования сенсibilизации у больных АтД, расширяя ее спектр, в том числе к пищевым аллергенам. Выделение фенотипа тяжелого АтД на фоне ГС нуждается в дальнейшей детализации с последующей адаптацией схем мониторинга и методов лечения тяжелого АтД.

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

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. 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.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

1. Атопический дерматит. Проект клинических рекомендаций. 2020 г. РААКИ. Режим доступа: https://raaci.ru/dat/pdf/KR/atopic_dermatitis_2020.pdf. Ссылка активна на 05.09.2022 [Atopic dermatitis. Draft clinical guidelines. 2020 RAAKI. Available at: https://raaci.ru/dat/pdf/KR/atopic_dermatitis_2020.pdf. Accessed: 05.09.2022 (in Russian)].
2. Kvenshagen B, Jacobsen M, Halvorsen R. Atopic Dermatitis in Premature and Term Children. *Arch Dis Child*. 2009;94(3):202-5. DOI:10.1136/adc.2008.142869
3. Esaki H, Brunner PM, Renert-Yuval Y, et al. Early-onset pediatric atopic dermatitis is TH2 but also TH17 polarized in skin. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(6):1639-51. DOI:10.1016/j.jaci.2016.07.013
4. Фомина Д.С., Сердотецкова С.А., Чернов А.А., и др. Оптимизация подходов к ведению взрослых пациентов с тяжелым атопическим дерматитом: анализ результатов реальной клинической практики. *Consilium Medicum*. 2021;23(8):654-61 [Fomina DS, Serdotetskova SA, Chernov AA, et al. Optimization of approaches to the management of adult patients with severe atopic dermatitis: analysis of real clinical practice outcomes. *Consilium Medicum*. 2021;23(8):654-61 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2021.8.201115
5. Fukutomi Y, Taniguchi M. Sensitization to fungal allergens: Resolved and unresolved issues. *Allergol Int*. 2015;64(4):321-31. DOI:10.1016/j.alit.2015.05.007; PMID: 26433528

6. Goleva E, Calatroni A, LeBeau P, et al. Skin tape proteomics identifies pathways associated with transepidermal water loss and allergen polysensitization in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(6):1367-78. DOI:10.1016/j.jaci.2020.04.022; PMID: 32360271; PMCID: PMC7606732
7. Simon-Nobbe B, Denk U, Pöll V, et al. The spectrum of fungal allergy. *Int Arch Allergy Immunol*. 2008;145(1):58-86. DOI:10.1159/000107578; PMID: 17709917
8. Jakšić Despot D, Segvić Klarić M. A year-round investigation of indoor airborne fungi in Croatia. *Arh Hig Rada Toksikol*. 2014;65(2):209-18. DOI:10.2478/10004-1254-65-2014-2483; PMID: 24846954
9. Cramer R, Weichel M, Flückiger S, et al. Fungal allergies: a yet unsolved problem. *Chem Immunol Allergy*. 2006;91:121-33. DOI:10.1159/000090276
10. Yang G, Seok JK, Kang HC, et al. Skin Barrier Abnormalities and Immune Dysfunction in Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(8):2867. DOI:10.3390/ijms21082867; PMID: 32326002; PMCID: PMC7215310
11. Simon D, Kernland Lang K. Atopic dermatitis: from new pathogenic insights toward a barrier-restoring and anti-inflammatory therapy. *Curr Opin Pediatr*. 2011;23(6):647-52. DOI:10.1097/MOP.0b013e32834cad0a; PMID: 21970829
12. Silverberg JI, Gelfand JM, Margolis DJ, et al. Patient burden and quality of life in atopic dermatitis in US adults: A population-based cross-sectional study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;121(3):340-7. DOI:10.1016/j.anai.2018.07.006; PMID: 30025911
13. Patel KR, Immaneni S, Singam V, et al. Association Between Atopic Dermatitis, Depression, and Suicidal Ideation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(2):402-10. DOI:10.1016/j.jaad.2018.08.063
14. Seegräber M, Srour J, Walter A, et al. Dupilumab for treatment of atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018;11(5):467-74. DOI:10.1080/17512433.2018.1449642; PMID: 29557246
15. Guttman-Yassky E, Thaçi D, Pangan AL, et al. Upadacitinib in adults with moderate to severe atopic dermatitis: 16-week results from a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(3):877-84. DOI:10.1016/j.jaci.2019.11.025; PMID: 31786154
16. Domínguez O, Plaza AM, Alvaro M. Relationship Between Atopic Dermatitis and Food Allergy. *Curr Pediatr Rev*. 2020;16(2):115-22. DOI:10.2174/1573396315666191111122436; PMID: 31713486
17. Graham F, Eigenmann PA. Atopic dermatitis and its relation to food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2020;20(3):305-10. DOI:10.1097/ACI.0000000000000638; PMID: 32109909
18. Hallen-Adams HE, Suhr MJ. Fungi in the healthy human gastrointestinal tract. *Virulence*. 2017;8(3):352-8. DOI:10.1080/21505594.2016.1247140; PMID: 27736307; PMCID: PMC5411236
19. Kapitan M, Niemiec MJ, Steimle A, et al. Fungi as Part of the Microbiota and Interactions with Intestinal Bacteria. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2019;422:265-301. DOI:10.1007/82_2018_117; PMID: 30062595
20. Baker JL, Bor B, Agnello M, et al. Ecology of the Oral Microbiome: Beyond Bacteria. *Trends Microbiol*. 2017;25(5):362-74. DOI:10.1016/j.tim.2016.12.012; PMID: 28089325; PMCID: PMC5687246
21. Egert M, Simmering R, Riedel CU. The Association of the Skin Microbiota With Health, Immunity, and Disease. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;102(1):62-9. DOI:10.1002/cpt.698; PMID: 28380682
22. Han SH, Cheon HI, Hur MS, et al. Analysis of the skin mycobiome in adult patients with atopic dermatitis. *Exp Dermatol*. 2018;27:366-73.
23. Paulino LC, Tseng CH, Strober BE, Blaser MJ. Molecular analysis of fungal microbiota in samples from healthy human skin and psoriatic lesions. *J Clin Microbiol*. 2006;44(8):2933-41. DOI:10.1128/JCM.00785-06; PMID: 16891514; PMCID: PMC1594634
24. Warren CM, Jiang J, Gupta RS. Epidemiology and Burden of Food Allergy. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2020;20(2):6. DOI:10.1007/s11882-020-0898-7; PMID: 32067114; PMCID: PMC7883751
25. Manam S, Tsakok T, Till S, Flohr C. The association between atopic dermatitis and food allergy in adults. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2014;14(5):423-9. DOI:10.1097/ACI.0000000000000095; PMID: 25153338
26. Celakovská J, Josef B, Ettler K, et al. Sensitization to Fungi in Atopic Dermatitis Patients 14 Year and Older – Association with Other Atopic Diseases and Parameters. *Indian J Dermatol*. 2018;63(5):391-8. DOI:10.4103/ijid.IJD_493_17; PMID: 30210160; PMCID: PMC6124231
27. Zhang E, Tanaka T, Tajima M, et al. Characterization of the skin fungal microbiota in patients with atopic dermatitis and in healthy subjects. *Microbiol Immunol*. 2011;55:625-32.
28. Byrd AL, Belkaid Y, Segre JA. The human skin microbiome. *Nat Rev Microbiol*. 2018;16(3):143-55. DOI:10.1038/nrmicro.2017.157; PMID: 29332945
29. Nezamololama N, Fieldhouse K, Metzger K, Gooderham M. Emerging systemic JAK inhibitors in the treatment of atopic dermatitis: a review of abrocitinib, baricitinib, and upadacitinib. *Drugs Context*. 2020;9:2020-8-5. DOI:10.7573/dic.2020-8-5; PMID: 33240390; PMCID: PMC7673622
30. Iweala OI, Choudhary SK, Commins SP. Food Allergy. *Curr Gastroenterol Rep*. 2018;20(5):17. DOI:10.1007/s11894-018-0624-y; PMID: 29623490; PMCID: PMC5940350
31. Lack G. Epidemiologic risks for food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(6):1331-6. DOI:10.1016/j.jaci.2008.04.032; PMID: 18539191
32. Celakovska J, Vankova R, Bukac J, et al. Atopic Dermatitis and Sensitisation to Molecular Components of *Alternaria*, *Cladosporium*, *Penicillium*, *Aspergillus*, and *Malassezia*-Results of Allergy Explorer ALEX 2. *J Fungi (Basel)*. 2021;7(3):183. DOI:10.3390/jof7030183; PMID: 33806376; PMCID: PMC8001933

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.09.2022
Статья принята к печати / The article approved for publication: 14.10.2022



OMNIDOCTOR.RU