

Клинико-иммунологические особенности атопического дерматита у детей

RAR — научная статья

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-4-36-41>

Статья поступила 24.06.2022

Статья принята в печать 23.10.2022

УДК: 616.5-002+616.211-002:616-053.2-07

Авторы заявляют о конфликте интересов: Э. Б. Белан входит в редакционную коллегию журнала.



Э. Б. Белан^{1,2}, М. А. Чуева^{1,2}, Т. Л. Садчикова¹

¹ Волгоградский государственный медицинский университет, кафедра иммунологии и аллергологии, 400131, Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1, Россия

² Государственное учреждение здравоохранения «Консультативно-диагностическая поликлиника № 2», Волгоград, Россия

Белан Элеонора Борисовна — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой иммунологии и аллергологии Волгоградского государственного медицинского университета, 400131, Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1, ORCID ID: 0000-0003-2674-4289, e-mail: belan.eleonora@yandex.ru.

Чуева Мария Александровна — к.м.н., доцент кафедры иммунологии и аллергологии Волгоградского государственного медицинского университета, ORCID ID: 0000-0002-5521-7915, e-mail: chuevamaria2008@yandex.ru.

Садчикова Татьяна Леонтьевна — к.м.н., доцент кафедры иммунологии и аллергологии Волгоградского государственного медицинского университета, ORCID ID: 0000-0001-5762-0196, e-mail: sadchikovatl@mail.ru.

Заклочение этического комитета: Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России. Регистрационный номер IRB 00005839 IORG 0004900 (ONHP) от 29.01.2021 (№ 2021/003).

Аннотация

Введение. «Атопический марш» (АМ) — это естественное развитие атопического процесса, характеризующееся прогрессированием аллергических заболеваний от атопического дерматита (АтД) до аллергического ринита (АР) и бронхиальной астмы (БА).

Цель: изучить особенности продукции маркеров аллергического воспаления в зависимости от характера течения АтД у детей.

Пациенты и методы: в исследование были включены 94 ребенка, страдающих АтД, проведена оценка тяжести заболевания, определен сывороточный уровень общего IgE, IL-4, ИНФγ и sIL-2R.

Результаты. Среди пациентов, включенных в исследование, у 32/94 (34,0%) детей был диагностирован АР как коморбидная патология. При анализе состояния кожных покровов оказалось, что у пациентов с АтД и АР индекс SCORAD был ниже ($32,3 \pm 9,17$ баллов vs $22,2 \pm 2,29$ баллов, $p < 0,05$). При этом у детей с сопутствующим АР отмечался более высокий уровень в сыворотке крови общего IgE (Me 123 [Q1-Q3 67–156] МЕ/мл vs Me 53 [Q1-Q3 5–108] МЕ/мл, $p < 0,001$), IL-4 (Me 12,0 [Q1-Q3 8,7–16,1] пг/мл vs Me 6,0 [Q1-Q3 2,2–12,1] пг/мл, $p = 0,04$) и sIL-2R (Me 2,1 [Q1-Q3 0–20] МЕ/мл vs Me 0 [Q1-Q3 0–12,9] МЕ/мл, $p = 0,34$). Наличие бронхообструктивных эпизодов в анамнезе ассоциировалось с более высокой вероятностью АМ (ОШ 2,3 [95% ДИ 1,18–4,54]).

Обсуждение. Присоединение АР у детей с АтД рассматривается как прогрессирование IgE-зависимой патологии несмотря на то, что пациенты с коморбидной патологией имели в нашем исследовании меньшую выраженность кожных симптомов. Более высокий уровень IgE при сочетанной форме аллергопатологии, вероятно, обусловлен более интенсивной продукцией IL-4. Кроме того, более высокий уровень sIL-2R свидетельствует о поддержании воспалительного процесса.

Заклочение. Сочетание АтД с АР у детей 3-летнего возраста характеризуется меньшей выраженностью кожного синдрома по сравнению с монопатологией АтД, однако большей частотой сенсибилизации к ингалируемым аллергенам. АМ ассоциируется с более выраженным Th2-фенотипом иммунного ответа, а также более высокой продукцией маркеров ранней активации Т-лимфоцитов. У детей с АтД бронхообструктивные эпизоды в анамнезе увеличивают вероятность развития АР более чем в 2 раза.

Ключевые слова: «атопический марш», атопический дерматит, аллергический ринит, сенсибилизация, интерферон-гамма, интерлейкин-4, растворимый рецептор к интерлейкину-2.

Для цитирования: Белан ЭБ, Чуева МА, Садчикова ТЛ. Клинико-иммунологические особенности атопического дерматита у детей. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2022; 4: 36–41. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-4-36-41>

Для корреспонденции:

Белан Элеонора Борисовна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой иммунологии и аллергологии Волгоградского государственного медицинского университета.

Адрес: 400131, Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1, Россия.

E-mail: belan.eleonora@yandex.ru.

For correspondence:

Eleonora B. Belan, MD, Professor, the Head of the Department of Immunology and Allergology of Volgograd State Medical University.

Address: 1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russia.

E-mail: belan.eleonora@yandex.ru.

Clinical and immunological features of the atopic dermatitis in children

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-4-36-41>

Received 24.06.2022

The article is accepted for publication 23.10.2022

Conflict of interest: E. B. Belan is a member of the editorial board.

E. B. Belan^{1,2}, M. A. Chueva^{1,2}, T. L. Sadchicova¹

¹ Volgograd State Medical University, Department of Immunology and Allergology, Volgograd, 1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russia

² State Healthcare Institution "Consultative and Diagnostic Polyclinics No. 2", Volgograd, Russia

Belan Eleonora Borisovna — MD, Professor, The Head of the Department of Immunology and Allergology, Volgograd State Medical University, ORCID ID: 0000-0003-2674-4289, e-mail: belan.eleonora@yandex.ru.

Chueva Maria Alexandrovna — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Immunology and Allergology, Volgograd State Medical University, ORCID ID: 0000-0002-5521-7915, e-mail: chuevamarina2008@yandex.ru.

Sadchikova Tatiana Leontievna — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Immunology and Allergology, Volgograd State Medical University, ORCID ID: 0000-0001-5762-0196, e-mail: sadchikovatl@mail.ru.

Annotation

Background: "atopic march" (AM) is the natural history of allergy mostly in children.

The aim: to describe the production of biomarkers of allergic inflammation in dependence on the duration of AD.

Patients and methods. 94 children suffered from atopic dermatitis (AD) have been included to the study. The severity of the disease has been estimated, serum level of total IgE, IL-4, interferon gamma and sIL-2R have been estimated.

Patients and methods. 94 children suffered from atopic dermatitis (AD) have been included to the study. The severity of the disease has been estimated, serum level of total IgE, IL-4, interferon gamma and sIL-2R have been estimated.

Results. Coexistence of AR and AD was diagnosed in 32/94 (34.0%) patients. Less severity of AD (SCORAD 32.3 ± 9.17 score vs 22.2 ± 2.29 score, $p < 0.05$), but higher serum level of total IgE (Me 123 [Q1-Q3 67–156] IU/ml vs Me 53 [Q1-Q3 5–108] IU/ml, $p < 0.001$), IL-4 (Me 12.0 [Q1-Q3 8.7–16.1] pg/ml vs Me 6.0 [Q1-Q3 2.2–12.1] pg/ml, $p = 0.04$) and sIL-2R (Me 2.1 [Q1-Q3 0–20] IU/ml vs Me 0 [Q1-Q3 0–12.9] IU/ml, $p = 0.34$) are detected in comorbid patients. Episodes of wheezing are associated with additional risk of AD (OR 2.3 [95% CI 1, 18–4.54]).

Discussion. The development of AR in children with AD is considered as progression of natural history of allergy. In our study it was associated with higher level of IgE, IL-4 and sIL-2R. At the same time the comorbid patients had less severity of AD.

Conclusion. The coexistence of AD and AR in 3-year-old children is associated with less severity of skin symptoms but higher frequency of sensitization to inhalant allergens than in AD. AM is accompanied by higher production of Th2-dependent parameters and markers of early activation of T-cells. The probability of the AM is higher in 2 times if there were wheezing episodes in the anamnesis.

Ключевые слова: «atopic march», atopic dermatitis, allergic rhinitis, sensitization, interferon-gamma, interleukin-4, soluble interleukin-2 receptor.

For citation: Belan EB, Chueva MA, Sadchicova TL. Clinical and immunological features of the atopic dermatitis in children. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2022; 4: 36–41. (In Russ) <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-4-36-41>

ВВЕДЕНИЕ

«Атопический марш» (АМ), впервые описанный А. Ф. Соса и Р. А. Cooke в 1923 году [1], отражает некоторые особенности естественного развития атопического процесса. Известно, что наиболее частой формой хронической патологии у детей первых лет жизни является атопический дерматит (АтД), поражая до 15–20% дошкольников [2]. Дебютируя в раннем возрасте (у значительной части пациентов — на первом году жизни), АтД преимущественно связан с пищевой сенсibilизацией, которая у многих детей в течение последующих нескольких лет может терять клиническую значимость. Несколько позже у части больных присоединяется сенсibilизация к ингаляционным аллергенам с высокой вероятностью развития респираторной аллергии

(аллергического ринита (АР) и (или) бронхиальной астмы (БА)).

Одной из актуальных задач клинической медицины является поиск информативных биомаркеров изучаемой патологии, являющихся индикатором нормального состояния или патологического процесса, а также способных быть предиктором желательного или нежелательного исхода заболевания или позволяющих мониторировать терапевтический эффект [3]. Известно, что ключевыми цитокинами при IgE-опосредованной патологии являются интерферон-гамма (ИФН γ) и интерлейкина-4 (IL-4), в качестве одного из маркеров тяжести АтД изучается сывороточный уровень растворимого рецептора к IL-2 (sIL-2R) [4, 5].

Целью настоящего исследования явилось изучение продукции маркеров аллергического вос-

паления в зависимости от характера течения АтД у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена в дизайне когортного поперечного исследования, в которое включены 94 ребенка, обратившиеся в ГУЗ «Консультативно-диагностическая поликлиника № 2» города Волгограда. Критерии включения: возраст 3 года, наличие АтД (диагноз установлен в соответствии с «Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению атопического дерматита, 2020 год»). Критерии исключения: хронические воспалительные заболевания в анамнезе; острые воспалительные заболевания менее 1 месяца до начала исследования; вакцинация и (или) использование иммуномодуляторов в течение 3 месяцев до включения в исследование. На все исследования получено информированное согласие родителей (законных представителей) детей.

Диагностика и объем обследований проводились в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями [6, 7]. Всем пациентам была проведена оценка состояния кожи (индекс SCORAD). Дополнительно методом иммуноферментного анализа определяли сывороточный уровень общего и специфических IgE, ИФН γ , IL-4 («Вектор-Бест», Россия), sIL-2R (25 детей с АтД, 25 детей с АтД с АР) («R&D», США).

Статистическую обработку результатов выполняли с помощью пакета программ STATISTICA 10.0. При параметрическом распределении количественного признака характеристика показателя представлена в виде среднеарифметического значения со среднеквадратическим отклонением ($M \pm \sigma$), для определения достоверности различий величин использовали t-критерий Стьюдента. При непараметрическом распределении количественного признака характеристика показателя представлена в виде медианного значения с интерквартильным размахом ($Me [Q1; Q3]$). Сравнение величин при непараметрическом распределении проводили с помощью критерия Kruskal — Wallis; достоверность различия частот определяли с помощью точного критерия Фишера или χ^2 Пирсона в зависимости от численности выборки. Различия показателей считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе настоящего исследования были дети 3-летнего возраста с АтД, впервые обратившихся к врачу аллергологу-иммунологу. При первом визите легкое течение АтД было диагностировано у 22,3 % (21/94), среднетяжелое у 77,7 % (73/94) детей. Среднее значение индекса SCORAD составило $30,5 \pm 8,77$ баллов. Клинико-лабораторное обследование показало, что в 34,0 % (32/94) случаев АтД сочетался с АР, при этом распространенность АР в группах с легким и среднетяжелым течением АтД была сопоставимой (19,0 % (4/21) vs 38,4 % (28/73), $p = 0,081$).

Отягощенность семейного анамнеза по аллергопатологии была сопоставимой между группами и составила 88,7 % (55/62) у детей с АтД и 87,5 % (28/32) в группе пациентов с АтД и АР ($p = 0,5522$), соответственно. У 50 % (47/94) в анамнезе зарегистрированы ОРВИ-индуцированные эпизоды бронхообструкции, в том числе чаще у детей с сопутствующим АР (68,8 % (22/32) vs 30,6 % (19/62), $p = 0,0003$).

При оценке состояния кожи оказалось, что у детей, имеющих дерматологические проявления, индекс SCORAD был выше, чем при сочетанной патологии (соответственно, $32,3 \pm 9,17$ vs $22,2 \pm 2,29$, $p < 0,05$).

Пищевая сенсibilизация у детей обеих групп была доминирующей и не различалась между группами (90,6 % (58/62) и 93,8 % (30/32), $p = 0,4637$, соответственно при АтД и коморбидной патологии), однако у детей с сочетанием АР и АтД почти во всех случаях пищевая сенсibilизация сочеталась с респираторной (90,6 % (29/32)), в то время как при монопатологии АтД встречалась только в половине случаев (43,8 % (28/62)) (табл. 1).

Из числа пищевых аллергенов, к которым наиболее часто выявлялась сенсibilизация, были белки коровьего молока, рис, пшеница, куриное мясо, а из числа ингаляционных аллергенов — домашняя пыль, клещ домашней пыли, шерсть кошки, плесневые грибы, что согласуется с существующими представлениями об этиопатогенезе АтД. У 90,6 % (29/32) пациентов с АР сенсibilизация к круглогодичным ингаляционным аллергенам сочеталась с пищевой, а у детей с монопатологией в 2 случаях оказалась значимой к *Candida albicans*.

Уровень общего IgE в сыворотке крови при коморбидности АтД и АР (95,2 % (59/62)) превышал возрастную норму и составил $Me 123$ [67–

Таблица 1. Особенности сенсibilизации у детей с сочетанием атопического дерматита и аллергического ринита

Table 1. The features of the sensitization of the children with coexistence of atopic dermatitis and allergic rhinitis

Группа аллергенов	АтД (n=62)	АтД + АР (n=32)	P
Пищевые	46,9 % (30/62)	3,1 % (1/32)	p<0,0001
Ингаляционные	9,7 % (6/62)	6,2 % (2/32)	p>0,005
Пищевые + ингаляционные	45,2 % (28/62)	90,6 % (29/32)	p<0,0001
<i>Candida albicans</i>	3,2 % (2/62)	0	-

156] МЕ/мл, тогда как у детей с изолированным кожным синдромом (87,5 % (28/32)) показатель был ниже Ме 53 [5–108] МЕ/мл (p<0,001).

Данные о продукции цитокинов свидетельствуют о том, что более высокий уровень IgE в группе детей с АтД и АР, вероятно, связан с увеличением продукции IL-4, нежели с более низкой продукцией ИНФγ (табл. 2), что согласуется с имеющимися представлениями о более выраженном Т2-фенотипом иммунного ответа.

Так, средний уровень IL-4, являющийся одним из основных регуляторных цитокинов и промотирующий синтез IgE, был выше у детей с АтД и АР, чем у детей с монопатологией (Ме [Q1-Q3] 12,0 [8,7–16,1] пг/мл vs 6,0 [2,2–12,1] пг/мл, p=0,0399).

Аналогичные изменения касались и sIL-2R. Его уровень также был достоверно выше на фоне АтД и АР, чем у детей без респираторных проявлений ((M±σ) 112,0±7,13 ЕД/мл vs 125,0±7,3 ЕД/мл) (p<0,000001).

Другим цитокином, определяющим класс синтезируемых иммуноглобулинов, является ИНФγ, известный как антагонист IL-4 в отношении синтеза IgE. Несмотря на то, что различия в его уровне не были выявлены, медианное значение и Q3 сывороточного уровня ИНФγ у детей

при сочетанной патологии АтД и АР также были выше, чем у детей без респираторных проявлений (Ме [Q1-Q3] 2,1 [0–20] МЕ/мл vs 0 [0–12,9] МЕ/мл, p=0,3365).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

АМ в настоящее время рассматривается как расширение спектра IgE-зависимой патологии на основе общих генетических [8] и средовых предрасполагающих факторов к Th2-фенотипу иммунного ответа и Т2-типу воспаления [9, 10]. Типичным началом АМ является АтД с последующим присоединением респираторной сенсibilизации и развитием АР и (или) БА [11].

В качестве основных факторов риска АМ у детей в настоящее время рассматриваются: IgE-обусловленная природа АтД, ранний (до 2 лет) дебют заболевания, сохранение симптомов в возрасте старше 3 лет, персистирующее течение [12, 13].

Биомаркеры аллергического воспаления, использованные в настоящем исследовании, свидетельствуют о том, что дети с сочетанной патологией имеют более выраженный атопический фенотип, что подтверждается более высоким уровнем общего IgE и IL-4.

sIL-2R является ранним активационным маркером Т-лимфоцитов, который в настоящее время

Таблица 2. Сывороточный уровень общего IgE, IL-4, ИНФγ и sIL-2R у детей с сочетанием атопического дерматита и аллергического ринита

Table 2. Serum level of IgE, IL-4, IFN-γ and sIL-2R in children with coexistence of atopic dermatitis and allergic rhinitis

Показатель	АтД	АтД + АР	P
IgE, МЕ/мл (Ме [Q1-Q3])	53 [5–108]	123 [67–156]	p<0,001
IL-4, пг/мл (Ме [Q1-Q3])	6,0 [2,2–12,1]	12,0 [8,7–16,1]	p=0,0399
ИНФγ, пг/мл (Ме [Q1-Q3])	2,1 [0–20]	0 [0–12,9]	p=0,3365
sIL-2R, ЕД/мл, M±σ	112,0±7,13	125,0±7,3	p<0,00001

изучается в качестве показателя активности воспаления. sIL-2R представляет фрагмент рецептора для IL-2, который отщепляется с клеточной мембраны Т-лимфоцитов и макрофагов при активации иммунной системы, в том числе при иммунопатологических процессах [5]. Роль sIL-2R в развитии аллергического воспаления до конца не ясна. Можно предположить, что индукция Трег-лимфоцитов, требующая участия IL-2, может быть нарушена при недостаточной рецепции цитокина вследствие избыточного «смыывания» рецептора с клеточной поверхности Т-лимфоцитов, что, в свою очередь, будет вести к нарушению формирования иммунологической толерантности и эскалации аллергического воспаления [14, 15]. Ранее нами была продемонстрирована возможность использования динамики данного биомаркера на ранних этапах аллерген-специфической иммунотерапии у детей с АР для прогноза эффективности лечения [16]. В других работах показано, что его высокие значения показателя ассоциируются с более тяжелым течением аутоиммунных и онкогематологических заболеваний, а у детей с АтД —

с повышенным риском развития БА к школьному возрасту [17, 18]. В настоящем исследовании мы не имели возможности интерпретировать значения sIL-2R у пациентов с монопатологией АтД вследствие отсутствия популяционных норм для него, однако более высокие значения сывороточного уровня sIL-2R регистрировались у детей с коморбидной патологией, что свидетельствует, вероятно, о значительной интенсивности аллергического воспаления у них, несмотря на меньшую выраженность кожного синдрома.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сочетание АтД с АР у детей 3-летнего возраста характеризуется меньшей выраженностью кожного синдрома по сравнению с монопатологией АтД, однако большей частотой сенсibilизации к ингалируемым аллергенам. АМ ассоциируется с более выраженным Th2-фенотипом иммунного ответа, а также более высокой продукцией маркеров ранней активации Т-лимфоцитов. У детей с АтД бронхообструктивные эпизоды в анамнезе увеличивают вероятность развития АР более чем в 2 раза.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Cohen S, Dworetzky M, Frick OL. Coca and Cooke on the classification of hypersensitiveness. *J Allergy Clin Immunol*. 2003 Jan; 111 (1): 205–210. doi: 10.1067/mai.2003.106.
2. Yaneva M, Darlenski R. The link between atopic dermatitis and asthma — immunological imbalance and beyond. *Asthma Research and Practice*. 2021 Dec 15; 7 (1): 16. doi:10.1186/s40733-021-00082-0.
3. WHO International Programme on Chemical Safety Biomarkers in Risk Assessment: Validity and Validation. 2001. Available online: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc222.htm> (accessed on 20 June 2022).
4. Thijs J, Krastev T, Weidinger S, Buckens CF, De Bruin-Weller M, Bruijnzeel-Koomen C, Flohr C, Hijnen D. Biomarkers for atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Allergy Clin Immunol*. 2015 Oct; 15 (5): 453–460. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000198.
5. Mastrafsi S, Vrioni G, Bakakis M, Nicolaidou E, Rigopoulos D, Stratigos AJ, Gregoriou S. Atopic Dermatitis: Striving for Reliable Biomarkers. *J. Clin. Med*. 2022 Aug 9;11(16):4639. doi: 10.3390/jcm11164639.
6. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению атопического дерматита. — М.: Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, 2020. — 81 с. [Federal'nye klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu atopicheskogo dermatita. — М.: Rossijskaya associaciya allergologov i klinicheskikh immunologov, 2020. — 81 s. (In Russ.)]
7. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению аллергического ринита. — М.: Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, 2020. — 56 с. [Federal'nye klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu allergicheskogo rinita. — М.: Rossijskaya associaciya allergologov i klinicheskikh immunologov, 2020. — 56 s. (In Russ.)]
8. Alduraywish SA, Lodge CJ, Campbell B, et al. The march from early life food sensitization to allergic disease: a systematic review and meta-analyses of birth cohort studies. *Allergy*. 2016; 71: 77–89. 2016 Jan; 71 (1): 77–89. doi: 10.1111/all.12784. Epub 2015 Nov 4.
9. Житниковская АЛ, Лепешкова ТС. Особенности сенсibilизации детей с атопическим дерматитом. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2022; 1: 34–35. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-1-34-35>. [Zhitnikovskaya AL, Lepeshkova TS. Osobennosti sensibilizacii detej s atopicheskim dermatitom. *Allergologiya i immunologiya v pediatrii*. 2022; 1: 34–35. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-1-34-35>. (In Russ.)].

10. Hill DA, Spergel JM. The atopic march: Critical evidence and clinical relevance. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018 Feb; 120 (2): 131–137. doi: 10.1016/j.anai.2017.10.037.
11. Намазова-Баранова ЛС, Сновская МА, Митюшин ИЛ, Кожевникова ОВ, Батырова АС. Особенности диагностики аллергии у детей. *Вестник РАМН.* 2017; 72 (1): 33–41. doi 10.15690/vramn799. [Namazova-Baranova LS, Snovskaya MA, Mityushin IL, Kozhevnikova OV, Batyrova AS. Osobennosti diagnostiki allergii u detej. *Vestnik RAMN.* 2017; 72 (1): 33–41. doi 10.15690/vramn799. (In Russ.)]
12. Гапархоева ЗМ, Селиверстова ЕН, Стройкова ТР, Башкина ОА, Демидова ЛВ. Современные представления о роли генетических предикторов при бронхиальной астме у детей. *Астраханский медицинский журнал.* 2015; 10 (01): 6–11. [Gaparkhoeva ZM, Seliverstova EN, Stroikova TR, Bashkina OA, Demidova LV. Sovremennye predstavleniya o roli geneticheskikh prediktorov pri bronhial'noj astme u detej. *Astrahanskij medicinskij zhurnal.* 2015; 10 (01): 6–11. (In Russ.)]
13. Aw M, Penn J, Gauvreau GM, Lima H, Sehmi R, Atopic March: Collegium Internationale Allergologicum Update 2020. *Int Arch Allergy Immunol.* 2020; 181 (1): 1–10. doi: 10.1159/000502958. Epub 2019 Oct 8.
14. Ni Wang, Schoos A-MM, Larsen JM, Brix S, Thyssen AH, Rasmussen MA, Stokholm J, Bønnelykke K, Bisgaard H, Chawes BL. Reduced IL-2 response from peripheral blood mononuclear cells exposed to bacteria at 6 months of age is associated with elevated total-IgE and allergic rhinitis during the first 7 years of life. *Bio Medicine.* 2019 May; 43: 587–593. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.04.047. Epub 2019 May 2.
15. Utomo BSR, Hatta M, Sirait RH, Pratiwi S, Massi MN. The Role of Cytokine Interleukin-2, Transcription Factor of FoxP3 in the Immunological Regulation of Allergic Rhinitis. *International Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery.* 2018 Jan 07 (01): 7–19. DOI:10.4236/ijohns.2018.71002.
16. Белан ЭБ, Садчикова ТЛ, Антонов ЮВ. Динамика уровня sIL-2R в сыворотке крови на ранних этапах проведения аллерген-специфической иммунотерапии. *Медицинская иммунология.* 2009; 11 (4–5): 346–347. [Belan EB, Sadchikova TL, Antonov YuV. Dinamika urovnya sIL-2R v syvorotke krovi na rannih etapah provedeniya allergen-spezificheskoy immunoterapii. *Medicinskaya immunologiya.* 2009; 11 (4–5): 346–347. (In Russ.)]
17. Белан ЭБ. Фармакологическая профилактика бронхиальной астмы у детей: дисс. ... доктора медицинских наук: 14.00.25 / Э.Б. Белан. — Волгоград, 2006. — 333 с. [Belan EB. Farmakologicheskaya profilaktika bronhial'noj astmy u detej: diss. ... doktora medicinskih nauk: 14.00.25 / E. B. Belan. — Volgograd, 2006. — 333 s. (In Russ.)]
18. Armentia A. Usefulness of Measurement of Soluble Interleukin-2 Receptor (sIL-2R) and Interleukin 6 to Monitor Efficacy of Specific Immunotherapy in Eosinophilic Esophagitis. *International Journal of Medical Research & Health Sciences.* 2021; 10 (2): 173–179. ISSN No: 2319-5886.

ВКЛАД АВТОРОВ В РАБОТУ

Белан Э.Б. — разработка дизайна, анализ и редактирование литературных данных и материалов исследования в формате исследования, клиническое обследование пациентов, редакция текста статьи.

Чуева М.А. — статистическая обработка и интерпретация данных, подготовка обзора материалов отечественных и зарубежных исследователей с использованием поисковых систем PubMed, Cyberleninka за период 2020–2022 гг., написание текста статьи.

Садчикова Т.Л. — оценка лабораторных показателей, сбор и объединение данных, участие в написании статьи.