

Изменение реактивности базофилов и синтеза специфических иммуноглобулинов Е под влиянием аллерген-иммунотерапии

DOI: 10.24412/2500-1175-2021-1-15-23

Л.Ю. Барычева^{1,2}, Л.В. Душина¹, Ю.Н. Медведенко^{1,2}¹ ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, кафедра иммунологии с курсом ДПО, г. Ставрополь, Россия;² АНМО «Ставропольский краевой клинический консультативно-диагностический центр», г. Ставрополь, Россия

Проведено исследование теста спонтанной и индуцированной аллергеном активации базофилов (БАТ) и показателей специфических IgE к мажорным аллергенам пыльцы трав на фоне аллерген-иммунотерапии (АИТ) у пациентов, сенситизированных к пыльце сорняков. Установлено, что показатели специфических IgE к мажорным аллергенам амброзии (nAmb a 1) и полыни (nArt v 1), а также коэффициенты IgE спец. nAmb a 1/IgE общ. и IgE спец. nArt v 1/IgE общ. не изменились после 2-х курсов предсезонной АИТ. Выявлено уменьшение показателей БАТ под влиянием АИТ. Показано, что раннее снижение индекса стимуляции БАТ (ИС БАТ) чаще наблюдается у пациентов с положительными результатами лечения.

Ключевые слова: поллиноз, аллерген-иммунотерапия, специфический IgE, реактивность базофилов.

Для цитирования: Барычева ЛЮ, Душина ЛВ, Медведенко ЮН. Изменение реактивности базофилов и синтеза специфических иммуноглобулинов е под влиянием аллерген-иммунотерапии. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2020; 1 (64): 15-23. <https://doi.org/10.24412/2500-1175-2021-1-15-23>.

Changes in basophil reactivity and synthesis of specific immunoglobulins E influenced by allergen-immunotherapy

DOI: 10.24412/2500-1175-2021-1-15-23

L.Yu. Barycheva^{1,2}, L.V. Dushina¹, Yu.N. Medvedenko^{1,2}¹ Federal State Budgetary Institution for Higher Education Stavropol State Medical University of the Ministry of Health, Russian Federation; Department of Immunology; Stavropol, Russia;² Stavropol Regional Clinical & Counseling Diagnostics Center; Stavropol, Russia

The study focused on spontaneous and allergen-induced basophil activation (BAT) as well as on specific IgE indicators to major meadow grass pollen allergens on the background of allergen-immunotherapy (AIT) in patients sensitized to weed pollen. The study revealed that the specific IgE indicators to major ragweed allergens (nAmb a 1) and wormwood (nArt v 1) allergens, as well as the ratios of spec. IgE nAmb a 1/gen. IgE, and spec. IgE nArt v 1/gen. IgE do not change after 2 courses of pre-seasonal ASIT. There was a decrease detected in BAT indicators under the effect of ASIT. An early decrease in the BAT stimulation index (BAT IC) was shown to be more common for patients with positive treatment outcomes.

Key words: pollinosis, allergen-immunotherapy, specific IgE, basophil reactivity.

For citation: Barycheva LYu, Dushina LV, Medvedenko YuN. Changes in basophil reactivity and synthesis of specific immunoglobulins e influenced by allergen-immunotherapy. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2020; 1 (64): 15-23. <https://doi.org/10.24412/2500-1175-2021-1-15-23>.

Для корреспонденции:

Барычева Людмила Юрьевна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой иммунологии с курсом ДПО Ставропольского государственного медицинского университета МЗ России

ORCID ID: 0000-0002-4069-0566

Адрес: Россия, 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310

E-mail: for_ludmila@inbox.ru

For correspondence:

Liudmila Yu. Barycheva, MD, Professor, Head of the Department of Immunology with a course of continuing professional education at Stavropol State Medical University

ORCID ID: 0000-0002-4069-0566

Address: 310 Mira street, 355017, Stavropol, Russia

E-mail: for_ludmila@inbox.ru

ВВЕДЕНИЕ

В течение последних 50 лет наблюдается глобальное увеличение бремени аллергических заболеваний в промышленно развитых странах мира [1]. От 10 до 15% населения земного шара страдает поллинозом с ежегодным приростом числа заболевших на 3–4% [2], что обусловлено не только загрязнением воздуха и изменением образа жизни, но и изменением климата, увеличением количества и аллергенности пыльцы [3]. В странах Европы распространенность пыльцевой сенсibilизации достигает 30–40% [3, 4], в Российской Федерации колеблется в диапазоне от 12,7 до 38% [5]. Традиционно высокой на Юге России является распространенность аллергии к пыльце сорных трав, составляющей от 12 до 46% в отдельных регионах [6, 7].

Аллерген-иммунотерапия (АИТ) является единственным патогенетически обоснованным методом лечения IgE-опосредованных заболеваний с высоким уровнем доказательности [8, 9, 10]. АИТ используется более 100 лет, однако ее доминирующие иммунологические механизмы, способствующие уменьшению клинических симптомов, остаются не до конца изученными [11, 12]. Известно, что даже при соблюдении критериев отбора для проведения АИТ значительная часть пациентов не реагирует на лечение; до настоящего времени нет общепринятых биомаркеров, способных прогнозировать ее эффективность [13]. В качестве потенциальных предикторов ранее были предложены кожные пробы, аллерген-специфические IgE, IgG1, IgG4, цитокины, субпопуляции лимфоцитов, местные и системные маркеры воспаления, большинство из которых показали существенные ограничения с точки зрения диагностической и прогностической ценности, воспроизводимости и клинической доступности [14].

С развитием ДНК-технологий появилась возможность прогнозирования АИТ за счет выявления сенсibilизации к рекомбинантным аллергенным молекулам, что позволяет дифференцировать истинную сенсibilизацию и сенсibilизацию вследствие перекрестной реактивности [15]. Метод молекулярной алергодиагностики (МАД) характеризуется высокой специфичностью, точностью, однако необходимы дополнительные исследования для того, чтобы рассмат-

ривать его в качестве надежного прогностического биомаркера АИТ [16].

В исследованиях последних лет показано, что тест активации базофилов (Basophil activation test — BAT) является надежным аналогом провокационных проб и может эффективно использоваться при диагностике IgE-опосредованных заболеваний и мониторинге АИТ [17]. Одним из основных механизмов АИТ, определяющих эффективность BAT, является антигенспецифическая десенсибилизация базофилов и тучных клеток, сопровождающаяся уменьшением количества гранул медиаторов и экспрессии маркеров активации [18]. Это позволяет рассматривать BAT как один из биомаркеров, способных прогнозировать эффективность АИТ [18].

Цель исследования: определить динамику специфических IgE и показателей BAT у пациентов с аллергией к пыльце сорняков на фоне АИТ.

При выполнении работы были поставлены следующие вопросы:

1. Изменяются ли уровни специфических IgE к мажорным аллергенам амброзии и полыни на фоне АИТ?
2. Влияет ли АИТ на показатели активации базофилов и каково это влияние в зависимости от результатов АИТ?

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Представленные в работе данные получены при проспективном обследовании 60 больных аллергическим ринитом в возрасте от 16 до 55 лет (22 женщины, 38 мужчин), находившихся под наблюдением в краевом клиническом консультативно-диагностическом центре г. Ставрополя (АНМО СККДЦ) за период 2018–2020 гг. Средний возраст больных составил $23,0 \pm 1,22$ года. В исследование не включали пациентов с противопоказаниями к назначению АИТ, повторными курсами АИТ в анамнезе, а также пациентов, имевших выраженные аллергические реакции в процессе иммунотерапии и прекративших АИТ. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Клинические, инструментальные и лабораторные исследования выполнены в АНМО СККДЦ г. Ставрополя. Кожные пробы выполняли с помощью диагностического набора 3–5% водных растворов стандартных пыльцевых аллергенов

(ФГУП НПО «Микроген», Ставрополь), включавшего 18 растений: береза, ольха, клен, дуб, орешник, тополь, ежа, овсяница, тимopheевка, пырей, мятлик, полынь, амброзия полыннолистная, лебеда, подсолнечник, конопля, циклахена, одуванчик.

Определение общего IgE в сыворотке больных аллергическим ринитом осуществляли методом твердофазного хемилюминесцентного ИФА на автоматическом анализаторе «SIEMENS IMMULITE 2000 XPI» (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., США) с помощью наборов реагентов Total IgE (Siemens). Содержание специфических IgE к мажорным и минорным аллергенам пыльцы деревьев, луговых и сорных трав исследовали методом Immuno Cap с помощью тест-системы Phadiator на иммунохемилюминесцентном анализаторе Phadia 100, Швеция. Рассчитывали соотношение IgE спец./IgE общ.

Изучение спонтанной и активированной аллергеном активации базофилов проводили методом проточной цитометрии на лазерном проточном цитометре Navios, Beckman Coulter (США) с помощью набора Allergenicity Kit Beckman Coulter (США). В качестве аллергенов для стимуляции применяли аллергены фирмы Buhlmann Laboratories AG, Германия (BAG-T3-берёза бородавчатая (Betula); BAG-W1-амброзия полыннолистная (Ambrosia); BAG-W1-6-полынь обыкновенная (Artemisia); BAG-G6-тимopheевка луговая (Phleum)). Аллергены для провокации выбирали в зависимости от результатов кожных проб и показателей специфических IgE. Базофилы определяли по экспрессии CRTH2 и CD203c. Стимулированные базофилы идентифицировали по фенотипу CRTH2 pos CD203 bright CD 3 neg. При выполнении БАТ учитывали показатели спонтанной и индуцированной активации. Рассчитывали индекс стимуляции БАТ, определяемый как соотношение процента активированных базофилов в пробах с аллергеном к уровню их активации в негативном контроле (ИС БАТстим./БАТспонт.).

Определение специфических IgE и показателей БАТ осуществляли до лечения и в процессе мониторинга АИТ, что соответствовало 0-му, 3-му и 15-му месяцам терапии. Снижение реактивности базофилов после первого и второго курсов АИТ регистрировали в случае уменьшения

аллерген-индуцированной активации базофилов в 1,2 раза и более.

При оценке клинических данных применяли визуально-аналоговую шкалу RTSS (Rhinoconjunctivitis total symptom score) и шкалу ежедневного учета лекарственных средств для контроля аллергического ринита DMS (Daily medication score) [19].

Проводили два предсезонных курса АИТ с подкожным введением водно-солевых экстрактов пылевых аллергенов амброзии, полыни, тимopheевки и березы (ФГУП НПО «Микроген», Ставрополь) в соответствии с инструкцией к применению препарата. Лечение начинали в январе-феврале, за 4–5 месяцев до начала цветения. Суммарная курсовая доза аллергена составила 3300 PNU. Выбор препарата осуществляли на основании кожных проб и показателей специфических IgE к аллергокомпонентам пыльцы, определенных методом молекулярной аллергодиагностики.

АИТ водно-солевым раствором амброзии получал 21 (35%) пациент, растворами аллергенов амброзии и полыни — 30 (50%), амброзии и тимopheевки — 7 (11,7%), амброзии и березы — 2 (3,3%). Первый курс аллерген-иммунотерапии завершен у 52 (86,7%) больных, второй курс — у 43 (71,7%). Терапевтическую эффективность АИТ оценивали через 6 и 18 месяцев после начала лечения с использованием модифицированной балльной шкалы Адо А.Д. [20], а также визуально-аналоговой шкалы RTSS и шкалы DMS [17].

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью программ «Statistica SPSS» и «Primer of Biostat 4,0». Количественные значения представляли в виде медианы и интерквартильного (25 и 75 процентиля) размаха (Me (Q1-Q)). Для оценки различий между группами использовали методы непараметрической статистики (критерии Ньюмена — Кейлса, Данна, χ^2).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У 15% больных, сенсibilизированных к пыльце сорняков, отмечалось легкое течение аллергического ринита, у 73,3% — среднетяжелое, у 11,7% — тяжелое. В 41 (68,3%) случае в структуре коморбидной патологии диагностирован аллергический конъюнктивит, 10 (16,7%) — бронхиальная астма,

7 (11,7%) — пищевая аллергия, 16 (26,7%) — атопический дерматит. При выполнении кожных проб у 12 (20%) пациентов выявлена моносенсибилизация к аллергенам пыльцы амброзии, 12 (20%) — олигосенсибилизация к аллергенам пыльцы амброзии и полыни, 12 (20%) — полисенсибилизация к пыльце сорняков — полыни, амброзии, подсолнечнику, лебеде, циклахене, 17 (28,3%) — пыльце сорных трав и тимopheевки, 7 (11,7%) — сорных трав и деревьев. Антитела к

двухлетнего курса АИТ отмечалась у 2 из 9 (22,2%) с олигосенсибилизацией к амброзии и полыни, у 7 из 25 (28%) — с полисенсибилизацией к пыльце трав и деревьев, и только у 1 из 9 (11,2%) — с моносенсибилизацией к амброзии.

При лабораторном мониторинге результатов АИТ не установлено статистически значимых изменений спец. IgE nAmb a 1, nArt v 1 и rPhl p 1,5 через 3 и 15 мес. после начала терапии по сравнению с показателями до лечения (табл. 1).

Табл. 1. Влияние АИТ на показатели специфических IgE у пациентов, сенсibilизированных к пыльце сорных трав

Показатели	до лечения	после 1 курса АИТ	после 2 курса АИТ
IgE общий, МЕ/мл	331 [149; 605,5]	303 [168,5; 637,5]	320 [165,0; 590,0]
IgE nAmb a 1, кЕ/л	41,9 [1,62; 71,4]	38,3 [0,69; 67,5]	35,0 [0,60; 55,0]
IgE nArt v 1, кЕ/л	1,25 [0,01; 3,89]	1,10 [0,08; 6,6]	1,9 [0,09; 11,0]
IgE rPhl p 1,5, кЕ/л	67,1 [0,01; 67,1]	70,3 [0,3; 70,3]	82,9 [0,5; 82,0]

мажорному аллергену амброзии (nAmb a 1) определены у 49 (81,7%) больных, полыни (nArt v 1) — у 29 (48,3%), тимopheевки (rPhl p 1,5) — у 17 (28,3%), березы (Bet v 1) — у 7 (11,7%).

При лабораторном обследовании у пациентов с аллергией к пыльце сорных трав обнаружен высокий уровень общего IgE 331 [149; 605,5] МЕ/мл, очень высокие показатели специфических IgE к мажорному аллергену амброзии nAmb a 1 — 41,9 [1,62; 71,4] кЕ/л, средние — 1,25 [0,01; 3,89] кЕ/л к аллергокомпоненту полыни nArt v 1. Медиана количества баллов по визуально-аналоговой шкале RTSS у пациентов, сенсibilизированных к пыльце сорняков, достигала 13 [10; 15] баллов, по шкале DMS — 2 [1; 2].

Отличных результатов после первого курса АИТ удалось достичь у 3 из 52 (5,8%) больных, хороших и удовлетворительных — у 22 (42,3%) и 10 (19,2%). После 2-х лет АИТ эффективность лечения составила 20,9%, 37,2% и 18,6% соответственно. Суммарное количество баллов по шкале RTSS уменьшилось с 13 [10; 15] до 5 [4; 9], $p=0,001$ после первого курса иммунотерапии и до 4,5 [3; 7,5], $p=0,07$ — после второго; по шкале DMS с 2 [1; 2] баллов до 1 [1; 2], $p=0,005$ и 1 [1; 2] балла, $p=0,001$ соответственно.

Через год после начала АИТ эффект отсутствовал у 17 из 52 (32,7%) пациентов, через 2 года — у 10 из 43 (23,3%). Неэффективность

Показатели IgE nAmb a 1/ IgE общ., IgE nArt v 1/ IgE общ., IgE rPhl p 1,5/ IgE общ., рекомендуемые в отдельных исследованиях [18] в качестве предикторов эффективности АИТ (рис. 1) также не изменились.

В ряде исследований показано уменьшение содержания специфических IgE под влиянием АИТ после 2-х лет иммунотерапии [17, 21]. Другие авторы не подтвердили эти данные [22]. Существуют мнение о том, что на первых этапах сублингвальной АИТ количество специфических IgE кратковременно повышается [23, 24] с прогрессирующим последующим снижением через 6–12 месяцев, что не всегда совпадает с клиническим улучшением [18, 25]. В отдельных работах показано уменьшение соотношения IgE спец./ IgE общ. у пациентов, сенсibilизированных к пыльце трав и домашней пыли [26, 27]. Последующее рандомизированное контролируемое открытое исследование не подтвердило эти результаты [28].

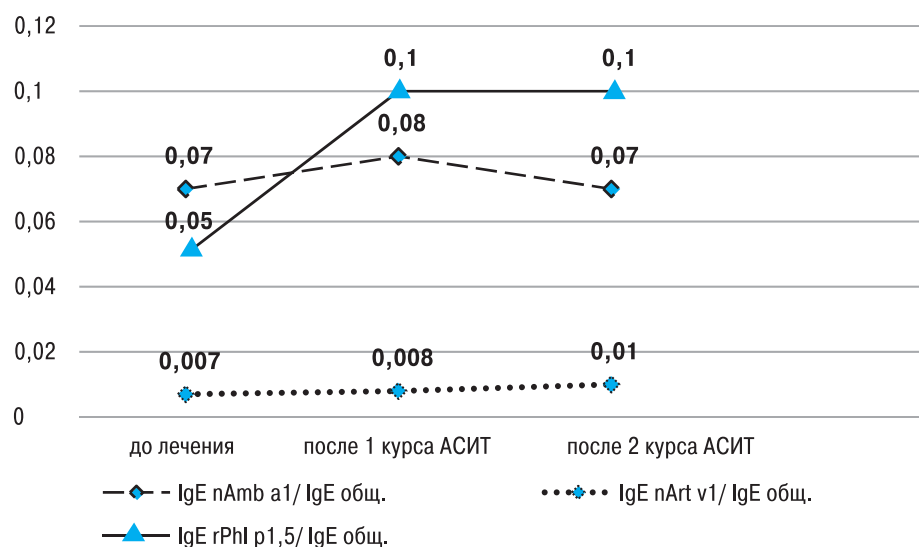
Более значимой в нашей работе оказалась динамика активации базофилов на фоне АИТ в спонтанных условиях и после провокации аллергеном. Уменьшение спонтанной реактивности базофилов после первого курса АИТ регистрировалось в 19 пробах из 52 (36,5%), после второго курса — в 39 из 43 (69,8%). Через 3 месяца после начала АИТ в 58 из 86 (67,4%) проб отмечалось

снижение реактивности базофилов после провокации аллергеном, через 15 месяцев — в 48 из 71 (67,6%). Показатели индекса стимуляции ВАТ уменьшались в 43 из 86 (50,0%) и 28 из 71 (39,4%) проб соответственно.

Нами проведен анализ эффективности АИТ в зависимости от реактивности базофилов, индуцированной аллергеном (ИС ВАТ). Установлено, что положительный эффект после первого курса АИТ в 68,6% случаев сопровождался снижением ИС ВАТ, в то время как отсутствие эффекта — в 35,3% ($p=0,023$). У 12 (23,1%) пациентов отмечалось снижение ИС ВАТ только в пробах базофилов, стимулированных аллергеном амброзии, у 2 (3,8%) — только полыни, у 3 (5,8%) — тимфеевки, у 7 (13,5%) — амброзии и полыни, у 4 (7,7%) — амброзии и тимфеевки. Среди пациентов, имевших положительный эффект после второго курса АИТ, снижение ИС ВАТ отмечено в 57,6% случаев, при отсутствии эффекта — только у 20%, $p=0,046$.

При анализе средних показателей ВАТ установлено снижение спонтанной реактивности базофилов после завершения второго курса АИТ. Показатели реактивности базофилов после стимуляции аллергенами амброзии, полыни, тимфе-

Рис. 1. Динамика $IgE\ nAmb\ a\ 1/IgE\ общ.$, $IgE\ nArt\ v\ 1/IgE\ общ.$, $IgE\ rPhl\ p\ 1,5/IgE\ общ.$ у пациентов с пыльцевой сенсibilизацией к сорным травам, получавших АИТ



феевки значительно уменьшались уже через 3 месяца после начала АИТ (табл. 2). В последующем (через 15 месяцев) уровни ВАТ несколько возрастали, однако не достигали значений до лечения. Ввиду малого объема выборок статистически значимые различия были получены только для показателей реактивности базофилов, стимулированных аллергеном амброзии.

Индексы стимуляции базофилов, определяемые как соотношение ВАТ после провокации аллергеном/спонтанная реактивность базофилов, имели те же закономерности. Однако статистически значимых изменений при лабораторном мониторинге эффективности АИТ получено не было.

Табл. 2. Влияние АИТ на показатели (ВАТ) у пациентов, сенсibilизированных к пыльце сорных трав

Показатели	до лечения (1)	после 1 курса АИТ (2)	после 2 курса ИТ (3)	p
ВАТ спонтанный, %	8,1 [6,1; 11,9]	9,0 [6,0; 10,0]	6,0 [4,0; 7,4]	$P_{1-3}=0,04$ $P_{2-3}=0,01$
ВАТ Ambrosia, %	68 [46,7; 81,0]	49,1 [35,5; 65,2]	57,0 [34,0; 67,0]	$P_{1-2}=0,01$ $P_{1-3}=0,02$
ИС ВАТ Ambrosia	7,1 [3,2; 13,2]	5,6 [2,9; 7,8]	6,9 [4,1; 11,5]	$P_{1-2}=0,02$
ВАТ Artemisia, %	52,1 [15,9; 81,9]	32,8 [16,0; 54,4]	33,2 [16,3; 64,5]	
ИС ВАТ Artemisia	5,7 [2,1; 11,4]	4,5 [1,84; 7,35]	5,0 [2,2; 11,45]	
ВАТ Phleum, %	46,4 [21,7; 59,0]	27,2 [13,1; 36,8]	32,0 [11,0; 32,0]	
ИС ВАТ Phleum	4,7 [2,1; 10,5]	3,4 [2,26; 8,7]	3,2 [2,7; 3,2]	

Примечание: p — статистическая значимость различий по сравнению с показателями до лечения (1), после первого курса АИТ (2) и второго курса АИТ (3) (критерий Ньюмена-Кейлса, Данна).

В течение последних лет некоторые исследователи используют показатели ВАТ в качестве предиктора эффективности АИТ [29, 30]. Кинетика подавления ВАТ свидетельствует о раннем формировании иммунологической толерантности [31]. На ранних стадиях АИТ отмечено снижение количества базофилов, их статуса активации (CD203c), снижение продукции IL-4, IL-13, что может быть одним из механизмов терапевтического действия АИТ [32]. Выявлено, что реактивность базофилов снижается после иммунотерапии аллергенами пыльцы деревьев [33], трав [26, 30, 34], домашней пыли [17]. При этом результаты оценки эффективности АИТ с помощью ВАТ достаточно противоречивы. В серии исследований не доказана информативность ВАТ в качестве биомаркера при АИТ аллергенами луговых трав [35], клещей домашней пыли [36, 37]. Вероятно, результаты ВАТ могут различаться в зависимости от длительности АИТ. По данным Rodríguez Trabado A. et al., реактивность базофилов уменьшается через 3 месяца после начала терапии, затем вновь возрастает, снижаясь в последующем на фоне длительного поддерживающего лечения в течение 2-х лет [38]. По другим данным, уменьшение активности базофилов на фоне пролонгированной АИТ имеет неспецифический характер, обусловленный ее влиянием на внутриклеточные сигнальные пути [39, 40]. Witting Christensen S.K. et al. выявили снижение реактивности базофилов у больных с поливалентной сенсibilизацией к пыльце березы и клещу домашней пыли. Аллерген-иммунотерапия снижала фосфорилирование p38MAPK, что сопровождалось уменьшением экспрессии маркеров активации [39]. Примечательно, что во время пероральной АИТ арахисом наблюдалось снижение реактивности базофилов не только к причинно-значимому аллергену, но и к клинически незначимым аллергенам яйца, что предполагает развитие анаргии базофилов [41]. Существует мнение, что активация базофилов может коррелировать с экспрессией тирозинкиназы — Syk, фермента, необходимого для IgE-опосредованного высвобождения гистамина, который, возможно, является потенциальным биомаркером для прогнозирования клинической эффективности анти-IgE терапии [42]. Расхождения между

исследованиями могут быть обусловлены природой молекул аллергена и способом введения аллерговакцины (сублингвально или подкожно) [37, 41].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У 81,7% больных с аллергией к пыльце сорных трав в Ставропольском крае определяются специфические IgE к мажорному аллергену амброзии nAmb a 1, у 26,7% — к мажорному аллергену полыни, что обусловлено более частым формированием гиперчувствительности к амброзии у жителей Юга России.

Показатели специфических IgE к мажорным аллергенам амброзии (nAmb a 1) и полыни (nArt v 1), а также коэффициенты IgE спец. nAmb a 1 / IgE общ. и IgE спец. nArt v 1 / IgE общ. не изменяются под влиянием АИТ и не могут применяться в качестве ранних предикторов ее эффективности. Статистически значимое уменьшение спонтанной реактивности базофилов наблюдается только после второго курса АИТ. Снижение индуцированной аллергеном активации базофилов отмечается в 67,4% проб после первого курса АИТ и в 67,6% проб — после второго. Уменьшение индекса стимуляции ВАТ (ИС ВАТ) выявляется преимущественно у пациентов с положительными результатами лечения. Полученные в исследовании данные позволяют рассматривать реактивность базофилов в качестве потенциального маркера эффективности АИТ. Отсутствие динамики активации базофилов у отдельных пациентов может указывать на неадекватный ответ на иммунотерапию, а также на необходимость модификации лечения (увеличение поддерживающей дозы, длительности сроков проведения АИТ) или добавления коадъювантных препаратов, таких как омализумаб [38].

Ограничения исследования. Учитывая небольшой объем выборки пациентов и ограниченный период времени наблюдения за ними, представленные в работе данные носят предварительный характер. Необходимы дальнейшие исследования с различными концентрациями аллергокомпонентов, а также сопоставление показателей ВАТ с другими потенциальными предикторами АИТ, что позволит более точно определить прогностическую ценность ВАТ.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность заместителю главного врача АНМО СККДЦ, к.м.н. Пупрен-ку Л.С. за помощь в организации исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Traidl-Hoffmann C. Allergy — an environmental disease. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz*. 2017; 60(6): 584–591. doi:10.1007/s00103-017-2547-4.
2. Porteous T., Wyke S., Smith S. [et al.] «Help for Hay fever», a goal — focused intervention for people with intermittent allergic rhinitis, delivered in Scottish community pharmacies: study protocol a pilot cluster randomized controlled trial. *Trials*. 2013; 15(14): 217. doi:10.1186/1745-6215-14-217.
3. Damialis A., Traidl-Hoffmann C., Treudler R. *Climate Change and Pollen Allergies. Biodiversity and Health in the Face of Climate Change*. Springer, Cham. 2019. doi:10.1007/978-3-030-02318-83.
4. Bergmann K.C., Heinrich J., Niemann H. Current status of allergy prevalence in Germany: position paper of the environmental medicine commission of the Robert Koch institute. *Allergo J. Int.* 2016; 25:6–10. doi:10.1007/s40629-016-0092-6.
5. Аллергология и клиническая иммунология. Клинические рекомендации / Под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. Москва: ГЭОТАР — Медиа, 2019. [Allergologiya i klinicheskaya immunologiya. Klinicheskie rekomendatsii / Pod red. R.M. Khaitova, N.I. Il'noy. Moskva: GEOTAR — Media, 2019. (In Russ.)].
6. Трофименко С.Л., Ракова К.А. Заболеваемость поллинозом в Ростове-на-Дону. *Российская ринология*. 2015; 23: 36–39. [Trofimenko S.L., Rakova K.A. Pollen allergy in Rostov-on-Don. — *Rossiiskaya Rinologiya*. 2015; 23: 36–39. (In Russ.)]. doi: 10.17116/rosrino201523136-39
7. Мачарадзе Д.Ш. Амброзийная аллергия. Особенности диагностики и лечения. *Медицинский оппонент* 2019; 2(6): 48–55. [Macharadze D.Sh. Ambrosia allergy. Features of diagnosis and treatment. — *Meditinskiy opponent*. 2019; 2(6): 48–55. (In Russ.)].
8. Pfaar O., Bonini S., Cardona V. [et al.] Perspectives in allergen immunotherapy: 2017 and beyond. *Allergy*. 2018;73(104): 5–23. doi:10.1111/all.13355
9. Масальский С.С., Смолкин Ю.С. Антигист-таминные препараты в терапии аллергического ринита. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2018; 2(53): 5–13. [Smolkin Y.S., Masalskiy S.S. Antihistamines in the treatment of allergic rhinitis. — *Allergologiya i immunologiya v pediatrii*. 2018; 2(53): 5–13. (In Russ.)]. doi:10.24411/2500-1175-2018-00006.
10. Балаболкин И.И. Поллиноз у детей и подростков: современные аспекты патогенеза и тенденции в терапии. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2020; 62 (3): 6–14. [Balabolkin I.I. Pollinosis in children and adolescents: modern aspects of pathogenesis and tendencies in therapy. — *Allergologiya i immunologiya v pediatrii*. 2020; 62 (3): 6–14. (In Russ.)]. doi: 10.24411/2500-1175-2020-10007
11. Sindher S.B., Long A., Acharya S. The Use of Biomarkers to Predict Aero-Allergen and Food Immunotherapy Responses. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2018; 55(2): 190–204. doi:10.1007/s12016-018-8678-z.
12. Lam H.Y., Tergaonkar V., Ahn K.S. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis and food allergies. *Biosci Rep.* 2020; 40(4). BSR20200256. doi:10.1042/BSR20200256.
13. Sindher S.B., Long A., Acharya S. [et al.] The Use of Biomarkers to Predict Aero-Allergen and Food Immunotherapy Responses. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2018; 55(2): 190–204. doi:10.1007/s12016-018-8678-z.
14. Moingeon P. Biomarkers for Allergen Immunotherapy: A "Panoromic" View. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2016; 36(1): 161–179. doi:10.1016/j.iac.2015.08.004.
15. Hamilton R.G. Microarray Technology applied to human allergic disease. *Microarrays (Basel)*. 2017; 6(1): 3. doi: 10.3390/microarrays6010003.
16. Callery E.L., Keymer C., Barnes N.A., Rowbottom A.W. Component-resolved diagnostics in the clinical and laboratory investigation of allergy. *Ann. Clin. Biochem.* 2020; 57(1): 26–35. doi: 10.1177/0004563219877434.

17. Feng M., Zeng X., Su Q. Allergen Immunotherapy-Induced Immunoglobulin G4 Reduces Basophil Activation in House Dust Mite-Allergic Asthma Patients. *J. Front. Cell Dev. Biol.* 2020; 8: 30. doi: 10.3389/fcell.2020.00030.
18. Shamji, M.H., Durham S.R. Mechanisms of allergen immunotherapy for inhaled allergens and predictive biomarkers. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 140(6): P. 1485–1498. doi:10.1016/j.jaci.2017.10.010.
19. Pfaar O., Demoly P., Gerth van Wijk R. [et al.]. European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper. *Allergy.* 2014; 69(7):854–867. doi: 10.1111/all.12383.
20. Адо А.Д. Частная аллергология. М.: Медицина, 1976. 510 с. [Ado A.D. Chastnaya allergologiya. M.: Meditsina, 1976. 510 с. (In Russ.)].
21. Chen J., Zhou Y., Wang Y. [et al.]. Specific immunoglobulin E and immunoglobulin G4 toward major allergens of house-dust mite during allergen-specific immunotherapy. *Am. J. Rhinol. Allergy.* 2017; 31(3): 156–160. doi: 10.2500/ajra.2017.31.4434.
22. Sahin E., Bafaqeeh S.A., Guven S.G. [et al.]. Mechanism of action of allergen immunotherapy. *Am. J. Rhinol. Allergy.* 2016; 30(5): 1–3. doi:10.2500/ajra.2016.30.4367.
23. Narisety S.D., Frischmeyer-Guerrerio P.A., Keet C.A. [et al.]. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of sublingual versus oral immunotherapy for the treatment of peanut allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 135(5): 1275–1282. doi:10.1016/j.jaci.2014.11.005.
24. Vickery B.P., Scurlock A.M., Kulis M. [et al.]. Sustained unresponsiveness to peanut in subjects who have completed peanut oral immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 133(2): 468–475. doi: 10.1016/j.jaci.2013.11.007.
25. Gorelik M., Narisety S.D., Guerrerio A.L. [et al.]. Suppression of the immunologic response to peanut during immunotherapy is often transient. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 135(5): 1283–1292. doi: 10.1016/j.jaci.2014.11.010.
26. Zidarn M., Kosnik M., Silar M. [et al.]. Sustained effect of grass pollen subcutaneous immunotherapy on suppression of allergen-specific basophil response; a real-life, nonrandomized controlled study. *Allergy.* 2015; 70: 547–555. doi:10.1111/all.12581.
27. Lim Q., Li M., Yue W. [et al.]. Predictive factors for clinical response to allergy immunotherapy in children with asthma and rhinitis. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2014; 164(3): 210–217. doi:10.1159/000365630.
28. Andorf S., Borres M.P., Block W. [et al.]. Association of Clinical Reactivity with Sensitization to Allergen Components in Multifood-Allergic Children. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017; 5(5): 1325–1334. doi:10.1016/j.jaip.2017.01.016.
29. Bidad K., Nawijn M.C., Van Oosterhout A.J. [et al.]. Basophil activation test in the diagnosis and monitoring of mastocytosis patients with wasp venom allergy on immunotherapy. *Cytometry B Clin. Cytom.* 2014; 86(3): 183–190. doi:10.1002/cyto.b.21148.
30. Ozdemir S.K., Sin B.A., Guloglu D. [et al.]. Short-term preseasonal immunotherapy: is early clinical efficacy related to the basophil response? *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2014; 164(3): 237–245. doi: 10.1159/000365628.
31. Sainte-Laudy J., Touraine F., Cluzan D., Belle Moudourou F. Follow-Up of Venom Immunotherapy on Flow Cytometry and Definition of a Protective Index. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2016; 170(4): 243–250. doi:10.1159/000449162.
32. Plewako H., Wosinska K., Arvidsson M. [et al.]. Basophil interleukin 4 and interleukin 13 production is suppressed during the early phase of rush immunotherapy. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2006; 141(4): 346–353. doi: 10.1159/000095461.
33. Gokmen N.M., Ersoy R.O., Gulbahar O. [et al.]. Desensitization effect of preseasonal seven-injection allergoid immunotherapy with olive pollen on basophil activation: the efficacy of olive pollen-specific preseasonal allergoid immunotherapy on basophils. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2012; 159: 75–82. doi:10.1159/000335251.

34. Schmid J.M., Würtzen P.A., Dahl R., Hoffmann H.J. Early improvement in basophil sensitivity predicts symptom relief with grass pollen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134: 741–744.
35. Van Overtvelt L., Baron-Bodo V., Horiot S. [et al.]. Changes in basophil activation during grass-pollen sublingual immunotherapy do not correlate with clinical efficacy. *Allergy.* 2011; 66(12): 1530–1537. doi:10.1111/j.1398-9995.2011.02696.x.
36. Czarnobilska E.M., Bulanda M., Śpięwak R. The usefulness of the basophil activation test in monitoring specific immunotherapy with house dust mite allergens. *Postepy Dermatol. Alergol.* 2018; 35(1): 93–98. doi:10.5114/ada.2018.73169.
37. Kim S.H., Kim S.H., Chung S.J. [et al.]. Changes in basophil activation during immunotherapy with house dust mite and mugwort in patients with allergic rhinitis. *Asia Pac. Allergy.* 2018; 8(1): 6. doi:10.5415/apallergy.2018.8.e6.
38. Rodríguez Trabado A., Cámara Hijón C., Ramos Cantariño A. [et al.]. Short-, Intermediate-, and Long-Term Changes in Basophil Reactivity Induced by Venom Immunotherapy. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2016; 8(5): 412–420. doi:10.4168/aaair.2016.8.5.412.
39. Witting Christensen S.K., Kortekaas Krohn I., Thuraiiyah J. [et al.]. Sequential allergen desensitization of basophils is non-specific and may involve p38 MAPK. *Allergy.* 2014; 69(10): 1343–1349. doi:10.1111/all.12482.
40. Keet C.A., Frischmeyer-Guerrero P.A., Thyagarajan A. [et al.]. The safety and efficacy of sublingual and oral immunotherapy for milk allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 129(2): 448–455. doi:10.1016/j.jaci.2011.10.023.
41. Thyagarajan A., Jones S.M., Calatroni A. [et al.]. Evidence of pathway-specific basophil anergy induced by peanut oral immunotherapy in peanut-allergic children. *Clin. Exp. Allergy.* 2012; 42(8): 1197–1205. doi:10.1111/j.1365-2222.2012.04028.x.
42. MacGlashan, D.W. Syk expression and IgE-mediated histamine release in basophils as biomarkers for predicting the clinical efficacy of omalizumab. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 139(5): 1680–1682. doi:10.1016/j.jaci.2016.12.965.