

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«СТАВРОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

Душина Людмила Валентиновна

**ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ АЛЛЕРГЕН-
СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ ПРИ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ К ПЫЛЬЦЕ
СОРНЫХ ТРАВ**

диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук
14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

Научный руководитель:
профессор, д.м.н. Л.Ю. Барычева

Ставрополь – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ ПРИ ПЫЛЬЦЕВОЙ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ. ПРЕДИКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ.....	12
1.1. Аллергия к пыльце трав. Молекулярный профиль сенсibilизации.....	12
1.2. Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ): механизмы иммунной толерантности.....	23
1.3. Клиническая эффективность АСИТ	31
1.4. Молекулярная аллергодиагностика и эффективность АСИТ.....	33
1.5. Реактивность базофилов при пыльцевой сенсibilизации и мониторинге АСИТ.....	37
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	45
ГЛАВА 3. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНО- ТЕРАПИИ ПРИ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ К ПЫЛЬЦЕ СОРНЫХ ТРАВ.....	59
3.1. Клинико-аллергологическая характеристика пациентов	59
3.2. Молекулярный профиль сенсibilизации к пыльце сорных трав	66
3.3. Тест активации базофилов при сенсibilизации к пыльце сорных трав, диагностические возможности.....	75
3.4. Клиническая эффективность АСИТ у пациентов, сенсibilизированных к пыльце сорных трав.....	82
3.5. Динамика специфических IgE и реактивности базофилов на фоне АСИТ.....	90
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	97
ВЫВОДЫ.....	114
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	115
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	116
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	153

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

В течение последних десятилетий распространенность пыльцевой аллергии в мире неуклонно растет [61, 100]. В Российской Федерации поллинозом страдает до 30% взрослых и не менее 10% детей [11, 23, 28].

Основными источниками аэроаллергенов на Юге России являются сорные травы, пыльца которых у 12-46% населения становится индуктором аллергического ринита и бронхиальной астмы [10, 13, 17, 25, 26, 256]. В Ставропольском крае доля сезонного ринита среди аллергических заболеваний достигает 80% [18, 26, 256]. Аллерген-специфическая терапия (АСИТ) является единственным патогенетически обоснованным методом лечения пыльцевой аллергии, направленным на иммунные механизмы и модифицирующим течение заболевания [45, 191]. Одним из основных механизмов АСИТ является антигенспецифическая десенсибилизация базофилов и тучных клеток [43, 47, 99].

Весьма актуальным в практике любого аллерголога является выбор препарата для АСИТ, особенно у пациентов с сенсibilизацией к 2-3 аллергенам (олигосенсibilизация) и более (полисенсibilизация) [13, 92]. Эта проблема становится трудноразрешимой в отдельных климатических зонах, где одновременно пылят сразу несколько растений с высоким аллергизирующим потенциалом [153].

Золотым стандартом при диагностике аллергического ринита принято считать назальный и конъюнктивальный провокационные тесты, вместе с тем они имеют ряд серьезных недостатков [153]. Метод молекулярной аллергодиагностики (МА) характеризуется специфичностью, точностью, позволяет определить истинную и кросс-реактивную сенсibilизацию, однако необходимы дополнительные исследования для того, чтобы рассматривать МА в качестве надежного прогностического биомаркера АСИТ [82, 151].

В исследованиях последних лет показано, что тест активации базофилов (Basophil activation test – ВАТ) является надежным аналогом провокационных

проб и может эффективно использоваться при диагностике IgE-опосредованных заболеваний и мониторинге аллерген-специфической иммунотерапии [47, 153]. Среди механизмов АСИТ, объясняющих информативность ВАТ, установлено снижение экспрессии CD63, CD203c, CD107a и гистаминсвязывающего фермента диаминооксидазы с уменьшением чувствительности базофилов к аллергену и их способности к высвобождению гистамина [268, 269]. Целевая группа EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) рассматривает тест активации базофилов как один из биомаркеров, способных предсказать клинической ответ на аллерген-специфическую иммунотерапию у пациентов с аллергическим ринитом [269].

Степень разработанности темы исследования

В ряде масштабных исследований показано, что определение ответа базофилов на аллергены является хорошим инструментом для диагностики IgE-зависимых заболеваний и мониторинга эффектов аллерген-специфической иммунотерапии [47, 283]. Установлена высокая чувствительность ВАТ при диагностике аллергического ринита у пациентов, сенсibilизированных к пыльце березы [92], тимофеевки [257], оливы [172], клещу домашней пыли [158, 163]. Показана положительная корреляция результатов теста активации базофилов и назальных провокационных проб [95, 153, 172]. Вместе с тем его диагностическая значимость и экономическая целесообразность недостаточно подтверждены.

Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) является наиболее рациональным методом лечения пыльцевой аллергии с высоким уровнем доказательности [45, 191]. Тест активации базофилов рассматривается в качестве потенциального биомаркера индукции иммунной толерантности и эффективности АСИТ [69, 271]. Снижение ВАТ установлено после АСИТ аллергенами тимофеевки [257, 271], полыни [85], домашней пыли [47, 99].

Однако существует и другая точка зрения. В ряде работ не доказана информативность ВАТ как предиктора эффективности АСИТ аллергенами пыльцы трав [84], яда осы [282], домашней пыли [85]. Вероятно, на результаты

ВАТ оказывают влияние свойства сенсibilизирующего аллергена, используемые маркеры ВАТ и продолжительность АСИТ [270].

Таким образом, изучение реактивности базофилов с применением ВАТ представляется актуальным для улучшения диагностики аллергического ринита, обусловленного сенсibilизацией к пыльце сорных трав, а также в качестве перспективного предиктора эффективности АСИТ.

Цель исследования: определение диагностической ценности теста активации базофилов у пациентов, сенсibilизированных к пыльце сорных трав, получающих аллерген-специфическую иммунотерапию

Задачи исследования

1. Определить молекулярные профили сенсibilизации к мажорным аллергенам амброзии и полыни у пациентов с аллергическим ринитом, сенсibilизированных к пыльце сорных трав.

2. Оценить вероятность ошибок при выборе АСИТ на основании кожных проб у пациентов с моно-, олиго- и полисенсibilизацией к пыльце сорных трав в регионе Ставропольского края.

3. Изучить спонтанную и индуцированную аллергеном активацию базофилов у пациентов с аллергическим ринитом при сенсibilизации к пыльце сорных трав.

4. Оценить клиническую эффективность аллерген-специфической иммунотерапии у пациентов с аллергией к пыльце сорных трав у пациентов Ставропольского края.

5. Определить динамику специфических IgE к мажорным аллергенам амброзии (*nAmb a1*) и полыни (*nArt v1*) на фоне аллерген-специфической иммунотерапии.

6. Определить характеристику спонтанной и индуцированной аллергеном реактивности базофилов на фоне аллерген-специфической терапии у пациентов, сенсibilизированных к пыльце сорных трав.

7. Оценить возможность применения теста активации базофилов (ВАТ) для мониторинга эффективности аллерген-специфической иммунотерапии при сенсibilизации к пыльце сорных трав.

Научная новизна исследования

Впервые проведено определение молекулярных паттернов сенсibilизации к мажорным аллергенам амброзии и полыни у пациентов с аллергическим ринитом (АР), сенсibilизированных к пыльце сорняков, в регионе Ставропольского края. Установлена максимальная распространенность паттернов $nAmb\ a1+ nArt\ v1-$ (38,3%) и $nAmb\ a1+ nArt\ v1+-$ (43,4%), минимальная – $nAmb\ a1- nArt\ v1-$ (13,3%), $nAmb\ a1- nArt\ v1+$ (5%).

Выявлена высокая вероятность ошибок при выборе АСИТ с преимущественным учетом кожных проб, составившая 8,3% у пациентов с моносенсibilизацией к амброзии, 33,3% – олигосенсibilизацией к амброзии и полыни, 58,3% – полисенсibilизацией к пыльце деревьев, луговых и сорных трав.

Впервые показано увеличение спонтанной и индуцированной аллергеном активации базофилов, коррелирующее с уровнем специфических антител к мажорным аллергенам амброзии и полыни у пациентов с АР, сенсibilизированных к пыльце сорных трав.

Впервые проведена оценка эффективности АСИТ аллергенами сорных трав на когорте пациентов с АР в регионе Ставропольского края (СК), составившая 67,3% после первого курса аллерген-специфической иммунотерапии и 76,7% – после второго.

Впервые определена динамика специфических IgE и индексов соотношения общего и специфических IgE к мажорным аллергенам амброзии и полыни при мониторинге и наблюдении пациентов, сенсibilизированных к пыльце сорных трав и получавших АСИТ.

Впервые установлено уменьшение спонтанной и индуцированной аллергеном реактивности базофилов под влиянием АСИТ. Показано, что раннее снижение средних показателей ВАТ взаимосвязано с положительными результатами АСИТ.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Получены данные о молекулярном профиле сенсibilизации к отдельным компонентам аллергенов пыльцы у пациентов с моно- олиго- и полисенсibilизацией к сорнякам, проживающих в Ставропольском крае. Распространенность сенсibilизации к мажорному аллергену амброзии (*nAmb a1*) составила 81,7%, полыни (*nArt v1*) – 48,3%.

Установлены существенные различия между результатами кожных проб и показателями молекулярной алергодиагностики. Определение специфических IgE к мажорным аллергенам пыльцы растений может привести к изменению программы АСИТ у 43,3% пациентов, что будет способствовать увеличению ее эффективности.

У пациентов, сенсibilизированных к сорным травам, выявлена диагностическая значимость спонтанной и индуцированной аллергеном реактивности базофилов, что позволяет применять ВАТ в практике алерголога в качестве арбитражного теста при невозможности определения специфических IgE к мажорным и минорным аллергенам методом ImmunoCap; несоответствии кожных проб и показателей специфических IgE.

Показана существенная динамика показателей ВАТ при клинико-лабораторном мониторинге эффективности АСИТ. Установлено, что раннее снижение показателей ВАТ, зарегистрированное через 3 месяца после начала иммунотерапии, может использоваться в качестве предиктора ее эффективности с уровнем чувствительности 80,6%, специфичности – 70,6%, положительной – 74,4% и отрицательной – 77,4% предсказательной ценности.

Методология и методы исследования

Диссертационное исследование выполнено на кафедре иммунологии с курсом ДПО Ставропольского государственного медицинского университета в

дизайне экспериментального одноцентрового открытого проспективного плацебо-неконтролируемого исследования с использованием клинических, аллергологических, инструментальных, иммуноферментных методов. Специфические IgE к аллергокомпонентам пыльцы определяли методом непрямой иммунофлуоресценции ImmunoCap, тест активации базофилов – методом проточной цитометрии с использованием набора Allergenicity Kit Beckman Coulter (США) в спонтанных и стимулированных условиях.

Объект исследования – пациенты от 16 до 55 лет с установленным диагнозом «Аллергический ринит», вызванным пылью сорных трав, имевшие показания к проведению АСИТ, находившиеся на диспансерном учете в аллергокабинете краевого клинического консультативно-диагностического центра г. Ставрополя (АНМО СКККДЦ). Для подкожной АСИТ применяли водно-солевые экстракты пыльцевых аллергенов (ФГУП НПО «Микроген», Ставрополь) в соответствии с результатами кожных проб. Проводили два предсезонных курса лечения.

Методология работы основана на установлении взаимосвязи между иммунологическими маркерами (специфические IgE к аллергокомпонентам пыльцы, показатели ВАТ) и эффективностью АСИТ.

Предмет исследования – динамика специфических IgE к мажорным аллергенам пыльцы, а также реактивности базофилов в спонтанных условиях и после провокации аллергенами пыльцы при мониторинге АСИТ. Забор периферической крови проводили до лечения, после окончания первого и второго предсезонных курсов АСИТ. Клиническую оценку эффективности АСИТ осуществляли через 6 и 18 месяцев после начала иммунотерапии. Результативность АСИТ оценивали по балльной шкале, разработанной А.Д. Адо [1], а также с учетом клинических симптомов (шкала RTSS – Rhinconjunctivitis total symptom score) [6, 74, 255] и объема лекарственной терапии, необходимой для контроля заболевания (шкала DMS – Daily medication score) [255].

Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол №61 от 18.01.2017 г.). Клинико-инструментальное и лабораторное обследования пациентов выполнялось на базе отделений АНМО СКККДЦ, постановка теста активации базофилов (ВАТ), определение специфических IgE методом ImmunoCap – в отделении лабораторной диагностики АНМО СКККДЦ (зав. отделением к.м.н. Бондарева В.П.).

Положения диссертации, выносимые на защиту

1. У 43,3% пациентов, сенсibilизированных к пыльце сорных трав, выбор программы АСИТ на основании результатов Prick-тестов может быть ошибочным, что подтверждается результатами компонент-разделенной молекулярной аллергодиагностики.

2. Аллергия к пыльце сорных трав сопровождается увеличением спонтанной и индуцированной реактивности базофилов, а тест активации базофилов может быть использован для уточнения причинно-значимого сенсibilизирующего аллергена.

3. Аллерген-специфическая иммунотерапия способствует снижению активации базофилов в спонтанных и стимулированных условиях, что связано с положительными результатами АСИТ.

4. Тест активации базофилов с аллергенами пыльцы, выполненный через 3 месяца после начала соответствующей АСИТ, может быть использован в качестве раннего предиктора ее эффективности с уровнем чувствительности 80,6%, специфичности – 70,6%, положительной – 74,4% и отрицательной – 77,4% предсказательной ценности.

Степень достоверности

Достоверность результатов исследования обоснована применением принципов и методологических стандартов проведения клинических исследований, тщательно спланированным дизайном работы, применением

технологий и методов доказательной медицины, репрезентативностью и достаточным объемом обследованной когорты пациентов, использованием адекватных методов статистической обработки полученных данных. Применяемые в работе методы обследования пациентов с АР рекомендованы российским и международным сообществами клинических аллергологов-иммунологов.

Полученные в диссертационной работе результаты обсуждены и интерпретированы с учетом данных, опубликованных в отечественной и зарубежной научной литературе. Представленные в работе положения доложены на российских и международных конгрессах и конференциях. Выводы и практические рекомендации тщательно аргументированы, корректны и логически обоснованы полученными результатами.

Публикации и апробация работы. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на межрегиональной научно-практической конференции педиатров, неонаталогов и детских реаниматологов (Ставрополь, 2019 г.), международном научном форуме «Наука и инновации – современные концепции» (Москва, 2020, 2021 гг.), межвузовском международном конгрессе «Высшая школа: научные исследования» (Москва, 2020 г.), заседаниях кафедр иммунологии с курсом ДПО, клинической фармакологии с курсом ДПО, клинической лабораторной диагностики с курсом бактериологии, клинической биохимии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» (2021 г.). По материалам диссертации опубликовано 10 работ, 4 из них опубликованы в журналах, входящих в перечень ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации.

Практическое использование результатов исследования. Результаты работы внедрены в практику лечебной работы аллергокабинетов АНМО «Ставропольский краевой клинический консультативно-диагностический центр», ГБУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница».

Результаты диссертационной работы используются в курсе лекций и практических занятий образовательной программы подготовки кадров циклов

повышения квалификации и профессиональной переподготовки по специальности «Аллергология-иммунология» ИДПО ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет». Результаты диссертационного исследования применяются в учебном процессе на кафедре иммунологии с курсом ДПО со студентами педиатрического и лечебного факультетов.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 155 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, 2 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 32 отечественных и 264 зарубежных источников. Диссертация иллюстрирована 21 таблицей и 41 рисунком.

Работа выполнена на кафедре иммунологии с курсом ДПО в соответствии с планом НИР ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (номер гос. регистрации – АААА-А17-117041910082-6).

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ ПРИ ПЫЛЬЦЕВОЙ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ. ПРЕДИКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ

1.1. Аллергия к пыльце трав. Молекулярный профиль сенсibilизации

В течение последних 50-ти лет наблюдается прогрессивное глобальное увеличение бремени аллергических заболеваний в промышленно развитых странах мира [81, 288]. Статистические данные многих стран свидетельствуют о возрастании частоты и распространенности респираторных аллергических заболеваний, таких как аллергический ринит и бронхиальная астма [81, 178]. От 10 до 15% населения земного шара страдает поллинозом с ежегодным приростом числа заболевших на 3-4% [23, 34], что обусловлено не только загрязнением воздуха и изменением образа жизни, но и изменением климата, увеличением количества и аллергенности пыльцы [100, 157]. В странах Европы распространенность пыльцевой сенсibilизации достигает 30-40% [53, 100], в Российской Федерации колеблется в диапазоне от 12,7 до 38% [23].

Известно, что поллинозы имеют региональный характер, что связано с аллергизирующим потенциалом произрастающих на той или иной территории растений, высотой над уровнем моря, числом солнечных, ветреных дней в году, влажностью, температурными колебаниями, экологическими характеристиками атмосферного воздуха, особенностями землепользования [14, 100, 142]. Международные эксперты относят пыльцу трав к ведущим аэроаллергенам [100, 142]. Проведены масштабные исследования, посвященные изучению этиологии поллинозов в различных регионах мира [126, 225, 239, 250, 251]. Основными источниками аэроаллергенов на Юге России являются сорные травы семейства Asteraceae, Amaranthaceae/Chenopodiaceae и Urticaceae, многие из представителей которых становятся индукторами аллергического ринита и бронхиальной астмы [252].

Амброзия полыннолистная – инвазивный сорняк, самый мощный растительный аллерген в мире, способный вызвать сильную аллергическую реакцию даже при низкой экспозиции пыльцевых зерен [132, 252]. Существует мнение, что сенсibilизация к амброзии станет глобальной проблемой общественного здравоохранения в Европе к 2050 г. ввиду 4-х кратного увеличения концентрации пыльцы к 2050 г. [121] и как следствие негативного влияния на европейскую экономику, сельское хозяйство и туризм [129]. В Европе распространенность сенсibilизации к амброзии в среднем составляет 14% с колебанием показателей от 54% в Венгрии до 3,5% в Италии [250]. Среди пациентов, обратившихся к аллергологу с респираторными симптомами, положительные кожные пробы с аллергеном амброзии определяются у 13,4% больных в Австралии [225], у 20,3% в Хорватии [239], 9,0-25,0% в Чехии [251], 56% во Франции [126]. Около 15 миллионов населения в США и Канаде имеют аллергию к пыльце амброзии [125]. Положительные кожные тесты с амброзией выявляются у 23,5% пациентов, страдающих поллинозом, в Вирджинии [295]. Распространенность специфических IgE к *Amb a* и *Amb t* среди больных поллинозом в Пекине достигает 38% [60]. У 30-40% сенсibilизированных к амброзии в Румынии регистрируется развитие аллергической бронхиальной астмы [132].

Распространенность аллергии к пыльце сорных трав на Юге России колеблется от 21 до 80% [10, 13, 17, 25]. В Ставропольском крае выявляемость поллиноза у детей за десятилетний период увеличилась в 5 раз, у 100% из которых диагностируется сенсibilизация к амброзии, у 50% – к полыни, 47% – к лебеде, 38% – к луговым травам, 3% – к пыльце деревьев [18, 256]. Пыльца сорных трав лидирует в этиологическом спектре пыльцевой аллергии в Республике Северная Осетия-Алания, составляя 61%, в то время как на долю злаковых трав приходится 30% [17]. В Чеченской республике сенсibilизация к пыльце амброзии по результатам кожных проб установлена у 26%, к пыльце полыни – у 21% [32, 204]. Мажорные и минорные аллергены амброзии хорошо изучены (табл. 1).

Таблица 1 – Аллергенные молекулы пыльцы амброзии [112, 166, 252]

Аллерген	IgE спец., %	MW, kDa	Описание
<i>Amb a1</i>	90-95	38	Пектатлиаза (фермент), с 5 основными изоформами, перекрестно реактивен с <i>Art v6</i>
<i>Amb a2</i>	Перегруппирован как изоформа <i>Amb a1.05</i>		
<i>Amb a3</i>	30-50	11	Пластоцианин (медьсвязывающий белок)
<i>Amb a4</i>	20-40	30	Дефенсин, перекрестно реактивен с <i>Art v1</i>
<i>Amb a5</i>	10-15	5	Перекрестно реактивен с другими белками амброзии <i>Amb p5</i> , <i>Amb t5</i>
<i>Amb a6</i>	20-35	10	Неспецифический липидный трансферный белок, паналлерген, перекрестно реактивный, особенно с пищевыми аллергенами
<i>Amb a7</i>	15-20	12	Пластоцианин (медьсвязывающий белок) с частично известной последовательностью
<i>Amb a8</i>	20-35	14	Профилин, важный паналлерген
<i>Amb a9</i>	10-15	10	Полкальцин, с двумя доменами EF-hand (<i>Bet v 4-like</i>), паналлерген
<i>Amb a10</i>	10-15	18	Полкальцин, с тремя доменами EF-hand, паналлерген
<i>Amb a11</i>	50-66	37	Цистеин-протеаза (фермент), более 20 потенциальных изоформ и гликоформ
<i>Amb a12</i>	41-68	48	Энолаза

Amb a1 – мажорный аллерген амброзии, относится к семейству пектатлиазных белков, имеет 5 изоформ и обладает наибольшей сенсibilизирующей активностью [55, 252]. Не менее 90-95% пациентов, сенсibilизированных к амброзии, формируют гиперчувствительность к этому аллергену [252]. Гомология *Amb a1* с аллергеном полыни *Art v6* составляет 58%, подсолнечника *Hel a1* – 67,8%, японского кедрa (*Cru j1*), кипариса (*Cup a1*) – 44-45% [112, 252]. Аллерген *Amb a1* способен реагировать с аллергеном пыльцы тимофеевки *Phl p4*, чем обуславливает перекрестные аллергические реакции на пыльцу злаковых и сорных трав [166].

Еще одним мажорным аллергеном амброзии является *Amb a11*, имеющий 20 изоформ и формирующий гиперчувствительность у 50-66% сенсibilизированных пациентов [166]. В экспериментах на мышах установлена его способность стимулировать клетки врожденного иммунитета ILC2, усиливать эозинофильное воспаление и гиперреактивность дыхательных путей, формируя T2-зависимые иммунопатологические реакции [192]. Показано, что *Amb a11* имеет гомологию с другими аллергенами, в том числе с *Act d1* киви (36,9%), *Ana c2* ананаса (34,1%) и *Der*

f / Der p1 пылевых клещей (27,3%/23,5%) [166]. При сравнении профилей сенсibilизации у 92 американских и европейских пациентов определено 4 возможных паттерна – присутствие специфических IgE только к *Amb a1* (40%), сенсibilизация к нескольким молекулам, включая мажорные и минорные аллергены (15%), аллергия к *Amb a1* и *Amb a11* (30%) и сенсibilизация только к *Amb a11* (15%) [166].

Минорный аллерген *Amb a8* относится к семейству профилинов и вызывает продукцию антител у 26% сенсibilизированных пациентов [218]. Имея гомологию, близкую к 65%, обуславливает cross-реакции с такими аллергенами пищи и пыльцы, как *Cor a2* (фундук), *Mal d4* (яблоко), *Dau c4* (морковь), *Mus a1* (банан), *Pru p4* (персик), *Hel a2* (подсолнух), *Phl p12* (timoфеевка), *Bet v2* (береза), *Ole e2* (олива), *Cyn d12* (бермудская трава), и другими аллергенами [275]. Аллергические перекрестные реакции между амброзией, дыней и бананом опосредованы профилинами – *Amb a8*, *Cuc m2* и *Mus xp1* соответственно [152].

Amb a9 и *Amb a10* принадлежат к семейству полкальцинов и демонстрируют гомологию с белками *Art v5* (полынь), *Syr v3* (сирень), *Bet v4* (береза) и *Ole e3*, *Ole e8* (олива), *Phl p7* (timoфеевка) [275]. Аллерген *Amb a4* относится к семейству дефенсиподобных белков с высокой гомологией с аллергенами *Par h1* пижмы (60%) и *Art v1* полыни (50-54%) [107]. В результате у пациентов, сенсibilизированных к пыльце полыни могут проявляться аллергические реакции при контакте с амброзией и наоборот. Однако перекрестную сенсibilизацию следует отличать от ко-сенсibilизации, характерным для которой будет наличие специфических IgE к мажорным аллергенам обоих видов, как *Art v1*, так и *Amb a1* [107].

Количество сенсibilизированных к полыни пациентов в мире прогрессивно увеличивается и в Европейских странах достигает 10-14% [112, 141]. При анализе результатов кожных проб аллергия к пыльце полыни в Польше у больных поллинозом выявляется в 12,0% случаев [248], в Португалии – в 7,6% [41], Испании – в 13,0% [291]. На Юге России

сенсibilизация к полыни является одной из самых частых причин поллиноза [10, 13, 17, 18, 25]. *Artemisia vulgaris* достаточно хорошо изучена с точки зрения аллергенного потенциала и состава аллергокомпонентов (табл. 2).

Таблица 2 – Аллергенные молекулы пыльцы полыни [205]

Аллерген	IgE спец., %	MW, kDa	Описание
<i>Art v 1</i>	95	13-15	Дефензиноподобный белок
<i>Art v 3</i>	22-70	10	Неспецифический липидный трансферный белок
<i>Art v 4</i>	35	14	Профилин
<i>Art v 5</i>	10-28	10	Полкальцин (2 EF-ручной кальцийсвязывающий белок)
<i>Art v 6</i>	26	38	Пектатлиаза, Amb a 1-гомолог

Основной аллерген пыльцы полыни *Art v 1* представляет собой дефензиноподобный белок, перекрестно реагирующий с аллергенами сорных трав – одуванчика, подсолнуха, календулы, девясила, череды, мать-и-мачехи, а также плодами citrusовых, киви, манго, семенем подсолнечника (в т. ч. халвой), мёдом, цикорием, петрушкой, морковью, помидорами, горохом, укропом, лесным орехом, арахисом, красным перцем. Умеренная перекрестная реактивность наблюдается между дефензиноподобными белками *Art v 1*, *Amb a 4*, *Par h 1* и *Hel a 1* [112].

Вторым мажорным аллергеном полыни является белок *Art v 3*, относящийся к белкам-переносчикам липидов (LTP) и демонстрирующий перекрестную реактивность с гомологичными молекулами растительной пищи – *Pru p 3* персика и *Cor a 8* лесного ореха [112, 182]. Помимо *Art v 1* и *Art v 3*, у *Artemisia* описан ряд минорных аллергенов. Белок *Art v 4* принадлежит к профилинам и обуславливает перекрестную реактивность с *Amb a 8* амброзии [112, 152]. Перекрестная реактивность между профилинами пыльцы полыни (*Art v 4*) и продуктов питания, таких как сельдерей (*Api g 4*), морковь (*Dau c 4*) и специи, вовлечена в патогенез синдрома оральной пищевой аллергии – сельдерей-полынь-специи [243]. Молекула *Art v 5* – полкальцин. Перекрестная реактивность прослеживается между *Art v 5*, *Amb a 9* и *Amb a 10* [98].

Молекула *Art v 6* – пектатлиаза. Частое развитие перекрестной реактивности наблюдается между пектатлиазами *Amb a 1* и *Art v 6* [112]. В

своих исследованиях Asero R. et al. установили, что *Art v6* может действовать как первичный сенсibilизатор и содержит эпитопы, которые перекрестно реагируют с некоторыми эпитопами *Amb a1*. Предполагается, что пациенты, имеющие специфические IgE к *Amb a1*, *Art v6* и *Art v1*, первично сенсibilизированы к полыни и только затем – к амброзии через перекрестно-реактивный механизм [94]. Недавно был идентифицирован *Art v7*, предположительно мажорный аллерген полыни, принадлежащий к группе галактозооксидаз [163].

Ввиду частых перекрестных реакций дифференциальный диагноз между аллергией на амброзию и полынь является серьезной проблемой в регионах, где распространены оба растения [13, 112]. В соответствии с существующими рекомендациями при наличии сенсibilизации к *Amb a1*, *Art v6* и отсутствии к *Art v1* вероятен поллиноз, обусловленный амброзией, при выявлении специфических IgE к *Art v1* и/или *Art v6* – связанный с полынью [112]. В исследовании Grewling L. et al. у 90% пациентов, сенсibilизированных к амброзии, одновременно выявлялась гиперчувствительность к полыни. При этом 59% из этих больных реагировали на *Art v1*, что свидетельствовало о первичной сенсibilизации к пыльце *Artemisia*, и только 9% были моносенсibilизированы к экстракту пыльцы амброзии, но не к мажорному аллергену *Amb a1* [98].

Несмотря на большие размеры пыльцевых зерен (40,2*37,9 мкм²), пыльца подсолнуха считается актуальным аэроаллергеном для людей, проживающих в сельской местности в непосредственной близости от его плантаций [267]. В отдельных регионах мира сенсibilизация к подсолнечнику среди пациентов, страдающих поллинозом, достигает 21% [267]. При этом молекулярные аллергены подсолнуха на сегодняшний день описаны недостаточно [278, 287]. Ингаляционный аллерген *Hel a1* (34 кДа) является мажорным аллергеном, принадлежит к семейству дефензиноподобных белков, перекрестно реагирует с *Art v1* полыни и другими представителями семейства сложноцветных [278, 287]. Ингаляционный

аллерген *Hel a2* (4,7 кДа) относится к профилинам, пищевой *Hel a3* (9 кДа) – к неспецифическим переносчикам липидов [278, 287]. В последние годы описаны еще четыре аллергена с молекулярной массой 32, 24, 42,8 и 55 кДа [278, 287]. Установлено, что аллергены подсолнуха перекрестно реагируют с другими членами семейства астровых, такими как полынь, одуванчик, хризантема и амброзия [278, 287]. Наиболее сильная перекрестная реактивность наблюдается между аллергенами подсолнечника и полыни. Наличие паналлергена *Hel a2* обуславливает cross-реакции с профилинами других растений – амброзии, оливкового дерева, полыни, пролесника [278, 287]. Пыльца подсолнечника перекрестно реагирует с его семенами, с чем связано развитие реакций оральной пищевой аллергии, ангиоотека, крапивницы и даже анафилаксии [278].

Широкое распространение на Северном Кавказе имеют сорные травы из семейства *Amaranthaceae/Chenopodiaceae*, основным представителем которого является *Chenopodium album* (марь, лебеда обыкновенная, гусиная лапка) [24]. Гиперчувствительность к пыльце растений семейства маревых у пациентов с симптомами респираторной аллергии в Австралии достигает 16,6% [225], Греции – 18,9% [48], Индии – 16,3% [247], Испании – 9,3% [62], где считается актуальной причиной развития АР и БА [54]. Сенсibilизация к пыльце лебеды лидирует в Астраханской области, достигая 77% [30], в 28% случаев обнаруживается у пациентов с поллинозом в Северной Осетии [29]. Мажорный аллерген лебеды *Che a1* принадлежит к семейству *Ole e1*-подобных белков и формирует сенсibilизацию более чем у 70% пациентов с аллергией на *Chenopodiaceae* [105, 242]. При этом диагностическая ценность повышается при определении АТ к трем белкам *Chenopodiaceae album* – *Che a1*, *Che a2*, *Che a3* [105].

Подорожник (*Plantago spp.*) – распространенный сорняк, имеющий большую клиническую значимость в некоторых частях южной и центральной Европы [164]. Мажорный аллерген *Pla L1* относится к семейству *Ole e1*-подобных белков и сенсibilизирует более 90% гиперчувствительных к

подорожнику пациентов [205]. Ввиду ограниченной перекрестной реактивности считается высокоспецифичным диагностическим маркером сенсibilизации к *Plantago* [205]. Русский чертополох считается инвазивным сорняком, произрастающим не только в России, но и засушливых регионах северного полушария и Австралии [54, 205]. Мажорный аллерген *Sal k1* является маркером истинной сенсibilизации и позволяет отличить ее от аллергии к гусиной лапке [37, 242]. Принадлежит к семейству *Ole e1*-подобных белков, выявляется у 30% сенсibilизированных пациентов, имеет высокую перекрестную реактивность с *Che a1* лебеды [262].

Семейство трав Poaceae (мятликовые) является одним из самых больших и распространенных растительных семейств, составляющим от 25 до 35% флоры различных стран и континентов. Представлено как однолетними, так и многолетними видами, большая часть из которых является ветроопыляемыми, высококосмополитичными, с выраженным сенсibilизирующим потенциалом [143]. К наиболее аллергенным представителям луговых трав относят тимофеевку (*Phleum pratense*), ежу сборную (*Dactylis glomerata*), овсяницу (*Festuca* spp.), райграс (*Lolium perenne*), мятлик (*Poa* spp.), костер (*Bromus*) [100, 143]. Не менее половины пациентов, сенсibilизированных к мятликовым, страдают от аллергического ринита и бронхиальной астмы [100, 143]. По данным эпидемиологических исследований, основанных на результатах кожных проб, сенсibilизация к пыльце злаков среди пациентов с респираторными симптомами аллергии в Финляндии составляет 35,7% случаев [293], Греции – 40,4% [48], Италии – 46,6% [63], Португалии – 44,9% [41], Испании – 27,2-80% [291], Турции – 37,7-60,8% [272], США – 71% [120].

Многие травы из этого семейства благодаря их таксономической и биохимической связи имеют похожие аллергены, сгруппированные в соответствии с их аминокислотными последовательностями [143, 186]. Их названия соответствуют официальной номенклатуре, определенной ВОЗ и международным Союзом иммунологических обществ [287]. Десять основных групп аллергенов злаковых трав, включающих мажорные и минорные

аллергокомпоненты, представлены в таблице 3 на примере тимopheевки луговой.

Таблица 3 – Аллергенные молекулы луговых трав [143, 186]

Группа АГ	Б/х хар-ка	М		Описание	IgE спец, %
1	Бета-экспансин	27-35	<i>Phlp1</i>	Гликопротеин, основной и наиболее распространенный аллерген пыльцы травы	> 90
2	Неизвестна	11	<i>Phlp2</i>	Высокогомологичен группам 1 и 3	40-60
3	Неизвестна	11-14	<i>Phlp3</i>	Высокогомологичен группам 2 и 1	57-67
4	Оксидоредуктаза	50-60	<i>Phlp4</i>	Гликопротеин, член семейства бербериновых мостиков, система ответа растений на патоген	45-88
5	Рибонуклеаза	27-35	<i>Phlp5</i>	Встречается у видов Pooidae, субмикронных цитоплазматических частиц крахмала	65-85
6	Неизвестна	12-13	<i>Phlp6</i>	Гомологичен последовательностям внутренней группы 5, только в <i>Anthoxanthum odoratum</i> , <i>Phleum pratense</i> и <i>Poa pratensis</i>	60-70
7	Полкальцин, Са-связывающий белок	8-12	<i>Phlp7</i>	Паналлерген, сборка димеров в пыльце травы, широкая перекрестная реактивность, связанная с пыльцой	5-35
11	Ole e 1-родственный белок ингибитор трипсина	16-20	<i>Phlp11</i>	Гликопротеин, похожий по структуре на аллергены пыльцы из пыльцы оливкового дерева (Ole e 1) и лебеды (Che a 1)	18-56
12	Профилин	13-14	<i>Phlp12</i>	Пан-аллерген, высококонсервативная, широкая пыльца и растительная пищевая перекрестная реактивность	10-40
13	Полигалактураназа	45-60	<i>Phlp13</i>	Гликопротеин, чувствительный к деградации протеазы	30-40

Аллергены 1 и 5 групп являются доминантными аллергенами луговых трав. Так, *Phl p1* – мажорный аллерген, имеющий высокое сродство с аллергенами пыльцы многих луговых трав, таких как душистый колосок (*Ant o1*), ежа сборная (*Dac g1*), бухарник шерстистый (*Hol l1*), райграсс (*Lop1*), мятлик луговой (*Poa p1*) [112]. *Phl p2* – мажорный аллерген, один из наиболее реактивных аллергенов тимopheевки, провоцирующий развитие аллергического ринита и бронхиальной астмы [112]. Аллергены группы 7 (полкальцины) и группы 12 (профилины) обеспечивают перекрестную реактивность между пыльцой злаковых, сорных трав и деревьев [186]. *Phl p7* – минорный аллерген, Са-связывающий белок, перекрестно реагирующий с

аллергенами бермудской травы (*Cyn d7*), березы (*Bet v3*, *Bet v4*), оливы (*Ole e 3*), ольхи (*Aln g 4*), сорняков из семейства маревых, таких как гусятинная лапка (*Che a 3*) и астровых, таких как амброзия (*Amb a10*) и полынь (*Art v5*) [112, 186]. *Phl p12* – минорный аллерген, профилин, имеющий cross-реактивность с профилинами многих растений – березы (*Bet v2*), оливы (*Ole e2*), финиковой пальмы (*Pho d 2*), бермудской травы (*Cyn d12*), подсолнечника (*Hel a2*), а также амброзии (*Amb a8*) и полыни (*Art v4*) [112, 186]. Выявление специфических IgE к *Phlp1* и *Phlp5* свидетельствует об истинной аллергии на злаковые травы, особенно при перекрестной аллергии к паналлергенам, и является предиктором успешной АСИТ [186].

В исследовании, проведенном в Италии с участием 176 сенсibilизированных детей, определялись специфические IgE к различным молекулам тимотефевки – *rPhlp1*, *rPhlp2*, *rPhlp4*, *nPhlp4*, *rPhlp5b*, *rPhlp6*, *rPhlp7*, *rPhlp11*, *Phlp12* [220]. Было установлено 39 различных профилей сенсibilизации. Такая широкая гетерогенность у детей из одной местности свидетельствовала о том, что иммунная система способна к индивидуальной реакции на пыльцевые аллергены. Молекулярный профиль препарата, предложенного для АСИТ, подходил только для 4% пациентов [220]. При этом отдельные индивидуумы имели специфические IgE еще за несколько лет до начала заболевания [109].

Hatzler L. с соавторами смогли идентифицировать четкую прогрессию в паттернах сенсibilизации [222]. У 75% детей первыми синтезировались специфические IgE к *Phlp1*, затем появлялись антитела к *Phlp4* и *Phlp5*, в последующем – к *Phlp2*, *Phlp6* и *Phlp11*, последними обнаруживались IgE к *Phlp12* и *Phlp7* [222]. Такая последовательная эволюция специфических IgE на различные, не перекрестно реагирующие молекулы одного и того же биологического объекта предполагала наличие молекулы-инициатора и была названа «молекулярным распространением» [109]. В результате «молекулярного распространения» пациенты с моно- или

олигосенсибилизацией постепенно приобретают гиперчувствительность к множеству молекул аллергена [222].

При анализе специфических IgE к 8 молекулам *P. pratense* в когорте из 1120 детей выявлено 87 профилей сенсибилизации [106]. Наиболее частым профилем был мономолекулярный (*rPhlp1*). Сенсибилизация к *rPhlp7* оказалась надежным биомаркером астмы [106], в то время как наличие IgE к *Phlp5* было связано с низким риском развития астмы [65]. Тяжелое течение аллергического риноконъюнктивита ассоциировалось с *rPhlp7*, развитие синдрома оральной пищевой аллергии – с *Phlp12*. У пациентов со сложными профилями и множественной сенсибилизацией отмечались более высокие показатели общего и специфических IgE [106].

В исследовании, проведенном в Греции, показано, что наличие специфических IgE к молекулам *Phleum pratense* *Phlp1*, *Phlp2*, *Phlp5*, *Phlp6* ассоциировалось с умеренными и тяжелыми симптомами аллергического ринита [216]. Немецкая исследовательская группа не только описала существенную неоднородность в профилях сенсибилизации у 101 взрослого пациента, но и установила положительную корреляцию между количеством сенсибилизирующих молекул *P. pratense* и положительным результатом провокационных проб. Примечательно, что ни один из выявленных IgE-профилей полностью не соответствовал предложенному ранее составу молекулярной аллерговакцины, содержащей *rPhlp1*, *rPhlp2*, *rPhlp5a/b*, *rPhlp6* [156].

Сенсибилизация к профилину установлена у 23% детей, проживающих в 3-х основных географических регионах Италии, что подтверждалось результатами накожного тестирования [246]. Сенсибилизация к *Phlp12* чаще встречалась на севере Италии, была напрямую связана с сенсибилизацией к мажорным аллергенам тимофеевки *Phlp1* и *Phlp5* и оливы *Ole e1* и сопровождалась развитием синдрома оральной пищевой аллергии с непереносимостью киви, дыни, арбуза, абрикоса и огурца [246].

1.2. Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ): механизмы иммунной толерантности

Аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) используется более 100 лет, однако ее доминирующие иммунологические механизмы, обеспечивающие регресс клинических симптомов, до сих пор остаются не до конца изученными [191]. Известно, что даже при соблюдении критериев отбора для ее проведения значительная часть пациентов не реагирует на лечение [195], до настоящего времени нет четких биомаркеров, способных прогнозировать клинический ответ на АСИТ [188].

По современным представлениям, эффективность АСИТ обусловлена модификацией иммунных реакций, лежащих в основе аллергического процесса [43, 138, 191, 217], где ключевую роль играют Т-регуляторные клетки (Treg) [79, 146]. Существуют два основных типа Treg – природные регуляторные (nTreg), дифференцирующиеся в тимусе, и индуцибельные регуляторные (iTreg), образующиеся на периферии в толерогенных условиях под действием регуляторных цитокинов – IL10 и TGF β [146]. Несколько исследователей сообщили об увеличении количества nTreg у пациентов с АР после проведения АСИТ [249, 259]. Radulovic S. et al. установлено увеличение nTreg в слизистой оболочке носа после курса АСИТ, что коррелировало с клинической эффективностью и подавлением сезонного аллергического воспаления [249]. Rosser E.C. с соавторами продемонстрировали увеличение nTreg в образцах сублингвальных биоптатов у пациентов, получавших АСИТ [259], показаны эпигенетические модификации в области промотора FOXP3, оказывающие существенное влияние на функцию Treg. Через 12 месяцев иммунотерапии у больных АР, сенсibilизированных к домашней пыли и пыльце трав, отмечалось снижение метилированных сайтов FOXP3, что приводило к длительной циркуляции Treg [210, 238]. Гипометилирование отмечено также в участках CpG FOXP3 при изучении Treg у пациентов, получавших АСИТ, с аллергией на арахис [238]. Высокие уровни противовоспалительных цитокинов IL10 и TGF β после АСИТ

поддерживаются аутокринной функцией Treg, что индуцирует иммунную толерантность периферических Т-лимфоцитов [79]. Повышенное количество IL10+ Treg коррелировало с повышением сывороточных IgG4, TGFβ+ Treg – с увеличением циркулирующего IgA [145].

Высокие показатели *Der p1*- специфичных FOXP3+IL10+ Treg в исследовании Voopriyathad T. с соавторами отмечались у пациентов, сенсibilизированных к клещу домашней пыли, имеющих хорошую положительную динамику на фоне АСИТ [103]. Аналогичные данные продемонстрировали Syed A. с соавторами в группе пациентов с аллергией на арахис [238]. Помимо IL10 и TGFβ, индуцибельные Treg способны синтезировать IL35, недавно идентифицированный противовоспалительный цитокин, принадлежащий к гетеродимерным цитокинам из семейства IL12 [195, 269]. Shamji M.H. с соавторами показали, что IL35, продуцируемый iTreg, подавляет иммунный ответ Т2-типа, опосредованный ILC2- и Th2-клетками у пациентов с поллинозом [269], а уровни IL35 и iTreg, синтезирующих IL35, существенно выше у пациентов с аллергическим ринитом, получавших иммунотерапию, что демонстрирует их роль как важных участников в формировании иммунной толерантности при АСИТ [195]. В течение последнего десятилетия было установлено, что новая эффекторная подгруппа регуляторных фолликулярных клеток (Tfr) способна подавлять активацию В-лимфоцитов и продукцию антител [135, 136]. Yao Y. с соавторами опубликовали данные об увеличении циркулирующих Tfr с высокой супрессивной функцией у больных аллергическим ринитом на фоне АСИТ клещом домашней пыли [46].

Помимо эффектов, касающихся регуляторных клеток, было показано, что АСИТ приводит к уменьшению количества Th2 в слизистой оболочке носа [56, 165], а также снижению уровня цитокинов, ассоциированных с Th2, в назальном секрете [119]. В исследовании GRASS, выполненном Scadding G.W. et al., выявлено, что как подкожная, так и сублингвальная АСИТ приводят к уменьшению количества рецепторов к хемоаттрактантам на Th2-лимфоцитах,

что сопровождается уменьшением уровня цитокинов – IL4, IL5, IL13 в назальном секрете после провокации аэроаллергеном через 2 года непрерывной АСИТ и коррелирует с положительной динамикой клинических симптомов [118]. В отличие от фармакологического лечения АСИТ способствует формированию иммунной толерантности путем переключения Th2-иммунного ответа на образование Th1- и T-регуляторных лимфоцитов, а также продукцию аллерген-специфических блокирующих антител [43, 47].

Под влиянием АСИТ наблюдается увеличение Th1-клеток, что совпадает с активной экспрессией матричной РНК IF γ в T-лимфоцитах после введения аллергена и уменьшением назальных синдромов в сезон пыления [191]. Wachholz P.A. с соавторами показали нарастание IF γ во время цветения луговых трав в назальной жидкости пациентов, получавших ранее иммунотерапию пылью [294]. Кроме того, макрофаги кожи увеличивали экспрессию мРНК IL12 после АСИТ пылью луговых трав, что положительно коррелировало с IF γ + T-лимфоцитами и отрицательно – с IL4+ T-лимфоцитами [191].

Было установлено, что подкожная и сублингвальная АСИТ вызывают раннее кратковременное увеличение сывороточного аллерген-специфического IgE с последующим его снижением до уровня, предшествующего лечению, во время введения поддерживающей дозы аллергена [118, 191, 269].

Успешная иммунотерапия приводит к продукции sIgG4 [47, 208, 235] и связана с концентрацией аллергена, используемого для иммунотерапии [47]. Известно, что специфические IgG4 являются блокирующими АТ, конкурирующими с sIgE за аллергены [47]. В нескольких исследованиях сообщалось о 10-100-кратном увеличении концентрации аллерген-специфических IgG1 и IgG4 после АСИТ [52, 191], что сопровождалось положительной динамикой клинических синдромов [52, 179] и определило возможность его использования в качестве предиктора клинического исхода при пищевой сенсибилизации [235].

Показано, что уровень IgG4 постепенно снижается до такого, предшествующего лечению в течение года после прекращения АСИТ, однако блокирующая способность IgG4 сохраняется на протяжении нескольких лет, что совпадает с клинической ремиссией [269]. Существует мнение, что IgG4-антитела могут иметь более высокую avidность или афинность, чем специфические IgE [269], а долгосрочная толерантность, вероятно, обусловлена долгоживущими В-лимфоцитами памяти, индуцированными АСИТ [269]. Сывороточный IgG способен конкурировать с IgE за связывание аллергена, блокируя образование комплекса аллерген-IgE, предотвращая дегрануляцию базофилов и тучных клеток [184], взаимодействие аллергена с В-клеточным рецептором [50], а также презентацию аллергена Т-лимфоцитам. В недавнем исследовании Shamji M.H. et al. установлено, что уровень секреторного IgG4 в назальном секрете у пациентов с АР после АСИТ был выше по сравнению с больными, не получавшими лечения, особенно в сезон пыления, что совпадало с отсутствием клинических симптомов [228] и позволило рекомендовать его определение в качестве потенциального биомаркера эффективности АСИТ.

Ранее были показаны ответы IgG4 при АСИТ против клещей домашней пыли [47, 171]. Установлено ингибирующее действие аллерген-специфических IgG4 у пациентов, сенсibilизированных арахисом, получавших пероральную иммунотерапию [168]. Блокирующий эффект IgG4 был подтвержден в работе Orengo J.M. et al., продемонстрировавшей, что однократное введение моноклональных IgG-антител к мажорному аллергену Fel d1 кошки приводило к существенному регрессу клинических симптомов, сопоставимому с таковым после нескольких лет АСИТ [289]. Установлено, что взаимодействие рецептора FcγRIIb с IgG4 способствует замене проаллергического фенотипа макрофагов M2a на иммуносупрессивный фенотип M2b, что реализуется увеличением секреции противоаллергических IL10, IL6, TNFα, CCL1 [167].

Однако существующие на сегодняшний день данные свидетельствуют о том, что изолированные показатели IgG4 при мониторинге АСИТ нельзя

использовать в качестве надежного маркера для прогнозирования клинического исхода иммунотерапии у пациентов с пыльцевой и пищевой сенсibilизацией [215]. Предыдущие исследования показали, что АСИТ может вызывать значительное увеличение sIgG4, обладающих блокирующей активностью, но уровень аллерген-специфических sIgG4 не всегда коррелирует с терапевтическими эффектами [140]. Существует предположение, что АСИТ не только увеличивает уровень sIgG4 в сыворотке, но и изменяет их специфичность и/или сродство аллергену [47, 269]. Имеется и противоположное мнение о том, что аффинность связывания аллерген-специфических IgG и IgE после иммунотерапии практически не изменяется [294]. Способностью к ингибированию аллергических реакций, вероятно, обладают и другие изотипы антител, такие как IgA и IgG1, что требует дальнейшего изучения [99, 168]. В результате АСИТ установлен синтез аллерген-специфических IgA, что было подтверждено у пациентов, сенсibilизированных к пыльце трав [140, 199, 269, 273], домашней пыли [171], белку куриного яйца [93].

В нескольких исследованиях показана роль В-регуляторных клеток (Breg) в формировании толерантности под влиянием АСИТ, что обусловлено высвобождением IL10, стимуляцией дифференцировки Treg, увеличением продукции IgG4, снижением провоспалительного потенциала дендритных клеток [158, 169, 228]. В исследовании Shamji M.H. et al. впервые показано, что у пациентов, получавших АСИТ пылью луговых трав, наблюдалось существенное увеличение IL10⁺ BReg, что было взаимосвязано с увеличением секреторного IgG4 в назальном секрете и положительной динамикой клинических синдромов и позволяет предполагать существенную роль Breg в индукции иммунной толерантности к аэроаллергенам [228].

Однако одним из основных механизмов АСИТ является антигенспецифическая десенсibilизация базофилов и тучных клеток [43, 207], что во многом обусловлено образованием регуляторных клеток (Treg) и уменьшением аллерген-специфических IgE [114]. Установлено, что подкожная

и сублингвальная АСИТ подавляет, как раннюю, так и позднюю фазы гиперчувствительности немедленного типа после контакта с аллергеном [234]. Во время ранней фазы регистрируется снижение концентрации гистамина и триптазы в назальном секрете у пациентов, получавших АСИТ, во время поздней – уменьшение числа эозинофилов, а также продукции цитокинов, ассоциированных с Th2 – IL4, IL5, IL13 [119]. Двойное слепое рандомизированное исследование установило существенное уменьшение количества базофилов, эозинофилов и тучных клеток в назальном секрете в результате АСИТ [56]. Было показано, что медиаторы гиперчувствительности немедленного типа (гистамин и лейкотриены) высвобождаются во время проведения АСИТ без индукции системной анафилаксии [43]. Вероятно, их частичное высвобождение способствует уменьшению количества гранул медиаторов в базофилах и тучных клетках и может влиять на их порог активации [75].

Одним из ключевых растворимых факторов, высвобождаемых эффекторными клетками при гиперчувствительности немедленного типа, является гистамин, действие которого опосредовано гистаминовыми рецепторами четырех типов – H₁₋₄ [183]. Установлено, что H₁-рецепторы обладают значительными провоспалительными свойствами, в то время как H₂ участвуют, главным образом, в толерогенных иммунных реакциях [177], увеличивая свою активность при АСИТ. При изучении экспрессии CD63, CD203c, CD107a и гистаминсвязывающего фермента диаминооксидазы показано снижение чувствительности базофилов к аллергену и его способности к высвобождению гистамина после успешной иммунотерапии [74]. Определение диаминооксидазы сегодня предлагается в качестве эффективного биомаркера терапевтического ответа на АСИТ [74].

Сообщалось о том, что раннее снижение чувствительности базофилов может быть предиктором клинической эффективности АСИТ у пациентов, сенсibilизированных к луговым травам [264], пыльце кедрового дерева [72], аллергенам арахиса [281]. Установлено снижение адгезии эозинофилов и

уровня эозинофильных хемотаксических факторов после АСИТ, что сопровождалось уменьшением гиперреактивности бронхов [253]. Известно, что IL10, синтезируемый iTreg, образовавшимся под влиянием иммунотерапии, существенно снижает функциональную активность эозинофилов. Кроме того, IL10 подавляет выработку IL5 клетками Th0 и Th2, что имеет прямую корреляцию с количеством эозинофилов в слизистой оболочке полости носа и тяжестью клинических проявлений АР [67].

Важной мишенью в процессе АСИТ становятся дендритные клетки. Стимуляция аллергеном способствует высвобождению TGF β и IL10 клетками Лангерганса слизистой оболочки полости рта, собственной пластинки кишечника, кожи, участвующих в созревании Treg [36]. Показано, что презентация аллергена дендритными клетками дыхательных путей в присутствии IL10 способствует образованию Tr1-подобных клеток, ингибирующих в последующем аллергические реакции [42]. В исследовании Gueguen C., Bouley J. et al. посредством транскриптомного и протеомного анализа были идентифицированы молекулярные маркеры различных подклассов дендритных клеток (DC1, DC2, DC17, DCreg), ответственные за дифференцировку Th1, Th2, Th17 и Treg соответственно [86]. Авторы сообщили, что через 4 месяца после АСИТ у пациентов с АР, сенсibilизированных к пыльце луговых трав, отмечались увеличение количества DCreg, снижение DC2. Аналогичные данные были представлены и ранее [38]. В исследовании Angelini F. показано увеличение DC с повышенной способностью к продукции IL10, но не IL12 у детей, получавших иммунотерапию клещами домашней пыли [102]. Установлено, что как подкожная, так и оральная АСИТ при аллергии на белок коровьего молока способствовали образованию протолерогенного фенотипа DC, что сопровождалось снижением продукции Th2-ассоциированных цитокинов [213]. Palomares F. с соавторами продемонстрировали положительную регуляцию лигандов апоптоза DC у пациентов с аллергией на персики через год после иммунотерапии, что, вероятно, связано с увеличением Treg и

содержания IL10 [173]. Сегодня можно говорить об изменении ориентации DC от проаллергического фенотипа до регуляторного, что составляет основу новой стратегии АСИТ [191]. Поскольку эпидермис содержит большое количество клеток Лангерганса, накожная и чрескожная АСИТ была предложена в качестве варианта иммунотерапии [127].

Клиническую эффективность показало применение кожных пластырей с аллергеном в течение нескольких недель [241]. Использование гидроксида алюминия в аллерген-специфических вакцинах имеет высокую эффективность и хороший профиль безопасности. Однако сегодня ведется активный поиск адъювантов, способных действовать на рецепторы TLR и контролировать сверхэкспрессию цитокинов Th2, а также нормализацию баланса Th1/Th2 и профиля Treg [212]. Существенную роль в развитии аллергических реакций немедленного типа играют лимфоидные клетки врожденного иммунитета – GATA₃ +ILC2, способные к продукции IL4, IL5, IL13 с последующей активацией тучных клеток, базофилов, эозинофилов, увеличением синтеза IgE [58]. В исследовании Lao-Araya M. с соавторами показано ингибирующее влияние АСИТ пылью луговых трав на сезонное увеличение LC2, что совпадало с уменьшением клинических симптомов [265]. Аналогичные данные представлены в работе Fan D.-C. et al. в группе пациентов, получавших АСИТ клещом домашней пыли [279]. Было установлено, что у пациентов с хорошими результатами от АСИТ количество LC2 в периферической крови было существенно ниже, чем у неответчиков, что позволяет использовать определение этих клеток в качестве потенциального биомаркера эффективности АСИТ при аллергическом рините [211].

В работах последних лет показано, что активация рецепторов врожденного иммунитета – TLR4 и TLR8, сопровождающаяся продукцией провоспалительных цитокинов (IL1, IL6), нарушает аллерген-специфическую толерантность CD4-клеток и может привести к развитию и обострению аллергических заболеваний в результате перенесенных инфекций [290]. В связи с этим вирусные инфекции рассматриваются в качестве серьезных

причин для нарушения иммунной толерантности к известным аэро- и пищевым аллергенам [108].

Таким образом, под влиянием АСИТ активируются разнообразные клеточные и молекулярные факторы, ингибирующие аллергическое воспаление. Вместе с тем точные механизмы развития иммунной толерантности при АСИТ еще предстоит выяснить [43, 191]. Чрезвычайно важным представляется и поиск потенциальных биомаркеров, которые позволят прогнозировать эффективность АСИТ, ее длительность, необходимость введения бустерной дозы аллергена до или на ранней стадии лечения [260].

1.3. Клиническая эффективность АСИТ

В течение последних десятилетий распространенность аллергических заболеваний неуклонно растет. Аллерген-специфическая терапия является единственным, одобренным FDA методом, модифицирующим иммунный ответ при IgE-опосредованных заболеваниях, таких как аллергический ринит, аллергическая бронхиальная астма, атопический дерматит, аллергия к яду перепончатокрылых [45, 175, 185, 188, 191]. Подкожная и сублингвальная АСИТ является безопасным и эффективным методом терапии [180, 230, 273], который уменьшает симптомы заболевания, потребность в антигистаминных и кортикостероидных средствах [44, 45], улучшает качество жизни [245], обеспечивает долгосрочный результат [74]. Сравнительные исследования показали, что АСИТ является более эффективным способом лечения, чем фармакотерапия [21, 22, 110]. Сегодняшние усилия направлены на разработку эффективных аллерговакцин с минимальными побочными эффектами, низким риском развития анафилаксии, небольшой длительностью введения [185]. В лечебную практику внедряется АСИТ с применением алергоидов, рекомбинантных аллергенов, аллергенных пептидов, адъювантов, модификаторов иммунного ответа, белков, транспортирующих пептиды [185]. Изучаются такие варианты как накожная, внутрикожная и эндолимфатическая АСИТ [214, 215], а также эпицентральная иммунотерапия, при которой

аллерген содержится в растворимой форме в кожном пластыре и адсорбируется в роговой слой кожи [187]. Для улучшения эффективности и безопасности лечения поллиноза, уменьшения терапевтической дозы аллергена предложено его внутрилимфатическое введение в регионарные лимфатические узлы, в том числе с использованием ультразвука [232]. Однако в настоящее время нет разрешенных коммерческих препаратов для этой методики АСИТ [170]. Сочетанное использование аллерген-специфической иммунотерапии и моноклональных антител к IgE значительно снижает количество побочных реакций, ускоряет десенсибилизацию и улучшает профиль безопасности [189].

АСИТ включает введение постепенно увеличивающихся доз причинно-значимого аллергена до достижения эффективной дозы в течение нескольких недель, затем применяются поддерживающие дозы [51, 195]. Известно, что количество аллергена, вводимое при АСИТ, 100-кратно превышает количество АГ, попадающее в организм естественным путем [194]. Подкожная иммунотерапия является наиболее распространенным методом АСИТ, история которого прослеживается с начала 19 века [214]. Несколько метаанализов показали ее эффективность у пациентов с АР и БА [44], при этом только 25% пациентов завершают трехлетнее лечение [254]. Ограничения подкожной АСИТ отчасти связаны с риском осложнений, необходимостью еженедельных инъекций в условиях медицинского учреждения с опытным персоналом, имеющим навыки оказания неотложной помощи [83, 254].

Сублингвальная АСИТ появилась в качестве альтернативного метода лечения и предполагает ежедневное введение капель или таблеток под язык [21, 22, 277]. Метаанализ и систематический обзор 60 исследований продемонстрировали ее эффективность и безопасность у пациентов с сезонным и круглогодичным ринитом и БА [44, 111, 149, 159, 193]. Установлено, что трехлетняя сублингвальная АСИТ формирует модифицирующие болезнь эффекты с развитием толерантности, сохраняющейся более 2-х лет после прекращения лечения [273]. У 50%

пациентов возможно развитие побочных эффектов в виде зуда, отека губ и языка, при этом системные реакции возникают редко [254]. Однако длительность АСИТ со временем уменьшает приверженность лечению [123], и только 12% пациентов завершают 3-летний курс иммунотерапии [254].

Сегодня существуют отчетливые доказательства эффективности как подкожного, так и сублингвального метода лечения без реального превосходства какого-либо из них [110]. Оба метода АСИТ вызывают сопоставимую продукцию IgG4, формирование аллерген-специфической толерантности, подавление активности базофилов [236, 237]. Существуют данные в пользу того, что подкожная АСИТ стимулирует более существенное увеличение синтеза IgG4 и обладает ранним десенсибилизирующим эффектом [236, 237]. Рекомендации по проведению АСИТ изложены в систематических обзорах и рекомендательных документах ЕААСИ последних лет [44, 45, 83, 111, 180, 229, 255]. Хорошие результаты при проведении АСИТ получены у пациентов, сенсibilизированных к пыльце деревьев, луговых трав, амброзии, клещам домашней пыли [35, 150], установлено, что под влиянием АСИТ не происходит расширения спектра сенсibilизации к аэроаллергенам [123, 180].

1.4. Молекулярная аллергодиагностика и эффективность АСИТ

Сезонный аллергический ринит, обусловленный пыльцевой сенсibilизацией, является клинически неоднородным заболеванием по степени тяжести, коморбидной патологии, реакции на лечение. Компонент-разделенная аллергодиагностика показывает его высокую гетерогенность на молекулярном уровне [106], когда различные фенотипы АР могут быть ассоциированы с моно-, олиго- и полисенсibilизацией к большому числу аллергенных молекул [59]. Залогом эффективности АСИТ считается этиологический диагноз с идентификацией причинно-значимого аллергена и точного выбора аллерговакцины [110]. Кроме того, коммерческие экстракты аллергенов для АСИТ стандартизированы по мажорным белкам и содержат минимальное количество минорных аллергенов, что существенно снижает эффективность лечения при сенсibilизации к минорным белкам [3].

Ранее было установлено, что у пациентов с АР, получавших АСИТ пылью трав или деревьев, результаты были лучше при гиперчувствительности к мажорным аллергенам по сравнению с больными, сенсibilизированными минорными или перекрестно реагирующими белками [214]. Использование компонент-разделенной алергодиагностики позволяет дифференцировать первичную сенсibilизацию и cross-реактивность, что особенно актуально для географических регионов с частым формированием полисенсibilизации [134, 201]. Так, пациентам с симптомами АР во время пыления луговых трав и положительными Prick-тестами или специфическими IgE к экстракту пыльцы злаков рекомендовано дополнительное обследование с целью выявления сывороточных IgE к мажорным и минорным аллергенам тимофеевки – *Phlp1*, *Phlp2*, *Phlp5*, *Phlp7*, *Phlp11*, *Phlp12* [112].

АСИТ с пылью трав назначают после идентификации IgE к одной или нескольким молекулам *Phlp1*, *Phlp2*, *Phlp5*, *Phlp11* [112]. При этом наличие IgE к *Phlp12* (профилин) связано с перекрестной реакцией, высоким риском развития синдрома оральной пищевой аллергии [112]. Идентификация IgE к *Phlp7* свидетельствует о более тяжелом течении заболевания с риском развития БА [112]. Аллергия к профилинам и другим перекрестно реагирующим молекулам может привести к неэффективной АСИТ у полисенсibilизированных пациентов с АР [284].

В исследовании Tripodi S. с соавторами выделено 5 категорий молекулярного соответствия/несоответствия между профилем сенсibilизации пациентов к пыльце тимофеевки и компонентным составом алерговакцины [220]. В класс 1 вошли пациенты с точным соответствием профиля сенсibilизации составу терапевтической вакцины. В категорию 2 (недостаточная иммунизация) включены пациенты, сенсibilизированные к большему числу аллергенных молекул, чем имелось в препарате для АСИТ. В категорию 3 (избыточная иммунизация) отнесены пациенты с более узким профилем сенсibilизации по сравнению с алерговакциной. В этой группе сообщалось об эффективной индукции блокирующих IgG и предотвращении

дальнейшей аллергизации [52], увеличении специфических IgE к молекулам, присутствующим в вакцине, или отсутствии эффекта [64]. В категорию 4 попали больные со смешанными 1 и 2 типами, в категорию 5 – пациенты с профилем сенсibilизации, не соответствующим составу препарата для АСИТ. Последняя группа характеризовалась плохим ответом на лечение, наибольшим риском нежелательных эффектов [52]. В исследовании продемонстрировано, что молекулярный профиль препарата, стандартизированного для АСИТ, подходил только для 4% пациентов [220]. У 29% пациентов препарат не охватывал весь спектр сенсibilизации, у 32% – был избыточен. В зависимости от рекомендательных документов и профиля молекулярной сенсibilизации состав стандартной аллерговакцины был изменен у 42-48% пациентов с аллергией на тимофеевку [284], у 56,8% – сенсibilизированных к оливе [233].

Мажорные аллергены не определялись у 69% пациентов с АР и положительными кожными пробами к полыни, 30% – к постеннице, 28% – к оливе, 15% – кипарису, 10% –пыльце луговых трав, 60% – к березе [284]. В 37% случаев выявлена сенсibilизация к минорным белкам – профилинам и полкальцинам, что и привело к ложноположительным результатам кожных проб. На основании данных МА состав аллерговакцин был изменен у 47% пациентов [284]. Среди 73% детей с гиперчувствительностью к оливе и луговым травам моносенсibilизация к оливе методом компонент-разделенной аллергодиагностики установлена только в 12% случаев, тимофеевке – только в 14% [233]. В исследовании GRAMOLE на основании данных молекулярной аллергодиагностики состав АСИТ был изменен у 56,8% детей [221].

Очень сложной задачей является стандартизация аллергенных экстрактов, применяемых для АСИТ. Экстракты аллергенов от разных производителей в значительной степени различаются по своему молекулярному составу и эффективности [130, 134, 200]. Количество аллергенных молекул в разных партиях может варьировать от 50 до 200%

[130]. Несмотря на значительный интерес к персонализированной терапии, в настоящее время на рынке нет молекулярных алерговакцин [96, 97].

В целом следует отметить, что на сегодняшний день не хватает статистических данных о соответствии/несоответствии уровней специфических IgE, полученных методом МА, и результатов иммунотерапии [110, 266]. Существует мнение о синергизме отдельных молекул в индукции IgE-опосредованной дегрануляции тучных клеток. Возможно, результативность АСИТ больше связана с иммунным ответом, направленным на экстракт аллергенов, нежели ответом на отдельные молекулы [110]. Проводилась оценка эффективности аллергенных экстрактов у пациентов с множественной сенсibilизацией [89, 226]. Было установлено, что одновременная доставка нескольких неродственных аллергенов может быть клинически эффективной, однако необходимы дополнительные исследования при лечении более, чем двумя экстрактами аллергенов, особенно при сублингвальном варианте АСИТ [89, 226]. Положительные результаты лечения показаны как в группе с моносенсibilизацией, так и у пациентов с поливалентной пылевой аллергией [226]. Аналогичные данные получены у моно- и полисенсibilизированных пациентов к *D. pteronissimus* и *D. farinae* [124]. Вместе с тем существуют сведения о более низкой эффективности АСИТ у пациентов с сенсibilизацией к множеству аллергенных молекул домашней пыли по сравнению с моносенсibilизацией к *Derp1* и *Derp2* [266], что позволяет рассматривать компонент-разделенную алергодиагностику в качестве перспективного метода прогнозирования АСИТ. Сообщалось также о том, что ко-сенсibilизация к *Phlp5* и *Phlp12* сопровождается большей частотой побочных эффектов во время проведения АСИТ [40].

Таким образом, компонентная алергодиагностика является важным условием АСИТ из-за гетерогенности профилей сенсibilизации [156]. Однако необходимы дополнительные исследования для того, чтобы рассматривать МА в качестве надежного прогностического биомаркера алерген-специфической иммунотерапии [244].

1.5. Реактивность базофилов при пыльцевой сенсibilизации и мониторинге АСИТ

Базофилы периферической крови так же, как и тучные клетки, являются первичными эффекторными клетками в IgE – опосредованных аллергических реакциях. В процессе активации и дегрануляции экспрессируют уникальные поверхностные маркеры, такие как CD63 и CD203с. Молекула CD63 является мембранным гликопротеином (LAMP3), связанным с лизосомами и расположенным в мембране внутриклеточных секреторных гранул покоящихся базофилов [224]. При активации FcεRI рецепторы CD63 экспрессируются на поверхности базофилов [224]. Молекула CD203с является трансмембранной гликозилированной молекулой, которая постоянно присутствует на клеточной стенке базофилов с увеличением экспрессии после стимуляции [285]. Оба маркера обладают высокой чувствительностью и специфичностью, однако CD63 используется более широко благодаря прямой связи между его мембранной экспрессией и базофильной дегрануляцией [87, 92, 196, 206]. При оценке ВАТ рассчитывают реактивность – количество базофилов, активированных аллергеном, и чувствительность – концентрацию аллергена, способную вызвать дегрануляцию 50% базофилов (EC50) [283].

В настоящее время показано, что тест активации базофилов является надежным инструментом для определения статуса базофилов «in vitro» и перспективным методом для диагностики и мониторинга терапии аллергических заболеваний [47, 206]. Предполагается, что стимуляция базофилов «in vitro» повторяет механизмы развития аллергического заболевания «in vivo» [92, 99, 153]. В работе Leśniak M. et al. при диагностике АР установлены высокие показатели чувствительности (83%), специфичности (89%), положительной (83%) и отрицательной (89%) предсказательной ценности, точности (87%) теста активации базофилов с аллергенами домашней пыли [92]. Аналогичные данные для ВАТ с аллергенами березы составили – 92, 88, 86%, 94 и 90%. Отмечена высокая корреляция реактивности базофилов, ИС и назальных провокационных проб [92].

Результаты ВАТ с *D. pteronyssinus* были положительными у 85% пациентов с АР и у 50% пациентов с локальным аллергическим ринитом, сенсibilизированных к клещу домашней пыли [258]. Чувствительность ВАТ у пациентов с АР достигала 85%, специфичность – 93%, положительная предсказательная ценность – 92%, отрицательная – 87%. У пациентов с локальным АР – 50, 93, 89 и 62% соответственно [258]. В исследовании Zidarn M. et al. было показано, что пациенты с положительными назальными провокационными пробами, сенсibilизированные к мажорным аллергенам пыльцы луговых трав (*rPhl1* и *rPhl5*), имеют более высокие показатели экспрессии CD63 после стимуляции смесью аллергенов луговых трав в субмаксимальной концентрации, чем пациенты с отрицательными результатами провокационных тестов [257]. В работе Duarte Ferreira R et al. у 62,5% пациентов получены положительные результаты ВАТ, коррелирующие с назальными провокационными пробами [95]. Авторы констатируют отсутствие ложноотрицательных результатов, высокую чувствительность, соответствующую 53,3% [95], что позволяет рекомендовать ВАТ на первых этапах рационального диагностического поиска при невозможности проведения назальных провокационных проб [95].

В исследовании Campo P. et al. все больные с АР имели положительные ВАТ-ответы на общий антиген оливы и 83% – на очищенный антиген оливы *nOle e 1* [172], что подтверждает наличие аллерген-специфических IgE на поверхности базофилов у пациентов с АР. Nopp A. et al. использовали реакцию активации базофилов для изучения уникальных особенностей АР и БА (ЕС 50), показана корреляция показателей ВАТ с назальными и бронхиальными провокационными тестами [70]. Установлено, что результаты ВАТ являются объективным маркером аллергической чувствительности дыхательных путей и могут заменить тесты специфической бронхиальной провокации у пациентов с аллергической БА [71]. Преимуществами ВАТ по сравнению с провокационными пробами являются возможность их использования независимо от сезона пыления, а также отсутствие

противопоказаний [99, 113, 160, 197]. Ложноположительные результаты ВАТ можно объяснить гиперчувствительностью базофилов у пациентов с атопией [71], а также высоким уровнем общего IgE, интерлейкинов и тирозинкиназы – ключевого регулятора в IgE-опосредованных аллергических реакциях [68].

В течение последних лет предпринимаются попытки использовать показатели ВАТ в качестве предиктора эффективности АСИТ [69, 271]. Кинетика подавления ВАТ свидетельствует о раннем формировании иммунологической толерантности [260]. На ранних стадиях АСИТ отмечено снижение количества базофилов, их статуса активации (CD203c), уменьшение продукции IL4, IL13, что может быть одним из механизмов защитного действия АСИТ [75]. Низкая экспрессия CD63 на поверхности мембраны базофилов отмечалась уже через неделю после укороченного курса АСИТ [261]. Установлено, что активация базофилов снижается после иммунотерапии аллергенами пчелинового яда [128], пыльцы деревьев [104], трав [280], домашней пыли [47]. При этом результаты мониторинга АСИТ с помощью ВАТ далеко не однозначны. Egzen R. et al. установлено, что экспрессия CD63 значительно уменьшилась через 4 года АСИТ – на этапе завершения иммунотерапии ядом пчелы в субмаксимальных концентрациях, что совпадало с формированием толерантности к укусам [128]. Показано значительное снижение экспрессии CD 63 через 3 года после АСИТ ядом осы, чувствительность метода как предиктора эффективности составила 83,8%, специфичность – 100% [47, 133]. В исследовании Cierpiela O. et al. выявлено, что активация базофилов, стимулированных аллергенами *D. pteronissimus* и *D. farinae* или аллергенами трав в концентрации 0,2 IR/ml существенно снижалась у большинства детей после года сублингвальной АСИТ [88]. Sánchez J., Cardona R. et al. установили уменьшение показателей ВАТ в ответ на *D. pteronissimus* в концентрации 1 нг/мл у пациентов с атопическим дерматитом после подкожной иммунотерапии аллергенами клещей домашней пыли (*D. pteronissimus* / *D. farinae*) [263]. Gokmen N.M. et al. получено

снижение активации базофилов, индуцированной аллергеном пыльцы оливкового дерева в концентрации после 7 предсезонных инъекций [104].

По данным Keril Özdemir S et al., показатели ВАТ с аллергенами луговых трав в концентрациях $4,5 \cdot 10^{-4}$ и $4,5 \cdot 10^{-5}$ значительно снижались после завершения предсезонной терапии аллергоидом и оставались на низком уровне в течение следующего сезона пыления [271]. Снижение экспрессии CD203c отмечалось у субъектов, сенсibilизированных к пыльце японского кедра, что сопровождалось увеличением титров сывороточных IgG4 через 1 и 12 месяцев после лечения. Показатели общего и специфических IgE существенных изменений не претерпевали [49]. Pleawako H. с соавторами сообщали о снижении количества базофилов крови, их статуса активации, продукции IL4, IL13 на ранних стадиях АСИТ аллергеном березы и кошки с быстрым наращиванием дозы [75]. Было показано, что активация базофилов хорошо коррелирует с клиническими показателями [70]. Zitnik S.E. et al. продемонстрировали уменьшение уровня экспрессии CD63 в ответ на субмаксимальную концентрацию аллергена (0,1 мг/мл) после 6 месяцев десенсибилизации к яду пчелы [223]. В исследовании Ebo D.G. et al. после 6 месяцев иммунотерапии ядом пчелы было зарегистрировано снижение показателей ВАТ, ограниченное субмаксимальной концентрацией 0,01 мг/мл, что, по мнению авторов, позволяет предположить уменьшение реактивности базофилов, но не полное подавление этих клеток [133].

В работе Feng M. et al. показано снижение чувствительности к аллергену (Der p1) базофилов пациентов с АР и БА, получавших АСИТ клещом домашней пыли, изучена динамика специфических sIgE и sIgA через 4, 12, 16 недель после начала лечения. Выявлено, что увеличение Der p1 sIgG4, а не уменьшение Der p1 sIgE ингибирует реактивность базофилов. При этом установлено, что активация базофилов, вызванная субмаксимальными концентрациями аллергенов, уменьшается через 16 недель после АСИТ [47], что согласуется с данными предыдущих исследований [190, 271]. Существует мнение, что результаты ВАТ могут отличаться в зависимости от длительности

АСИТ. По данным Rodríguez Trabado A. et al., активация базофилов уменьшается через 3 месяца после начала терапии, затем вновь возрастает, снижаясь в последующем на фоне длительного поддерживающего лечения (не менее 2-х лет) [270]. В исследовании Kim S.H. et al. на небольшой группе пациентов с АР установлено, что результаты ВАТ зависят от вида аллергена [85]. Реакционная способность базофилов по отношению к клещам домашней пыли существенно не изменялась в течение 24 месяцев иммунотерапии, в то время как активация базофилов в ответ на полынь характеризовалась снижением через 2 года после начала АСИТ, что не коррелировало с динамикой клинических симптомов и показателями аллерген-специфических IgG4 как для клещей домашней пыли, так и для аллергенов полыни [85].

Существует и альтернативное мнение. Экспрессия CD203c, индуцированная аллергеном, не изменилась после 4 месяцев сублингвальной АСИТ пылью трав [115]. В работе Erdmann S.M. et al. показано, что количественная оценка CD63 может быть ценным инструментом для диагностики инсектной аллергии, но не эффективна в качестве предиктора успешного лечения через 6 месяцев после его начала [282]. Неэффективность ВАТ показана для АСИТ домашней пылью. При этом активация базофилов выполнялась только с двумя концентрациями аллергенов (100 нг и 1 мкг), что позволяло оценить реактивность, но не чувствительность базофилов и могло явиться причиной ложноотрицательных результатов [99]. Van Overtvelt L. с соавторами не наблюдали значительных изменений активации базофилов, несмотря на синтез sIgG у пациентов с АСИТ пылью луговых трав в течение 4-х месяцев динамического наблюдения [84].

Для оптимизации ВАТ в публикациях последних лет подчеркивается необходимость исследования показателей чувствительности базофилов ($SD\text{-sens} - EC50 \cdot 100$) [71, 99, 190, 264]. В исследовании Czarnobilska E.M. наблюдалось значительное снижение результатов ВАТ в ходе специфической иммунотерапии аллергенами домашней пыли с оптимальной концентрацией аллергена для мониторинга ответа базофилов в дозе 0,225 нг/мл. При этом

индекс чувствительности (CD-sens) оказался лучшим параметром мониторинга, чем экспрессия CD63, и коррелировал с клиническим эффектом [99]. Аналогичные результаты получены и другими исследователями при мониторинге АСИТ у пациентов, сенсibilизированных к аллергенам деревьев, трав, яду насекомых [190, 264]. Nopp A. et al. констатировали снижение показателей чувствительности CD-sens к аллергенам березы и тимофеевки уже на ранней стадии иммунотерапии, что сопровождалось увеличением концентрации sIgG4 [70]. Schmid J.M. с соавторами наблюдали снижение чувствительности уже через 3 недели АСИТ [264], тогда как Lalek N., Kosnik M. et al. – через 2 месяца лечения, что совпадало с динамикой клинических синдромов [190]. Особую ценность ВАТ приобретает в педиатрической популяции в связи с невозможностью выполнения провокационных проб, представляющих собой золотой стандарт в оценке воздействия аллергена на орган-мишень [99].

По данным нескольких исследований стало очевидным, что уменьшение активности базофилов на фоне пролонгированной АСИТ имеет неспецифический характер, обусловленный ее влиянием на внутриклеточные сигнальные пути [131, 268]. Witting Christensen S.K. et al. установили снижение экспрессии CD63 на базофилах субъектов с поливалентной сенсibilизацией (береза, rDer p2) [268]. Десенсibilизация снижала фосфорилирование p38MAPK, что сопровождалось снижением экспрессии CD63 [268]. В исследовании Kim S.H. et al. изменение реактивности базофилов в ответ на АТ к FcεRI коррелировало со снижением показателей ВАТ к аллергенам клеща домашней пыли [85, 283]. Следует отметить, что пациенты с высоким уровнем аллерген-специфических IgE продемонстрировали хорошую эффективность при лечении препаратом омализумаб, что было подтверждено с помощью ВАТ [286]. Существует мнение, что активация базофилов может коррелировать с экспрессией тирозинкиназы – Syk, фермента, необходимого для IgE-опосредованного высвобождения гистамина и являющегося потенциальным биомаркером для

прогнозирования клинической эффективности анти-IgE терапии [202, 203]. Примечательно, что во время пероральной АСИТ арахисом наблюдалось снижение реактивности базофилов не только к аллергену-виновнику, но и к причинно-незначимым аллергенам яйца, что предполагает развитие анергии базофилов [131]. Расхождения между исследованиями могут быть обусловлены природой молекул аллергена и способом введения [85, 131].

К важным факторам, влияющим на реактивность базофилов, относят количество рецепторов низкой/высокой афинности для IgE, а также плотность связывания специфических IgE, сродство Fc-фрагмента к FcεRI и Fab-фрагмента к конкретному аллергену [116]. При этом плотность IgE-рецепторов на базальной мембране повышается за счет содержания общего IgE [260]. Двумя основными механизмами АСИТ, вовлеченными в блокирующую активность, являются иммунный захват аллергена и коаггрегация высокоафинных рецепторов IgG и IgA с высокоафинными рецепторами IgE, экспрессирующимися на базальной мембране [260].

Ингибирующий эффект АСИТ может быть опосредован антителами (sIgG, sIgG4 или sIgA). Было показано, что IgG и IgG4, взятые у пациентов после АСИТ, подавляли активацию базофилов в реакции ВАТ [47]. АСИТ индуцирует снижение уровня sIgE в течение 3-5 лет, при этом именно увеличение sIgG, sIgG4, sIgA, конкурирующих за связывание аллергена, считается причиной снижения реактивности тучных клеток кожи и циркулирующих базофилов [140, 190, 294]. Вероятно, существует множество потенциальных механизмов ингибирования базофилов, опосредованных антителами IgG-изотипа [154].

В исследовании Chan Y.C. et al. выявлены IgG, ингибирующие сывороточные IgE и IgE, связанные с FcεRI [33]. Известно, что IgG4 – уникальные моновалентные и не сшивающие АТ («Fab-arm exchange»), способные снижать концентрацию свободного аллергена, не вызывая активации эффекторных клеток [47]. Значительное снижение индекса активации базофилов отмечено через 10 недель после АСИТ с ядом

перепончатокрылых, что сопровождалось увеличением продукции блокирующих АТ [260]. Noor A. с соавторами наблюдали отрицательную корреляцию между активацией базофилов и специфическими IgG4 с 20-кратным увеличением последних через 9 месяцев проведения АСИТ [70]. Lalek N. et al. показали 5-кратное увеличение IgG4 к аллергену березы через 4 мес. лечения, что коррелировало со снижением пороговой чувствительности базофилов к аллергену [190]. Вместе с тем в исследовании Horak F. et al. не установлено изменений чувствительности базофилов к аллергену через 4 месяца сублингвальной АСИТ с пылью трав, зарегистрировано только 2-кратное увеличение аллерген-специфических sIgG4 [115].

Было установлено, что связывание рецепторов гистамина, экспрессируемых базофилами (H1R, H2R, H3R), ингибирует активацию базофилов [116, 161], что рассматривается в качестве альтернативного механизма иммунного «демпирования» после иммунотерапии [116]. Другим важным механизмом, опосредующим активацию базофилов, является рецептор CD300a (IRp60), реагирующий на перекрестное сшивание IgE/FcεRI [209]. Недавно было показано увеличение экспрессии рецепторов к TSLP на базофилах пациентов с АР в ответ на стимуляцию аллергеном [77]. В работе Verweij M.M. et al. выявлено участие сигнальных путей STAT5 при активации базофилов в ответ на мажорный аллерген пыльцы березы rBetv1 в присутствии IL3 [274]. Десенсибилизация базофилов в результате АСИТ приводила к значительному уменьшению фосфорилирования p38MAPK и показателей ВАТ после стимуляции аллергеном [268]. Изменения в экспрессии Syk в ответ на лечение омализумабом также сопровождалось снижением ВАТ [296].

Таким образом, ВАТ позволяет оценить фосфорилирование ключевых активирующих или ингибирующих внутриклеточных сигнальных белков, регулирующих экспрессию CD63 и CD203c [91]. Но сигнальные события, приводящие к позитивной регуляции CD63, CD203c и дегрануляции базофилов, еще предстоит выяснить.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика клинических групп

Представленные в диссертационном исследовании данные получены при проспективном обследовании и диспансерном наблюдении 60 больных аллергическим ринитом в возрасте от 16 до 55 лет (22 женщины, 38 мужчин), находившихся на лечении в аллергокабинете краевого клинического консультативно-диагностического центра г. Ставрополя (АНМО СКККДЦ) в 2018-2020 гг. Средний возраст больных составил $23,0 \pm 1,22$ года. В контрольную группу вошли 25 практически здоровых лиц в возрасте от 18 до 50 лет (20 мужчин, 5 женщин), средний возраст – $23,9 \pm 1,62$ года. Все обследуемые подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Работа выполнена в дизайне экспериментального одноцентрового открытого проспективного плацебо-неконтролируемого исследования. Диагноз J30.1 Аллергический ринит, вызванный пылью растений, и J45.0 Атопическая бронхиальная астма устанавливали на основании Федеральных клинических рекомендаций [28], рекомендаций ARIA-2018 (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) [148].

Критерии включения в исследование

- Легкая, среднетяжелая и тяжелая формы аллергического ринита, в том числе в сочетании с легкой формой бронхиальной астмы;
- Сенсibilизация к пыльце сорных трав (положительные результаты кожных проб – ++, +++, ++++);
- Показания к проведению аллерген-специфической терапии (АСИТ) [5, 28];
- Информированное согласие пациента на участие в исследовании и ведение дневника самонаблюдения;
- Отсутствие клинических симптомов поллиноза на момент начала АСИТ.

Критерии невключения и исключения из исследования

- Наличие противопоказаний к проведению АСИТ (первичные иммунодефициты, аутоиммунные процессы, злокачественные новообразования, тяжелые психические расстройства, прием β -блокаторов или ингибиторов моноаминоксидазы в сочетании с симпатомиметиками, тяжелая форма бронхиальной астмы, отсутствие контроля БА, прием пероральных кортикостероидных средств, декомпенсированные заболевания почек, сердца, печени);

- Беременность, кормление грудью;
- Отказ пациента от участия в исследовании;
- Применение ранее курсов АСИТ;
- Несоблюдение режима АСИТ;
- Отсутствие контроля БА, показатели ОФВ1 менее 70%;
- Развитие острых аллергических и анафилактикоидных реакций в процессе проведения АСИТ.

Критерии включения в контрольную группу

- Отсутствие клинических и лабораторных признаков какого-либо аллергического заболевания;
- Отсутствие в анамнезе аллергических процессов, перенесенных ранее;
- Отсутствие отягощенного наследственного анамнеза по аллергическим болезням;
- Добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Клиническая оценка степени тяжести АР осуществлялась в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями [28], рекомендациями ARIA-2018 (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) и международными согласительными документами [61, 144, 148, 231]. При оценке уровня контроля БА применяли опросник ACQ-5. Все больные, включенные в исследование,

получали базисную терапию антигистаминными средствами, интраназальными и ингаляционными глюкокортикоидами в зависимости от степени тяжести АР и БА. На каждого из больных оформлялась медицинская карта (форма №025/у).

В группу I вошли пациенты, имеющие моносенсибилизацию к амброзии, в группу II – олигосенсибилизацию к амброзии и полыни, в группу III – полисенсибилизацию к пыльце амброзии, полыни и других сорных трав, а также гиперчувствительность к пыльце деревьев и луговых трав.

Дизайн исследования. Работа выполнялась в течение 2-х лет. На первом этапе исследования у пациентов, отобранных для АСИТ, проводили клинические, лабораторные и инструментальные исследования, кожные пробы с аэроаллергенами, инициировали 1-й курс предсезонной АСИТ (рис. 1).

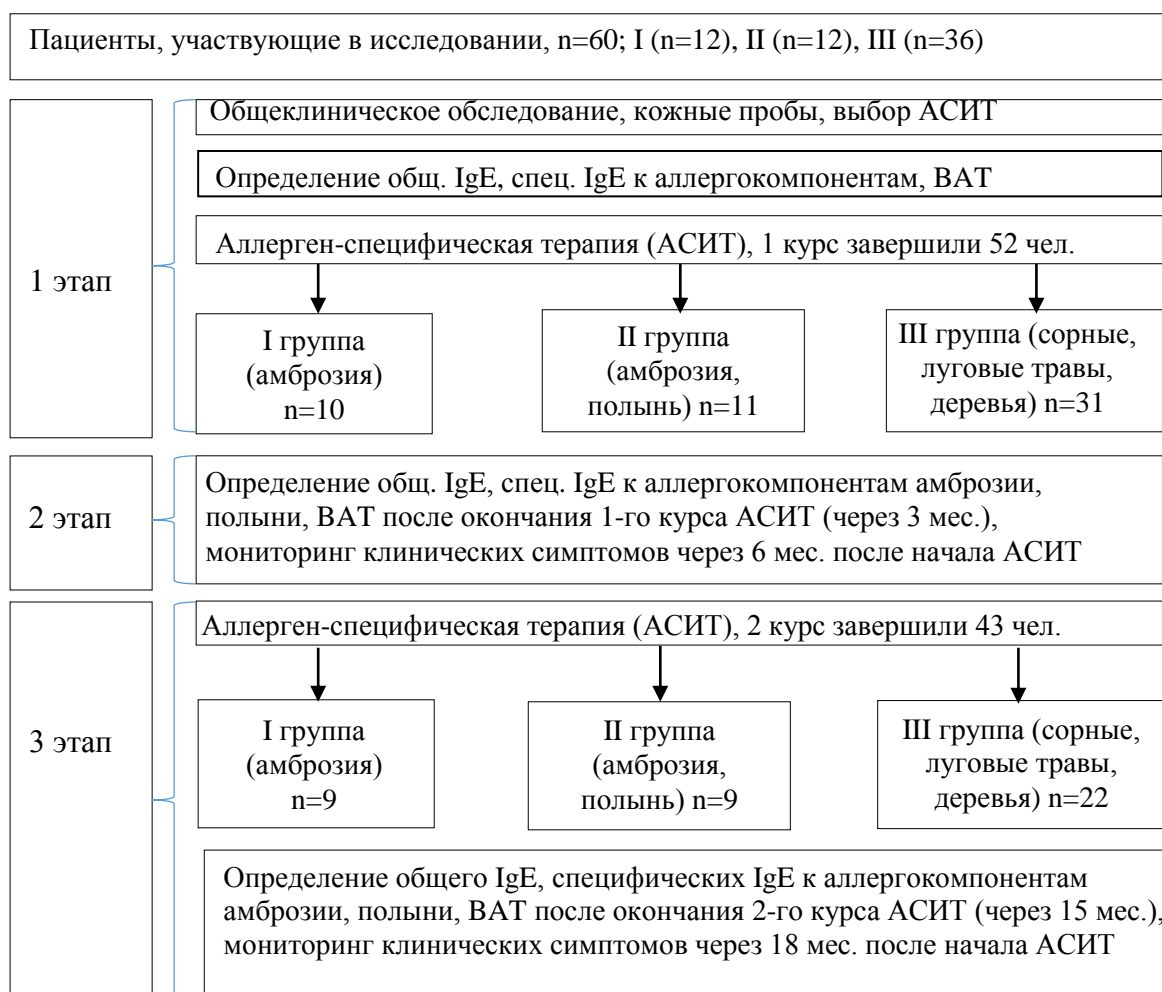


Рис.1 – Дизайн исследования

На втором и третьем этапах исследования осуществляли катamnестическое наблюдение пациентов для мониторинга ВАТ, уровней специфических IgE и оценки клинической эффективности АСИТ. Забор периферической крови проводили перед началом лечения, после окончания первого и второго предсезонных курсов АСИТ, что соответствовало 0-му, 3-му и 15-му месяцам лечения. Визиты к аллергологу для мониторинга клинических симптомов АР назначали через 6 и 18 месяцев после начала АСИТ.

Аллергологические методы исследования

Для верификации диагноза использовали стандартные методы аллергодиагностики [28]. Клинические, инструментальные и лабораторные исследования выполнялись в АНМО СККДЦ г. Ставрополя и включали анализ аллергологического анамнеза, клинический осмотр, определение степени тяжести АР и БА, оценку функции внешнего дыхания (спирография с оценкой обратимости бронхиальной обструкции), переднюю риноскопию, при необходимости – рентгенологическое исследование околоносовых пазух и органов грудной полости, компьютерную томографию и эндоскопическое исследование полости носа и околоносовых пазух, переднюю риноманометрию, ЭКГ, биохимический анализ крови, цитологическое исследование отделяемого из носа [28].

При сборе аллергоанамнеза учитывали наследственную отягощенность по atopическим заболеваниям, манифестацию в детском, подростковом или молодом возрасте, клинические проявления ринита, конъюнктивита и БА, возникающие при контакте с аллергеном и имеющие четкий сезонный характер с усилением симптомов в сухую ветреную погоду, во время пребывания в загородной зоне [28]. При оценке клинических данных применяли шкалу RTSS (Rhinoconjunctivitis total symptom score) [74].

В дневниках самонаблюдения пациенты ежедневно регистрировали интенсивность клинических симптомов поллиноза, сведения о принимаемых лекарственных препаратах. Врач анализировал 6 клинических признаков

заболевания – затруднение носового дыхания, чихание, ринорею, зуд в полости носа, слезотечение, зуд глаз. Применяли балльную шкалу RTSS: отсутствие признака – 0 баллов, минимальная выраженность симптомов – 1 балл, умеренная – 2 балла, максимально высокая – 3 балла (табл. 4). Количество баллов за сутки колебалось в пределах от 0 до 18.

Таблица 4 – Клиническая оценка симптомов риноконъюнктивита (RTSS) [8, 240]

симптомы выраженность	Баллы			
	0 – отсутствие	1 – минимальные	2 – умеренные	3 – сильные
Заложенность носа				
Ринорея				
Зуд в полости носа				
Чихание				
Слезотечение				
Зуд глаз				

Учет лекарственной терапии проводился с использованием шкалы dMS (Daily medication score) по схеме: отсутствие приема лекарственных средств – 0 баллов, системные или топические антигистаминные препараты или блокаторы лейкотриеновых рецепторов – 1 балл, интраназальные топические ГКС в качестве монотерапии или в комбинации с топическими или системными антигистаминными или антилейкотриеновыми препаратами – 2 балла, системные глюкокортикоиды как монотерапия или в сочетании с топическими или системными антигистаминными средствами или блокаторами антилейкотриеновых рецепторов – 3 балла. Количество баллов за сутки составляло от 0 до 3-х [255].

Больные обследовались у пульмонолога, оториноларинголога для уточнения коморбидной и сопутствующей патологии.

Постановку кожных проб (Prick-тесты) выполняли с помощью теста уколом с использованием 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, а также эпидермальных, бытовых и пищевых аллергенов (НИИ вакцин и сывороток им. И.М. Мечникова, Москва).

Результаты кожных проб оценивали через 20 минут на основании инструкции к применяемым аллергенам и шкалы, утвержденной Минздравом СССР (07.05.1981 г.) (табл. 5).

Таблица 5 – Оценка результатов кожных проб с неинфекционными аэроаллергенами [27]

Отсутствие папулы и гиперемии (отрицательный результат)	(-)
Эритема, папула менее 2 мм (сомнительный результат)	(±)
Эритема, папула 2-3 мм (слабоположительный результат)	(+)
Эритема, папула 4-5 мм (положительный результат)	(++)
Эритема, папула 6-10 мм (резкоположительный результат)	(+++)
Эритема, папула более 10 мм с псевдоподиями, лимфангиитом (очень резкоположительный результат)	(++++)

Общий анализ крови выполнялся на анализаторе Vni Cel DxH 800, Beckman Coulter с учетом количества эозинофилов. При цитологическом исследовании секрета из полости носа обращали внимание на увеличение числа эозинофилов ($\geq 10\%$) [28].

Определение общего IgE в сыворотке больных АР осуществляли методом твердофазного хемилюминесцентного ИФА на автоматическом анализаторе «SIEMENS IMMULITE 2000 XPI» (Siemens Healthcare Diagnostics Inc, США) с помощью наборов реагентов Total IgE (Siemens). При определении аллерген-специфических IgE применяли пыльцевые панели аллергенов – TP6 (береза, дуб, клен, бук, грецкий орех), микст луговых трав – GP1 (тимopheевка, ежа, овсяница, мятлик, рожь), микст сорных трав – WP1 (полынь, амброзия, одуванчик, подорожник, зольник, поташник). Класс сенсibilизации оценивали в соответствии с ранговыми величинами: 0 –

отсутствие сенсibilизации (0-0,29 мкг/л), 1 – низкий уровень сенсibilизации (0,3-0,69 мкг/л), 2 – умеренный уровень (0,7-3,49 мкг/л), 3 – высокий уровень (3,5-17,49 мкг/л), 4 – очень высокий уровень (17,5-100 мкг/л).

Уровень специфических IgE к мажорным и минорным аллергенам пыльцы деревьев, луговых и сорных трав исследовали методом непрямой иммунофлуоресценции ImmunoCap с использованием тест-системы Phadiator на иммунохемилюминесцентном анализаторе Phadia-100, Швеция. Преимуществом системы ImmunoCap является обнаружение крайне малых концентраций IgE-антител в образце крови пациента, что возможно за счет увеличения поверхности взаимодействия антител и антигенов благодаря использованию гидрофильного высокопористого полимера – вспененной целлюлозы в качестве твердой фазы. Твердая фаза ImmunoCAP создает идеальную поверхность для сорбции аллергенов, за счет чего происходит связывание даже минимальных концентраций антител, независимо от их аффинности. Метод ImmunoCAP рекомендуется как золотой стандарт аллергодиагностики Всемирной организацией здравоохранения и FDA США (Food and Drug Administration) [110].

При постановке реакции аллергены, ковалентно присоединенные к твердой фазе ImmunoCAP, реагировали со специфическими IgE, содержащимися в сыворотке пациента. После отмывки добавляли энзимомеченые антитела против IgE, образцы инкубировали, затем удаляли несвязанные комплексы фермент-антитело-IgE. В реакционную кювету добавляли проявляющий раствор, представляющий собой субстрат фермента, которым мечены анти-IgE антитела. Связанные антитела вступали в реакцию взаимодействия фермент-субстрат, в результате формировался продукт, обладающий свойством флуоресценции. После остановки реакции измеряли уровень флуоресценции элюента. Для получения результатов теста единицы ответа пересчитывали при помощи калибровочной кривой. Концентрацию специфических IgE выражали в числе единиц IgE на определенный объем образца (кило единиц Е/литр – кЕ/л).

В сыворотке крови пациентов перед началом АСИТ проведено определение специфических IgE к алергокомпонентам березы повислой (Bet v1, rBet v2, rBet v4), тимофеевки луговой (rPhl p1, rPhl p5b, rPhl p7, rPhl p12), амброзии полыннолистной (nAmb a1), полыни обыкновенной (nArtv1, nArt v3). При мониторинге эффективности АСИТ осуществляли определение специфических IgE к алергокомпонентам амброзии и полыни через 3 и 15 мес. от начала АСИТ. Учитывали референсные значения, соответствующие классу сенсibilизации: 0 класс (сенсibilизация отсутствует) – 0-0,35 кЕ/л, 1 класс (низкий) – 0,351-0,69 кЕ/л, 2 класс (средний) – 0,70-3,49 кЕ/л, 3 класс (высокий) – 3,5 – 17,49 кЕ/л, 4 класс (очень высокий) – 17,5 – 49,99 кЕ/л, 5 класс (насыщенно высокий) – 50 – 100 кЕ/л, 6 класс (крайне высокий) – более 100 кЕ/л. Проводили расчет индексов IgE спец./ IgE общий и их анализ как потенциальных предикторов АСИТ.

Оценку уровня активации базофилов на алергены *in vitro* выполняли методом проточной цитометрии с использованием набора Allergenicity Kit Beckman Coulter, США. Набор включает в себя трехцветную комбинацию моноклональных антител CD203c-PE/CD3-PC7/CRTN2-FITC, активирующий раствор, положительный контроль для IgE-опосредованной активации базофилов, стоп-раствор, лизирующий и фиксирующий растворы. В качестве алергенов для активации использовали алергены фирмы Buhlmann Laboratories AG, Германия – BAG-T3-берёза бородавчатая; BAG-W1-амброзия полыннолистная; BAG-W1-6-полынь обыкновенная; BAG-G6-timoфеевка луговая (Phleum). Для каждого образца крови готовили 3 пробы: проба «Neg» – негативный контроль; проба «Pos» – позитивный контроль; проба «Test» – исследуемый алерген.

Для исследования в каждую пробирку вносили по 100 мкл цельной крови с консервантом ЭДТА. Затем добавляли по 20 мкл моноклональных антител CD203c-PE/CD3-PC7/CRTN2-FITC. В пробирку с негативным контролем вносили 20 мкл фосфатно-солевого буфера ФСБ, в пробирку с позитивным контролем – 20 мкл рабочего раствора положительного контроля,

в 3-ю пробирку – 20 мкл исследуемого аллергена. Для усиления процесса активации во все пробирки добавляли по 100 мкл активирующего раствора. Содержимое пробирок аккуратно перемешивали на Vortex, затем инкубировали при 37°C в течение 15 минут в термостате.

Для остановки процесса активации изучаемых клеток в каждую пробирку вносили по 100 мкл стоп-раствора, содержащего 0,1% раствор азиды натрия (NaN₃). Для лизиса эритроцитов готовили раствор «Fix and Lyse»- Ex tempore, по 2 мл которого добавляли в каждую пробирку, после чего пробы инкубировали при комнатной температуре в защищенном от света месте в течение 10 минут. Затем пробирки центрифугировали в течение 5 мин. в режиме 200g с последующим удалением супернатанта. Для отмывки клеток в исследуемые образцы вносили по 3 мл ФСБ, затем центрифугировали 5 мин. при 200 g и удаляли супернатант. В полученную суспензию клеток вносили по 500 мкл 0,1% раствора формальдегида, перемешивали на Vortex.

Анализ проводили на лазерном проточном цитометре Navios фирмы Beckman Coulter, США, с помощью которого измеряли светорассеяние и флуоресценцию клеток по шести каналам, позволяющим дифференцировать флуоресцентные конъюгаты – FITC, PE, ECD, PC5, PC7, APC.

Во время анализа образцов сначала выделяли (гейтировали) интересующую популяцию клеток на гистограмме, по боковому (Side Scatter или SS) и прямому светорассеянию (Forward Scatter или FS). Затем проводили анализ флуоресценции гейтированных клеток. Базофилы идентифицировали по экспрессии CRTH2 и CD203c. Активированные базофилы «in vitro» определяли по фенотипу CRTH2pos CD203brightCD3neg, Т-хелперы 2-го типа (Th2-клетки) – по фенотипу CD3+ CRTH2+. Сбор данных останавливали после набора 500 базофилов, что соответствовало 130000 – 300000 проанализированных лейкоцитов. Для оценки уровня активации базофилов в тесте использовали индекс активации – соотношение процента активированных базофилов в пробах с аллергенами к уровню их активации в негативном контроле. Показатели ВАТ определяли перед началом

исследования, а также через 3 и 15 мес. после начала АСИТ. Для пациентов, сенсibilизированных, к пыльце как сорных, так и луговых трав / деревьев, проводили два и более тестов активации базофилов с соответствующими аллергенами в зависимости от результатов кожных проб. Снижение количества CD203-позитивных базофилов после первого и второго курсов АСИТ учитывали, если отмечалось уменьшение аллерген-стимулированной активации базофилов в 1,2 раза и более.

Методика проведения предсезонной АСИТ. Решение о начале АСИТ принимали на основании кожных проб (табл. 6, 7, 8, 9).

При постановке кожных проб и определении специфических IgE методом ИФА у 12 (20%) пациентов установлена моносенсибилизация к пыльце амброзии, у 12 (20%) – олигосенсибилизация к амброзии и полыни, у 36 (60%) – полисенсибилизация к сорным травам злакам и деревьям.

Таблица 6 – Результаты кожных проб у пациентов с моносенсибилизацией к амброзии

	П1	П2	П3	П4	П5	П6	П7	П8	П9	П10	П11	П12
Амб	++	+++++	+++++	+++++	+++++	+++	++	++	+++	+++++	+++++	+++++

Таблица 7– Результаты кожных проб у пациентов с олигосенсибилизацией к амброзии и полыни

	П1	П2	П3	П4	П5	П6	П7	П8	П9	П10	П11	П12
Амб	+++	+++++	+++	+++++	+++	+++++	+++++	+++	++	++	+++++	+++
Пол	+++	+++	+++++	++	+++++	+++	++	+++++	+++	++	+++++	++

Таблица 8 – Результаты кожных проб у пациентов с полисенсibilизацией к пыльце сорных, луговых трав, деревьев

Аллергены	П1 (4)	П2 (6)	П3 (8)	П4 (9)	П5 (10)	П6 (14)	П7 (17)	П8 (19)	П9 (20)	П10 (21)	П11 (22)	П12 (24)	П13 (25)	П14 (26)	П15 (28)	П16 (29)	П17 (30)	П18 (33)
Пыльцевые (сорные травы)																		
Микст сорных трав								++++		+++	+	++++					++++	
Амброзия	++	++++	+++	++	+++	+++	++++	++	++++	++++	++	++++	+++	++++	++	+++	++++	+++
Полынь	++++			++	++	+++		++++	++	++++	-	++	++++	++++	++	+++	++++	+++
Лебеда			++	++				++		++	-		++	-	++			
Подсолнечник	++		+++	++	++	++		++	++	++	-		++++	-		+++		+++
Циклахена				+				+++			-	++				++++	++	
Пыльцевые (луговые травы)																		
Микст луговых трав				+	++			++	++		++	+++	-					
Тимофеевка	+	+++	++		++				+	++	+++	++	-	+++			++	+
Овсяница			++				++		+			+		++		+++		+
Ежа	++	+++	++				+++				+++	+++		+		++++	-	+
Райграс	+													+++		+++		
Пыльцевые (деревья)																		
Микст деревьев	-			-	+			-	+		+	-	+++		+			
Береза		+++	-					-								-		-
Лещина													++++			-		+-
Орешник		++	-												+			
Бытовые																		
Домашняя пыль	+/-		+		-	+	+	+	+		-	-	++++	-		-	+	+-
<i>D. pteronissimus</i>		+	-		+			-					++			-	+	-
<i>D. farinae</i>																		
Эпидермальные																		
Шерсть кошки	+		+		-		-	+				-	-	-		-		
Шерсть собаки	-		+		+-		-	-				-	-	-		-		

Таблица 8 – Результаты кожных проб у пациентов с полисенсibilизацией к пыльце сорных, луговых трав, деревьев

Аллергены	П19 (35)	П20 (36)	П21 (41)	П22 (43)	П23 (46)	П24 (47)	П25 (49)	П26 (50)	П27 (52)	П28 (53)	П29 (54)	П30 (55)	П31 (56)	П32 (58)	П33 (59)	П34 (60)	П35 (63)	П36 (66)
Пыльцевые (сорные травы)																		
Микст сорных трав			++			++		+		+		++						
Амброзия	+++	+++	++++	++++	++	++	++	++	+++	++	+++	++	++	+++	++++	++++	++	++++
Полынь	++++	++	-		+++		++		++	-	-	+++		++++	+++	++++	++	++++
Лебеда	-			+++			+				-	-		-			-	
Подсолнечник	-	+++	+++	++++	++		++					++	+	++			++	
Циклахена	+++				+++							-						+++
Пыльцевые (луговые травы)																		
Микст луговых трав			+		++	+++	+					-						
Тимофеевка	+			++		+		++	++	++	++++			++	+++	++++		++
Овсяница	+			+++		++		+	++		++++			+	+++	++++		++
Ежа				+++		++		+++	++	++++				++++	+++	++++		++
Райграс								+++										
Пыльцевые (деревья)																		
Микст деревьев	++++		++++		-	++	-	+-		+		+++						+
Береза	++++							++				+++	++++		+++		+++	
Лещина												++						
Орешник												++	++++			++++		
Бытовые																		
Домашняя пыль	+++	++	-		+	+	-	+-	-	-		-	++		-	-		+
D. pteronissimus	+++	+	-		+	-		+	-			-	+++		-	-		+
D. farina																		
Эпидермальные																		
Шерсть кошки	-	++	++		-	-	+	+	-	-		-			+++	-		-
Шерсть собаки	-	+	-		-	-	-	-	-	-		-			+++	-		-

У пациентов с моносенсибилизацией к пыльце амброзии использовали водно-солевой аллерген амброзии, у больных с олигосенсибилизацией – аллергены амброзии и полыни, полисенсибилизацией – комбинации аллергенов: амброзия+полынь, амброзия+timoфеевка, амброзия+береза. Инъекции осуществляли в наружную поверхность плеча разных конечностей с 30-минутным интервалом между введением первого и второго аллергенов.

Лечение начинали в январе-феврале, за 3-4 месяца до начала цветения. Проведено два предсезонных курса АСИТ. Для подкожной иммунотерапии применяли водно-солевые экстракты пыльцевых аллергенов амброзии, полыни, тимофеевки и березы (ФГУП НПО «Микроген», Ставрополь) в соответствии с медицинской инструкцией по применению препарата. Средняя курсовая доза аллергена достигала 3200 PNU. Первый курс лечения завершили 52 пациентов, второй – 43. АСИТ проводилась в условиях аллергологического кабинета. После введения аллерговакцины за пациентом наблюдали не менее 40 минут.

В случае возникновения нежелательных реакций, регистрировали их частоту и выраженность. Лечение прекращали при развитии системных осложнений в виде распространенной уртикарной сыпи и ангиоотека мягких тканей лица, бронхоспазма, снижения артериального давления [28].

В сезон пыления пациентам назначался элиминационный режим, при необходимости – индивидуальная гипоаллергенная диета. Оценка эффективности АСИТ осуществлялась через 6 и 18 месяцев после начала АСИТ на основании диспансерного наблюдения пациентов врачом аллергологом-иммунологом с учетом дневника самоконтроля больного в период пыления сенсibilизирующих растений. Результативность АСИТ оценивали по балльной шкале, разработанной А.Д. Адо [1].

При отсутствии симптомов поллиноза и потребности в лекарственной терапии в сезон пыления амброзии результат считали отличным (4 балла), при возникновении легких симптомов, купирующихся на фоне симптоматических средств, – хорошим (3 балла), при снижении

интенсивности и длительности симптомов, однако требующих приема лекарств более 2-х раз в неделю, – удовлетворительным (2 балла), при отсутствии эффекта от АСИТ или усилении симптомов – неудовлетворительным (1 балл).

Дополнительно проводились анализ клинических данных и учет лекарственной терапии с применением шкал RTSS и dMS.

Статистические методы исследования осуществляли с помощью специализированных лицензионных программ «Statistica SPSS», «Primer of Biostat 4,0», «Attestat 10.5.1.». Использовались традиционные методы вариационной статистики [19].

Количественные значения представляли в виде медианы и интерквартильного (25 и 75 процентиля) размаха (Me (Q1-Q)). Для оценки межгрупповых различий применяли однофакторный дисперсионный анализ, критерии Крускала-Уоллиса, Ньюмена-Кейлса, Данна.

Корреляционный анализ проводили с вычислением коэффициентов линейной корреляции Спирмена. Анализ качественных признаков выполняли с помощью критерия χ^2 . Диагностическую ценность признаков оценивали их чувствительностью, специфичностью, положительной и отрицательной предсказательной ценностью.

Для оценки ВАТ в качестве предиктора эффективности АСИТ вычисляли отношение шансов с определением 95% доверительного интервала, строили кривые Каплана-Майера с оценкой достоверности различий с помощью логрангового критерия с поправкой Йетса.

ГЛАВА 3. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ ПРИ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ К ПЫЛЬЦЕ СОРНЫХ ТРАВ

3.1. Клинико-аллергологическая характеристика пациентов

Под наблюдением находилось 60 пациентов с поллинозом, сенсibilизированных к пыльце сорных трав. У 50 (83,3%) больных диагностирован аллергический ринит, у 10 (16,7%) – аллергический ринит в сочетании с бронхиальной астмой.

При выполнении Prick-тестов у 12 (20%) больных установлена моносенсибилизация к аллергенам амброзии (группа I), у 12 (20%) – олигосенсибилизация к пыльце амброзии и полыни (группа II). В группу III вошли 36 пациентов с полисенсибилизацией, у 12 (20%) из которых выявлялась полисенсибилизация к пыльце сорняков – полыни, амброзии, подсолнечнику, лебеде, циклахене, у 17 (28,3%) – к аллергенам сорных трав и тимофеевке, у 7 (11,7%) – к аллергенам сорняков и деревьев.

Межгрупповых различий по половому признаку установлено не было (рис. 2).

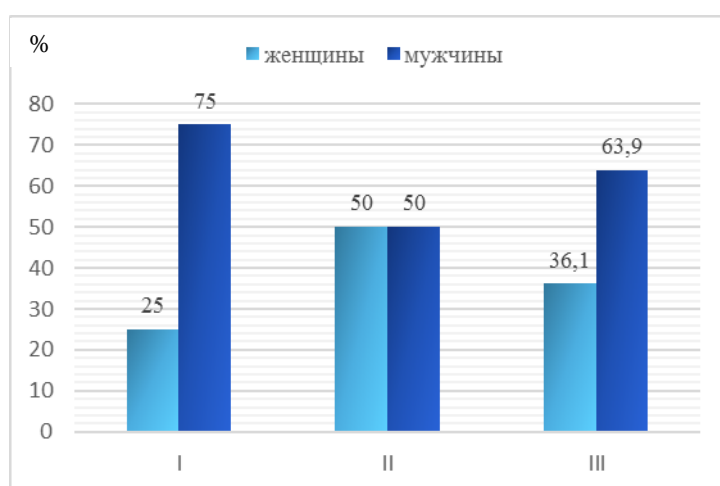


Рис. 2 – Половой состав пациентов с пыльцевой сенсibilизацией

Примечание: * – $p < 0,05$, достоверность различий по сравнению с (критерий χ^2)

Пациенты с пыльцевой сенсibilизацией находились в возрасте от 16 до 55 лет, средний возраст в группе I составил $19,5 \pm 1,80$ года, группе II – $24,8 \pm 3,30$, группе III – $24,7 \pm 1,83$, контрольной группе – I – $23,9 \pm 1,62$ года. Легкое течение аллергического ринита отмечено у 9 (15%) больных, среднетяжелое – у 44 (73,3%), тяжелое – у 7 (11,7%). В 41 (68,3%) случае в структуре коморбидной патологии диагностировались аллергический конъюнктивит, в 10 (16,7%) – бронхиальная астма, в 7 (11,7%) – пищевая аллергия, в 16 (26,7%) – атопический дерматит (табл. 9).

Таблица 9 – Клиническая характеристика пациентов с аллергическим ринитом, сенсibilизированных к пыльце сорных трав

Показатель	Значение
Возраст, лет	$23,03 \pm 1,22$
Половой состав м/ж	22/38
Легкое течение, %	15,0
Среднетяжелое течение, %	73,3
Тяжелое течение, %	11,7
Длительность обострений, дни	$51,2 \pm 2,35$
Конъюнктивит, %	68,3
Аллергическая БА, %	16,7
Пищевая аллергия, %	11,7
Атопический дерматит, %	26,7
RTSS, баллы	13 [10; 15]
dMS, баллы	2 [2; 2]
IgE общий, МЕ/мл	331 [149; 605,5]
IgE спец. nAmb a1, кЕ/л	41,9 [1,62; 71,4]
IgE спец. nArt v1, кЕ/л	1,25 [0,01; 3,89]

Пищевая аллергия встречалась у 1 (8,3%) пациента в группе I, у 2 (16,6%) – в группе II и у 4 (11,1%) – в группе III и была представлена преимущественно оральным аллергическим синдромом. У 4-х пациентов, сенсibilизированных к аллергенам березы, отмечалась аллергическая реакция на косточковые (яблоко, груша, вишня), у 2-х пациентов с олигосенсibilизацией к амброзии и полыни – на сельдерей и морковь, у

пациента с моносенсибилизацией к амброзии сформировалась cross-реакция на рыбу.

Аллергическая бронхиальная астма манифестировала в возрасте до 14 лет, 9 из 10 пациентов имели не более 1-2 обострений в год и получали SMART-терапию будесонид/формотерол в низкой дозе по потребности. У одного пациента с поливалентной сенсibilизацией применяли базисную терапию ИГКС в низкой дозе. При лабораторном обследовании у пациентов с аллергией к пыльце сорных трав определялись высокие уровни общего IgE, очень высокие специфические IgE к мажорному аллергену амброзии nAmb a1, средние – к алергокомпоненту полыни nArt v1.

Медиана количества баллов по визуально-аналоговой шкале RTSS у пациентов, сенсibilизированных к пыльце сорняков, достигала 13 [10; 15] баллов, по шкале, оценивающей объем лекарственной терапии, dMS – 2 [2; 2]. При распределении по степени тяжести АР статистически значимых различий в группах I, II и III установлено не было (рис. 3).

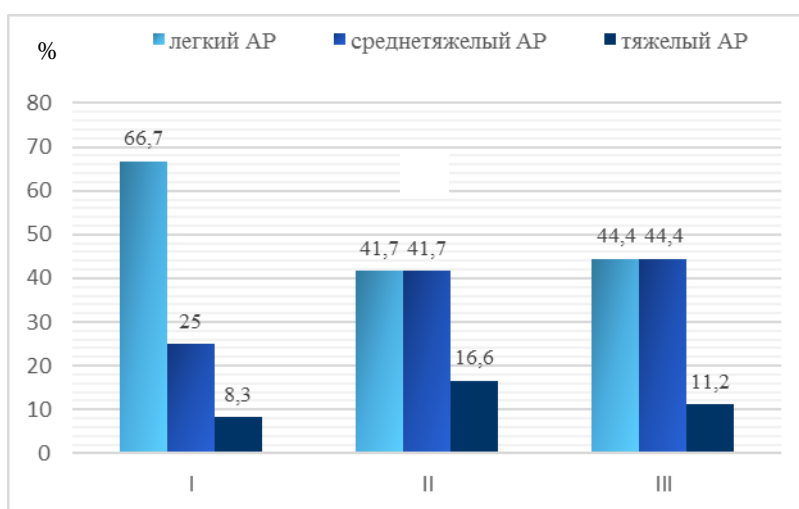


Рис. 3 – Распределение по степени тяжести АР у пациентов с моно-, олиго- и полисенсibilизацией. *Примечание:* I – моносенсибилизация, II – олигосенсибилизация, III – полисенсibilизация

Длительность обострений в группе I составила $49,1 \pm 5,98$ дня, в группе II – $52,9 \pm 3,89$, в группе III – $53,7 \pm 3,26$ дня. Аллергическая форма БА легкого

течения развилась у 2 (16,7%) пациентов в группе с моносенсибилизацией, у 1 (8,3%) – с олигосенсибилизацией, 7 (19,4%) – с полисенсибилизацией.

Медиана количества баллов на первом визите к аллергологу по шкале клинических симптомов RTSS в группе I составила 14 [11; 17], группе II – 12 [10,5; 15], группе III – 13 [9,5; 15] баллов. Пациенты получали лекарственную терапию в зависимости от степени тяжести АР. Количество баллов по шкале dMS в группе I достигало 2 [1,5; 2], группе II – 2 [1,5; 2], группе III – 2 [2; 2]. Уровень эозинофилов в сыворотке крови у пациентов всех групп был статистически значимо выше, чем в контрольной группе (0,12 [0,07; 0,19]) (рис. 4).

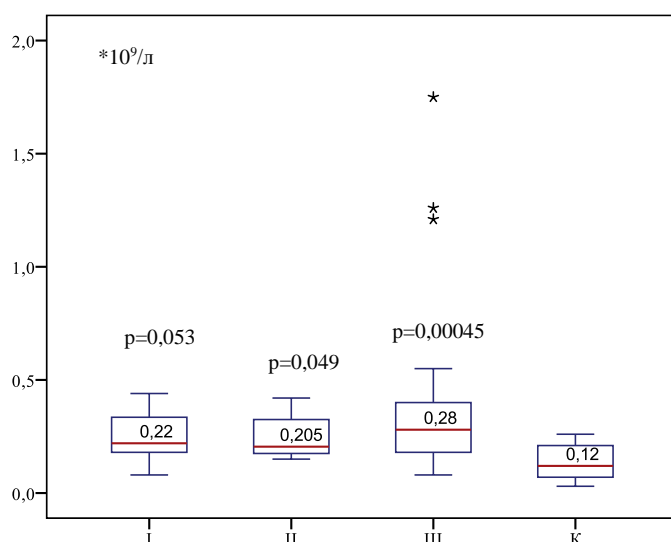


Рис. 4 – Эозинофилы крови у пациентов с пыльцевой сенсibilизацией

Примечание: для каждой группы отображены: медиана, квартильный размах (Q0,25-Q0,75), размах (минимум; максимум) переменной; I – моносенсибилизация, II – олигосенсибилизация, III – полисенсибилизация p – достоверность различий по сравнению с контрольной группой (критерий Ньюмена-Кейлса, Данна)

Показатели общего IgE сыворотки в группе I колебались в диапазоне 35,8 МЕ/мл-2000 МЕ/мл, в группе II – в пределах 39,6-637 МЕ/мл, в группе III – 81,0-2000 МЕ/мл, в контрольной группе – 4,2-84,1 МЕ/мл. Установлены статистически значимые различия увеличения общего IgE у пациентов всех групп по сравнению с контролем (рис. 5).

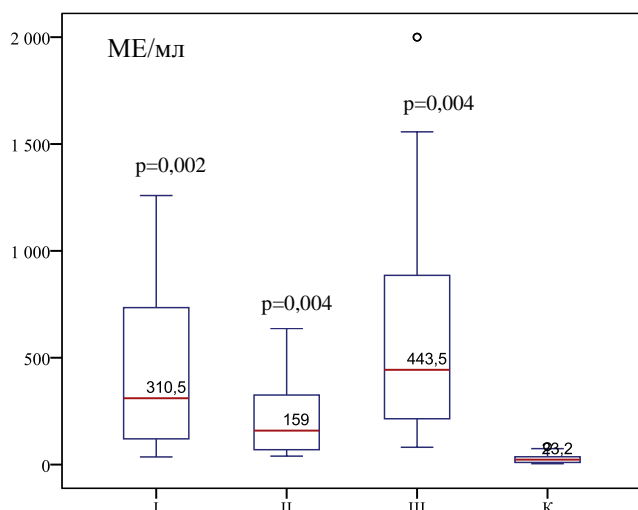


Рис. 5 – Показатели общего IgE у пациентов с пыльцевой сенсibilизацией
Примечание: I – моносенсибилизация, II – олигосенсибилизация, III – полисенсибилизация p – достоверность различий по сравнению с контрольной группой (критерий Ньюмена-Кейлса, Данна)

При выполнении Prick-тестов средний уровень сенсibilизации к амброзии в группе I определялся в 2 (16,7%) случаях, высокий – в 3 (25%), очень высокий – в 7 (58,3%) (рис. 6). Среди пациентов с олигосенсибилизацией – средний уровень отмечен у 3 (25%) высокий и очень высокий – у 5 (41,7%).

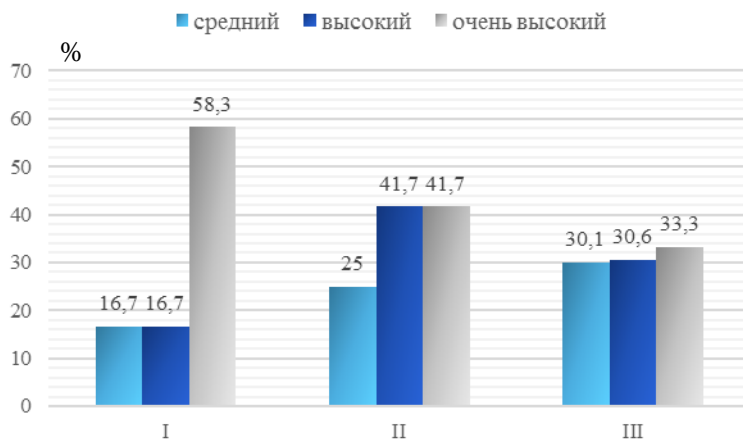


Рис. 6 – Уровень сенсibilизации к амброзии у пациентов с поллинозом по результатам кожных проб. *Примечание:* I – моносенсибилизация, II – олигосенсибилизация, III – полисенсибилизация

В группе с полисенсибилизацией показатели достигали 36,1% (13), 30,6% (11) и 33,3% (12) соответственно. Показатели специфических IgE к миксту сорных трав (WP1) межгрупповых различий также не имели (рис. 7).

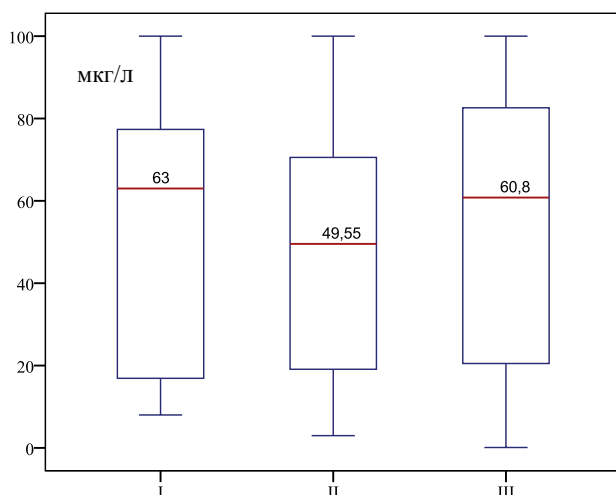


Рис. 7 – Показатели спец. IgE к миксту сорных трав (WP1) у пациентов с пыльцевой сенсibilизацией. *Примечание:* I – моносенсibilизация, II – олигосенсibilизация, III – полисенсibilизация

У пациентов с аллергией к сорнякам выявлялся высокий уровень IgE к мажорному аллергену амброзии – 41,9 [1,62; 71,4]. В группах с моно- и олигосенсibilизацией значения IgE nAmb a1 составили 56,3 [18,6; 91,0] и 47,9 [32,8; 71,2] (рис. 8). Показатели IgE nAmb a1 в группе с полисенсibilизацией были существенно меньше – 25,1 [0,24; 62,5], однако статистически значимых различий получено не было.

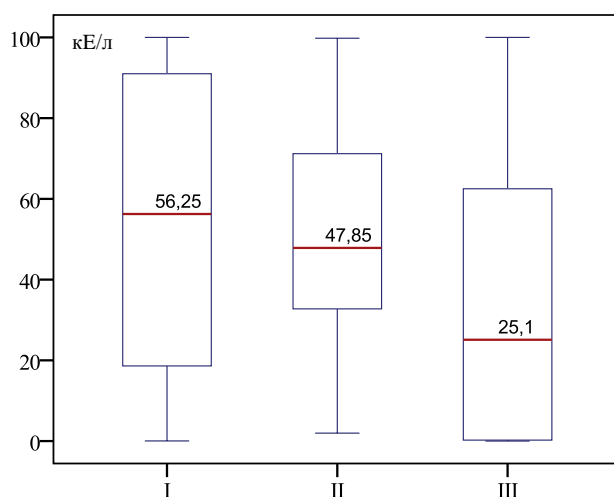


Рис. 8 – Показатели. IgE nAmb a1 сыворотки крови у пациентов с пыльцевой сенсibilизацией. *Примечание:* I – моносенсibilизация, II – олигосенсibilизация, III – полисенсibilизация

Средний уровень специф. IgE к мажорному аллергену полыни у пациентов с аллергией к сорным травам составил 0,58 [0,05; 3,8] кЕ/мл. При этом показатели специф. IgE nArt v1 были наименьшими в группе с моносенсибилизацией – 0,01 [0,01; 0,05] кЕ/мл (рис. 9). Статистически значимые различия отмечались по сравнению с группой II – 3,58 [0,16; 13,5] и группой III – 0,13 [0,05; 3,25] кЕ/мл.

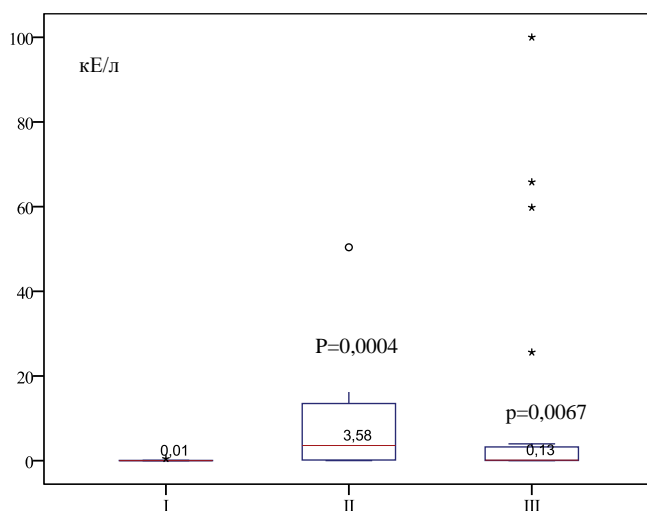


Рис. 9 – Показатели IgE nArt v1 сыворотки крови у пациентов с пыльцевой сенсibilизацией. *Примечание:* I – моносенсибилизация, II – олигосенсибилизация, III – полисенсибилизация p – статистическая значимость различий по сравнению с группой I (критерий Ньюмена-Кейлса, Данна)

Таким образом, легкое течение аллергического ринита отмечено у 15% больных, сенсibilизированных к пыльце сорных трав, среднетяжелое – у 73,3%, тяжелое – у 11,7%. В 20% случаев по результатам кожных проб установлена моносенсибилизация к пыльце амброзии, 20% – олигосенсибилизация к амброзии и полыни, 20% – полисенсибилизация к сорным травам – полыни, амброзии, подсолнечнику, лебеде, циклахене, 28,3% – к сорным травам и тимopheевке, 11,7% – к сорным травам и березе. При аллергологическом обследовании «in vitro» у сенсibilизированных к пыльце сорняков определялись высокие уровни общего IgE, очень высокие специфические IgE к мажорному аллергену амброзии nAmb a1, средние – к аллергокомпоненту полыни nArt v1.

3.2. Молекулярный профиль сенсibilизации к пыльце сорных трав

У 23 (38,3%) пациентов, сенсibilизированных к сорным травам, определялся паттерн *nAmb a1+ nArt v1-*, у 26 (43,4%) – *nAmb a1+ nArt v1+*, у 3 (5%) – *nAmb a1- nArt v1+*, у 8 (13,3%) – *nAmb a1- nArt v1-* (рис. 10).

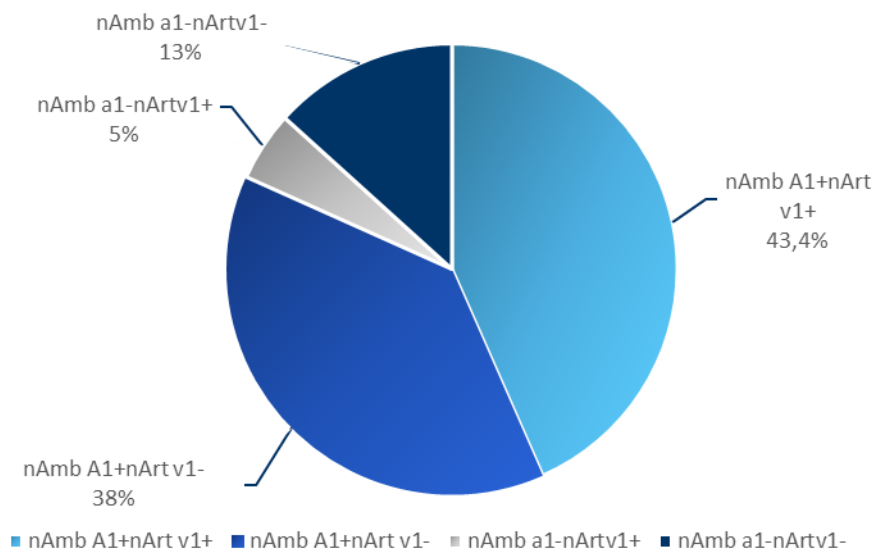


Рис. 10 – Молекулярные паттерны сенсibilизации у пациентов с аллергией к пыльце сорных трав

При сопоставлении кожных тестов и специфических IgE, определенных методом молекулярной алергодиагностики, получены существенные различия.

Антитела к мажорному аллергену амброзии *nAmb a1* выявлены у 49 (81,7%) больных, к основному аллергену полыни (*nArt v1*) – у 29 (48,3%), что составило 81,7 и 78,4% от числа пациентов, имевших положительные результаты кожных проб (табл. 10). Антитела к мажорным аллергенам тимофеевки (*rPhl p1,5*) определены у 17 (28,3%) больных, березы (*Bet v1*) – у 7 (11,7%), доля которых составила 35,3 и 57,1% от количества пациентов с положительными Prick-тестами с водно-солевыми аллергенами тимофеевки и березы.

Таблица 10 – Результаты кожных проб и молекулярной алергодиагностики у пациентов с сенсибилизацией к пыльце сорных трав

Кожные пробы (n=60)		Специфические IgE (n=60)	
Водно-солевой аллерген	положительный результат (более 5 мм)	молекулярный аллерген	положительный результат (более 0,35 кЕ/л)
Амброзия	60 (100%)	nAmb a1	49 (81,7%)
Полынь	37 (61,7%)	nArt v1	29 (48,3%)
		nArt v3	3 (5,0%)
Тимофеевка	17 (28,3%)	rPhl p1,5	6 (10,0%)
		rPhl p7,12	11 (18,3%)
Береза	7 (11,7%)	Bet v1	4 (6,7%)
		Bet v2,4	6 (10,0%)

При выполнении корреляционного анализа получена низкая положительная корреляционная связь между показателями кожных проб с водно-солевым аллергеном амброзии и уровнем IgE *nAmb a1* (коэффициент корреляции Спирмена 0,466, $p=0,0017$) (рис. 11).

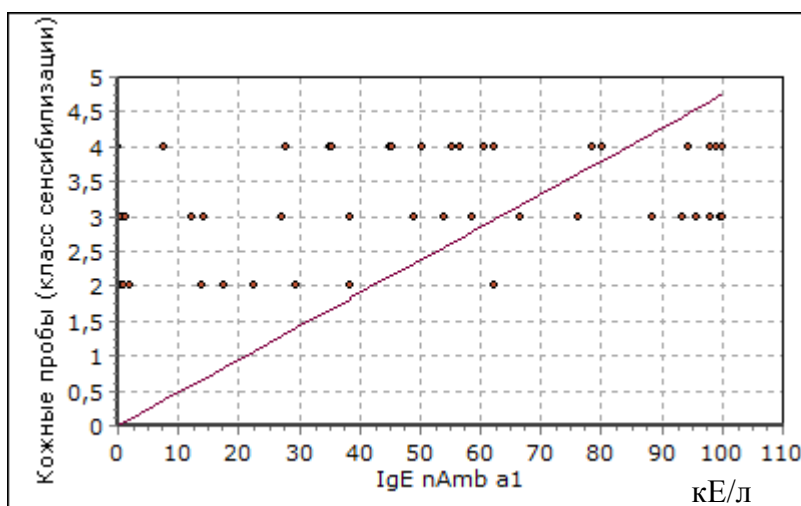


Рис. 11 – Корреляционные взаимосвязи показателей кожных проб с аллергеном амброзии и IgE *nAmb a1*

Не выявлена корреляционная зависимость между результатами кожных проб с полынью и уровнем IgE *nArtv1* (коэффициент корреляции Спирмена 0,10, $p=0,55$) (рис. 12).

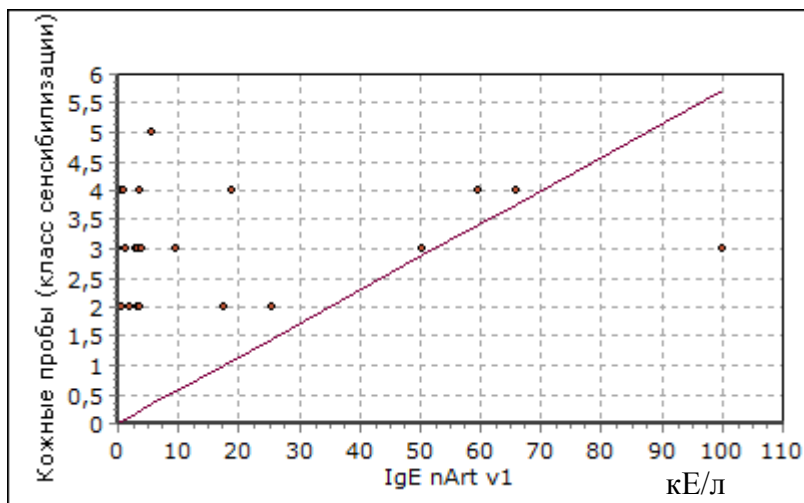


Рис. 12 – Корреляционные взаимосвязи показателей кожных проб с аллергеном полыни IgE nArt v1

В соответствии с данными молекулярной алергодиагностики можно констатировать, что программа АСИТ, предложенная на основании кожных проб, требовала коррекции у 26 (43,3%) пациентов с аллергией к сорнякам, в том числе у 1 (8,3%) больного в группе с моносенсибилизацией, у 4 (33,3%) – с олигосенсибилизацией, у 21 (58,3 %) – с полисенсибилизацией. При этом у 6 (10,0%) больных профиль сенсibilизации не соответствовал составу АСИТ, у 4 (6,7%) – не охватывал весь спектр сенсibilизирующих аллергенов, у 16 (26,7 %) – был избыточным. Полученные результаты свидетельствуют о недостаточной информативности кожных проб при определении программы АСИТ, особенно у пациентов с полисенсибилизацией, что может быть связано с их положительными результатами при гиперчувствительности к минорным аллергенам и cross-реактивности.

В структуре профилей сенсibilизации у пациентов в группе I паттерн *nAmb a1+ nArt v1-* был наиболее частым и определялся у 6 (50%) пациентов (рис. 13), у 5 (41,7%) из которых показатели специфических IgE были крайне высокими в диапазоне 62,2-100 кЕ/л, что свидетельствовало о преимущественной сенсibilизации к мажорному аллергену амброзии *nAmb a1* (табл. 11).

Паттерн *nAmb a1+ nArt v1+* выявлялся у 5 (41,7%) больных. При этом уровень *nArt v1* у 4-х из них был низким или средним, вероятно, вследствие сопутствующей сенсibilизации к аллергену *nAmb a4*, имеющему cross-реактивность с *nArt v1*. У одного пациента (П32) IgE к *nArt v1* был высоким, что могло быть связано с косенсibilизацией аллергенами полыни и амброзии. Профиль *nAmb a1- nArt v1-* определялся у пациента П12, вероятно, имеющего сенсibilизацию к другому мажорному аллергену амброзии – *nAmb a11* или минорным аллергенам.

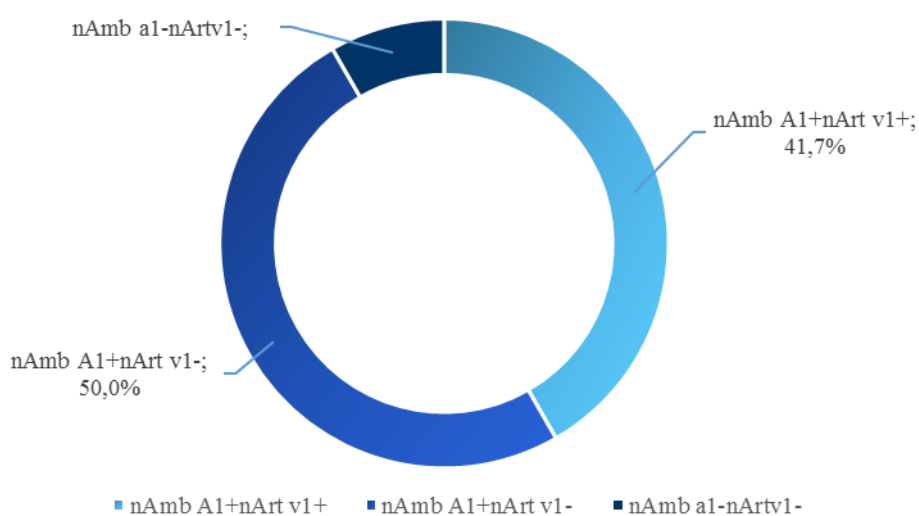


Рис. 13 – Молекулярные паттерны сенсibilизации у пациентов с моносенсibilизацией к амброзии

Таблица 11 – Результаты аллергологического обследования у пациентов с моносенсibilизацией к амброзии

Пациенты	IgE общий	IgE WP1	IgE nAmb a1	IgE nArt v1	IgE nArt v3
П1	1134	82,9	88,5	11,0	0,05
П2	331	78,2	94,5	0,20	0,01
П3	1259	68,0	62,2	0,01	0,05
П4	335	23,0	45,2	0,65	0,01
П5	2000	100	100	0,30	0,01
П6	312	70	93,5	6,20	0,45
П7	135	32	29,5	3,2	0,07
П8	106	9,73	62,4	0,01	0,01
П9	35,8	76,5	1,26	0,01	0,04
П10	258	8	7,73	0,45	0,01
П11	309	58	50,3	0,01	0,01
П12	106	10,8	0,03	0,01	0,01

При анализе профилей сенсibilизации в группе II у 8 (66,7%) пациентов определялся паттерн *nAmb a1+ nArt v1+* (рис. 14).

Таблица 12 – Результаты аллергологического обследования у пациентов с олигосенсibilизацией к амброзии и полыни

Пациенты	IgE общий	IgE WP1	IgE nAmb a1	IgE nArt v1	IgE nArt v3
П1	53,4	2,98	27,1	9,5	0,01
П2	331	71,1	50,5	1,25	0,05
П3	280	62,0	99,8	0,04	0,01
П4	130	23,3	45,2	3,8	0,04
П5	46,2	12	12,4	0,21	0,01
П6	320	58,1	80,2	3,36	0,05
П7	107	14,9	62,2	0,10	0,01
П8	637	41,0	38,5	5,78	19,5
П9	86	70	38,4	50,4	32,1
П10	39,6	32	1,97	0,02	0,01
П11	188	74	60,6	18,9	0,07
П12	505	100	95,6	17,5	15,5

При этом очень высокие уровни IgE к *nArt v1* отмечались в 3 (33,3%) случаях, в том числе в сочетании с IgE *nArt v3* (случаи П8, П9, П12), что могло свидетельствовать о косенсibilизации или первичной сенсibilизации к полыни (табл. 12). У 4-х больных установлен паттерн *nAmb a1+nArt v1-*, вероятно, связанный с первичной сенсibilизацией к амброзии и cross-реакцией между IgE к *nAmb a1* и *nArt v6* при выполнении кожных проб.

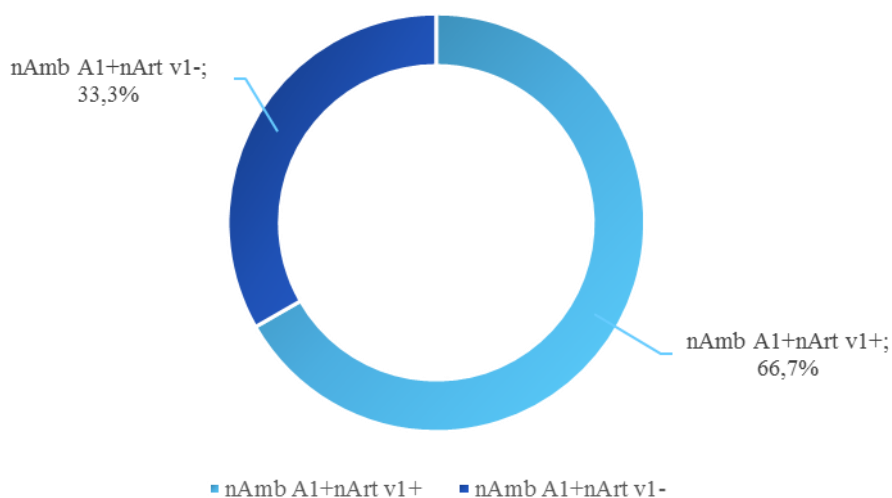


Рис. 14 – Молекулярные паттерны сенсibilизации у пациентов с олигосенсibilизацией к амброзии

У 13 (36,1%) пациентов в группе с полисенсibilизацией определен паттерн *nAmb a1+ nArt v1+*, у 4 (30,8%) из которых выявлены очень высокие, у 7 (53,8%) – крайне высокие концентрации IgE к *nAmb a1* и, вероятно, имела место первичная сенсibilизация к амброзии (табл. 13, рис. 15). У пациента П32 IgE к *nAmb a1* определялся одновременно с IgE к *nArt v1* и IgE к *nArt v3*, что свидетельствовало о первичной сенсibilизации к полыни или косенсibilизации к полыни и амброзии.

Наличие косенсibilизации к этим травам можно предположить также у пациентов П4, П22, П9, П1, П33 на основании высоких, очень высоких и крайне высоких IgE к *nAmb a1* и *nArtv1*. У пациента П13, вероятно, имела место первичная сенсibilизация к подсолнечнику с развитием cross-реакций между IgE *Hel a1* и *nAmb a1/nArt v1*.

У больного П19 наиболее вероятной была сенсibilизация к минорным паналлергенам пыльцы растений в сочетании с гиперчувствительностью к клещам домашней пыли. При постановке кожных проб у 8 из 12 пациентов с этим паттерном выявлялась положительная кожная проба с аллергеном подсолнечника 3-го класса (++), что связано с высокой гомологией *Hel a1* с мажорными аллергенами полыни и амброзии [112].

У 5-ти больных положительными были кожные пробы с луговыми травами (тимофеевка, ежа, овсяница), у трех – с пылью березы, что, вероятно, обусловлено одновременной сенсibilизацией к мажорному аллергену березы и паналлергенам и подтверждалось положительными IgE к *rPhl p7,12* у пациентов П3, П12, П33, IgE к *Bet v1* у пациента П35 и IgE к *Bet v2,4* у больного П33.

В 7 случаях у пациентов этого паттерна определялись положительные Prick-тесты с лебедой и циклахеной, связанные с косенсibilизацией к пыльце этих трав или с перекрестными реакциями с паналлергенами, присутствующими в пыльце сорняков.

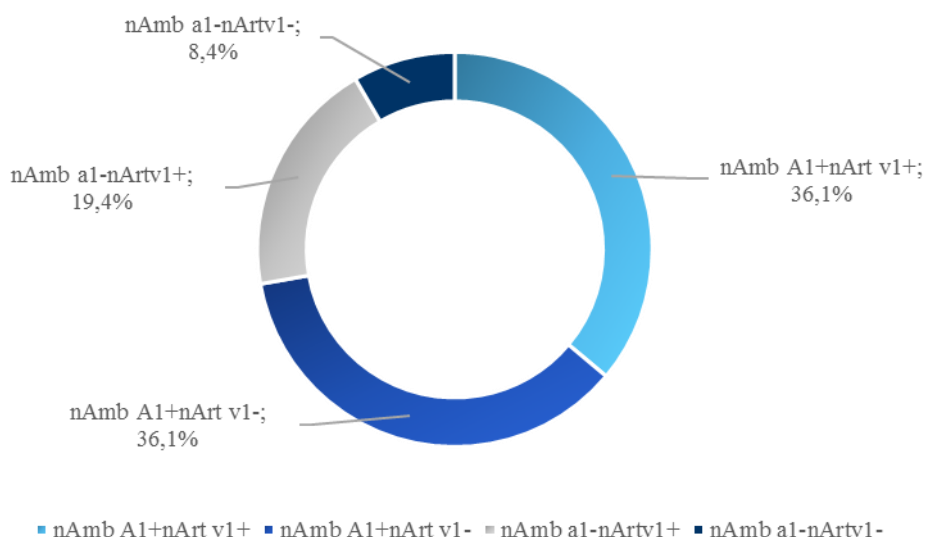


Рис. 15 – Молекулярные паттерны сенсibilизации у пациентов с полисенсibilизацией к пыльце сорных, луговых трав, деревьев

Профиль *nAmb a1+ nArt v1-* установлен у 13 (36,1%) пациентов, у 10 из которых определялись очень высокие и крайне высокие IgE к *nAmb a1*, что могло свидетельствовать о первичной сенсibilизации к амброзии. Положительные кожные пробы с аллергенами полыни и подсолнечника у пациентов П10, П17, П18, П20, П21, П25, П27, П34, П36 (табл. 13), вероятно, связаны с перекрестной реакцией IgE к *nAmb a1* с гомологичными *nArt v6* и *Hel a1*, в то время как положительные Prick-тесты с луговыми травами у больных П7, П10, П17, П36 – с cross-реакцией IgE к *nAmb a1* с минорным аллергеном луговых трав *Phl p4*. Присутствие косенсibilизации к мажорному аллергену березы у пациента П21 подтверждалось высокими IgE к *rBet v1*. У пациентов П2, П27, П34 наряду с первичной сенсibilизацией к *nAmb a1*, вероятно, имела место сенсibilизация к паналлергенам пыльцы растений, о чем свидетельствовали средние и высокие уровни IgE к *rPhl p7,12* и IgE *rBet v2,4*.

У 2-х пациентов выявлялись низкие и средние показатели IgE к *nAmb a1* вследствие вероятной минорной сенсibilизации у пациента П15 и первичной сенсibilизации к луговым травам у пациента П16.

Таблица 13 – Результаты аллергологического обследования у пациентов с полисенсibilизацией к пыльце сорных, луговых трав, деревьев

IgE специфические	П1 (4)	П2 (6)	П3 (8)	П4 (9)	П5 (10)	П6 (14)	П7 (17)	П8 (19)	П9 (20)	П10 (21)	П11 (22)	П12 (24)	П13 (25)	П14 (26)	П15 (28)	П16 (29)	П17 (30)	П18 (33)
IgE общий	437	1270	463	250	504	420	946	540	786	2000	368	880	574	2000	1550	332	1557	224
IgE WP1	96,0	74,0	75,8	70,5	85,2	61,6	100	20,2	55,3	67,4	60,0	80,0	38,7	100	5,38	28,1	100	23,4
IgE W1	35,5		80,2	81	78,6		89,2	2,96	68,6	100	0,10	99,3	22,8	0,12				
IgE W5	75,9		77,2					13,6	6,95	7,5	0,15	1,83	25,0	12,7				
IgE W15								0,10				0,646	0,31					
IgE nAmb a1	22,5	99,2	54,1	22,5	76,3	66,5	98,1	0,01	55,2	100	0,02	45,5	14,2	0,05	0,95	0,45	100	49,0
IgE nArt v1	59,8	0,01	9,08	3,50	1,95	3,05	0,05	65,8	25,6	0,05	0,03	0,80	0,72	3,68	0,01	0,10	0,01	0,01
IgE nArt v3	0,09	0,01	0,05	0,01	0,04	0,05	0,03	58,9	0,01	0,01	0,02	0,15	0,09	0,09	0,01	0,01	0,01	0,09
IgE rPhl p1,5	0,01	0,05			0,01		0,01		0,04	0,01	100	0,01		100		9,4	0,01	
IgE rPhl p7,12	0,01	2,05	3,50				0,01		0,01	0,01	32,7	0,60		2,3		15,1	0,01	
IgE rBet v1		0,01											0,07					
IgE rBet v2,4		3,1											0,01					

Таблица 13 – Результаты аллергологического обследования у пациентов с полисенсibilизацией к пыльце сорных, луговых трав, деревьев

IgE специфические	П19 (35)	П20 (36)	П21 (41)	П22 (43)	П23 (46)	П24 (47)	П25 (49)	П26 (50)	П27 (52)	П28 (53)	П29 (54)	П30 (55)	П31 (56)	П32 (58)	П33 (59)	П34 (60)	П35 (63)	П36 (66)
IgE общий	150	1415	188	169	237	148	117	89,6	1392	256	480	98	81	555	891	355	205	450
IgE WP1	32,0	98,6	20,8	14,4	26,0	0,10	10,7	6,4	95,0	0,168	72,0	13,0	7,0	88,5	100	62,0	34,0	77,0
IgE W1		98,3												95,5	31,4			63,1
IgE W5							2,94							82,2	41,3			26,3
IgE W15							0,10											0,10
IgE nAmb a1	0,72	100	27,7	35,3	0,15	0,01	14	0,06	98,2	0,01	0,05	0,19	0,28	58,5	56,5	78,5	17,5	35,0
IgE nArt v1	0,99	0,13	0,05	3,50	3,97	0,06	0,05	0,04	0,01	0,04	0,09	0,09	0,13	0,49	100	0,06	0,65	0,30
IgE nArt v3	0,01	0,06	0,01	0,01	0,30	0,12	0,09	0,06	0,25	0,06	0,01	0,01	0,04	10,4	15,2	0,01	0,09	0,05
IgE rPhl p1,5				0,01		0,01		3,6	0,08	95,5	67,1	0,04	0,01	0,01	0,04	0,01		0,01
IgE rPhl p7,12				0,05		0,65		0,04	0,90	0,01	1,04	0,02	0,01	0,01	2,9	3,5		0,01
IgE rBet v1	0,01		25,4			0,05			0,01			14,0	42,7		0,01	0,05	64,1	
IgE rBet v2, rBet v4	12,1		0,01			0,70			2,10			0,05	0,02		3,20	12,1	0,05	

Паттерн *nAmb a1- nArt v1+* установлен у 3-х (8,6%) пациентов. У 2-х пациентов выявлена первичная сенсibilизация к полыни, в том числе у пациента П8 с крайне высокими IgE к обоим мажорным аллергенам *Artemisia – Art v1* и *Art v3*. У одного больного (П14) имела место косенсibilизация к тимофеевке и полыни с высокими IgE к *nArt v1* и крайне высокими – к *rPhl p1,5*.

Профиль *nAmb a1- nArt v1-* выявлен у 7 (19,5%) больных с полисенсibilизацией. У 4-х из них установлена первичная сенсibilизация к луговым травам с высоким и крайне высоким IgE к мажорным аллергенам тимофеевки *rPhl p1,5*. У 2-х больных (П30, П31) определена первичная сенсibilизация к пыльце березы с высоким и крайне высоким уровнем IgE к *rBet v1*. У пациента П24 имела место сенсibilизация к паналлергенам пыльцы деревьев, луговых и сорных трав, о чем свидетельствовали положительные IgE к IgE к *rPhl p7,12* и IgE *rBet v2,4*.

Таким образом, определение специфических IgE в ограниченном объеме, доступном в рутинной практике врача аллерголога-иммунолога, не всегда позволяет однозначно решить вопрос об истинной сенсibilизации и перекрестной реактивности. В соответствии с задачами исследования в работе проведено изучение информативности теста активации базофилов в диагностике пыльцевой аллергии.

3.3. Тест активации базофилов при сенсibilизации к пыльце сорных трав, диагностические возможности

У 52 (86,7%) больных с положительными кожными тестами выявлено увеличение числа активированных базофилов после провокации аллергеном амброзии. Высокие показатели ВАТ после инкубации аллергеном полыни выявлены у 40 (66,7%) пациентов. При этом 31 из 37 (83,8%) больных имели положительные кожные пробы с аллергеном полыни, а 9 из 23 (39,1%) – отрицательные. В 48 из 52 (92,3%) случаев положительные результаты ВАТ-

теста подтверждались наличием спец. IgE к мажорному аллергену амброзии *nAmb a1*, в 36 из 40 (90%) – к мажорному аллергену полыни *nArt v1*.

У пациентов с аллергией на пыльцу сорных трав отмечались высокие показатели спонтанной активации базофилов по сравнению со здоровыми пациентами – 8,2 [6,1; 11,9] и 4,6 [3,65; 5,45], $p=0,0001$ (табл. 14). Статистически значимые отличия определены для групп I – 11,5 [6,85; 12,25], II – 7,6 [6,35; 12,4] и III – 6,9 [5,5; 11,0] (рис. 16).

Таблица 14 – Показатели спонтанной и индуцированной активации базофилов у пациентов, сенсibilизированных к пыльце сорных трав

Показатель	Пыльцевая сенсibilизация	Контрольная группа	P
Спонтанная ВАТ, %	8,2 [6,1; 11,9]	4,6 [3,65; 5,45]	$p=0,000049$
ВАТ с аллергеном амброзии, %	64,7 [39,9; 80,3]	3,3 [2,3; 4,0]	$p=0,00005$
ИС ВАТс аллергеном амброзии	6,05 [2,7; 12,2]	0,81 [0,61; 0,91]	$p=0,00014$
ВАТ с аллергеном полыни, %	27,9 [19,2; 66,8]	3,5 [2,8; 4,1]	$p=0,0003$
ИС ВАТ с аллергеном полыни	3,1 [2,1; 7,6]	0,87 [0,71; 0,92]	$p=0,00015$

Примечание: p – статистическая значимость различий по сравнению с показателями в контрольной группе (критерий Манна-Уитни)

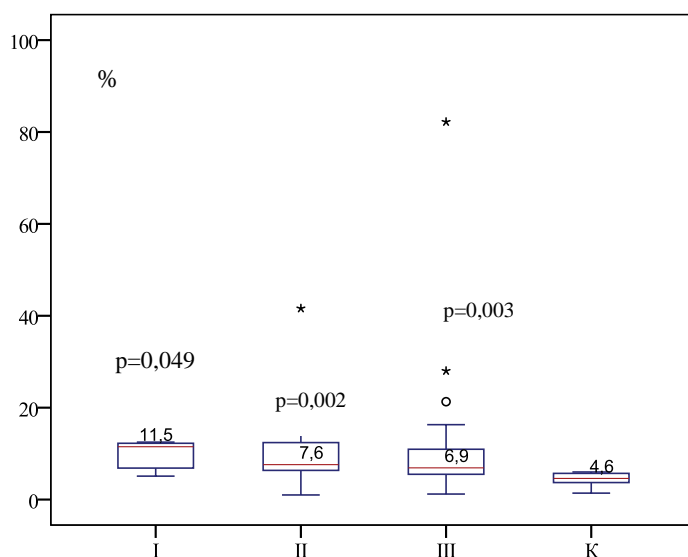


Рис. 16 – Показатели спонтанной активации базофилов крови у пациентов с пыльцевой сенсibilизацией. *Примечание:* I – моносенсibilизация, II – олигосенсibilизация, III – полисенсibilизация; p – достоверность различий по сравнению с контрольной группой (критерий Ньюмена-Кейлса, Данна)

При определении средних показателей ВАТ и ИС ВАТ у пациентов, сенсibilизированных к пыльце сорных трав, выявлено существенное увеличение реактивности базофилов после стимуляции аллергенами амброзии и полыни (табл. 14).

Высокие показатели ВАТ с аллергеном амброзии по сравнению со здоровыми людьми (3,3% [2,3; 4]) отмечены в группах I – 50,3% [25,7; 72,9], $p=0,01$, II – 77,3% [47,8; 87,8], $p=0,00002$ и III – 66,3% [39,9; 78,3], $p=0,01$ (рис. 17). Межгрупповых различий выявлено не было.

Аналогичные закономерности получены и для ИС ВАТ. У пациентов с моносенсибилизацией к амброзии показатели достигали 3,57 [3,09; 8,18], $p=0,03$, олигосенсибилизацией к пыльце амброзии и полыни – 7,12 [4,43; 9,4], $p=0,007$, полисенсибилизацией к пыльце сорных трав – 6,85 [2,45; 13,8], $p=0,002$ (рис. 18).

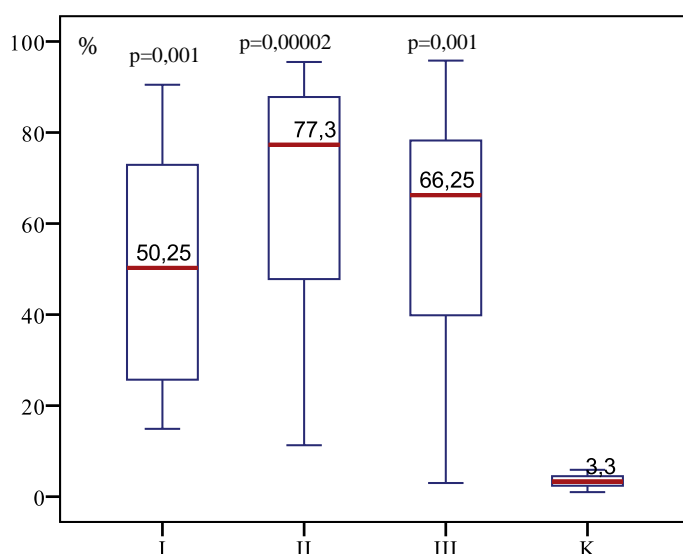


Рис. 17 – Показатели индуцированной активации базофилов крови с аллергеном амброзии у пациентов с пылевой сенсibilизацией. Для каждой группы отображены: медиана, квартильный размах (Q0,25-Q0,75), размах (минимум; максимум) переменной. I – моносенсибилизация, II – олигосенсибилизация, III – полисенсибилизация, K – контрольная группа. (p – статистическая значимость различий по сравнению с контрольной группой (критерий Ньюмена-Кейлса, Данна)

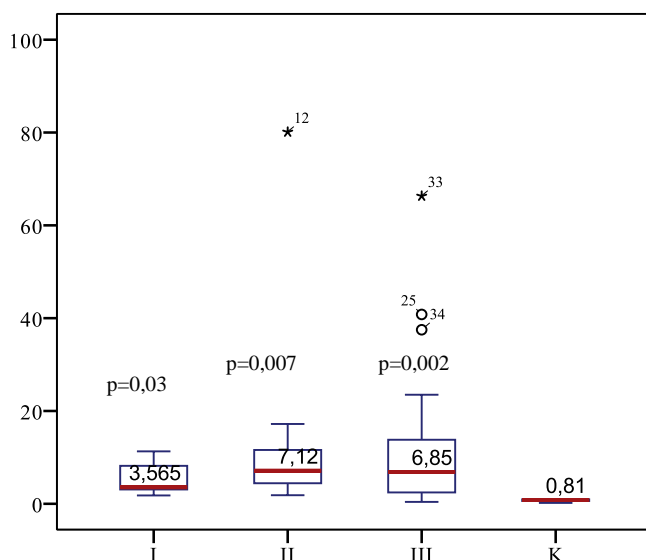


Рис. 18 – Показатели индекса стимуляции индуцированной активации базофилов крови с аллергеном амброзии у пациентов с пыльцевой сенсibilизацией. I – моносенсibilизация, II – олигосенсibilизация, III – полисенсibilизация, K – контрольная группа.

У пациентов всех групп выявлено увеличение реактивности базофилов после провокации аллергеном полыни (рис. 19). При этом в группе с олигосенсibilизацией отмечались более высокие значения ВАТ после провокации пылью полыни – 72,6 [15,8; 82,6]. Статистически значимые различия получены по сравнению с группой I – 22,4 [21,3; 34,1], $p=0,04$, но не с группой III – 29,0 [17,6; 55,4].

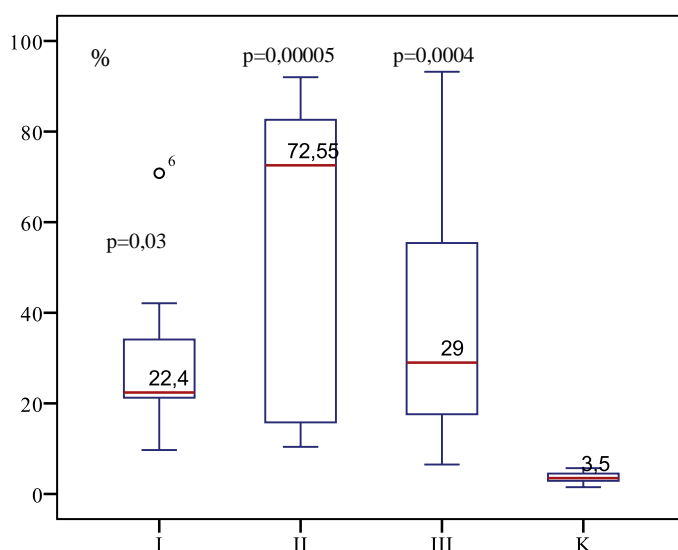


Рис. 19 – Показатели индуцированной активации базофилов крови с аллергеном полыни у пациентов с пыльцевой сенсibilизацией. I – моносенсibilизация, II – олигосенсibilизация, III – полисенсibilизация, K – контрольная группа. (p – статистическая значимость различий по сравнению с контрольной группой (критерий Ньюмена-Кейлса, Данна))

Аналогичные закономерности продемонстрированы и при анализе ИС ВАТ. Показатели составили 2,45 [1,85; 3,55], 5,50 [2,24; 11,5], 3,71 [2,3; 7,9] соответственно (рис. 20). Межгрупповых различий в зависимости от характера сенсibilизации установлено не было.

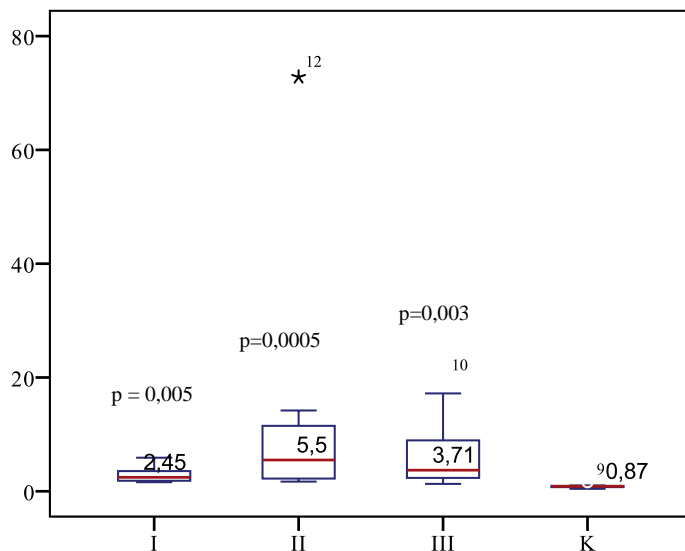


Рис. 20 – Показатели индекса стимуляции индуцированной активации базофилов крови с аллергеном пыльцы у пациентов с пыльцевой сенсibilизацией. I – моносенсibilизация, II – олигосенсibilизация, III – полисенсibilизация, К – контрольная группа. (p – статистическая значимость различий по сравнению с контрольной группой (критерий Ньюмена-Кейлса, Данна)

Получены корреляционные взаимосвязи показателей теста активации базофилов и компонент-разделенной молекулярной алергодиагностики (рис. 21).

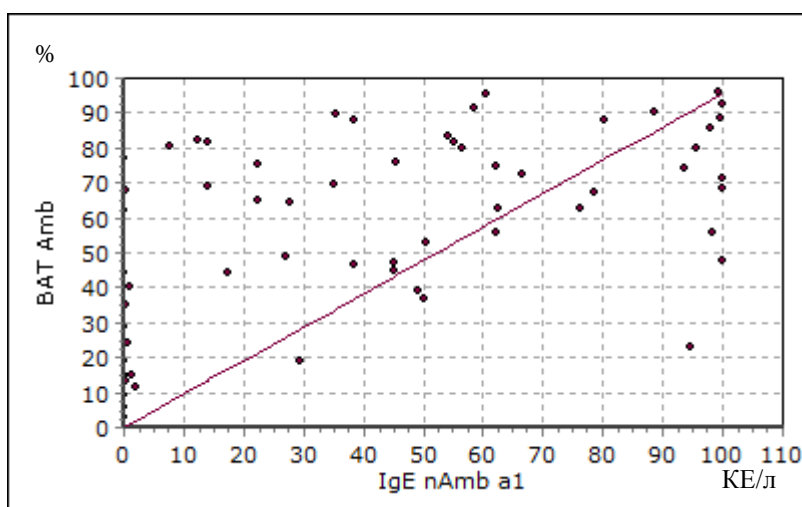


Рис. 21 – Корреляционные взаимосвязи показателей ВАТ с аллергеном амброзии и IgE nAmb a1

Умеренная положительная связь продемонстрирована между ВАТ с амброзией и IgE nAmb a1 (коэффициент корреляции Спирмена 0,55, $p=0,00001$) (рис. 21), а также между ИС ВАТ с амброзией и IgE nAmb a1 ($r=0,54$, $p=0,000006$) (рис. 22).

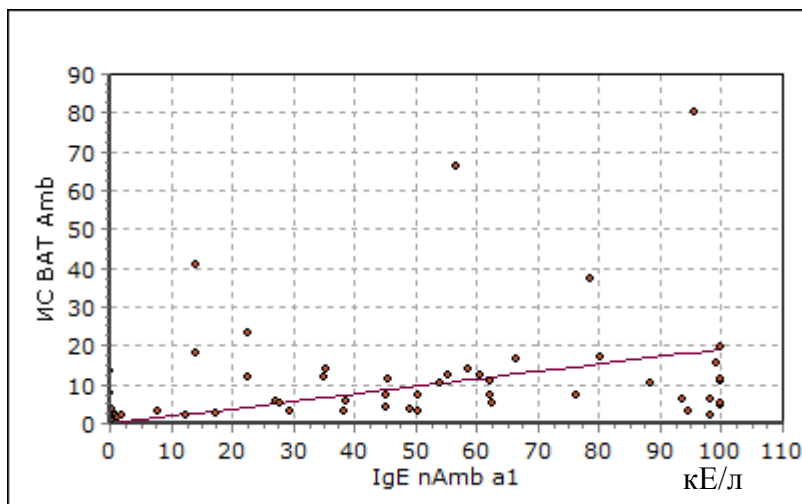


Рис. 22 – Корреляционные взаимосвязи показателей ИС ВАТ с аллергеном амброзии и IgE nAmb a1

Умеренная положительная связь получена между ВАТ с аллергеном полыни и IgE nArt v1 (коэффициент корреляции Спирмена 0,31, $p=0,049$) (рис. 23), а также между ИС ВАТ с пылью и IgE nArt v1 ($r=0,52$, $p=0,0005$) (рис. 24).

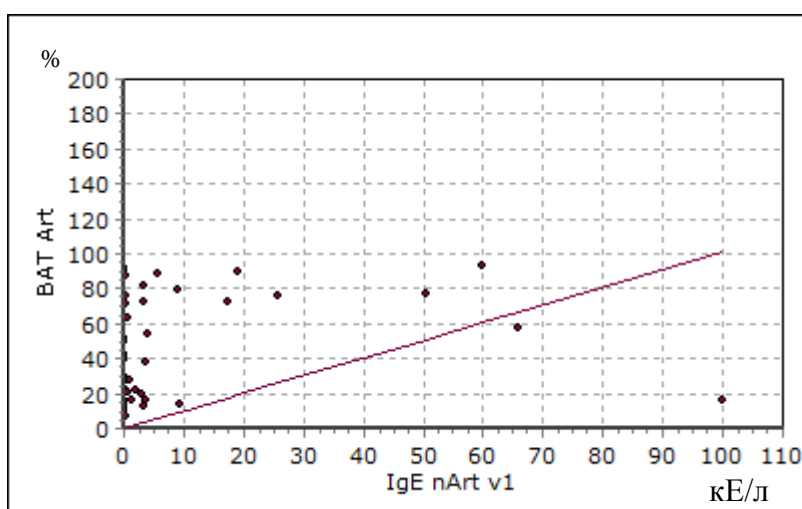


Рис. 23 – Корреляционные взаимосвязи показателей ВАТ с аллергеном полыни и IgE nArt v1

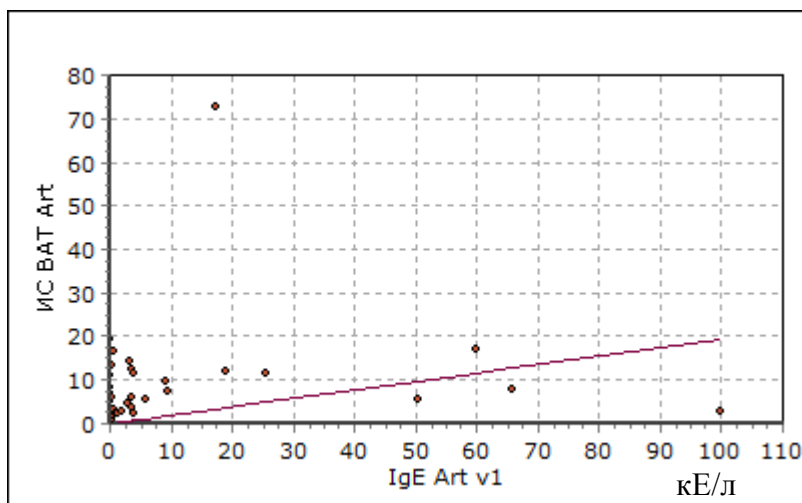


Рис. 24 – Корреляционные взаимосвязи показателей ИС ВАТ с аллергеном полыни и IgE nArt v1

Таким образом, у 81,7% больных, сенсibilизированных к пыльце сорных трав, определяется гиперчувствительность к мажорному аллергену амброзии *nAmb a1*, у 48,3% – полыни *nArt v1*, у 28,3% – тимофеевки *rPhl p1,5*, у 11,7% – березы *Bet v1*. В структуре паттернов сенсibilизации на долю *nAmb a1+ nArt v1-* приходится 38,3%, *nAmb a1+ nArt v1+* – 43,4%, *nAmb a1- nArt v1+* – 5%, *nAmb a1- nArt v1-* – 13,3%.

Установлено, что программа АСИТ, предложенная на основании кожных проб, может быть ошибочной у 43,3% пациентов, в том числе у 8,3% в группе с моносенсibilизацией к амброзии, у 33,3% – с олигосенсibilизацией к амброзии и полыни, у 58,3% – с полисенсibilизацией к сорнякам, луговым травам и деревьям. При этом у 10,0% больных программа АСИТ не соответствует профилю сенсibilизации, у 6,7% – не охватывает весь спектр сенсibilизирующих аллергенов, у 26,7% – является избыточной. В исследовании подтверждена диагностическая значимость теста активации базофилов при аллергическом рините. У сенсibilизированных пациентов наблюдается увеличение спонтанной активации базофилов и реактивности, стимулированной аллергеном, что коррелирует с уровнем специфических антител к мажорным аллергенам амброзии и полыни.

3.4. Клиническая эффективность АСИТ у пациентов, сенсibilизированных к пыльце сорных трав

Аллерген-специфическая терапия проведена 60 пациентам с сенсibilизацией к пыльце сорняков, у 83,3% из которых диагностировался сезонный аллергический ринит, у 16,7% – аллергический ринит в сочетании с бронхиальной астмой. Выбор алерговакцины осуществлялся на основании Prick-тестов (табл. 6, 7, 8) и показателей спец. IgE. АСИТ водно-солевым раствором амброзии назначена 21 (35%) пациенту, растворами аллергенов амброзии и полыни – 30 (50%), амброзии и тимофеевки – 7 (11,7%), амброзии и березы – 2 (3,3%). Средняя курсовая доза аллергена достигала 3200 PNU. Проведено два предсезонных курса АСИТ. Первый курс лечения завершили 52 пациента, в том числе 10 в группе I, 11 – в группе II, 31 – в группе III. Второй курс лечения завершили 43 пациента, 9, 9 и 22 соответственно (табл. 15).

Таблица 15 – Эффективность аллерген-специфической терапии у пациентов с сенсibilизацией к пыльце сорных трав по шкале Адо

Группы пациентов		Результаты аллерген-специфической терапии			
		отличные	хорошие	удовлетворительные	без эффекта
I группа	после I курса (n=10)	-	4/10 (40%)	3/10 (30%)	3/10 (30%)
	после II курса (n=9)	3/9 (33,3%)	3/9 (33,3%)	2/9 (22,2%)	1/9 (11,2%)
II группа	после I курса (n=11)	2/11 (18,2%)	5/11(45,4%)	1/11 (9,1%)	3/11 (27,3%)
	после II курса (n=9)	2 (22,2%)	2/9 (22,2%)	3/9 (33,3%)	2/9 (22,2%)
III группа	после I курса (n=31)	1/31 (3,2%)	13/31(41,9%)	6/31 (19,4%)	11/31 (35,5%)
	после II курса (n=25)	4/25 (16,0%)	10/25(40,0%)	4/25 (16,0%)	7/25 (28,0%)
Общая группа	после I курса (n=52)	3/52 (5,8%)	22/52(42,3%)	10/52 (19,2%)	17/52 (32,7%)
	после II курса (n=43)	9/43 (20,9%)	16/43(37,2%)	8/43 (18,6%)	10/43 (23,3%)

Пациенты с системными реакциями в процессе АСИТ были исключены из исследования. У 17,3% пациентов, завершивших первый курс АСИТ, и у 13,9% – второй, возникали местные реакции, купировавшиеся самостоятельно или после приема пероральных антигистаминных средств.

После первого курса АСИТ отличные и хорошие результаты получены у 5,8 и 42,3% пациентов, удовлетворительные – у 19,2%. Через 2 года АСИТ показатели составили 20,9, 37,2 и 18,6% соответственно. Отсутствие эффекта от АСИТ через год после начала терапии зарегистрировано в 32,7% случаев, через 2 года – в 23,3% (табл. 15).

Неэффективность лечения после второго курса АСИТ чаще отмечалось в группах с олиго- (22,2%) и полисенсibilизацией (28,0%), чем у пациентов, сенсibilизированных только к амброзии. Однако статистически значимых различий установлено не было.

У пациентов, сенсibilизированных к сорнякам, после АСИТ выявлено уменьшение интенсивности основных клинических симптомов (рис. 25).

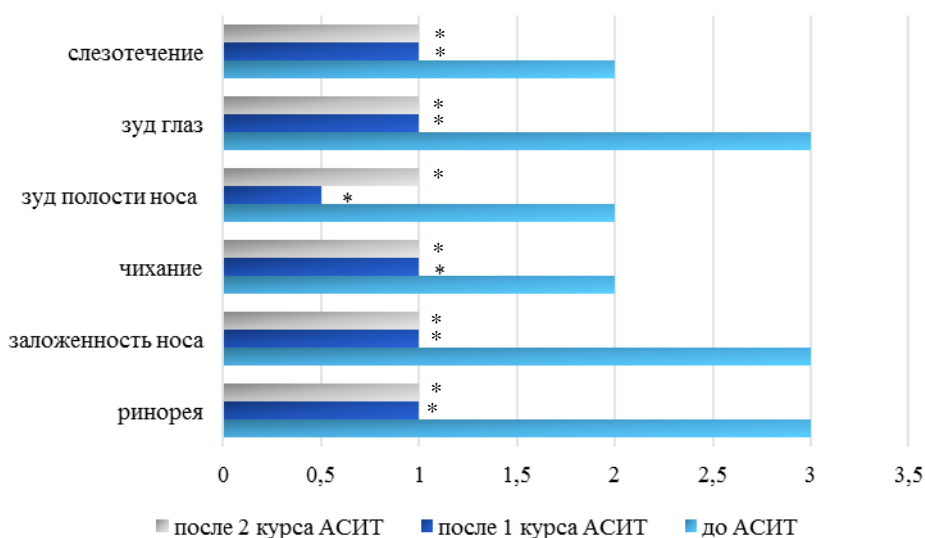


Рис. 25 – Клинические симптомы у пациентов, сенсibilизированных к пыльце сорных трав, получавших АСИТ. *Примечание:* * – $p < 0,05$, статистическая значимость различий по сравнению с показателями до лечения (критерий Ньюмена-Кейлса, Данна)

Так, выраженность ринореи у сенсibilизированных к сорнякам до лечения составляла 3 (0; 3) балла, после 1 курса АСИТ – 1 (0; 3) балл, $p = 0,0001$, после 2 курса АСИТ – 1 (0; 3) балл, $p = 0,0004$, заложенности носа –

до АСИТ – 3 (1; 3) балла, после 1 курса АСИТ – 1 (0; 3) балл, $p=0,0001$, после 2 курса АСИТ – 1 (0; 3) балл, $p=0,0002$, чихания до АСИТ – 2 (0,5; 3) балла, после 1 курса АСИТ – 1 (0; 3) балл, $p=0,0002$, после 2 курса АСИТ – 1 (0; 3) балл, $p=0,0004$, зуда в носу до АСИТ – 1 (0; 2) балл, после 1 курса АСИТ – 0,5 (0; 3) балла, $p=0,0005$, после 2 курса АСИТ – 1 (0; 3) балл, $p=0,003$, зуда глаз – 3 (0; 3); 1 (0; 3), $p=0,004$ и 1 (0; 3), $p=0,00001$, слезотечения – 2 (0; 3), 1 (0; 3), $p=0,003$ и 1 (0; 3) балл, $p=0,0001$ соответственно (рис. 24).

Суммарное количество баллов по шкале RTSS в общей группе уменьшилось с 13 [10; 15] до 5 [4; 9] баллов после первого курса лечения и до 4,5 [3; 7,5] – после второго (рис. 26).

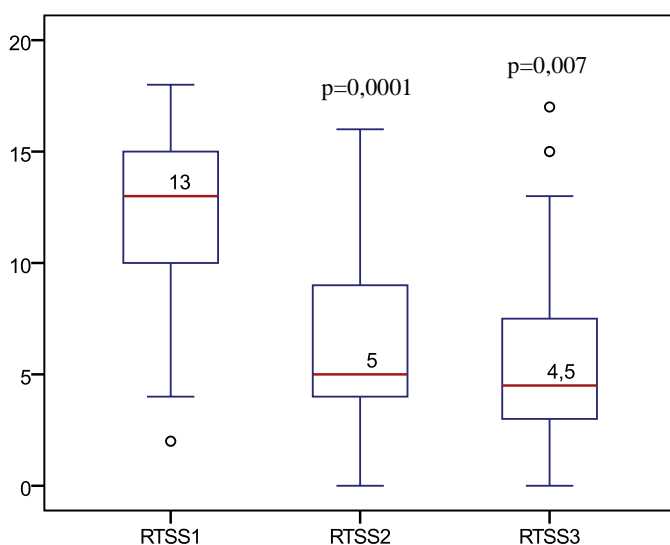


Рис. 26 – RTSS у пациентов с пыльцевой сенсibilизацией

Примечание: RTSS1 – показатели до лечения, RTSS2 – показатели после 1 курса АСИТ, RTSS3 – показатели после 2 курса АСИТ, p – статистическая значимость различий по сравнению с показателями до лечения (критерий Ньюмена-Кейлса, Данна)

С учетом результатов шкалы dMS потребность в лекарственных препаратах уменьшилась уже после 1-го курса лечения и составила 1 [1; 2] балл, регистрировались статистически значимые различия по сравнению с исходным уровнем – 2 [1; 2] балла, $p=0,0001$ (рис. 27).

После 2-го курса лечения показатели оставались минимальными – 1 [1; 2] балл, статистическая значимость различий по сравнению с показателями до лечения составила $p=0,007$.

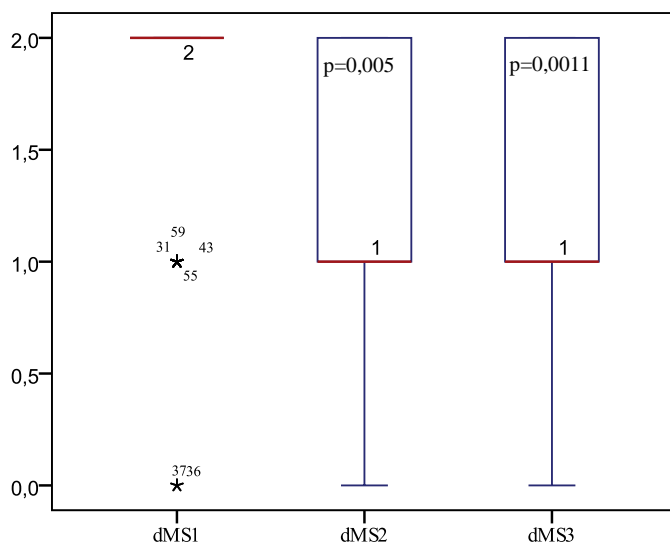


Рис. 27 – dMS у пациентов с пылевой сенсibilизацией

Примечание: dMS 1 – показатели до лечения, dMS 2 – показатели после 1 курса АСИТ, dMS 3 – показатели после 2 курса АСИТ, p – статистическая значимость различий по сравнению с показателями до лечения (критерий Ньюмена-Кейлса, Данна)

Существенное уменьшение интенсивности клинических симптомов отмечалось во всех группах пациентов – с моно-, олиго- и полисенсibilизацией (рис. 28, 29, 30).

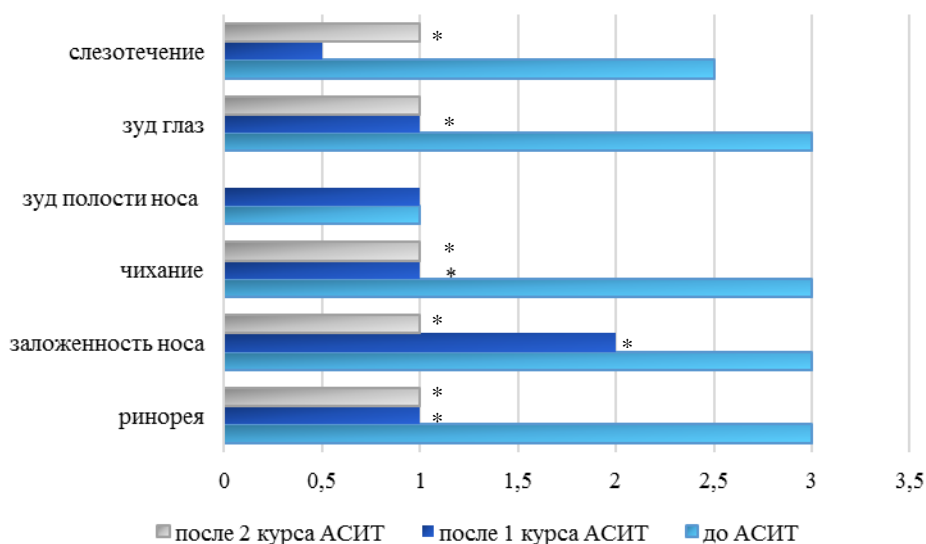


Рис. 28 – Клинические симптомы у пациентов с моносенсibilизацией

Примечание: * – p<0,05, статистическая значимость различий по сравнению с показателями до лечения (критерий Ньюмена-Кейлса, Данна)

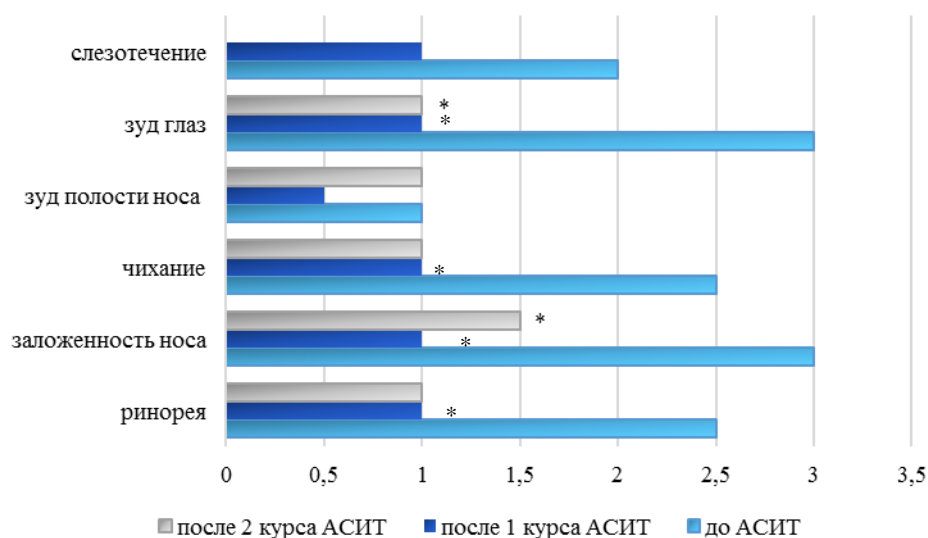


Рис. 29 – Клинические симптомы у пациентов с олигосенсибилизацией
Примечание: * – $p < 0,05$, статистическая значимость различий по сравнению с показателями до лечения (критерий Ньюмена-Кейлса, Данна)

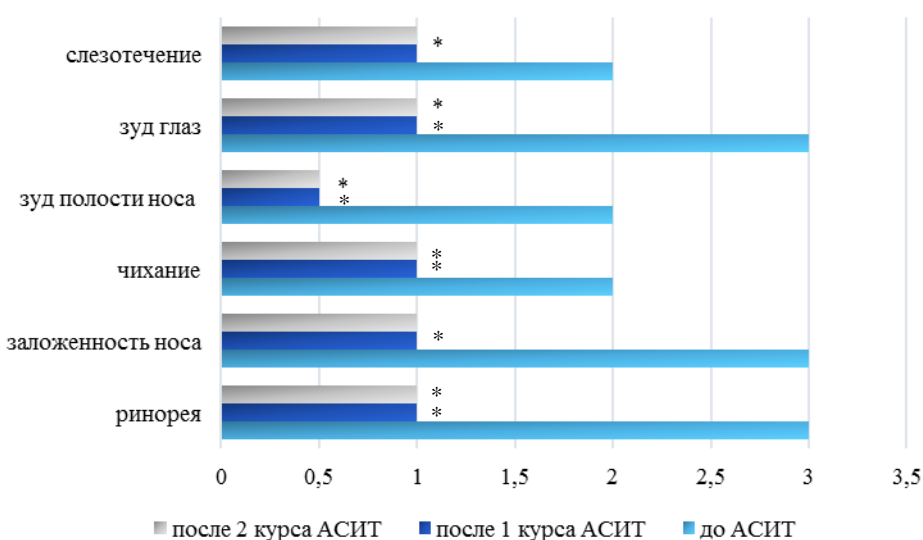


Рис. 30 – Клинические симптомы у пациентов с полисенсibilизацией
Примечание: * – $p < 0,05$, статистическая значимость различий по сравнению с показателями до лечения (критерий Ньюмена-Кейлса, Данна)

При наблюдении в течение 2-х лет обострения БА регистрировались у 6 пациентов с периодичностью 1-2 раза в год на фоне ОРВИ. Отсутствие контроля БА в сезон пыления зарегистрировано не было.

Суммарное количество баллов у пациентов с моносенсибилизацией по шкале RTSS до АСИТ составляло 14 [11; 17] баллов, после 1 курса лечения – 6 [4; 7], после второго – 3 [0; 4,5] балла (рис. 31).

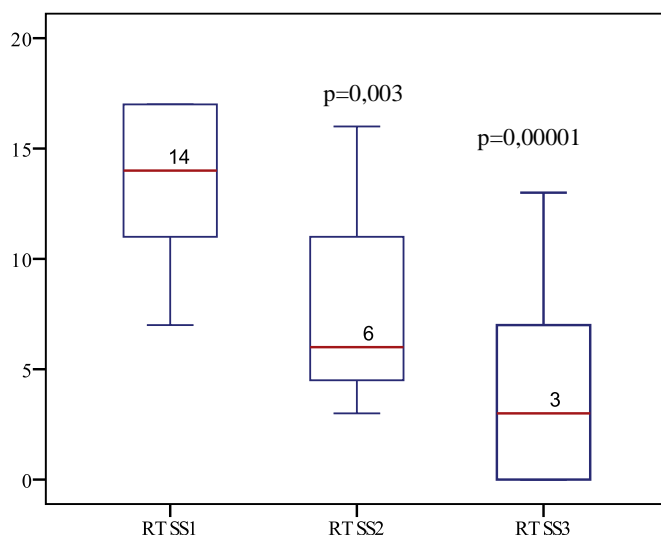


Рис. 31 – RTSS у пациентов с моносенсibilизацией

Примечание: RTSS1 –показатели до лечения, RTSS2 – показатели после 1 курса АСИТ, RTSS3 – показатели после 2 курса АСИТ, р – статистическая значимость различий по сравнению с показателями до лечения (критерий Ньюмена-Кейлса, Данна)

Уменьшение количества баллов отмечено также в группе с олигосенсibilизацией с показателями до АСИТ – 12 [10,5; 15] баллов, после первого курса АСИТ – 5 [4; 5] баллов, после второго – 4 [2; 2,5] балла (рис. 32).

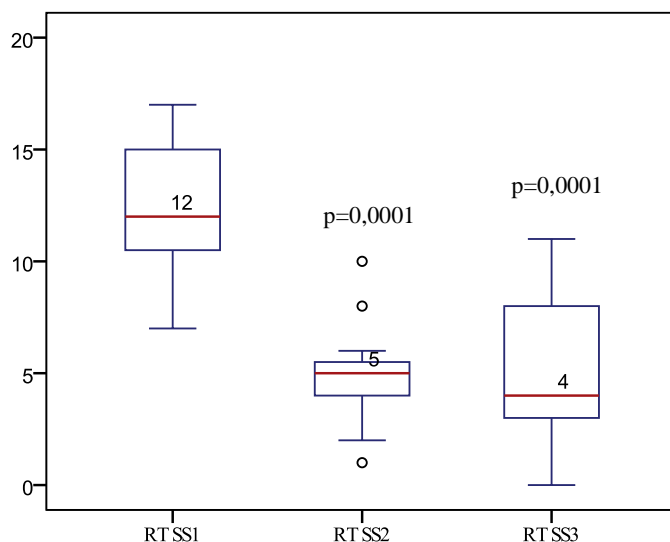


Рис. 32 – RTSS у пациентов с олигосенсibilизацией

Примечание: RTSS1 –показатели до лечения, RTSS2 – показатели после 1 курса АСИТ, RTSS3 – показатели после 2 курса АСИТ, р – статистическая значимость различий по сравнению с показателями до лечения (критерий Ньюмена-Кейлса, Данна)

У больных с полисенсibilизацией до лечения по шкале RTSS определялось 13 [9,5; 15] баллов, после первого курса АСИТ показатели уменьшились до 6 [3; 9], после второго – до 5 [4; 7] баллов (рис. 33).

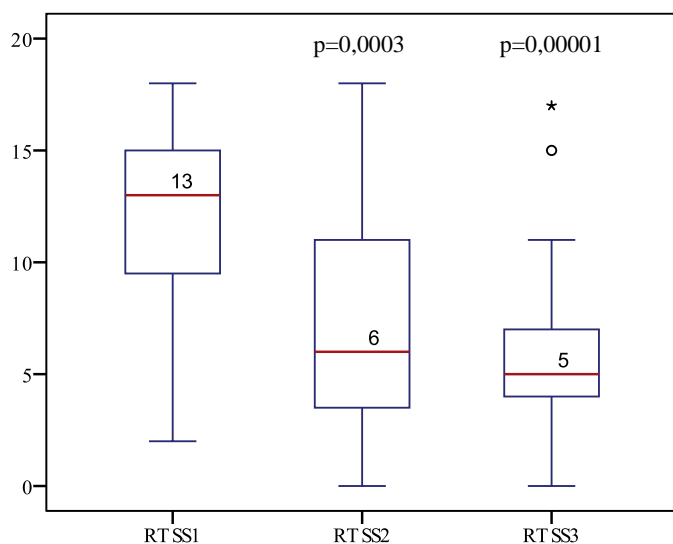


Рис. 33 – RTSS у пациентов с полисенсibilизацией

Примечание RTSS1 –показатели до лечения, RTSS2 – показатели после 1 курса АСИТ, RTSS3 – показатели после 2 курса АСИТ, р – статистическая значимость различий по сравнению с показателями до лечения (критерий Ньюмена-Кейлса, Данна)

Во всех группах отмечено статистически значимое снижение потребности в лекарственных препаратах (рис. 34, 35, 36).

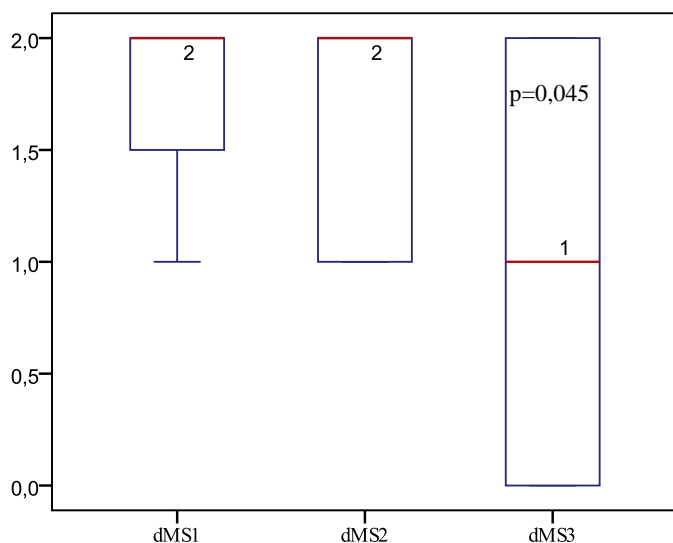


Рис. 34 – dMS у пациентов с моносенсibilизацией

Примечание: dMS 1 –показатели до лечения, dMS 2 – показатели после 1 курса АСИТ, dMS 3 – показатели после 2 курса АСИТ, р – статистическая значимость различий по сравнению с показателями до лечения (критерий Ньюмена-Кейлса, Данна)

В группе I после первого курса АСИТ показатели практически не изменились – 2 [1; 2] балла, после второго курса АСИТ уменьшились до 1 [1; 1,5] балла, р=0,045 (рис. 34).

В группе II значения dMS до АСИТ составили 2 [1,5; 2], после первого курса АСИТ – 1 [1; 1], $p=0,026$, после второго – 1 [0,5; 1] балл, $p=0,041$ (рис. 35), в группе III – 2 [2; 2], 2 [1; 2] и 1 [1; 2] балл, $p=0,003$ соответственно (рис. 36).

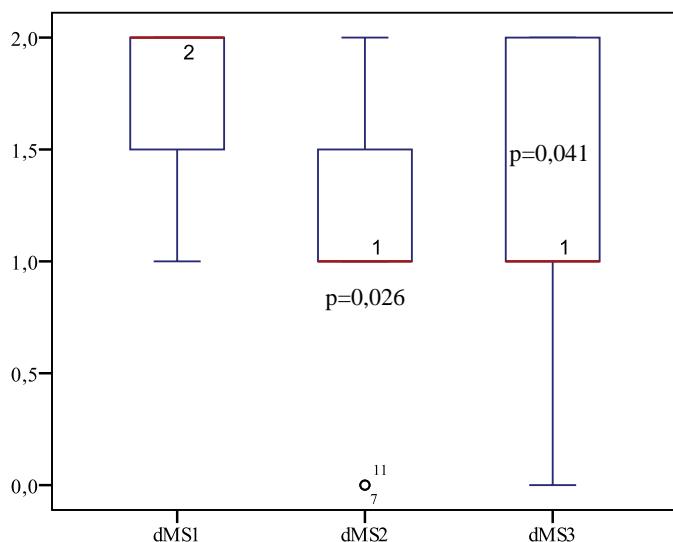


Рис. 35 – dMS у пациентов с олигосенсибилизацией

Примечание: dMS 1 – показатели до лечения, dMS 2 – показатели после 1 курса АСИТ, dMS 3 – показатели после 2 курса АСИТ, p – статистическая значимость различий по сравнению с показателями до лечения (критерий Ньюмена-Кейлса, Данна)

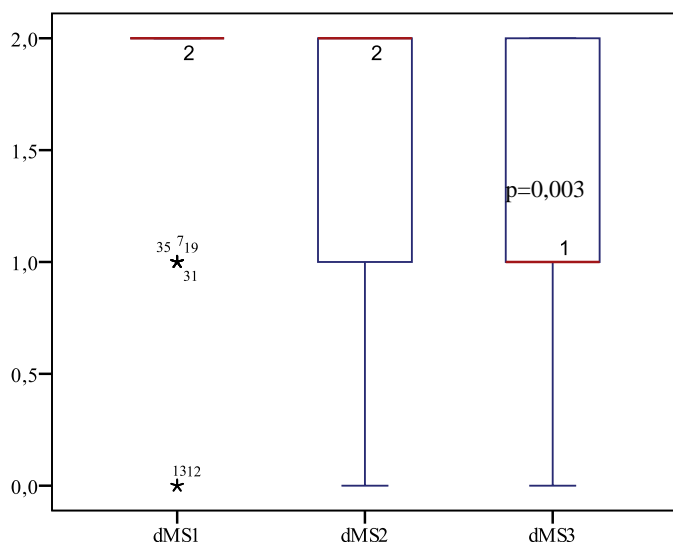


Рис. 36 – dMS у пациентов с полисенсибилизацией

Примечание: dMS 1 – показатели до лечения, dMS 2 – показатели после 1 курса АСИТ, dMS 3 – показатели после 2 курса АСИТ, p – статистическая значимость различий по сравнению с показателями до лечения (критерий Ньюмена-Кейлса, Данна)

3.5. Динамика специфических IgE и реактивности базофилов на фоне АСИТ

При мониторинге результатов АСИТ не установлено статистически значимых изменений спец. IgE *nAmb a1*, *nArt v1* и *rPh1 p1,5* через 3 и 15 мес. после начала терапии по сравнению с показателями до лечения (табл. 16).

Таблица 16 – Влияние АСИТ на показатели специфических IgE у пациентов, сенсibilизированных к пыльце сорных трав

Показатели	до лечения	после 1 курса АСИТ	после 2 курса АСИТ
IgE общий, МЕ/мл	331 [149; 605,5]	303 [168,5; 637,5]	320 [165,0; 590,0]
IgE <i>nAmb a1</i> , кЕ/л	41,9 [1,62; 71,4]	38,3 [0,69; 67,5]	35,0 [0,60; 55,0]
IgE <i>nAmb a1</i> / IgE общ.	0,07 [0,03; 0,16]	0,08 [0,004; 0,19]	0,07 [0,003; 0,18]
IgE <i>nArt v1</i> , кЕ/л	1,25 [0,01; 3,89]	1,10 [0,08; 6,6]	1,9 [0,09; 11,0]
IgE <i>nArt v1</i> / IgE общ.	0,007 [0,006; 0,025]	0,008 [0,006; 0,12]	0,01 [0,007; 0,09]
IgE <i>rPh1 p1,5</i> , кЕ/л	67,1 [0,01; 67,1]	70,3 [0,3; 70,3]	82,9 [0,5; 82,0]
IgE <i>rPh1 p1,5</i> / IgE общ.	0,05 [0,0007; 0,05]	0,1 [0,0008; 0,1]	0,1 [0,0007; 0,1]

Не изменялось и коэффициенты – IgE *nAmb a1*/ IgE общ., IgE *nArt v1*/ IgE общ., IgE *rPh1 p1,5*/IgE общ., рекомендуемые в отдельных исследованиях [269] в качестве предикторов эффективности АСИТ (рис. 37).

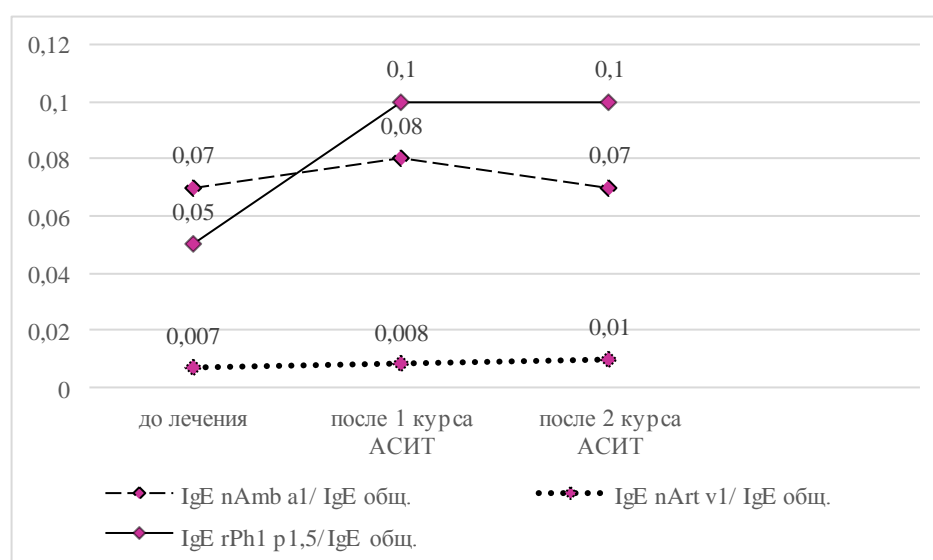


Рис. 37 – Динамика соотношения специфических IgE *nAmb a1*/ IgE общ., IgE *nArt v1*/IgE общ., IgE *rPh1 p1,5*/ IgE общ у пациентов с пыльцевой сенсibilизацией к сорным травам, получавших АСИТ

У 36,5% пациентов уже после первого курса АСИТ отмечалось снижение спонтанной активации базофилов, после второго курса их количество возрастало до 69,8% (табл. 17).

Таблица 17 – Влияние АСИТ на показатели ВАТ у пациентов, сенсibilизированных к пыльце сорных трав

Показатели кол-во результатов / кол-во проб	после 1 курса АСИТ	после 2 курса АСИТ
Снижение спонтанной активации базофилов	19/52 (36,5%)	30/43 (69,8%)
Снижение ВАТ после провокации аллергеном	58/86 (67,4%)	48/71 (67,6%)
Снижение ИС ВАТ после провокации аллергеном	43/86 (50,0%)	28/71 (39,4%)

У большинства пациентов в процессе мониторинга АСИТ установлено снижение реактивности базофилов, стимулированной аллергеном. Снижение индуцированного ВАТ после первого курса АСИТ установлено в 67,4% проб, после второго курса – в 67,7%, индекса стимуляции ВАТ – в 50,0 и 39,4% соответственно. Мы проанализировали эффективность АСИТ в зависимости от ИС ВАТ. Среди пациентов с положительным эффектом после 1-го курса АСИТ снижение реактивности базофилов, спровоцированной аллергеном по ИС ВАТ, отмечалось в 68,6% случаев (табл. 18, рис. 38).

Таблица 18 – Эффективность 1 курса АСИТ в зависимости от ИС ВАТ

Показатели	Положительный эффект от АСИТ	Отсутствие эффекта от АСИТ
Снижение ИС ВАТ после провокации аллергеном	24/35 (68,6%) (p=0,023)	6/17 (35,3%)
Повышение или отсутствие изменений ИС ВАТ после провокации аллергеном	11/35 (31,4%)	11/17 (64,7%)

Примечание: p – статистическая значимость различий по сравнению с группой «Отсутствие эффекта от АСИТ» (критерий χ^2)

У пациентов с отсутствием эффекта от лечения соответствующие показатели составили только 35,3% ($p=0,023$). При этом в 12 случаях отмечалось снижение ИС только в пробах с амброзией, у 2-х – только с полынью, у 3-х – только с тимофеевкой, у 7-и – с амброзией и полынью, у 4-х – с амброзией и тимофеевкой.

Снижение ИС ВАТ после второго курса АСИТ выявлено у 57,6%, пациентов, имевших эффект от АСИТ и только у 20% – с его отсутствием ($p=0,046$) (табл. 19, рис. 38).

Таблица 19 – Эффективность 2 курса АСИТ в зависимости от ИС ВАТ

Показатели	Положительный эффект от АСИТ	Отсутствие эффекта от АСИТ
Снижение ИС ВАТ после провокации аллергеном	19/33 (57,6%) ($p=0,046$)	2/10 (20,0%)
Повышение или отсутствие изменений ИС ВАТ после провокации аллергеном	14/33 (42,4%)	8/10 (80,0%)

Примечание: p – статистическая значимость различий по сравнению с группой «Отсутствие эффекта от АСИТ» (критерий χ^2)

В 5 случаях отмечалось снижение ИС только в пробах с амброзией, в 6-ти только с полынью, в 3-х – только с тимофеевкой, в 4-х – с амброзией и полынью, в 1-м – с амброзией и тимофеевкой.

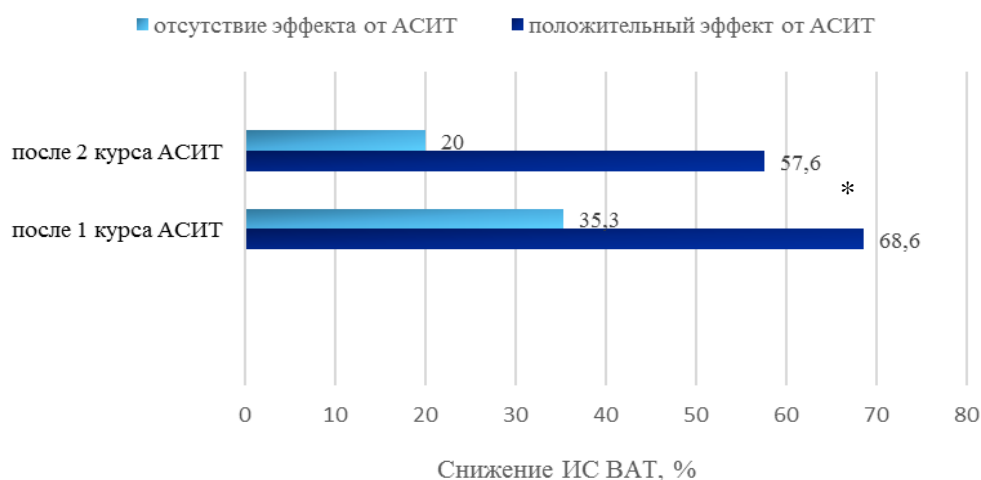


Рис. 38 – Снижение ИС ВАТ в зависимости от результата АСИТ. Примечание: * – $p<0,05$, статистическая значимость различий по сравнению с группой «Отсутствие эффекта от АСИТ» (критерий χ^2)

При анализе средних показателей теста активации базофилов (ВАТ) установлено снижение спонтанной реактивности базофилов после завершения второго курса АСИТ (табл. 20, рис. 39).

Таблица 20 – Влияние АСИТ на показатели ТАБ у пациентов, сенсibilизированных к пыльце сорных трав

Показатели	до лечения (1)	после 1 курса АСИТ (2)	после 2 курса АСИТ (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 АСИТ (2) и второго курса АСИТ (3) (критерий Ньюмена-Кейлса, Данна)

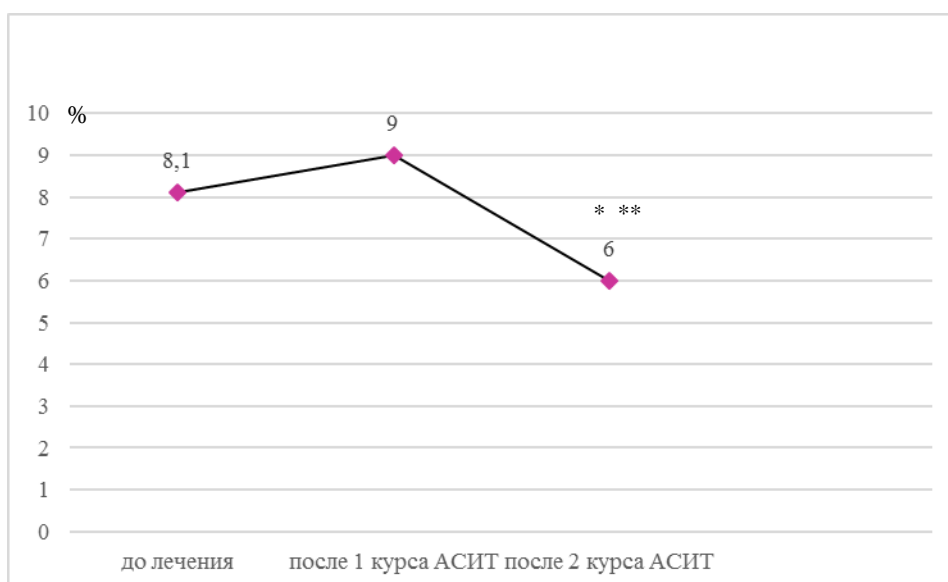


Рис. 39 – Динамика спонтанной реактивности базофилов у пациентов с сенсibilизацией к сорным травам, получавших АСИТ. Примечание: * - $p < 0,05$, статистическая значимость различий по сравнению с показателями до лечения, ** - $p < 0,05$ – по сравнению с показателями после первого курса АСИТ

Показатели реактивности базофилов, стимулированной аллергенами амброзии, полыни и тимopheевки, существенно снижались у пациентов, получавших соответствующий вариант АСИТ, уже через 3 месяца после лечения (табл. 20, рис. 40).

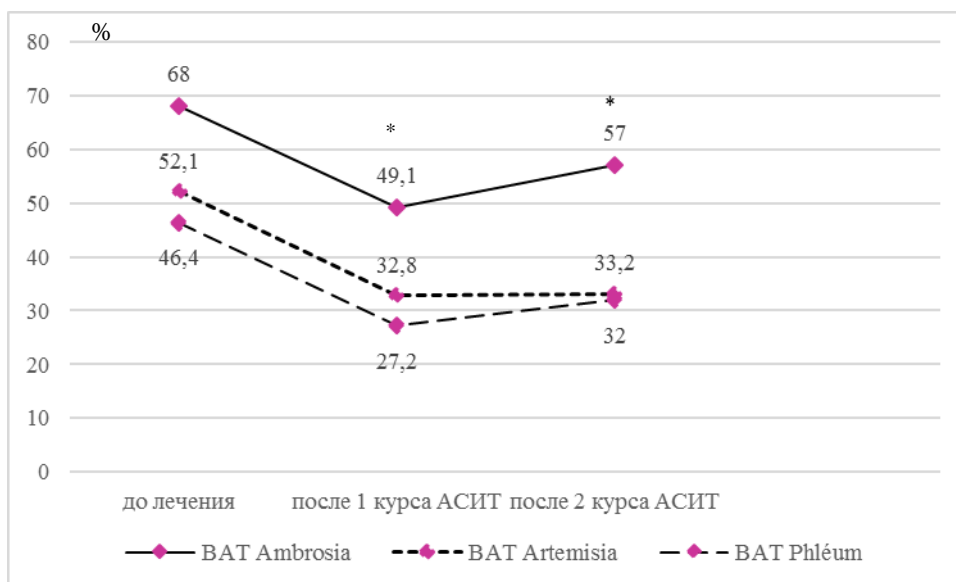


Рис. 40 – Динамика реактивности базофилов, стимулированной аллергеном, у пациентов с сенсibilизацией к сорным травам, получавших АСИТ. Примечание: * - $p < 0,05$, статистическая значимость различий по сравнению с показателями до лечения

В последующем (через 15 месяцев) уровни ВАТ несколько возрастали, однако не достигали значений до лечения (рис. 40). Ввиду малого объема выборок статистически значимые различия были получены только для показателей реактивности базофилов, стимулированной 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 АСИТ получено не было (табл. 20, рис. 41).

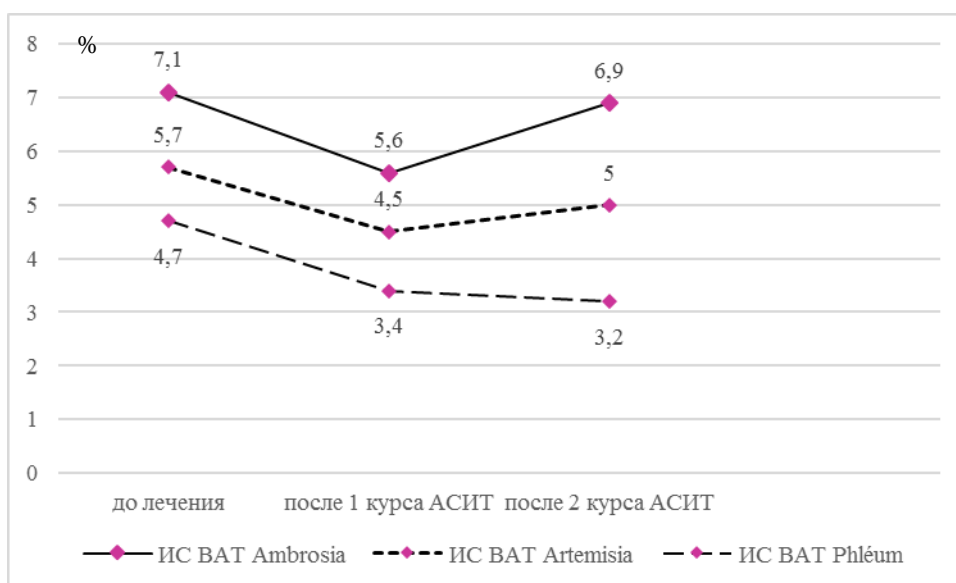


Рис. 41 – Динамика ИС реактивности базофилов после провокации аллергеном у пациентов с пылевой сенсibilизацией к сорным травам, получавших АСИТ

В соответствии с задачами исследования мы рассмотрели ИС ВАТ у пациентов после первого курса АСИТ (через 3 месяца) в качестве возможного предиктора эффективности отдаленных результатов АСИТ (через 15 месяцев лечения). Вероятность эффективности АСИТ у пациентов с уменьшением ИС ВАТ (в 1,2 раза и более) составила 9,94 (95% CI:3,29-30,1), $p < 0,01$.

Площадь под ROC кривой (AUC) равнялась 0,75, что свидетельствовало о хорошем качестве модели. Показатели чувствительности соответствовали 80,6%, специфичности – 70,6%, положительной предсказательной ценности – 74,4%, отрицательной предсказательной ценности – 77,4% (табл. 21).

Таблица 21 – Диагностическая значимость показателей ИС ВАТ в качестве предиктора эффективности АСИТ

Показатель	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)
Уменьшение ИС ВАТ в 1,2 раза	80,6%	70,6%	74,4%	77,4%

Примечание: Se – чувствительность, Sp – специфичность, PPV – положительная предсказательная ценность, NPV – отрицательная предсказательная ценность

Таким образом, положительный эффект после первого курса АСИТ наблюдается у 67,3% пациентов, сенсibilизированных к пыльце сорных трав, после второго курса – у 76,7%, что сопровождается положительной динамикой клинических симптомов, уменьшением медианы индекса RTSS с 13 до 4,5 балла, снижением потребности в лекарственных препаратах по шкале dMS с 2-х баллов до 1-го через 15 месяцев после начала лечения.

Неэффективность АСИТ после второго курса иммунотерапии чаще отмечалась в группах с олиго- (22,2%) и полисенсibilизацией (28,0%), чем у пациентов, сенсibilизированных только к амброзии. Однако статистически значимых различий получено не было.

Показатели специфических IgE к мажорным аллергенам амброзии (*nAmb a1*) и полыни (*nArt v1*), а также коэффициенты IgE спец. *Amb a1*/IgE общ. и *nArt v1*/ IgE общ. не изменяются в процессе АСИТ и не могут быть использованы в качестве промежуточных предикторов ее эффективности.

У 69,8% пациентов через 15 месяцев после начала АСИТ отмечается снижение спонтанной реактивности базофилов, у 67,6% – активации базофилов после провокации аллергеном. При мониторинге результатов АСИТ установлено статистически значимое уменьшение реактивности базофилов в ответ на стимуляцию аллергеном амброзии.

Снижение активации базофилов (ВАТ), стимулированной аллергеном и индекса стимуляции ВАТ отмечается преимущественно у пациентов с положительным эффектом от АСИТ.

Уменьшение ИС ВАТ в пробе с аллергеном в 1,2 раза и более через 3 месяца после начала АСИТ может быть использовано в качестве раннего предиктора ее эффективности с уровнем чувствительности 80,6%, специфичности – 70,6%, положительной – 74,4% и отрицательной – 77,4% предсказательной ценности.

ГЛАВА IV. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Аллергические реакции на пыльцу являются распространенными проявлениями гиперчувствительности немедленного типа и развиваются у 10-40% населения промышленно развитых стран [12, 23, 34, 78, 219, 242]. В России пыльцевая аллергия диагностируется у 12,7-38% населения [11, 23]. Самые высокие показатели заболеваемости регистрируются на Северном Кавказе, в Краснодарском и Ставропольском краях, Крыму, Поволжье и на Урале [4, 7, 16, 17, 20, 31]. Традиционно высокой на Юге России является распространенность аллергии к пыльце сорных трав, составляющей от 21 до 80% в отдельных регионах [10, 13, 17, 25].

Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) является наиболее рациональным методом лечения пыльцевой аллергии, модифицирующим болезнь с высоким уровнем доказательности [180, 230, 273]. АСИТ приводит к устойчивому снижению клинических симптомов АР и БА, уменьшает потребность в симптоматических лекарственных препаратах [44, 45], предотвращает развитие сенсibilизации к новым аллергенам [180], имеет потенциальный профилактический эффект в снижении риска развития бронхиальной астмы у пациентов с АР, сенсibilизированных к пыльце деревьев, трав и клещу домашней пыли [181].

Сегодня АСИТ рассматривается как профилактическая стратегия в лечении АР. Однако предикторы клинической эффективности АСИТ до настоящего времени не определены. В качестве потенциальных маркеров 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 [57, 214].

В исследование включены 60 больных с аллергическим ринитом (22 женщины, 38 мужчин), сенсibilизированных к пыльце сорных трав в возрасте от 16 до 55 лет. В 68,3% случаев в структуре коморбидной

патологии диагностировался аллергический конъюнктивит, в 16,7% – бронхиальная астма, в 11,7% – пищевая аллергия, в 26,7% – атопический дерматит. В группу I включены 12 пациентов с моносенсибилизацией к пыльце амброзии, в группу II – 12 больных с олигосенсибилизацией к амброзии и полыни, в группу III – 36 пациентов с полисенсибилизацией к сорным травам, злакам и деревьям.

При анализе по степени тяжести легкое течение АР отмечено у 15% больных, среднетяжелое – у 73,3%, тяжелое – у 11,7%. Обострения в среднем длились $51,2 \pm 2,35$ дня. Медиана количества баллов по визуально-аналоговой шкале RTSS в общей группе пациентов достигала 13 [10; 15] баллов, в группе I – 14, в группе II – 12, в группе III – 13 баллов. Оценка объема лекарственной терапии по шкале dMS во всех группах пациентов равнялась 2 баллам.

При лабораторном обследовании у пациентов с моно-, олиго- и полисенсибилизацией определялись гиперэозинофилия, увеличение общего IgE и специфических IgE к миксту сорных трав. При определении специфических IgE методом компонент-разделенной молекулярной аллергодиагностики в группах с моно- и олигосенсибилизацией выявлены очень высокие уровни IgE к мажорному аллергену амброзии *nAmb a1* – 56,3 [18,6; 91,0] и 47,9 [32,8; 71,2] соответственно. У больных с полисенсибилизацией показатели IgE *nAmb a1* были значительно меньше – 25,1 [0,24; 62,5], что, вероятно, связано с первичной сенсибилизацией к тимофеевке и березе у 1/3 пациентов этой группы. При этом статистически значимых различий установлено не было.

Средний уровень специфического IgE к мажорному аллергену полыни у пациентов, сенсибилизированных к сорнякам, был относительно невысоким, что обусловлено более частым формированием гиперчувствительности к амброзии у жителей Юга России. В группе с моносенсибилизацией к амброзии и полисенсибилизацией к сорнякам, деревьям и злакам специфический IgE *nArt v1* практически не определялся. У

12 пациентов с олигосенсибилизацией к амброзии и полыни уровень IgE *nArt v1* составил 3,58 [0,16; 13,5] МЕ/мл, у 4 из числа которых выявлена первичная сенсibilизация к полыни.

При сопоставлении кожных проб и специфических IgE, определенных методом компонент-разделенной молекулярной алергодиагностики, получены неидентичные результаты. По результатам Prick-тестов у 12 (20%) пациентов выявлена моносенсибилизация к пыльце амброзии, у 12 (20%) – олигосенсибилизация к амброзии и полыни, у 12 (20%) – полисенсибилизация к сорным травам – полыни, амброзии, подсолнечнику, лебеде, циклахене, у 17 (28,3%) – к сорным травам и тимофеевке, у 7 (11,7%) – к сорным травам и березе.

Антитела к мажорному аллергену амброзии *nAmb a1* определены у 81,7% больных, к основному аллергену полыни (*nArt v1*) – у 48,3%, что составило 81,7 и 78,4% от числа пациентов, имевших положительные результаты кожных проб. Антитела к мажорным аллергенам тимофеевки (*rPhl p1,5*) обнаружены у 28,3% больных, березы (*Bet v1*) – у 11,7%, доля которых составила 35,3 и 57,1% от количества пациентов с положительными Prick-тестами с аллергенами тимофеевки и березы.

При анализе полученных данных оказалось, что программа АСИТ, предложенная на основании кожных проб, была ошибочной и требовала коррекции у 43,3% пациентов с аллергией к сорным травам, в том числе у 8,3% – с моносенсибилизацией к амброзии, у 33,3% – с олигосенсибилизацией к амброзии и полыни, у 58,3% – с полисенсибилизацией, что сопоставимо с данными зарубежных исследований. Так, в исследовании Stringari G. с соавторами мажорные аллергены не были выявлены у 69% пациентов с положительными кожными пробами с пылью полыни, у 60% – березы, у 30% – постенницы, у 28% – оливы, у 15% – кипариса, у 10% – луговых трав [284]. В 37% случаев определена сенсibilизация к паналлергенам, что привело к ложноположительным результатам Prick-тестов. Программа АСИТ была

изменена у 47% больных [284]. В работе Moreno C. et al. вопреки результатам кожных проб моносенсибилизация к оливе выявлена лишь у 14%, луговым травам – у 12%, тогда как 73% имели гиперчувствительность как к оливе, так и тимофеевке [233]. В исследовании GRAMOLE на основании данных молекулярной алергодиагностики состав АСИТ был изменен у 56,8% больных [221]. При этом у 6 (10,0%) больных программа АСИТ не соответствовала профилю сенсибилизации, у 4 (6,7%) не охватывала весь спектр сенсибилизирующих аллергенов, у 16 (26,7 %) была избыточной.

По данным корреляционного анализа нами установлена слабая положительная связь между результатами Prick-тестов и IgE *nAmb a1*, не выявлено корреляционной зависимости между показателями кожных проб и IgE *nArt v1*, что, вероятно, обусловлено значительной долей пациентов с сенсибилизацией к минорным антигенам и cross-реактивностью.

У 50% пациентов с гиперчувствительностью к амброзии по результатам кожных проб определялся молекулярный паттерн сенсибилизации *nAmb a1+* *nArt v1-*, у 41,7% – *nAmb a1+* *nArt v1+*, у 8,3% – *nAmb a1-* *nArt v1-*. Сенсибилизация к мажорному аллергену амброзии установлена у 91,7% (83,3%) пациентов, ко-сенсибилизация к мажорным аллергенам амброзии и полыни – у 8,3%, вероятная перекрестная реактивность к аллергенам амброзии и полыни – у 33,3%.

В группе пациентов с гиперчувствительностью к амброзии и полыни по данным Prick-тестов наиболее распространенным оказался паттерн *nAmb a1+* *nArt v1+* (66,7%), реже определялся паттерн *nAmb a1+* *nArt v1-* (33,3%). Специфические IgE к *nAmb a1* присутствовали у всех больных. При этом преимущественная сенсибилизация к мажорному аллергену амброзии имела место у 33,3% пациентов, ко-сенсибилизация к мажорным аллергенам амброзии и полыни – у 25%, вероятная перекрестная реактивность – у 41,7%.

В группе с полисенсибилизацией к сорнякам, луговым травам и деревьям интерпретировать результаты было сложно ввиду отсутствия данных по уровню антител к минорным аллергенам пыльцы. Профиль *nAmb*

a1+ nArt v1- установлен у 36,1% пациентов, *nAmb a1+ nArt v1+* – у 36,1%, *nAmb a1- nArt v1+* – у 8,3%, *nAmb a1- nArt v1-* – у 19,5%. У 22 пациентов выявлена первичная сенсibilизация к мажорному аллергену амброзии *nAmb a1*, у 6-ти из них отмечены признаки косенсibilизации к мажорным аллергенам амброзии и полыни, у 2-х – к главным аллергенам амброзии и березы. Признаки вероятной перекрестной реактивности между *nArt v1* и *nAmb a4* имели место у 7 больных.

Сенсibilизация только к мажорному аллергену полыни отмечена у 2-х больных, тимофеевки – у 4-х, березы – у 2-х, ко-сенсibilизация к мажорным аллергенам тимофеевки и полыни – у 1-го, тимофеевки и амброзии – у 1-го. Сенсibilизация только к паналлергенам (профилины и полкальцины) установлена в двух случаях, в сочетании с гиперчувствительностью к мажорному аллергену амброзии – у 4-х, амброзии и полыни – у 2-х. Наличие мажорной сенсibilизации к другим сорнякам у пациентов, имевших положительные Prick-тесты с пылью лебеды, подсолнечника и циклахены установить не удалось в связи с отсутствием соответствующих тест-систем.

Таким образом, определение специфических IgE к отдельным аллергенам пыльцы в рутинной практике большинства лабораторий не всегда позволяет сформировать представление о первичной сенсibilизации и cross-реактивности. Несоответствие между тестами «in vivo» и «in vitro» является существенной проблемой в диагностике аллергических заболеваний [162]. Ранее было показано, что активация базофилов цельной крови коррелирует с клиническими симптомами и может эффективно использоваться при диагностике IgE-опосредованных заболеваний [47, 76, 206].

В работе проведена оценка диагностической информативности ВАТ при поллинозе, обусловленном гиперчувствительностью к пыльце сорняков. У пациентов, сенсibilизированных к пыльце сорных трав, отмечалось увеличение спонтанной активации базофилов по сравнению со здоровыми людьми. Статистически значимые отличия от контрольной группы

определены в группах с моно- 11,5% [6,85; 12,25], олиго- 7,6% [6,35; 12,4] и полисенсibilизацией – 6,9% [5,5; 11,0].

У 52 (86,7%) пациентов с положительными Prick-тестами выявлено увеличение количества базофилов, активированных аллергеном амброзии. Высокие показатели ВАТ после провокации аллергеном полыни установлены в 40 (66,7%) случаях, в том числе у 31 из 37 (83,8%) больных, имевших положительные кожные пробы с аллергеном полыни, и у 9 из 23 (39,1%) – с отрицательными результатами накожного тестирования. У 48 из 52 (92,3%) пациентов положительный ВАТ-тест подтверждался наличием специфических IgE к мажорному аллергену амброзии *nAmb a1*, у 36 из 40 (90%) – к мажорному аллергену полыни *nArt v1*.

При определении медианы показателей ВАТ у пациентов с аллергией к пыльце сорняков установлено существенное увеличение количества активированных базофилов после провокации аллергенами амброзии и полыни. Статистически значимые различия показателей ВАТ с аллергеном амброзии по сравнению со здоровыми людьми отмечены в группах I – 50,3% [25,7; 72,9], II – 77,3% [47,8; 87,8] и III – 66,3% [39,9; 78,3]. Межгрупповых различий выявлено не было. Аналогичные закономерности получены и для ИС ВАТ. У пациентов с моносенсibilизацией к амброзии показатели достигали 3,57 [3,09; 8,18], олигосенсibilизацией к пыльце амброзии и полыни – 7,12 [4,43; 9,4], полисенсibilизацией к пыльце сорных трав – 6,85 [2,45; 13,8].

У пациентов с моно-, олиго- и полисенсibilизацией выявлено увеличение реактивности базофилов после провокации аллергеном полыни. При этом в группе с олигосенсibilизацией к амброзии и полыни определялись более высокие значения индуцированной ВАТ – 72,6% [15,8; 82,6]. Статистически значимые различия получены по сравнению с группой моносенсibilизированных к амброзии – 22,4% [21,3; 34,1], $p=0,03$, но не с группой полисенсibilизированных больных – 29,0% [17,6; 55,4]. Увеличение активации базофилов после инкубации с аллергеном полыни

подтверждено и при определении ИС ВАТ. В группе I показатели составили 2,45 [1,85; 3,55], II – 5,50 [2,24; 11,5], III – 3,71 [2,3; 7,9], контрольной группе – 0,81 [0,71; 0,92]. Межгрупповых различий в зависимости от характера сенсibilизации установлено не было.

При определении средних значений специфических IgE методом компонент-разделенной молекулярной алергодиагностики в группах с моно- и олигосенсibilизацией выявлены очень высокие уровни IgE к мажорному алергену амброзии *nAmb a1* – 56,3 [18,6; 91,0] и 47,9 МЕ/мл [32,8; 71,2] соответственно. У больных с полисенсibilизацией показатели IgE *nAmb a1* были значительно меньше – 25,1 МЕ/мл [0,24; 62,5], что, вероятно, связано с первичной сенсibilизацией к тимофеевке и березе у 1/3 пациентов этой группы. При этом статистически значимых различий установлено не было.

Средний уровень специфического IgE к мажорному алергену полыни у пациентов, сенсibilизированных к сорнякам, был относительно невысоким (0,58 МЕ/мл [0,05; 3,8]), что обусловлено более частым формированием гиперчувствительности к амброзии у жителей Юга России. В группах с моносенсibilизацией к амброзии и полисенсibilизацией к сорнякам, деревьям и злакам специфический IgE *nArt v1* был очень низким – 0,25 МЕ/мл [0,01; 1,93] и 0,57 МЕ/мл [0,05; 3,45] соответственно. У 12 пациентов с олигосенсibilизацией к амброзии и полыни уровень IgE *nArt v1* составил 3,58 МЕ/мл [0,16; 13,5], у 4-х из их числа диагностирована первичная сенсibilизация к полыни.

При выполнении корреляционного анализа выявлена положительная связь умеренной силы между активацией базофилов, индуцированной алергеном амброзии и уровнем IgE к мажорному алергену амброзии – *nAmb a1* ($r=0,55$, $p=0,00001$), а также между индексом стимуляции ВАТ с алергеном амброзии и уровнем IgE *nAmb a1* ($r=0,54$, $p=0,000006$). Наличие средней положительной корреляционной связи установлено для ВАТ с алергеном полыни и показателей IgE к главному алергену полыни – IgE

nArt v1 ($r=0,31$, $p=0,049$), а также для ИС ВАТ и IgE *nArt v1* ($r=0,52$, $p=0,0005$).

Клинические наблюдения у пациентов с поллинозом свидетельствуют о недостаточной информативности кожных проб при определении программы АСИТ, что может быть связано с их положительными результатами при сенсibilизации к минорным аллергенам и кросс-реактивности [82, 151].

Полученные в нашем исследовании данные согласуются с мнением о том, что тест активации базофилов является объективным маркером IgE-опосредованной гиперчувствительности дыхательных путей к аэроаллергенам [153]. ВАТ позволяет измерить функциональную активность IgE, то есть его способность индуцировать активацию базофилов в присутствии аллергена, что контролируется двумя ключевыми маркерами – CD63 и CD203c [78]. CD63 обнаруживается на аллерген-стимулированных и активированных базофилах, в то время как CD203c (эктонуклеотид пирофосфатаза/фосфодиэстераза 3, трансмембранный эктоэнзим типа II) является высокоселективным для базофилов и быстро индуцируется на внешней поверхности плазматической мембраны после активации [78].

Высокие показатели чувствительности и специфичности ВАТ были показаны в зарубежных исследованиях у пациентов, сенсibilизированных к клещу домашней пыли, березе [92, 95, 258], пыльце луговых трав [70, 257], оливы [95]. Установлено, что результаты ВАТ являются хорошим маркером аллергического воспаления дыхательных путей и могут использоваться в качестве альтернативы провокационным тестам при диагностике АР, локального АР, БА [70, 71, 92, 153, 160].

При выполнении корреляционного анализа выявлена положительная связь умеренной силы между активацией базофилов, индуцированной аллергеном амброзии, и уровнем IgE к мажорному аллергену амброзии – *nAmb a1* ($r=0,55$, $p=0,00001$), а также между индексом стимуляции ВАТ с аллергеном амброзии и уровнем IgE *nAmb a1* ($r=0,54$, $p=0,000006$).

Наличие положительной корреляционной связи установлено также для ВАТ с аллергеном полыни и показателей IgE к главному аллергену полыни – *IgE nArt v1* ($r=0,31$, $p=0,049$), и между ИС ВАТ и *IgE nArt v1* ($r=0,52$, $p=0,0005$).

Известно, что тест активации базофилов является объективным маркером сенсibilизации дыхательных путей к аэроаллергенам [71]. Его диагностическая ценность при аллергическом рините подтверждена в ряде исследований. Определены высокие показатели чувствительности и специфичности у пациентов, сенсibilизированных к пыльце березы [92], тимофеевки [70, 257], оливы [172], клещам домашней пыли [95, 99, 258]. Показана положительная корреляция результатов ВАТ и назальных провокационных проб [70, 71, 95, 153, 172, 257], что позволило рекомендовать ВАТ в качестве метода рациональной диагностики АР при невозможности проведения назальных провокационных проб [71, 95, 283].

Отмечено, что преимуществами ВАТ являются возможность его использования независимо от сезона пыления, приема антигистаминных средств, системных и топических ГКС [99], отсутствие неспецифического раздражающего действия [227], а также таких противопоказаний как эпизоды анафилаксии в анамнезе, тяжелые заболевания нижних дыхательных путей, лечение β -адреноблокаторами или ингибиторами АПФ [227], детский возраст [99].

Аллерген-специфическая терапия проведена 60 пациентам с аллергией на пыльцу сорных трав. В группе с моносенсibilизацией к пыльце амброзии использовали водно-солевой аллерген амброзии, олигосенсibilизацией – амброзии и полыни, полисенсibilизацией – комбинации аллергенов: амброзия+полынь, амброзия+timoфеевка, амброзия+береза в зависимости от результатов кожных проб. Проведено два предсезонных курса АСИТ. Первый курс лечения завершен у 52 пациентов, в том числе у 10 в группе I, 11 – в группе II, 31 – в группе III. Вторым курсом лечения завершили 43 пациента, 9, 9 и 22 соответственно.

Отличных результатов после первого курса АСИТ удалось достичь у 5,8% больных, хороших и удовлетворительных – у 42,3 и 19,2%. После 2-х лет АСИТ эффективность лечения составила 20,9, 37,2 и 18,6% соответственно. Через год после начала АСИТ эффект отсутствовал у 32,7% пациентов, через 2 года – у 23,3%. Неэффективность двухлетнего курса АСИТ регистрировалась у 22,2% в группе с олигосенсибилизацией к амброзии и полыни, у 28% – с полисенсибилизацией к пыльце трав и деревьев, и только у 11,2% – с моносенсибилизацией к амброзии. Однако статистически значимых различий получено не было.

После первого и второго курсов АСИТ у пациентов, сенсибилизированных к пыльце сорных трав, наблюдалось уменьшение выраженности клинических симптомов – заложенности носа, ринореи, чихания, зуда в носоглотке, жжения глаз, слезотечения. Количество баллов по шкале RTSS до лечения составляло 13 [10; 15], после первого курса АСИТ уменьшилось до 5 [4; 9] баллов ($p=0,0001$), после второго – до 4,5 [3; 7,5] ($p=0,007$) по сравнению с исходным уровнем – 2 [1; 2] балла. При сопоставлении с показателями до иммунотерапии (2 [1; 2] балла) снизилась и потребность в лекарственных препаратах по шкале dMS, составившая после первого курса АСИТ 1 [1; 2] балл, $p=0,0001$, после второго – 1 [1; 2] балл, $p=0,007$.

Статистически значимое уменьшение выраженности клинических симптомов аллергического ринита наблюдалось у пациентов с моно-, олиго- и полисенсибилизацией. Количество баллов по шкале RTSS в группе I снизилось с 14 [11; 17] до 6 [4; 7], $p=0,003$ после первого курса АСИТ и до 3 [0; 4,5], $p=0,00001$ – после второго. Аналогичные показатели в группе II составили 12 [10,5; 15], 5 [4; 5], $p=0,0001$, 4 [2; 2,5], $p=0,0001$; в группе III – 13 [9,5; 15], 6 [3; 9], $p=0,0003$ и 5 [4; 7] баллов, $p=0,00001$ соответственно.

У пациентов всех групп наблюдалось уменьшение потребности в симптоматической лекарственной терапии. В группе с моносенсибилизацией к амброзии показатели по шкале ДМС не снизились после первого курса

АСИТ – 2 [1,5; 2] и 2 [1; 2], но уменьшились после второго – 1 [0; 1,5], $p=0,045$. У пациентов с олигосенсибилизацией составили – 2 [1,5; 2], 1 [1; 1], $p=0,026$ и 1 [0,5; 1] балл, $p=0,041$, в группе с полисенсибилизацией – 2 [2; 2], 2 [1; 2], и 1 [1; 2] балл, $p=0,003$ соответственно.

Подкожная и сублингвальная АСИТ показала высокую эффективность у пациентов, сенсибилизированных к пыльце растений [118, 122, 199 273, 292]. В серии масштабных исследований сообщалось об уменьшении в результате АСИТ симптомов аллергического ринита и конъюнктивита [122, 199, 273, 292], бронхиальной гиперчувствительности, показателей кожных проб [118], потребности в антигистаминных и кортикостероидных средствах [199, 273, 292], улучшении качества жизни [101, 122], показателей риноманометрии [118], визуальной аналоговой шкалы [292].

В рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании, выполненном Frew A.J. с соавторами с участием 410 взрослых пациентов показано, что через 12 месяцев АСИТ пылью луговых трав у 32% больных наблюдалось снижение клинических симптомов, у 41% – потребности в лекарственных препаратах [122]. Долгосрочный клинический эффект от АСИТ был отмечен в 7-летнем наблюдении за пациентами с тяжелым сезонным аллергическим ринитом [292]. Хорошие результаты АСИТ продемонстрированы у пациентов с аллергической бронхиальной астмой с более высокой эффективностью при сенсибилизации к пыльце трав, чем при аллергии к домашней пыли [39]. Отсутствие клинических симптомов и минимальная потребность в фармакотерапии сохранялись на протяжении 3-х лет.

Сложным для практикующего врача является вопрос о продолжительности аллерген-специфической терапии в отношении конкретного пациента [122]. Клиническая эффективность АСИТ, по-видимому, связана с кумулятивной дозой аллергена, а не с продолжительностью лечения, которая может существенно различаться в зависимости от индивидуальной переносимости, соблюдения режима

введения АГ, инфекционных и других сопутствующих заболеваний у пациента [122]. АСИТ основана на индукции долгосрочной иммунной толерантности [198, 199], предотвращает развитие полисенсibilизации, прогрессирование АР в БА, влияет на тяжесть БА [45, 101].

Для определения потенциальных предикторов эффективности АСИТ в работе проведена оценка специфических IgE к мажорным аллергенам амброзии, полыни и тимофеевки после первого и второго курсов АСИТ. Не получено статистически значимых изменений IgE nAmb a1, IgE nArt v1 и IgE rPh1 p1,5 через 3 и 15 месяцев после начала иммунотерапии. Не установлено уменьшения коэффициентов – IgE nAmb a1/ IgE общ., IgE nArt v1/ IgE общ., IgE rPh1 p1,5/ IgE общ., рекомендованных в ряде исследований для мониторинга АСИТ [260, 280]. Уменьшение уровня специфических IgE в процессе АСИТ остается спорным вопросом. В ряде исследований обнаружено снижение IgE после 104 недель иммунотерапии [47, 139].

Другие авторы не подтвердили эти данные через 1 год после начала АСИТ [80, 208]. Несколько исследований свидетельствуют о том, что на первых этапах после АСИТ количество сывороточных IgE кратковременно повышается, что не коррелирует с клиническими симптомами [155]. При этом через 6-12 месяцев наблюдается прогрессирующее снижение специфических IgE с уменьшением количества аллерген-специфических плазматических клеток на территории красного костного мозга [145], что не всегда совпадает с клиническим улучшением [276]. Снижение специфических IgE во время поздней фазы АСИТ может быть связано с секрецией IL10 и TGFβ регуляторными Т-лимфоцитами (Treg), а также с переключением аллерген-специфических В-клеток в сторону увеличения синтеза IgG4 вместо sIgE [137].

При определении отношения IgE спец./IgE общ. в качестве маркера эффективности АСИТ также получены противоречивые результаты. В ряде исследований показано снижение данного показателя у пациентов, сенсibilизированных к пыльце трав и домашней пыли [280].

Последующее рандомизированное контролируемое открытое исследование не подтвердило эти результаты [66]. Более значимой в нашей работе оказалась динамика активации базофилов после АСИТ в спонтанных условиях и после провокации аллергеном. Уменьшение спонтанной реактивности базофилов после первого курса АСИТ регистрировалось в 36,5% случаев, после второго курса – в 69,8%.

Через 3 месяца после начала АСИТ в 67,4% проб больных отмечалось снижение реактивности базофилов после провокации аллергеном, через 15 месяцев – в 67,7%. Показатели индекса стимуляции ВАТ уменьшались в 50,0 и 39,4% проб соответственно.

Нами проведен анализ эффективности АСИТ в зависимости от реактивности базофилов, индуцированной аллергеном (ИС ВАТ). Показано, что наступление положительного эффекта после первого курса АСИТ в 68,6% случаев сопровождалось снижением ИС ВАТ, в то время как отсутствие эффекта – в 35,3% ($p=0,023$). У 12 пациентов отмечалось снижение ИС ВАТ только в пробах базофилов, стимулированных аллергеном амброзии, у 2-х – только полыни, у 3-х – тимофеевки, у 7-и – амброзии и полыни, у 4-х – амброзии и тимофеевки. Среди пациентов, имевших положительный эффект после второго курса АСИТ, снижение ИС ВАТ отмечено в 57,6% случаев, при отсутствии эффекта – только у 20%, $p=0,046$.

При оценке средних показателей выявлено снижение спонтанной активации базофилов через 15 месяцев после начала АСИТ (8,1 [6,1; 11,9] и 6,0 [4,0; 7,4], $p=0,04$). Показатели ВАТ, стимулированной аллергенами амброзии (68 [46,7; 81,0] и 49,1 [35,5; 65,2], $p=0,01$), полыни (52,1 [15,9; 81,9] и 32,8 [16,0; 54,4]) и тимофеевки (46,4 [21,7; 59,0] и 27,2 [13,1; 36,8]) ощутимо снижались после первого курса АСИТ. После второго курса лечения их уровни несколько возрастали (ВАТ Ambrosia – 57,0 [34,0; 67,0], ВАТ Artemisia – 33,2 [16,3; 64,5], ВАТ Phleum – 32,0 [11,0; 32,0]), однако не достигали значений до лечения. Статистически значимые различия были

получены только для ВАТ, стимулированной аллергеном амброзии, что, вероятно, связано с небольшим объемом выборок.

Показатели ИС ВАТ демонстрировали те же закономерности, в том числе ИС ВАТ Ambrosia до лечения $-7,1$ [3,2; 13,2], после первого курса АСИТ $-5,6$ [2,9; 7,8], $p=0,02$, после второго $-6,9$ [4,1; 11,5], ИС ВАТ Artemisia $-5,7$ [2,1; 11,4], $4,5$ [1,84; 7,35], $5,0$ [2,2; 11,45], ИС ВАТ Phleum $-4,7$ [2,1; 10,5], $3,4$ [2,26; 8,7], $3,2$ [2,7; 3,2] соответственно.

В ряде масштабных исследований показано, что определение ответа базофилов на аллергены является хорошим инструментом для мониторинга эффектов аллерген-специфической иммунотерапии [47, 69, 75, 76, 264, 271, 283].

Установлено, что реактивность базофилов существенно снижается после АСИТ против аллергенов березы [75, 190], оливы [104], японского кедра [49], пыльцы тимофеевки [88, 264, 271, 280], полыни [85], жалящих насекомых [128, 133, 223], домашней пыли [47, 99, 263]. При этом наилучшим параметром мониторинга является индекс чувствительности $-CD-sens$ [71, 99, 190, 264], что было подтверждено при проведении АСИТ аллергенами домашней пыли [99], пылью деревьев, трав, аллергенами яда перепончатокрылых [190, 264].

Существует и другая точка зрения. В отдельных работах не доказана информативность ВАТ как предиктора эффективности АСИТ пылью трав [84, 115], ядом осы [282], домашней пылью [99]. Среди механизмов АСИТ, объясняющих информативность ВАТ, установлено снижение экспрессии CD63, CD203c, CD107a и гистаминсвязывающего фермента диаминооксидазы с уменьшением чувствительности базофилов к аллергену и его способности к высвобождению гистамина [74, 268]. Есть мнение, что уменьшение активности базофилов на фоне пролонгированной АСИТ имеет неспецифический характер, обусловленный ее влиянием на внутриклеточные сигнальные пути [131, 268].

Так, в исследовании Witting Christensen S. K. et al. показано, что десенсибилизация уменьшает фосфорилирование p38MAPK, что сопровождается снижением экспрессии CD63 [268]. Показано, что АСИТ модулирует пороги активации базофилов и тучных клеток, снижая IgE-опосредованное высвобождение гистамина [184]. При этом аллерген-специфическая терапия первоначально снижает активацию базофилов аллергеном с последующим уменьшением не только их количества, но и способности к продукции интерлейкинов – IL4, IL13 [99]. Снижение реактивности базофилов, а также истощение запасов медиаторов в результате повторяющейся стимуляции аллергеном становится ключевым механизмом на ранних стадиях АСИТ [75].

Поэтому ВАТ в ответ на аллерген «in vitro» представляется объективным маркером клинической толерантности, развивающейся в ходе АСИТ [76]. В качестве возможного предиктора эффективности АСИТ мы выбрали ИС ВАТ, полученный после первого курса иммунотерапии. При использовании анализа шансов АСИТ была эффективна через 15 месяцев лечения в случае снижении ИС ВАТ в 1,2 раза и более при тестировании через 3 месяца от ее начала (9,94 (95% CI:3,29-30,1), $p < 0,01$).

Площадь под ROC-кривой (AUC) равнялась 0,75, что свидетельствовало о хорошем качестве модели. Показатели чувствительности соответствовали 80,6%, специфичности – 70,6%, положительной предсказательной ценности – 74,4%, отрицательной предсказательной ценности – 77,4%.

Заключение. У 11,7% пациентов, сенсibilизированных к пыльце сорных трав, наблюдается тяжелое течение АР, у 73,3% – среднетяжелое, у 15% – легкое течение заболевания. В 68,3% случаев в структуре коморбидной патологии диагностируется аллергический конъюнктивит, в 16,7% – бронхиальная астма, в 11,7% – пищевая аллергия, в 26,7% – атопический дерматит. При постановке кожных проб и определении специфических IgE у 20% пациентов определяется моносенсибилизация к

пыльце амброзии, у 20% – олигосенсибилизация к амброзии и полыни, у 20% – полисенсибилизация к сорным травам – полыни, амброзии, подсолнечнику, лебеде, циклахене, у 28,3% – к сорным травам и тимopheевке, у 11,7% – к сорным травам и березе.

Антитела к мажорному аллергену амброзии *nAmb a1* методом МА обнаруживаются в 81,7% случаях, полыни (*nArt v1*) – 48,3%, тимopheевки (*rPhl p1,5*) – 28,3%, березы (*Bet v1*) – 11,7%, что составляет 81,7 и 78,4%, 35,3 и 57,1% от числа пациентов, имеющих положительные результаты кожных проб, тогда как антитела к минорным аллергенам березы (*Bet v2, 4*) и тимopheевки (*rPhl p7,12*) выявляются у 10 и 18,3% соответственно. Наиболее распространенными паттернами сенсибилизации являются *nAmb a1+ nArt v1-* (38,3%) и *nAmb a1+ nArt v1+-* (43,4%), реже встречаются *nAmb a1- nArt v1-* (13,3%), *nAmb a1- nArt v1+* (5%).

При сопоставлении кожных проб с результатами компонент-разделенной МА оказывается, что программа АСИТ, предложенная на основании Prick-тестов, требует коррекции у 43,3% пациентов с аллергией к сорнякам, в том числе у 8,3% больных в группе с моносенсибилизацией, у 33,3% – с олигосенсибилизацией, у 58,3% – с полисенсибилизацией. При этом у 10,0% больных программа АСИТ не соответствует профилю сенсибилизации, у 6,7% не охватывает полный спектр сенсибилизирующих аллергенов, у 26,7% является избыточной.

У пациентов, сенсибилизированных к сорным травам отмечается увеличение спонтанной и индуцированной аллергеном реактивности базофилов, что коррелирует с уровнем специфических антител к мажорным белкам амброзии и полыни. Полученные данные позволяют применять тест активации базофилов в качестве арбитражного при невозможности определения специфических IgE к мажорным и минорным аллергенам методом компонент-разделенной молекулярной аллергодиагностики; несоответствии кожных проб и показателей специфических IgE, что существенно облегчит выбор препарата для АСИТ.

Первый курс аллерген-специфической терапии завершили 52 пациента, второй курс – 43. Отличных результатов после первого курса АСИТ удалось достичь у 5,8% больных, хороших и удовлетворительных – у 42,3 и 19,2%. После 2-х лет АСИТ эффективность лечения составляет 20,9, 37,2 и 18,6% соответственно. Суммарное количество баллов по шкале RTSS уменьшается с 13 [10; 15] до 5 [4; 9] баллов после первого курса лечения и до 4,5 [3; 7,5] – после второго, что сопровождается снижением потребности в лекарственной терапии. Неэффективность двухлетнего курса АСИТ регистрируется у 22,2% с олигосенсибилизацией к амброзии и полыни, у 28% – с полисенсибилизацией к пыльце трав и деревьев, и только у 11,2% – с моносенсибилизацией к амброзии.

Установлено, что показатели специфических IgE к мажорным аллергенам амброзии (*nAmb a1*) и полыни (*nArt v1*), а также коэффициенты IgE спец. *nAmb a1* / IgE общ. и IgE спец. *nArt v1* / IgE общ. не изменяются под влиянием АСИТ и не могут применяться в качестве ранних предикторов ее эффективности.

Статистически значимое уменьшение спонтанной реактивности базофилов наблюдается только после второго курса АСИТ. Снижение индуцированной аллергеном активации базофилов отмечается в 67,4% проб после первого курса АСИТ и в 67,6% проб – после второго. Уменьшение индекса стимуляции ВАТ (ИС ВАТ) выявляется преимущественно у пациентов с положительными результатами лечения. Тест активации базофилов с аллергенами пыльцы, выполненный через 3 месяца после начала соответствующей АСИТ, может быть использован в качестве раннего предиктора ее эффективности с уровнем чувствительности 80,6%, специфичности – 70,6%, положительной – 74,4% и отрицательной – 77,4% предсказательной ценности.

Выводы

1. У 81,7% больных с аллергией к пыльце сорных трав в Ставропольском крае определяются специфические IgE к мажорному аллергену амброзии *nAmb a1*, у 48,3% – к мажорному аллергену полыни *nArt v1*. В структуре профилей сенсibilизации на долю *nAmb a1+ nArt v1-* приходится 38,3%, *nAmb a1+ nArt v1+* – 43,4%, *nAmb a1- nArt v1+* – 5%, *nAmb a1- nArt v1-* – 13,3%.

2. При выборе аллерген-специфической терапии на основании кожных проб вероятность ошибок в группе с моносенсibilизацией к амброзии составляет 8,3%, олигосенсibilизацией к амброзии и полыни – 33,3%, полисенсibilизацией к пыльце деревьев, луговых и сорных трав – 58,3%. При этом у 10,0% больных программа АСИТ не соответствует профилю сенсibilизации, у 6,7% – не охватывает весь спектр сенсibilизирующих аллергенов, у 26,7% – является избыточной.

3. У пациентов, сенсibilизированных к сорным травам, наблюдается увеличение спонтанной и индуцированной аллергеном реактивности базофилов, что коррелирует с уровнем специфических антител к мажорным белкам амброзии и полыни.

4. Положительный эффект после первого курса АСИТ наблюдается у 67,3% пациентов, сенсibilизированных к пыльце сорных трав, после второго курса – у 76,7%, что сопровождается положительной динамикой клинических симптомов.

5. Показатели специфических IgE к мажорным аллергенам амброзии (*nAmb a1*) и полыни (*nArt v1*), а также коэффициенты IgE спец. *nAmb a1* / IgE общ. и IgE спец. *nArt v1* / IgE общ. не изменяются под влиянием АСИТ и не могут быть использованы в качестве ранних предикторов ее эффективности.

6. Через 15 месяцев после начала аллерген-специфической иммунотерапии в 69,8% проб отмечается уменьшение спонтанной реактивности базофилов, в 67,6% – реактивности базофилов,

индуцированной аллергеном. Раннее снижение средних показателей ВАТ взаимосвязано с положительными результатами АСИТ, что позволяет использовать ВАТ в качестве маркера эффективности АСИТ.

Практические рекомендации

1. Для определения оптимальной программы АСИТ у пациентов с полисенсibilизацией к сорным травам рекомендовано использовать определение специфических IgE методом молекулярной алергодиагностики или тест активации базофилов, индуцированный аллергеном.

2. У пациентов с пыльцевой аллергией при планировании АСИТ тест активации базофилов (ВАТ) рекомендуется применять в качестве арбитражного при:

а) невозможности определения специфических IgE к мажорным и минорным аллергенам методом молекулярной алергодиагностики;

б) несоответствии кожных проб и показателей специфических IgE;

в) подозрении на локальный аллергический ринит.

3. Снижение ИС ВАТ в пробе с аллергеном в 1,2 раза и более через 3 месяца после начала соответствующей АСИТ может быть использовано в качестве раннего предиктора ее эффективности с уровнем чувствительности 80,6%, специфичности – 70,6%, положительной – 74,4% и отрицательной – 77,4% предсказательной ценности.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Применение нескольких концентраций аллергенов в реакции ВАТ в дальнейшем, а также сопоставление результатов ВАТ с другими биомаркерами (количество Th2, содержание сывороточных антител к мажорным аллергенам сорных трав) позволит более точно оценить информативность ВАТ в качестве возможного предиктора эффективности АСИТ, что обеспечит персонализированный подход к аллерген-специфической терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адо, А. Д. Частная аллергология: рук. / А. Д. Адо. – Москва: Медицина, 1976. – 512 с.
2. Аллерген-специфическая иммунотерапия у детей: современное состояние вопроса. Педиатрическая фармакология / Е. А. Вишнёва, Л. С. Намазова-Баранова, А. А. Алексеева [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2016. – Т. 13, № 4. – С. 404-408. doi:10.15690/pf.v13i4.1616.
3. Аллерген-специфическая иммунотерапия: терапевтические вакцины для аллергических заболеваний / А. С. Федоров, Л. С. Литвинова, В. И. Бут-Гусаим, С. Н. Литвиненко // Медицинская иммунология. – 2015. – Т. 17, № 5. – С. 407-422. doi:10.15789/1563-0625-2015-5-407-422.
4. Багамаева, З. Г. Поллиноз у детей и подростков в Республике Дагестан: 14.01.08: автореф. ... дис. канд. мед. наук / З. Г. Багамаева. – Астрахань, 2010. – 21 с.
5. Балаболкин, И. И. Кожные пробы: показания и противопоказания / И. И. Балаболкин, Д. Ш. Мачарадзе // Вопросы современной педиатрии. – 2015. – Т. 12, № 3. – С. 31-37. doi:10.15690/vsp.v12i3.678.
6. Визуальная аналоговая шкала – инструмент для оценки контроля аллергического ринита / Н. М. Ненашева, Е. П. Терехова, О. С. Бодня, О. В. Себекина // Российский аллергологический журнал. – 2018. – Т. 15, № 6. – С. 79-88.
7. Глушко, Е. В. Эпидемиология аллергических заболеваний у детей Ставропольского края: 14.00.09: автореф. ... дис. канд. мед. наук / Е. В. Глушко. – Ставрополь, 2009. – 102 с.
8. Глушкова, Е. Ф. Клиническая эффективность сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии препаратом Антиполлин микст полыней у взрослых / Е. Ф. Глушкова, О. И. Сидорович, Л. В. Лусс // Российский аллергологический журнал. – 2016. – № 4. – С. 68-71.
9. Ерешко, О. А. Аллерген-специфическая иммунотерапия пыльцевыми аллергенами при перекрестной пищевой аллергии: что нам

известно? / О. А. Ерешко, С. Г. Макарова, Л. С. Намазова-Баранова // Российский Аллергологический Журнал. – 2018. – Т. 15, № 6. – С. 45-49.

10. Ильина, Н. И. Аллергия – это междисциплинарная проблема. Только на стыке специальностей можно достичь успеха в ее лечении / Н. И. Ильина // Эффективная фармакотерапия, аллергология и иммунология. – 2012, – № 2. – С. 2-5.

11. Козулина, И. Е. Аллергия сегодня. Анализ новых эпидемиологических данных / И. Е. Козулина, О. М. Кубачева, И. И. Ильина // Российский аллергологический журнал. – 2014. – № 3. – С. 3-10.

12. Масальский, С. С. Антигистаминные препараты в терапии аллергического ринита / С. С. Масальский, Ю. С. Смолкин // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2018. – № 2 (53). – С. 5-13. doi:10.24411/2500-1175-2018-00006.

13. Мачарадзе, Д. Ш. Амброзийная аллергия. Особенности диагностики и лечения. / Д. Ш. Мачарадзе // Медицинский оппонент. – 2019. – № 2 (6). – С. 48-55.

14. Ненашева, Г. И. Аэропалинологический мониторинг аллергенных растений города Барнаула / Г. И. Ненашева // Ин-т водн. и экол. проблем СО РАН. – Новосибирск: СО РАН. – 2013. – С. 132.

15. Никитина, И. С. Клинико-иммунологическая характеристика пылевой бронхиальной астмы и качество жизни у подростков Ставропольского края : 14.01.08 : автореф. ... дис. канд. мед. наук / И. С. Никитина. – Ставрополь, 2010. – 20 с.

16. Пыльцевая аллергия в Саратовской области / Н. Г. Астафьева, Е. Н. Удовиченко, И. В. Гамова [и др.] // Российский аллергологический журнал. – 2010. – № 1. – С. 17–25.

17. Распространенность аллергических болезней дыхательных путей среди взрослого населения Республики Северная Осетия - Алания / Т. М. Гатагонова, Л. М. Хутиева, И. Б. Бурнацева [и др.] // Владикавказский медико-биологический вестник. – 2012. – Т. 14, № 22. – С. 93-97.

18. Садовничая, Л. Т. Этиологическая структура амброзийного поллиноза у детей Ставропольского края / Л. Т. Садовничая // Авиценна. – Ставрополь, 2003. – № 3–4. – С. 16-17.
19. Сергиенко, В. И. Математическая статистика в клинических исследованиях / В. И. Сергиенко, И. Б. Бондарева. – Москва : ГЭОТАРМЕД, 2006. – 304 с.
20. Скрининговое эпидемиологическое исследование по выявлению аллергических заболеваний и заболеваний органов дыхания в России / Н. И. Ильина, О. М. Курбачева, К. С. Павлова [и др.] // Российский аллергологический журнал. – 2009. – Т. 3, № 1. – С. 486-487.
21. Смолкин, Ю. С. Современные представления о формировании оральной толерантности (часть 1) / Ю. С. Смолкин, Е. А. Грищенко // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2015. – № 4 (43). – С. 29-35.
22. Смолкин, Ю. С. Современные представления о формировании оральной толерантности (часть 2) / Ю. С. Смолкин, Е. А. Грищенко // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2016. – № 1 (44). – С. 8-14.
23. Современные принципы терапии аллергического ринита у детей / Е. А. Вишнева, Л. С. Намазова-Баранова, А. А. Алексеева [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2014. – Т. 11, № 1. – С. 6-14.
24. Таипова, Р. М. Амарен: особенности культуры, применение, перспективы возделывания в России и создания трансгенных отечественных сортов / Р. М. Таипова, Б. Р. Кулуев // Биомика. – 2015. – Т. 7, № 4. – С. 284-299.
25. Трофименко, С. Л. Заболеваемость поллинозом в Ростове-на-Дону / С. Л. Трофименко, К. А. Ракова // Российская ринология. – 2015. – № 23. – С. 36-39.
26. Уханова, О. П. Лечение амброзийного поллиноза сублингвальными аллергенами / О. П. Уханова, И. И. Эбзеева // Российский аллергологический журнал. – 2019. – Т. 16, № 4. – С. 17-23. doi:10.36691/RAJ.2020.16.4.002.

27. Фрадкин, В. А. Проведение диагностики аллергии тестом укола в кожу (прик-тест): методические рекомендации / В. А. Фрадкин, Н. И. Рошаль, Б. Н. Райкис. – Москва, 1985. – 25 с.

28. Хаитов, Р. М. Аллергология и клиническая иммунология. Клинические рекомендации / Р. М. Хаитов, Н.И. Ильина – Москва: ГЭОТАР – Медиа, 2019. – 352 с.

29. Цораева, Ю. Р. Клинико-иммунологические проявления аллергических болезней у детей, проживающих в республике Северная Осетия-Алания : 14.00.09 : автореф. ... дис. канд. мед. наук / Ю. Р. Цораева. – Москва, 2008. – 24 с.

30. Шамгунова, Б. А. Клинико-эпидемиологическая характеристика поллинозов у взрослого населения Астраханской области / Б. А. Шамгунова, Д. А. Чуйков, Л. В. Заклякова // Астраханский медицинский журнал. – 2010. – Т. 5, № 4. – С.73-78.

31. Шогенова, М. С. Исследование распространенности аллергических заболеваний среди взрослого населения Кабардино-Балкарской Республики / М. С. Шогенова // Российский аллергологический журнал. – 2005. – № 3. – С. 50-54.

32. Янаева, Х. А. Сезонный аллергический ринит: локальные особенности / Х. А. Янаева, Д. Ш. Мачарадзе, К. К. Авилов // Лечащий врач. – 2018. – № 3. – С. 73-76.

33. “Auto-anti-IgE”: naturally occurring IgG anti-IgE antibodies may inhibit allergen-induced basophil activation / Y. C. Chan, F. Ramadani, A. F. Santos [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2014. – Vol. 134, № 6. – P. 1394-1401. doi: 10.1016/j.jaci.2014.06.029.

34. “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 / T. Porteous, S. Wyke, S. Smith [et al.] // Trials. – 2013. – Vol. 15, № 14. – P. 217. doi:10.1186/1745-6215-14-217.

35. A 12-week DBPC dose-finding study with sublingual monomeric allergoid tablets in house dust mite-allergic patients / C. Huser, P. Dieterich, J. Singh [et al.] // *Allergy*. – 2017. – Vol. 72, № 1. – P. 77-84. doi:10.1111/all.12913.
36. A functionally specialized population of mucosal CD103+ DCs induces Foxp3+ regulatory T cells via a TGF-beta and retinoic acid-dependent mechanism / J. L. Coombes, K. R. Siddiqui, C. V. Arancibia-Carcamo [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2007. – Vol. 204, № 8. – P. 1757-1764. doi:10.1084/jem.20070590.
37. A recombinant Sal k 1 isoform as an alternative to the polymorphic allergen from *Salsola kali* pollen for allergy diagnosis / S. Mas, P. Boissy, R. I. Monsalve [et al.] // *Int. Arch. Allergy Immunol.* – 2015. – Vol. 167, № 2. – P. 83-93. doi:10.1159/000434680.
38. A regulatory dendritic cell signature correlates with the clinical efficacy of allergen-specific sublingual immunotherapy / A. Zimmer, J. Bouley, M. Le Mignon [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2012. – Vol. 129, № 4. – P. 1020-1030. doi:10.1016/j.jaci.2012.02.014.
39. Abramson, M. J. Injection allergen immunotherapy for asthma / M. J. Abramson, R. M. Puy, J. M. Weiner // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2010. – Vol. 4, № 8. – P. 1465-1858. doi:10.1002/14651858.CD001186.pub2.
40. Adverse reactions to immunotherapy are associated with different patterns of sensitization to grass allergens / J. Sastre, F. Rodríguez, P. Campo [et al.] // *Allergy*. – 2015. – Vol. 70, № 5. – P. 598-600. doi:10.1111/all.12575.
41. Aeroallergens' sensitization in an allergic paediatric population of Cova da Beira, Portugal / G. Loureiro, M. A. Rabaca, B. Blanco [et al.] // *Allergol. Immunopathol.* – 2005. – Vol. 33, № 4. – P. 192-198. doi:10.1157/13077742.
42. Akbari, O. Pulmonary dendritic cells producing IL-10 mediate tolerance induced by respiratory exposure to antigen / O. Akbari, R. H. DeKruyff, D. T. Umetsu // *Nat Immunol.* – 2001. – Vol. 2, № 8. – P. 725-731. doi:10.1038/90667.

43. Akdis, C.A. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and immune tolerance to allergens / C. A. Akdis, M. Akdis // *World Allergy Organ J.* – 2015. – Vol. 8, № 1. – P.17. doi:10.1186/s40413-015-0063-2.

44. Allergen immunotherapy for allergic asthma: A systematic review and meta-analysis / S. Dhimi, A. Kakourou, F. Asamoah [et al.] // *Allergy.* – 2017. – Vol. 72, № 12. – P. 1825-1848. doi:10.1111/all.13208.

45. Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: A systematic review and meta-analysis / S. Dhimi, U. Nurmatov, S. Arasi [et al.] // *Allergy.* – 2017. – Vol. 72, № 11. – P. 1597-1631. doi:10.1111/all.13201.

46. Allergen immunotherapy improves defective follicular regulatory T cells in patients with allergic rhinitis / Y. Yao, Z. C. Wang, N. Wang [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2019. – Vol. 144, № 1. – P. 118-128. doi:10.1016/j.jaci.2019.02.008.

47. Allergen Immunotherapy-Induced Immunoglobulin G4 Reduces Basophil Activation in House Dust Mite-Allergic Asthma Patients / M. Feng, X. Zeng, Q. Su [et al.] // *J. Front. Cell Dev. Biol.* – 2020. – Vol. 8. – P. 30. doi:10.3389/fcell.2020.00030.

48. Allergenic pollen records (15 years) and sensitization in patients with respiratory allergy in Thessaloniki, Greece / D. Gioulekas, D. Papakosta, A. Damialis [et al.] // *Allergy.* – 2004. – Vol. 59, № 2. – P. 174-184. doi:10.1046/j.1398-9995.2003.00312.x.

49. Allergen-induced basophil CD203c expression as a biomarker for rush immunotherapy in patients with Japanese cedar pollinosis / M. Nagao, Y. Hiraguchi, K. Hosoki [et al.] // *Int. Arch. Allergy Immunol.* – 2008. – Vol. 146. – P. 47-53. doi:10.1159/000126061.

50. Allergen-specific antibodies regulate secondary allergen-specific immune responses / J. Eckl-Dorna, S. Villazala-Merino, B. Linhart [et al.] // *Front. Immunol.* – 2019. – Vol. 9, № 31. – P. 1-15. doi:10.3389/fimmu.2018.03131.

51. Allergen-Specific Immunotherapy Follow-Up by Measuring Allergen-Specific IgG as an Objective Parameter / E. A. Taketomi, J. S. Miranda, J. P. da

Cunha-Júnior [et al.] // Immunotherapy-Myths, Reality, Ideas, Future. – 2017. — P. 382-401. doi:10.5772/66711.

52. Allergen-specific immunotherapy with recombinant grass pollen allergens / M. Jutel, L. Jaeger, R. Suck [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2005. – Vol. 116, № 3. – P. 608-613. doi:10.1016/j.jaci.2005.06.004.

53. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) guidelines-2016 revision / J. L. Brożek, J. Bousquet, I. Agache [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2017. – Vol. 140, № 4. – P. 950-958. doi:10.1016/j.jaci.2017.03.050.

54. Amaranthaceae pollens: review of an emerging allergy in the mediterranean area / M. Villalba, R. Barderas, S. Mas [et al.] // J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. – 2014. – Vol. 24, № 6. – P. 371-381. pmid:25668889.

55. Amb a 1 isoforms: unequal siblings with distinct immunological features / M. Wolf, T. E. Twaroch, S. Huber [et al.] // Allergy. – 2017. – Vol. 72, № 12. – P. 1874-1882. doi:10.1111/all.13196.

56. Amb a 1-immunostimulatory oligodeoxynucleotide conjugate immunotherapy decreases the nasal inflammatory response / M. K. Tulic, P. O. Fiset, P. Christodoulopoulos [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2004. – Vol. 113, № 2. – P. 235-241. doi:10.1016/j.jaci.2003.11.001.

57. An evidence-based appraisal of the surrogate markers of efficacy of allergen immunotherapy / G. Senna, M. Calderon, M. Makatsori [et al.] // Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. – 2011. – Vol. 11, № 4. – P. 375-380. doi:10.1097/aci.0b013e328348a7cd.

58. Annunziato, F. The 3 major types of innate and adaptive cell-mediated effector immunity / F. Annunziato, C. Romagnani, S. Romagnani // J Allergy Clin Immunol. – 2014. – Vol. 135, № 3. – P. 626-635. doi:10.1016/j.jaci.2014.11.001.

59. Are allergic multimorbidities and IgE polysensitization associated with the persistence or re-occurrence of foetal type 2 signalling? The MeDALL hypothesis / J. Bousquet, J. M. Anto, M. Wickman [et al.] // Allergy. – 2015. – Vol. 70, № 9. – P. 1062-1078. doi:10.1111/all.12637.

60. Are there any links between Hop Japanese pollen and otherweed pollens or food allergens on skin prick tests? / H. S. Park, K. S. Jung, S.Y. Jee [et al.] // *Allergy and Asthma Proceedings*. – 2001. – Vol. 22, № 1. – P. 43-46. doi: 10.2500/108854101778249186.

61. ARIA guideline 2019: treatment of allergic rhinitis in the German health system / L. Klimek, C. Bachert, O. Pfaar [et al.] // *Allergo J. Int.* – 2019. – Vol. 28, № 7. – P. 255-276. doi:10.1007/s40629-019-00110-9.

62. Arias, T. A., Polinosis en la provincia de Lleida / T. A. Arias, L. M. Amata // *Alergol. Inmunol. Clin.* – 2003. – Vol. 18, № 2. – P. 84-88.

63. Asero, R. Analysis of new respiratory allergies in patients monosensitized to airborne allergens in the area north of Milan / R. Asero // *J Investig Allergol Clin Immunol.* – 2004. – Vol. 14, № 3. – P. 208-213. pmid:15552714.

64. Asero, R. Pollen specific immunotherapy is not a risk factor for de novo sensitization to cross-reacting allergens in monosensitized subjects / R. Asero // *J Investig Allergol Clin Immunol.* – 2006. – Vol. 16, № 4. – P. 253-257. pmid: 16889283.

65. Association between a low IgE response to Phl p 5 and absence of asthma in patients with grass pollen allergy / E. Savi, S. Peveri, C. Incorvaia [et al.] // *Clin. Mol. Allergy.* – 2013. – Vol. 11, № 1. – P. 3. doi:10.1186/1476-7961-11-3.

66. Association of Clinical Reactivity with Sensitization to Allergen Components in Multifood-Allergic Children / S. Andorf, M. P. Borres, W. Block [et al.] // *J Allergy Clin Immunol Pract.* – 2017. – Vol. 5, № 5. – P. 1325-1334. doi:10.1016/j.jaip.2017.01.016.

67. B7/CD28-dependent IL-5 production by human resting T cells is inhibited by IL-10 / L. Schandené, C. Alonso-Vega, F. Willems [et al.] // *J. Immunol.* – 1994. – Vol. 152, № 9. – P. 4368-4374. pmid:7512591.

68. Basophil activation test compared to skin prick test and fluorescence enzyme immunoassay for aeroallergen-specific immunoglobulin-E / F. M. Khan,

A. Ueno-Yamanouchi, B. Serushago [et al.] // *Allergy Asthma Clin. Immunol.* – 2012. – Vol. 8, № 1. – P. 1-13. doi:10.1186/1710-1492-8-1.

69. Basophil activation test in the diagnosis and monitoring of mastocytosis patients with wasp venom allergy on immunotherapy / K. Bidad, M. C. Nawijn, A. J. Van Oosterhout [et al.] // *Cytometry B Clin. Cytom.* – 2014. – Vol. 86, № 3. – P. 183-190. doi:10.1002/cyto.b.21148.

70. Basophil allergen threshold sensitivity: a useful approach to anti-IgE treatment efficacy evaluation / A. Nopp, S. G. Johansson, J. Ankerst [et al.] // *Allergy.* – 2006. – Vol. 61, № 3. – P. 298-302. doi:10.1111/j.1398-9995.2006.00987.x.

71. Basophil allergen threshold sensitivity, CD-sens, is a measure of allergen sensitivity in asthma / B. Dahlen, A. Nopp, S. G. O. Johansson [et al.] // *Clin. Exp. Allergy.* – 2011. – Vol. 41, № 8. – P. 1091-1097. doi:10.1111/j.1365-2222.2011.03763.x.

72. Basophil biomarkers as useful predictors for sublingual immunotherapy in allergic rhinitis / M. Caruso, F. Cibella, R. Emma [et al.] // *Int. Immunopharmacol.* – 2018. – Vol. 60. – P. 50-58. doi:10.1016/j.intimp.2018.04.034.

73. Basophil CD203c levels are increased at baseline and can be used to monitor omalizumab treatment in subjects with nut allergy / Y. Gernez, R. Tirouvanziam, G. Yu [et al.] // *Int. Arch. Allergy Immunol.* – 2011. – Vol. 154, № 4. – P. 318-327. doi:10.1159/000321824.

74. Basophil expression of diamine oxidase: A novel biomarker of allergen immunotherapy response / M. H. Shamji, J. A. Layhadi, G. W. Scadding [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2015. – Vol. 135, № 4. – P. 913-921. doi:10.1016/j.jaci.2014.09.049.

75. Basophil interleukin 4 and interleukin 13 production is suppressed during the early phase of rush immunotherapy / H. Plewako, K. Wosinska, M. Arvidsson [et al.] // *Int. Arch. Allergy Immunol.* – 2006. – Vol. 141, № 4. – P. 346-353. doi:10.1159/000095461.

76. Basophil sensitivity through CD63 or CD203c is a functional measure for specific immunotherapy / S. Mikkelsen, B. Bibby, M. Dolberg [et al.] // *Clinical and Molecular Allergy*. – 2010. – Vol. 8, № 1. – P. 2. doi:10.1186/1476-7961-8-2.

77. Basophils from allergic rhinitis patients show allergen-specific upregulation of thymic stromal lymphopoietin receptor / T. Arai, D. Sakurai, T. Inuma [et al.] // *Ann Allergy Asthma Immunol*. – 2018. – Vol. 120, № 2. – P. 155-163. doi:10.1016/j.anai.2017.12.005.

78. Biomarkers for monitoring clinical efficacy of allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and allergic asthma: an EAACI Position Paper / M. H. Shamji, J. H. Kappan, M. Akdis [et al.] // *Allergy*. – 2017. – Vol. 72, № 8. – P. 1156-1173. doi:10.1111/all.13138.

79. Birch Pollen Immunotherapy Leads to Differential Induction of Regulatory T Cells and Delayed Helper T Cell Immune Deviation / C. Möbs, C. Slotosch, H. Löffler [et al.] // *J. Immunol*. – 2010. – Vol. 184, № 4. – P. 2194-2203. doi:10.4049/jimmunol.0901379.

80. Blumberga, G. SQ-standardized house dust mite immunotherapy as an immunomodulatory treatment in patients with asthma / G. Blumberga, L. Groes, R. Dahl // *Allergy*. – 2011. – Vol. 66, № 2. – P. 178–185. doi:10.1111/j.1398-9995.2010.02451.x.

81. Burden of allergic respiratory disease: a systematic review / A. Linneberg, K. Dam Petersen, J. Hahn-Pedersen, E. Hammerby // *Clin. Mol. Allergy*. – 2016. – Vol. 14. – P.12. doi:10.1186/s12948-016-0049-9.

82. Callery, E. L. Component-resolved diagnostics in the clinical and laboratory investigation of allergy / E. L. Callery, C. Keymer, N. A. Barnes, A. W. Rowbottom // *Ann. Clin. Biochem*. – 2020. – Vol. 57, № 1. – P. 26-35. doi:10.1177/0004563219877434.

83. Challenges in the implementation of the EAACI AIT guidelines: A situational analysis of current provision of allergen immunotherapy / D. Ryan, R.

Gerth van Wijk, E. Angier [et al.] // *Allergy*. – 2018. – Vol. 73, № 4. – P. 827-836. doi:10.1111/all.13264.

84. Changes in basophil activation during grass-pollen sublingual immunotherapy do not correlate with clinical efficacy / L. Van Overtvelt, V. Baron-Bodo, S. Horiot [et al.] // *Allergy*. – 2011. – Vol. 66, № 12. – P. 1530-1537. doi:10.1111/j.1398-9995.2011.02696.x.

85. Changes in basophil activation during immunotherapy with house dust mite and mugwort in patients with allergic rhinitis / S. H. Kim, S. H. Kim, S. J. Chung [et al.] // *Asia Pac. Allergy*. – 2018. – Vol. 8, № 1. – P.6. doi:10.5415/apallergy.2018.8.e6.

86. Changes in markers associated with dendritic cells driving the differentiation of either TH2 cells or regulatory T cells correlate with clinical benefit during allergen immunotherapy / C. Gueguen, J. Bouley, H. Moussu [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2016. – Vol. 137, № 2. – P. 545–558. doi:10.1016/j.jaci.2015.09.015.

87. Chirumbolo, S. Immunotherapy in allergy and cellular tests: state of art / S. Chirumbolo // *Hum. Vaccin. Immunother.* – 2014. – Vol. 10, № 6. – P. 1595-1610. doi:10.4161/hv.28592.

88. Ciepiela, O. The influence of sublingual immunotherapy on several parameters of immunological response in children suffering from atopic asthma and allergic rhinitis depending on asthma features / O. Ciepiela, A. Zawadzka-Krajewska, I. Kotuła, U. Demkow // *Pneumonol. Alergol. Pol.* – 2014. – Vol. 82, № 6. – P. 503-510. doi:10.5603/piap.2014.0067.

89. Ciprandi, G. Immunotherapy in polysensitized patients: new chances for the allergists? / G. Ciprandi, G. Melioli, G. Passalacqua, G. W. Canonica // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2012. – Vol. 109, № 6. – P. 392-394. doi:10.1016/j.anai.2012.09.006.

90. Clinical practice guideline: allergic rhinitis executive summary / M. D. Seidman, R. K. Gurgel, S. Y. Lin [et al.] // *Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2015. – Vol. 152, № 2. – P. 197-206. doi:10.1177/0194599814562166.

91. Combined analysis of intracellular signalling and immunophenotype of human peripheral blood basophils by flow cytometry: a proof of concept / D. G. Ebo, E. J. Dombrecht, C. H. Bridts [et al.] // *Clin. Exp. Allergy*. – 2007. – Vol. 37, № 11. – P. 1668-1675. doi:10.1111/j.1365-2222.2007.02819.x.

92. Comparison of the basophil activation test versus the nasal provocation test in qualifying for specific immunotherapy / M. Leśniak, W. Dyga, B. Rusinek [et al.] // *Pol. Arch. Med. Wewn.* – 2016. – Vol. 126, № 7-8. – P. 521-529. doi:10.20452/pamw.3525.

93. Component-resolved analysis of IgA, IgE, and IgG4 during egg OIT identifies markers associated with sustained unresponsiveness / B. L. Wright, M. Kulis, K. A. Orgel [et al.] // *Allergy*. – 2016. – Vol. 71, № 11. – P. 1552-1560. doi:10.1111/all.12895.

94. Concomitant sensitization to ragweed and mugwort pollen: who is who in clinical allergy? / R. Asero, E. Bellotto, A. Ghiani [et al.] // *Ann Allergy Asthma Immunol* – 2014. – Vol. 113, № 3. – P. 307-313. doi:10.1016/j.anai.2014.06.009.

95. Contribution of In Vivo and In Vitro Testing for The Diagnosis of Local Allergic Rhinitis / R. Duarte Ferreira, C. Ornelas, S. Silva [et al.] // *J. Investig Allergol Clin. Immunol.* – 2019. – Vol. 29, № 1. – P. 46-48. doi: 10.18176/jiaci.0321.

96. Cromwell, O. Patient-tailored recombinant allergen products—mission impossible? / O. Cromwell, P. M. Matricardi, H. Fiebig // *Arb. Paul. Ehrlich. Inst. Bundesinstitut Impfstoffe Biomed Arzneimittel Langen Hess.* – 2009. – Vol. 96. – P. 210-218. pmid: 20799463.

97. Cromwell, O. Recombinant allergens for specific immunotherapy / O. Cromwell, D. Häfner, A. Nandy // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2011. – Vol. 127, № 4. – P. 865-872. doi:10.1016/j.jaci.2011.01.047.

98. Cross-sensitization to Artemisia and Ambrosia pollen allergens in an area located outside of the current distribution range of Ambrosia / Ł. Grewling, D. Jenerowicz, P. Bogawski [et al.] // *Postepy Dermatol. Alergol.* – 2018. – Vol. 35, № 1. – P. 83-89. doi:10.5114/ada.2018.73167.

99. Czarnobilska, E. M. The usefulness of the basophil activation test in monitoring specific immunotherapy with house dust mite allergens / E. M. Czarnobilska, M. Bulanda, R. Śpiewak // *Postepy Dermatol. Alergol.* – 2018. – Vol. 35, № 1. – P. 93-98. doi:10.5114/ada.2018.73169.

100. Damialis A., *Climate Change and Pollen Allergies* / A. Damialis, C. Traidl-Hoffmann, R. Treudler // *Biodiversity and Health in the Face of Climate Change*. Springer, Cham. – 2019. doi:10.1007/978-3-030-02318-83.

101. Demoly, P. Clinical benefits of treatment with SQ house dust mite sublingual tablet in house dust mite allergic rhinitis / P. Demoly, J. Kleine-Tebbe, D. Rehm // *Allergy.* – 2017. – Vol. 72, № 10. – P. 1576-1578. doi:10.1111/all.13155.

102. Dendritic cells modification during sublingual immunotherapy in children with allergic symptoms to house dust mites / F. Angelini, V. Pacciani, S. Corrente [et al.] // *World J. Pediatr.* – 2011. – Vol. 7, № 1. – P. 24-30. doi:10.1007/s12519-011-0242-3.

103. Der p 1-specific regulatory T-cell response during house dust mite allergen immunotherapy / T. Boonpiyathad, M. Sokolowska, H. Morita [et al.] // *Allergy.* – 2017. – Vol. 74, № 5. – P. 976-985. doi:10.1111/all.13684.

104. 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 / N. M. Gokmen, R. O. Ersoy [et al.] // *Int. Arch. Allergy Immunol.* – 2012. – Vol. 159. P.75-82. doi:10.1159/000335251.

105. Diagnosis of *Chenopodium album* allergy with a cocktail of recombinant allergens as a tool for component-resolved diagnosis / H. R. Nouri, M. Sankian, F. Vahedi [et al.] // *Mol. Biol. Rep.* – 2012. – Vol. 39, № 3. – P. 3169-78. doi:10.1007/s11033-011-1083-9.

106. Diagnostic relevance of IgE sensitization profiles to eight recombinant *Phleum pratense* molecules / F. Cipriani, C. Mastrorilli, S. Tripodi [et al.] // *Allergy.* – 2018. – Vol. 73, № 3. – P. 673-682. doi:10.1111/all.13338.

107. Distinct epitope structures of defensin-like proteins linked to proline-rich regions give rise to differences in their allergenic activity / I. Pablos, S. Eichhorn, Y. Machado // *Allergy*. – 2008. – Vol. 73, № 2. – P. 431-441. doi:10.1111/all.13298.

108. Distinct regulation of tonsillar immune response in virus infection / T. Jartti, O. Palomares, M. Waris [et al.] // *Allergy*. – 2014. – Vol. 69, № 5. – P. 658–667. doi:10.1111/all.12396.

109. Dramburg, S. Molecular Diagnosis of Allergy: The Pediatric Perspective / S. Dramburg, P. M. Matricardi // *Front. Pediatr.* – 2019. – Vol. 7. – P. 369. doi:10.3389/fped.2019.00369

110. EAACI Allergen Immunotherapy User's Guide / M. Alvaro-Lozano, C. A. Akdis, M. Akdis [et al.] // *Pediatr Allergy Immunol.* – 2020. – Vol. 31. – P. 1-101. doi:10.1111/pai.13189.

111. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis / G. Roberts, O. Pfaar, C. A. Akdis [et al.] // *Allergy*. – 2018. – Vol. 73, № 4. – P. 765-798. doi:10.1111/all.13317.

112. EAACI Molecular Allergology User's Guide / P. Matricardi, J. Kleine-Tebbe, H. Hoffmann [et al.] // *Pediatr Allergy Immunol.* – 2016. – Vol. 27. – P. 1-250. doi:10.1111/pai.12563.

113. EAACI Position paper on the standardization of nasal allergen challenges / J. Auge, J. Vent, I. Agache [et al.] // *Allergy*. – 2018. – Vol. 73, № 8. – P. 1597-1608. doi:10.1111/all.13416.

114. Early markers for protective mechanisms during rush venom immunotherapy / C. Bussmann, J. Xia, J. P. Allam [et al.] // *Allergy*. – 2010. – Vol. 65, № 12. – P. 1558-1565. doi:10.1111/j.1398-9995.2010.02430.x.

115. Early onset of action of a 5-grass-pollen 300-IR sublingual immunotherapy tablet evaluated in an allergen challenge chamber / F. Horak, P. Ziegelmayer, R. Ziegelmayer [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2017. – Vol. 124, № 3. – P. 471-477. doi:10.1016/j.jaci.2009.06.006.

116. Early suppression of basophil activation during allergen-specific immunotherapy by histamine receptor 2 / N. Novak, N. Mete, C. Bussmann [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2012. – Vol. 130, № 5. – P. 1153-1158. doi:10.1016/j.jaci.2012.04.039.

117. Economic burden of inadequate management of allergic diseases in the European Union: a GA(2) LEN review / T. Zuberbier, J. Lotvall, S. Simoons [et al.] // *Allergy.* – 2014. – Vol. 69, № 10. – P. 1275-1279. doi:10.1111/all.12470.

118. Effect of 2 years of treatment with sublingual grass pollen immunotherapy on nasal response to allergen challenge at 3 years among patients with moderate to severe seasonal allergic rhinitis: The GRASS randomized clinical trial. *JAMA* / G. W. Scadding, M. A. Calderon, M. H. Shamji [et al.] // *J. Am. Med. Assoc.* – 2017. – Vol. 317, № 6. – P. 615-625. doi:10.1001/jama.2016.21040.

119. Effect of grass pollen immunotherapy on clinical and local immune response to nasal allergen challenge / G. W. Scadding, A. O. Eifan, M. Lao-Araya [et al.] // *Allergy.* – 2015. – Vol. 70, № 6. – P. 689-696. doi:10.1111/all.12608.

120. Effect of tree and grass pollens and fungal spores on spring allergic rhinitis: a comparative study / L. Y. Wu, G. M. Steidle, M. A. Meador [et al.] // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 1999. – Vol. 83, № 2. – P. 137-143. doi:10.1016/S1081-1206(10)62625-7.

121. Effects of climate change and seed dispersal on airborne ragweed pollen loads in Europe / L. Hamaoui-Laquel, R. Vautard, L. Liu [et al.] // *Journal Nature Climate Change.* – 2015. – Vol. 5, № 8. – P. 766-771. doi:10.1038/nclimate2652.

122. Efficacy and safety of specific immunotherapy with SQ allergen extract in treatment-resistant seasonal allergic rhinoconjunctivitis / A. J. Frew, R. J. Powell, C. J. Corrigan [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2006. – Vol. 117, № 2. – P. 319-325. doi:10.1016/j.jaci.2005.11.014.

123. Efficacy and safety of SQ house dust mite sublingual immunotherapy-tablet in Japanese children / K. Masuyama, Y. Okamoto, K.

Okamiya [et al.] // *Allergy*. – 2018. – Vol. 73, № 12. – P. 2352-2363. doi:10.1111/all.13544.

124. Efficacy of sublingual immunotherapy with house dust mite extract in polyallergen sensitized patients with allergic rhinitis / J. E. Lee, Y. S. Choi, M. S. Kim [et al.] // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2011. – Vol. 107, № 1. – P. 79-84. doi:10.1016/j.anai.2011.03.012.

125. El-Qutob, D. Vaccine development and new attempts of treatment ragweed allergy / D. El-Qutob // *Therapeutic Advances in Vaccines*. – 2015. – Vol. 3, № 2. – P. 41-47. doi:10.1177/2051013614565354.

126. Epicutaneous aeroallergen sensitization in atopic dermatitis infants – determining the role of epidermal barrier impairment / F. Boralevi, T. Hubiche, C. Léauté-Labrèze [et al.] // *Allergy*. – 2008. – Vol. 63, № 2. – P. 205-210. doi:10.1111/j.1398-9995.2007.01556.x.

127. Epicutaneous allergen administration as a novel method of allergen-specific immunotherapy / G. Senti, N. Graf, S. Haug [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2009. – Vol. 124, № 5. – P. 997-1002. doi:10.1016/j.jaci.2009.07.019.

128. Eržen, R. Basophil response and the induction of a tolerance in venom immunotherapy: a long-term sting challenge study / R. Eržen, M. Košnik, M. Šilar, P. Korošec // *Allergy*. – 2012. – Vol. 67, № 6. – P. 822-830. doi:10.1111/j.1398-9995.2012.02817.x.

129. European Commission-Horizon 2020. The EU Framework Programme for Research and Innovation. Red alert for ragweed allergy; newsroom editor Available from: <https://ec.europa.eu/programmes/horizon2020/en/news/red-alert-ragweed-allergy>. Accessed March 05, 2015.

130. European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM). Allergen products - producta allergenica. European Pharmacopoeia 6-th ed Strasbourg: Council of Europe. Available from: <https://www.edqm.eu>.

131. Evidence of pathway-specific basophil anergy induced by peanut oral immunotherapy in peanut-allergic children / A. Thyagarajan, S. M. Jones, A.

Calatroni [et al.] // *Clin. Exp. Allergy*. – 2012. – Vol. 42, № 8. – P. 1197-1205. doi:10.1111/j.1365-2222.2012.04028.x.

132. Florincescu-Gheorghe, N. A. The Prevalence of Allergic Rhinitis to *Ambrosia Elatior* in Oltenia Area and the Association with Allergic Conjunctivitis or Asthma / N. A. Florincescu-Gheorghe, F. Popescu, D. O. Alexandru, F. D. Popescu // *Curr. Health Sci. J.* – 2019. – Vol. 45, № 1. – P. 66-72. doi: 10.12865/CHSJ.45.01.09.

133. Flow-assisted quantification of in vitro activated basophils in the diagnosis of wasp venom allergy and follow-up of wasp venom immunotherapy / D. G. Ebo, M. M. Hagendorens, A. J. Schuerwegh [et al.] // *Cytometry B Clin. Cytom.* – 2007. – Vol. 72, № 3. – P. 196-203. doi:10.1002/cyto.b.20142.

134. Focke, M. Molecular composition and biological activity of commercial birch pollen allergen extracts / M. Focke, K. Marth, R. Valenta // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2009. – Vol. 39, № 5. – P. 429-436. doi:10.1111/j.1365-2362.2009.02109.x.

135. Follicular regulatory T cells expressing Foxp3 and Bcl-6 suppress germinal center reactions / Y. Chung, S. Tanaka, F. Chu [et al.] // *Nat. Med.* – 2011. – Vol. 17, № 8. – P. 983-988. doi:10.1038/nm.2426.

136. Foxp3+ follicular regulatory T cells control the germinal center response / M. A. Linterman, W. Pierson, S. K. Lee [et al.] // *Nat. Med.* – 2011. – Vol. 17, № 8. – P. 975-982. doi:10.1038/nm.2425.

137. Frew, A. J. Allergen immunotherapy / A. J. Frew // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2010. – Vol. 125, № 2. – P. 306-313. doi:10.1016/j.jaci.2009.10.064.

138. Fuchs, O. Asthma transition from childhood into adulthood / O. Fuchs, T. Bahmer, K. F. Rabe, E. von Mutius // *Lancet. Respir. Med.* – 2017. – Vol. 5, № 3. – P. 224-234. doi:10.1016/s2213-2600(16)30187-4.

139. Functional and Immunoreactive Levels of IgG4 Correlate with Clinical Responses during the Maintenance Phase of House Dust Mite Immunotherapy / M. Feng, Q. Su, X. Lai [et al.] // *J. Immunol.* – 2018. – Vol. 200, № 12. – P. 3897-3904. doi:10.4049/jimmunol.1701690.

140. Functional rather than immunoreactive levels of IgG4 correlate closely with clinical response to grass pollen immunotherapy / M. H. Shamji, C. Ljørring, J. N. Francis [et al.] // *Allergy*. – 2012. – Vol. 67, № 2. – P. 217-226. doi:10.1111/j.1398-9995.2011.02745.x.

141. GA2LEN skin test study II: clinical relevance of inhalant allergen sensitizations in Europe / G. J. Burbach, L. M. Heinzerling, G. Edenharter [et al.] // *Allergy*. – 2009. – Vol. 64, № 10. – P. 1507-1515. doi:10.1111/j.1398-9995.2009.02089.x.

142. Garcia-Mozo, H. Impact of land cover changes and climate on the main airborne pollen types in Southern Spain / H. García-Mozo, J. A. Oteros, C. Galan // *Sci. Total Environ.* – 2016. – Vol. 548-549. – P.221-228. doi: 10.1016/j.scitotenv.2016.01.005.

143. García-Mozo, H. Poaceae pollen as the leading aeroallergen worldwide: a review / H. García-Mozo // *Allergy*. – 2017. – Vol. 72, № 12. – P. 1849-1858. doi:10.1111/all.13210.

144. GINA Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2020. Available from at: <http://ginasthma.org>

145. Grass Pollen Immunotherapy Induces an Allergen-Specific IgA2 Antibody Response Associated with Mucosal TGF- β Expression / C. Pilette, K. T. Nouri-Aria, M. R. Jacobson [et al.] // *J. Immunol.* – 2007. – Vol. 178, № 7. – P. 4658-4666. doi:10.4049/jimmunol.178.7.4658.

146. Grass tablet sublingual immunotherapy downregulates the TH2 cytokine response followed by regulatory T-cell generation / A. Suarez-Fueyo, T. Ramos, A. Galan [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2014. – Vol. 133, № 1. – P. 130-138. doi:10.1016/j.jaci.2013.09.043.

147. Greiner, A.N. Allergic rhinitis / A. N. Greiner, P. W. Hellings, G. Rotiroti, G. K. Scadding // *Lancet*. (London, England). – 2011. – Vol. 378, № 9809. – P. 2112-2122. doi:10.1016/S0140-6736(11)60130-X.

148. Guidance to 2018 good practice: ARIA digitally-enabled, integrated, person-centred care for rhinitis and asthma / J. Bousquet, A. Bedbrook, W.

Czarlewski [et al.] // Clin. Transl. Allergy. – 2019. – Vol. 9. – P. 16. doi:10.1186/s13601-019-0252-0.

149. Guideline recommendations on the use of allergen immunotherapy in house dust mite allergy: Time for a change? / M. A. Calderon, J. Bousquet, G. W. Canonica [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2017. – Vol. 140, № 1. – P. 41-52. doi:10.1016/j.jaci.2017.01.049.

150. Gunawardana, N. C. New approaches to allergen immunotherapy / N. C. Gunawardana, S. R. Durham // Ann. Allergy Asthma Immunol. – 2018. – Vol. 121, № 3. – P. 293-305. doi:10.1016/j.anai.2018.07.014.

151. Hamilton, R. G. Microarray Technology applied to human allergic disease / R. G. Hamilton // Microarrays (Basel). – 2017. – Vol. 6, № 1. – P. 3. doi:10.3390/microarrays6010003.

152. Hauser, M. Panallergens and their impact on the allergic patient / M. Hauser, A. Roulias, F. Ferreira, M. Egger // Allergy Asthma Clin. Immunol. – 2010. – Vol. 18, № 6. – P. 1. doi:10.1186/1710-1492-6-1.

153. Heffler, E. Basophil activation test: a reliable biomarker for allergen immunotherapy? / E. Heffler // Pol. Arch. Med. Wewn. – 2016. – Vol. 126, № 7-8. – P. 459-60. doi:10.20452/pamw.3517.

154. Hemmings, O. Basophil Activation Test: Old and New Applications in Allergy / O. Hemmings, M. Kwok, R. McKendry, A. F. Santos // Curr. Allergy Asthma Rep. – 2018. – Vol. 18, № 12. – P. 77. doi:10.1007/s11882-018-0831-5.

155. Heterogeneity of antibody responses among clinical responders during grass pollen sublingual immunotherapy / V. Baron-Bodo, S. Horiot, A. Lautrette [et al.] // Clin Exp Allergy. – 2013. – Vol. 43, № 12. – P. 1362–1373. doi:10.1111/cea.12187.

156. Heterogeneity of molecular sensitization profiles in grass pollen allergy—implications for immunotherapy? / U. Darsow, K. Brockow, F. Pfab [et al.] // Clin. Exp. Allergy. – 2014. – Vol. 44, № 5. – P. 778-786. doi:10.1111/cea.12303.

157. High environmental ozone levels lead to enhanced allergenicity of birch pollen / I. Beck, S. Jochner, S. Gilles [et al.] // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8, № 11. – P.e80147. doi:10.1371/journal.pone.0080147.

158. High-dose bee venom exposure induces similar tolerogenic B-cell responses in allergic patients and healthy beekeepers / T. Boonpiyathad, N. Meyer, M. Moniuszko [et al.] // *Allergy*. – 2017. – Vol. 72, № 3. – P. 407-415. doi: 10.1111/all.12966.

159. House dust mite sublingual tablet is effective and safe in patients with allergic rhinitis / Y. Okamoto, S. Fujieda, M. Okano [et al.] // *Allergy*. – 2017. – Vol. 72, № 3. – P. 435-443. doi:10.1111/all.12996.

160. How to Diagnose and Treat Local Allergic Rhinitis: A Challenge for Clinicians / I. Eguiluz-Gracia, N. Pérez-Sánchez, G. Bogas [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2019. – Vol. 8, № 7. – P. 1062. doi:10.3390/jcm8071062.

161. Human basophil chemotaxis and activation are regulated via the histamine H4 receptor / S. Mommert, S. Kleiner, M. Gehring [et al.] // *Allergy*. – 2016. – Vol. 71, № 9. – P. 1264-1273. doi:10.1111/all.12875.

162. Hymenoptera venom allergy: taking the sting out of difficult cases / D. G. Ebo, M. M. Hagendorens, C. H. Bridts [et al.] // *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* – 2007. – Vol. 17, № 6. – P. 357-360. pmid:18088016.

163. Identification of a 62-kDa major allergen from *Artemisia* pollen as a putative galactose oxidase / W. Fu, Z. Gao, L. Gao [et al.] // *Allergy*. – 2018. – Vol. 73. – P. 1041-1052. doi:10.1111/all.13375.

164. Identification of *Plantago lanceolata* pollen allergens using an immunoproteomic approach / R. Sousa, H. Osório, L. Duque [et al.] // *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* – 2014. – Vol. 24, № 3. – P. 177-183. pmid:25011355.

165. Identification of specifically reduced Th2 cell subsets in allergic rhinitis patients after sublingual immunotherapy / F. Ihara, D. Sakurai, S. Yonekura [et al.] // *Allergy*. – 2018. – Vol. 73, № 9. – P. 1823-1832. doi:10.1111/all.13436.

166. Identification of the cysteine protease Amb a 11 as a novel major allergen from short ragweed / J. Bouley, R. Groeme, M. Le Mignon [et al.] // *The*

Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2015. – Vol. 136, № 4. – P. 1055-1064. doi:10.1016/j.jaci.2015.03.001.

167. IgG4 drives M2a macrophages to a regulatory M2b-like phenotype: potential implication in immune tolerance / R. Bianchini, F. Roth-Walter, A. Ohradanova-Repic [et al.] // *Allergy*. – 2019. – Vol. 74, № 3. – P. 483-494. doi:10.1111/all.13635.

168. IgG4 inhibits peanut-induced basophil and mast cell activation in peanut-tolerant children sensitized to peanut major allergens / A. F. Santos, L. K. James, H. T. Bahnson [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2016. – Vol. 135, № 5. – P. 1249-1256. doi:10.1016/j.jaci.2015.01.012.

169. IgG4 production is confined to human IL-10-producing regulatory B cells that suppress antigen-specific immune responses / W. van de Veen, B. Stanic, G. Yaman [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2013. – Vol. 131, № 4. – P. 1204-1212. doi:10.1016/j.jaci.2013.01.014.

170. Immune regulation by intralymphatic immunotherapy with modular allergen translocation MAT vaccine / A. Zaleska, T. Eiwegger, O. Soyer [et al.] // *Allergy*. – 2014. – Vol. 69, № 9. – P. 1162-1170. doi:10.1111/all.12461.

171. Immunologic modification in mono- and poly-sensitized patients after sublingual immunotherapy / J. Y. Kim, D. H. Han, T. B. Won [et al.] // *Laryngoscope*. – 2019. – Vol. 129, № 5. – P. 170-177. doi:10.1002/lary.27721.

172. Immunologic responses to the major allergen of *Olea europaea* in local and systemic allergic rhinitis subjects / P. Campo, M. Villalba, E. Barrionuevo [et al.] // *Clin. Exp. Allergy*. – 2015. – Vol. 45, № 11. – P. 1703-1712. doi:10.1111/cea.12600.

173. Immunological Changes Induced in Peach Allergy Patients with Systemic Reactions by Pru p 3 Sublingual Immunotherapy / F. Palomares, F. Gomez, G. Bogas [et al.] // *Mol. Nutr. Food Res.* – 2018. – Vol. 62, № 3. doi:10.1002/mnfr.201700669.

174. Immunological comparison of allergen immunotherapy tablet treatment and subcutaneous immunotherapy against grass allergy / K. Aasbjerg, V. Backer,

G. Lund [et al.] // *Clin. Exp. Allergy*. – 2014. – Vol. 44, № 3. – P. 417-428. doi:10.1111/cea.12241.

175. Immunological differences between insect venom-allergic patients with and without immunotherapy and asymptotically sensitized subjects / L. Arzt, D. Bokanovic, C. Schrautzer [et al.] // *Allergy*. – 2018. – Vol. 73, № 6. – P. 1223-1231. doi:10.1111/all.13368.

176. Immunotherapy with grass pollen tablets reduces medication dispensing for allergic rhinitis and asthma: a retrospective database study in France / P. Devillier, M. Molimard, X. Ansolabehere [et al.] // *Allergy*. – 2019. – Vol. 74, № 7. – P. 1317-1326. doi:10.1111/all.13705.

177. In vivo switch to IL-10-secreting T regulatory cells in high dose allergen exposure / F. Meiler, J. Zumkehr, S. Klunker [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2008. – Vol. 205, № 12. – P. 2887-98. doi:10.1084/jem.20080193.

178. Increase in allergic sensitization in schoolchildren: two cohorts compared 10 years apart / J. Bunne, H. Moberg, L. Hedman [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2017. – Vol. 5, № 2. – P. 457-463. doi:10.1016/j.jaip.2016.09.025.

179. Initial immunological changes as predictors for house dust mite immunotherapy response / E. Gomez, T. D. Fernandez, I. Dona [et al.] // *Clin. Exp. Allergy*. – 2015. – Vol. 45, № 10. – P. 1542-1553. doi:10.1111/cea.12578.

180. International Consensus on Allergen Immunotherapy II: Mechanisms, standardization, and pharmacoeconomics / M. Jutel, I. Agache, S. Bonini [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2016. – Vol. 137, № 2. – P. 358-368. doi:10.1016/j.jaci.2015.12.1300.

181. International consensus on allergy immunotherapy / M. Jutel, I. Agache, S. Bonini [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2015. – Vol. 136, № 3. – P. 556-568. doi:10.1016/j.jaci.2015.04.047.

182. Isoform identification and characterization of Art v 3, the lipid-transfer protein of mugwort pollen / G. Gadermaier, A. Harrer, T. Girbl [et al.] // *Mol.*

Immunol. – 2009. – Vol. 46, № 10. – P. 1919-1924. doi: 10.1016/j.molimm.2009.03.021.

183. Jutel, M. Histamine, histamine receptors and their role in immune pathology / M. Jutel, M. Akdis, C. A. Akdis // *Clin. Exp. Allergy*. – 2009. – Vol. 39, № 12. – P. 1786-800. doi:10.1111/j.1365-2222.2009.03374.x.

184. Jutel, M. Immunological mechanisms of allergen-specific immunotherapy / M. Jutel, C. A. Akdis // *Allergy*. – 2011. – Vol. 66, № 6. – P. 725-32. doi:10.1111/j.1398-9995.2011.02589.x.

185. Jutel, M. Novel immunotherapy vaccine development / M. Jutel, C. A. Akdis // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* – 2014. – Vol. 14, № 6. – P. 557-563. doi:10.1097/ACI.0000000000000121.

186. Kliene-Tebbe, J. Grass pollen allergens / J. Kliene-Tebbe, J. M. Davies // *Global atlas of allergy*. – European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI). – 2014. – P. 22-26.

187. Kostadinova, A. I. Immunotherapy - risk/benefit in food allergy / A. I. Kostadinova, L. E. Willemsen, L. M. Knippels, J. Garssen // *Pediatr. Allergy Immunol.* – 2013. – Vol. 24, № 7. – P. 633-644. doi:10.1111/pai.12122.

188. Kouser, L. Update on Biomarkers to Monitor Clinical Efficacy Response During and Post Treatment in Allergen Immunotherapy / L. Kouser, J. Kappen, R. P. Walton, M. H. Shamji // *Curr. Treat. Options Allergy*. – 2017. – Vol. 4, № 1. – P. 43-53. doi:10.1007/s40521-017-0117-5.

189. Labrosse, R. The Use of Omalizumab in Food Oral Immunotherapy / R. Labrosse, F. Graham, A. Des Roches, P. Begin // *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz)*. – 2017. – Vol. 65, № 3. – P. 189-199. doi:10.1007/s00005-016-0420-z.

190. Lalek, N. Immunoglobulin G-dependent changes in basophil allergen threshold sensitivity during birch pollen immunotherapy / N. Lalek, M. Kosnik, M. Silar, P. Korosec // *Clin. Exp. Allergy*. – 2010. – Vol. 40, № 8. – P. 1186-1193. doi:10.1111/j.1365-2222.2010.03524.x.

191. Lam, H. Y. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis and food allergies / H. Y. Lam, V. Tergaonkar, K. S. Ahn // *Biosci Rep.* – 2020. – Vol. 40, № 4. – BSR20200256. doi:10.1042/BSR20200256.

192. Lambrecht, B. N. Allergens and the airway epithelium response: gateway to allergic sensitization / B. N. Lambrecht, H. Hammad // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2014. – Vol. 134, № 3. – P. 499-507. doi:10.1016/j.jaci.2014.06.036.

193. Larenas-Linnemann, D. What you should not miss from the systematic reviews and meta-analyses on allergen-specific immunotherapy in 2017 / D. Larenas-Linnemann, J. A. Luna-Pech // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* – 2018. – Vol. 18, № 3. – P. 168-176. doi:10.1097/ACI.0000000000000439.

194. Larsen, J. N. Allergy immunotherapy: the future of allergy treatment / J. N. Larsen, L. Broge, H. Jacobi // *Drug Discov. Today* – 2016. – Vol. 21, № 1. – P. 26-37. doi:10.1016/j.drudis.2015.07.010.

195. Layhadi, J. A. Role of IL-35 in sublingual allergen immunotherapy / J. A. Layhadi, I. Eguiluz-Gracia, M. H. Shamji // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 12-17. doi:10.1097/ACI.0000000000000499.

196. Leśniak, M. Basophil activation test – a practical approach to diagnosis of common respiratory allergy / M. Leśniak, W. Dyga, G. Porębski, E. Czarnobilska // *Przegl. Lek.* – 2015. – Vol. 72, № 12. – P. 725-30. pmid:27024948.

197. Local allergic rhinitis: Implications for management / P. Campo, I. Eguiluz-Gracia, G. Bogas [et al.] // *Clin. Exp. Allergy.* – 2019. – Vol. 49, № 1. – P. 6-16. doi:10.1111/cea.13192.

198. Long-lasting effects of sublingual immunotherapy according to its duration: a 15-year prospective study / M. Marogna, I. Spadolini, A. Massolo [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2010. – Vol. 126, № 5. – P. 969-975. doi:10.1016/j.jaci.2010.08.030.

199. Long-term tolerance after allergen immunotherapy is accompanied by selective persistence of blocking antibodies / L. K. James, M. H. Shamji, S. M.

Walker [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2011. – Vol. 127, № 2. – P. 509-516. doi:10.1016/j.jaci.2010.12.1080.

200. Løwenstein, H. Characterization and standardization of allergen extracts / H. Løwenstein // *Chem. Immunol. Allergy.* – 2014. – Vol. 100. – P. 323-332. doi:10.1159/000359989.

201. Lyons, J. J. Primary atopic disorders / J. J. Lyons, J. D. Milner // *J. Exp. Med.* – 2018. – Vol. 215, № 4. – P. 1009-1022. doi:10.1084/jem.20172306.

202. MacGlashan, D. W. Suppression of the basophil response to allergen during treatment with omalizumab is dependent on 2 competing factors / D. W. MacGlashan, J. H. Savage, R. A. Wood, S. S. Saini // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2012. – Vol. 130, № 5. – P. 1130-1135. doi:10.1016/j.jaci.2012.05.038.

203. MacGlashan, D. W. Syk expression and IgE-mediated histamine release in basophils as biomarkers for predicting the clinical efficacy of omalizumab / D. W. MacGlashan, S. S. Saini // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2017. – Vol. 139, № 5. – P. 1680-1682. doi:10.1016/j.jaci.2016.12.965.

204. Macharadze, D. Ragweed allergy in the south of Russia – in the Chechen republic / D. Macharadze, H. Janaeva, K. Avilov // *Georgian Med News.* – 2017. – Vol. 266. – P. 93-99. pmid:28628023.

205. Marker allergens of weed pollen - basic considerations and diagnostic benefits in the clinical routine: part 16 of the series molecular allergology / T. Stemeseder, W. Hemmer, T. Hawranek [et al.] // *Allergo J. Int.* – 2014. – Vol. 23, № 8. – P. 274-280. doi:10.1007/s40629-014-0033-1.

206. McGowan, E. C. Update on the performance and application of basophil activation tests / E. C. McGowan, S. Saini // *Curr. Allergy Asthma Rep.* – 2013. – Vol. 13, № 1. – P. 101-109. doi:10.1007/s11882-012-0324-x.

207. Mechanism for acute oral desensitization to antibiotics / H. Y. Woo, Y. S. Kim, N. I. Kang [et al.] // *Allergy.* – 2006. – Vol. 61, № 8. – P. 954-958. doi:10.1111/j.1398-9995.2006.01147.x.

208. Mechanism of action of allergen immunotherapy / E. Sahin, S. A. Bafaqeeh, S. G. Guven [et al.] // *Am. J. Rhinol. Allergy.* – 2016. – Vol. 30, № 5. – P. 1-3. doi:10.2500/ajra.2016.30.4367.

209. Mechanism of phosphatidylserine inhibition of IgE/FcεRI-dependent anaphylactic human basophil degranulation via CD300a / V. Sabato, M. Boita, S. Shubber [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2014. – Vol. 134, № 3. – P. 734-737. doi:10.1016/j.jaci.2014.03.029.

210. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: Diverse mechanisms of immune tolerance to allergens / A. Głobińska, T. Boonpiyathad, P. Satitsuksanoa [et al.] // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2018. – Vol. 121, № 3. – P. 306-312. doi:10.1016/j.anai.2018.06.026.

211. Mitthamsiri, W. Decreased CRTH2 expression and response to allergen re-stimulation on innate lymphoid cells in patients with allergen-specific immunotherapy / W. Mitthamsiri, P. Pradubpongsa, A. Sangasapaviliya, T. Boonpiyathad // *Allergy Asthma Immunol. Res.* – 2018. – Vol. 10, № 6. – P. 662-674. doi:10.4168/aaair.2018.10.6.662.

212. Modulation of allergen-specific T-lymphocyte function by virus-like particles decorated with HLA class II molecules / V. M. Leb, B. Jahn-Schmid, H. J. Kueng [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2009. – Vol. 124, № 1. – P. 121-8. doi:10.1016/j.jaci.2009.04.008.

213. Modulation of dendritic cell innate and adaptive immune functions by oral and sublingual immunotherapy / P. A. Frischmeyer-Guerrerio, C. A. Keet, A. L. Guerrerio [et al.] // *Clin. Immunol.* – 2014. – Vol. 155, № 1. – P. 47-59. doi:10.1016/j.clim.2014.08.006.

214. Moingeon, P. Biomarkers for Allergen Immunotherapy: A "Panoromic" View / P. Moingeon // *Immunol. Allergy Clin. North Am.* – 2016. – Vol. 36, № 1. – P. 161-179. doi:10.1016/j.iac.2015.08.004.

215. Moingeon, P. Novel routes for allergen immunotherapy: safety, efficacy and mode of action / P. Moingeon, L. Mascarell // *Immunotherapy.* – 2012. – Vol. 4, № 2. – P. 201-212. doi:10.2217/imt.11.171.

216. Molecular allergy diagnosis: a potential tool for the assessment of severity of grass pollen-induced rhinitis in children / N. Douladiris, V. Garib, K. Piskou [et al.] // *Pediatr. Allergy. Immunol.* – 2019. – Vol. 30, № 8. – P. 852-855. doi:10.1111/pai.13107.

217. Molecular and cellular mechanisms of food allergy and food tolerance / R. S. Chinthrajah, J. D. Hernandez, S. D. Boyd [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2016. – Vol. 137, № 4. – P. 984-997. doi:10.1016/j.jaci.2016.02.004.

218. Molecular and immunological characterization of novel weed pollen pan-allergens / N. Wopfner, P. Gruber, M. Wallner [et al.] // *Allergy.* – 2008. – Vol. 63. – P. 872-881. doi:10.1111/j.1398-9995.2008.01635.x.

219. Molecular diagnosis for allergen immunotherapy / P. Matricardi, S. Dramburg, E. Potapova [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2019. – Vol. 143, № 3. – P. 831- 843. doi:10.1016/j.jaci.2018.12.1021.

220. Molecular profiles of IgE to *Phleum pratense* in children with grass pollen allergy: Implications for specific immunotherapy / S. Tripodi, T. Frediani, S. Lucarelli [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2012. – Vol. 129, № 3. – P. 834-839. doi:10.1016/j.jaci.2011.10.045.

221. Molecular sensitization patterns and influence of molecular diagnosis in immunotherapy prescription in children sensitized to both grass and olive pollen / A. Martínez-Cañavate Burgos, J. Torres-Borrego, A. B. Molina Terán [et al.] // *Pediatr. Allergy Immunol.* – 2018. – Vol. 29, № 4. – P. 369-374. doi:10.1111/pai.12866.

222. Molecular spreading and predictive value of preclinical IgE response to *Phleum pratense* in children with hay fever / L. Hatzler, V. Panetta, S. Lau [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2012. – Vol. 130, № 4. – P. 894-901. doi:10.1016/j.jaci.2012.05.053.

223. Monitoring honeybee venom immunotherapy in children with the basophil activation test / S. E. Zitnik, T. Vesel, T. Avcin [et al.] // *Pediatr. Allergy Immunol.* – 2012. – Vol. 23, № 2. – P. 166-172. doi:10.1111/j.1399-3038.2011.01233.x.

224. Monitoring human basophil activation via CD63 monoclonal antibody 435 / E. F. Knol, F. P. Mul, H. Jansen [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 1991. – Vol. 88, № 3. – P. 328-38. doi:10.1016/0091-6749(91)90094-5.

225. Mueller, R. S. Aero-allergens in canine atopic dermatitis in South-Eastern Australia based on 1000 intradermal skin tests / R. S. Mueller, S. V. Bettenay, L. Tideman // *Aust. Vet. J.* – 2000. – Vol. 78, № 6. – P. 392-399. doi: 10.1111/j.1751-0813.2000.tb11824.x.

226. Multiple-allergen and single-allergen immunotherapy strategies in polysensitized patients: Looking at the published evidence / M. A. Calderón, L. Cox, T. B. Casale [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* – 2012. – Vol. 129, № 4. – P. 929-934. doi:10.1016/j.jaci.2011.11.019.

227. Nasal allergen challenge studies of allergic rhinitis: a guide for the practicing clinician / M. Soliman, M. L. North, L. M. Steacy [et al.] // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2014. – Vol. 113, № 3. – P. 250-256. doi:10.1016/j.anai.2014.06.018.

228. Nasal allergen-neutralizing IgG 4 antibodies block IgE-mediated responses: Novel biomarker of subcutaneous grass pollen immunotherapy / M. H. Shamji, J. Kappen, H. Abubakar-Waziri [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2019. – Vol. 143, № 3. – P. 1067-1076. doi:10.1016/j.jaci.2018.09.039.

229. National clinical practice guidelines for allergen immunotherapy: An international assessment applying AGREE-II / D. E. S. Larenas-Linnemann, D. Antolin-Amerigo, C. Parisi [et al.] // *Allergy.* – 2018. – Vol. 73, № 3. – P. 664-672. doi:10.1111/all.13316.

230. Nelson, H. S. Subcutaneous immunotherapy versus sublingual immunotherapy: which is more effective? / H. S. Nelson // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* – 2014. – Vol. 2, № 2. – P. 144-149. doi: 10.1016/j.jaip.2013.11.018.

231. Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence / J. Bousquet, H.

J. Schünemann, A. Togias [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2020. – Vol. 145, № 1. – P. 70-80. doi:10.1016/j.jaci.2019.06.049.

232. Novel approaches and perspectives in allergen immunotherapy / H. J. Hoffmann, E. Valovirta, O. Pfaar [et al.] // *Allergy.* – 2017. – Vol. 72, № 7. – P. 1022-1034. doi:10.1111/all.13135.

233. Olive, grass or both? Molecular diagnosis for the allergen immunotherapy selection in polysensitized pollinic patients / C. Moreno, J. L. Justicia, J. Quiralte [et al.] // *Allergy.* – 2014. – Vol. 69, № 10. – P. 1357-1363. doi:10.1111/all.12474.

234. Optimisation of grass pollen nasal allergen challenge for assessment of clinical and immunological outcomes / G. W. Scadding, M. A. Calderon, V. Bellido [et al.] // *J. Immunol. Methods.* – 2012. – Vol. 384, № 1-2. – P. 25-32. doi:10.1016/j.jim.2012.06.013.

235. Oral immunotherapy for treatment of egg allergy in children / A. W. Burks, S. M. Jones, R. A. Wood [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 367, № 3. – P. 233-243. doi:10.1056/NEJMoa1200435.

236. Ozdemir, C. Mechanisms of Aeroallergen Immunotherapy: Subcutaneous Immunotherapy and Sublingual Immunotherapy / C. Ozdemir, U. C. Kucuksezer, M. Akdis, C. A. Akdis // *Immunol. Allergy Clin. North. Am.* – 2016. – Vol. 36, № 1. – P. 71-86. doi:10.1016/j.iac.2015.08.003.

237. Ozdemir, C. Under the skin or under the tongue: differences and similarities in mechanisms of sublingual and subcutaneous immunotherapy / C. Ozdemir, U. C. Kucuksezer, M. Akdis, C. A. Akdis // *Immunotherapy.* – 2013. – Vol. 5, № 11. – P. 1151-1158. doi:10.2217/imt.13.117.

238. Peanut oral immunotherapy results in increased antigen-induced regulatory T-cell function and hypomethylation of forkhead box protein 3 (FOXP3) / A. Syed, M. A. Garcia, S. C. Lyu [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2014. – Vol. 133, № 2. – P. 500-510. doi:10.1016/j.jaci.2013.12.1037.

239. Peternel, R. Airborne ragweed (*Ambrosia artemisiifolia* L.) pollen content in the city of Zagreb and implications on pollen allergy / R. Peternel, S.

M. Milanović, L. Srnec // *Ann. Agr. Environ. Med.* – 2008. – Vol. 15, № 1. – P. 125-130. pmid:18581990.

240. Pfaar, O. Clinically relevant outcome measures for new pharmacotherapy, allergen avoidance and immunotherapy trials in allergic rhinoconjunctivitis / O. Pfaar, L. Klimek, R. Gerth van Wijk // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* – 2015. – Vol. 15, № 3. – P. 197-203. doi: 10.1097/ACI.000000000000164.

241. Phl p 5 resorption in human oral mucosa leads to dose-dependent and time-dependent allergen binding by oral mucosal Langerhans cells, attenuates their maturation, and enhances their migratory and TGF-beta1 and IL-10-producing properties / J. P. Allam, P. A. Wurtzen, M. Reinartz [et al.] // *J. Allergy Clin Immunol.* – 2010. – Vol. 126, № 3. – P. 638-645. doi:10.1016/j.jaci.2010.04.039.

242. Pollen Allergens for Molecular Diagnosis / I. Pablos, S. Wildner, C. Asam [et al.] // *Curr. Allergy Asthma Rep.* – 2016. – Vol. 16, № 4. – P. 31. doi: 10.1007/s11882-016-0603-z.

243. Popescu, F. D. Cross-reactivity between aeroallergens and food allergens / F. D. Popescu // *World J. Methodol.* – 2015. – Vol. 5, № 2. – P. 31-50. doi: 10.5662/wjm.v5.i2.31.

244. Posa, D. Natural Evolution of IgE Responses to Mite Allergens and Relationship to Progression of Allergic Disease: a Review / D. Posa, S. Hofmaier, S. Arasi, P. M. Matricardi // *Curr. Allergy Asthma Rep.* – 2017. – Vol. 17, № 5. – P. 28. doi:10.1007/s11882-017-0697-y.

245. Powell, R. J. Effect of grass pollen immunotherapy with Alutard SQ on quality of life in seasonal allergic rhinoconjunctivitis / R. J. Powell, A. J. Frew, C. J. Corrigan, S. R. Durham // *Allergy.* – 2007. – Vol. 62, № 11. – P. 1335-1338. doi:10.1111/j.1398-9995.2007.01455.x.

246. Prevalence and Clinical Relevance of IgE Sensitization to Profilin in Childhood: A Multicenter Study / R. Asero, S. Tripodi, A. Dondi [et al.] // *Int Arch Allergy Immunol.* – 2015. – Vol. 168, № 1. – P. 25-31. doi:10.1159/000441222.

247. Prevalence of allergenic pollen grains in the aerosol of the city of Calcutta, India: a two year study / J. Mandal, P. Chakraborty, I. Roy [et al.] // *Aerobiologia*. – 2008. – Vol. 24, № 3. – P. 151-164. doi:10.1007/s10453-008-9095-1.

248. Prevalence of *Artemisia* species pollinosis in western Poland: impact of climate change on aerobiological trends, 1995–2004 / A. Stach, H. García-Mozo, J.C. Prieto-Baena [et al.] // *J. Investig Allergol. Clin. Immunol.* – 2007. – Vol. 17, № 1. – P. 39-47. pmid:17323862.

249. Radulovic, S. Grass pollen immunotherapy induces Foxp3-expressing CD4+ CD25+ cells in the nasal mucosa / S. Radulovic, M. R. Jacobson, S. R. Durham, K. T. Nouri-Aria // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2008. – Vol. 121, № 6. – P. 1467-72. doi:10.1016/j.jaci.2008.03.013.

250. Ragweed allergy: Pollen count and sensitization and allergy prevalence in two Italian allergy centers / R. Ariano, D. Berra, E. Chiodini [et al.] // *Allergy Rhinol (Providence)* – 2015. – Vol. 6, № 3. – P. 177-183. doi:10.2500/ar.2015.6.0141.

251. Ragweed in the Czech Republic / O. Rybníček, B. Novotná, E. Rybníčková [et al.] // *Aerobiologia*. – 2000. – Vol. 16, № 2. – P. 287-290. doi:10.1023/A:1007611715820.

252. Ragweed Pollen Allergy: Burden, Characteristics, and Management of an Imported Allergen Source in Europe / K. W. Chen, L. Marusciac, P. T. Tamas [et al.] // *Int. Arch. Allergy Immunol.* – 2018. – Vol. 176, № 3-4. – P. 163-180. doi:10.1159/000487997.

253. Rak, S. Immunotherapy abrogates the generation of eosinophil and neutrophil chemotactic activity during pollen season / S. Rak, L. Hkanson, P. Venge // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 1990. – Vol. 86, № 5. – P. 706-713. doi:10.1016/S0091-6749(05)80174-5.

254. Real-life compliance and persistence among users of subcutaneous and sublingual allergen immunotherapy / M. A. Kiel, E. Roder, R. Gerth van Wijk [et

al.] // *J Allergy Clin. Immunol.* – 2013. – Vol. 132, № 2. – P. 353-360. doi:10.1016/j.jaci.2013.03.013.

255. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper / O. Pfaar, P. Demoly, R. Gerth van Wijk [et al.] // *Allergy.* – 2014. – Vol. 69, № 7. – P. 854-867. doi:10.1111/all.12383.

256. Reznik, S.Y. Common ragweed (*Ambrosia artemisiifolia* L.) in Russia: spread, distribution, abundance, harmfulness and control measures / S.Y. Reznik // *The first international ragweed review.* – 2009. – Vol. 26. – P. 88-97.

257. Rhinitis symptoms caused by grass pollen are associated with elevated basophile allergen sensitivity and a larger grass-specific immunoglobulin E fraction / M. Zidarn, M. Košnik, M. Silar [et al.] // *Clin. Exp. Allergy.* – 2012. – Vol. 42, № 1. – P. 49-57. doi:10.1111/j.1365-2222.2011.03838.x.

258. Role of the basophil activation test in the diagnosis of local allergic rhinitis / E. Gómez, P. Campo, C. Rondón [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2013. – Vol. 132, № 4. – P. 975-976. doi:10.1016/j.jaci.2013.07.016.

259. Rosser, E. C. Regulatory B Cells: Origin, Phenotype, and Function / E. C. Rosser, C. Mauri // *Immunity.* – 2015. – Vol. 42, № 4. – P. 607-612. doi:10.1016/j.immuni.2015.04.005.

260. Sainte-Laudy, J. Follow-Up of Venom Immunotherapy on Flow Cytometry and Definition of a Protective Index / J. Sainte-Laudy, F. Touraine, D. Cluzan, F. Belle Moudourou // *Int. Arch. Allergy Immunol.* – 2016. – Vol. 170, № 4. – P. 243-250. doi:10.1159/000449162.

261. Sainte-Laudy, J. Use of lipid rafting for the analysis of human basophil activation by flow cytometry / J. Sainte-Laudy, C. Ouk // *Inflamm. Res.* – 2010. – Vol. 59, № 2. – P. 193-195. doi:10.1007/s00011-009-0126-3.

262. Sal k 5, a member of the widespread Ole e 1-like protein family, is a new allergen of Russian thistle (*Salsola kali*) pollen / L. Castro, S. Mas, R. Barderas [et al.] // *Int. Arch. Allergy Immunol.* – 2014. – Vol. 163, № 2. – P. 142-153. doi: 10.1159/000356345.

263. Sánchez, J. Effect of immunotherapy on basophil activation induced by allergens in patients with atopic dermatitis / J. Sánchez, R. Cardona // *Rev. Alerg. Mex.* – 2014. – Vol. 61, № 3. – P. 168-177. pmid:25177853.

264. Schmid, J. M. Early improvement in basophil sensitivity predicts symptom relief with grass pollen immunotherapy / J. M. Schmid, P. A. Wurtzen, R. Dahl, H. J. Hoffmann // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2014. – Vol. 134, № 3. – P. 741-744. doi:10.1016/j.jaci.2014.04.029.

265. Seasonal increases in peripheral innate lymphoid type 2 cells are inhibited by subcutaneous grass pollen immunotherapy / M. Lao-Araya, E. Steveling, G. W. Scadding [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2014. – Vol. 134, № 5. – P. 1193-5. doi:10.1016/j.jaci.2014.07.029.

266. Selection of house dust mite-allergic patients by molecular diagnosis may enhance success of specific immunotherapy / K. W. Chen, P. Ziegelmayer, R. Ziegelmayer [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2019. – Vol. 143, № 3. – P. 1248-1252. doi:10.1016/j.jaci.2018.10.048.

267. Sensitization to sunflower pollen and lung functions in sunflower processing workers / S. Atis, B. Tutluoglu, K. Sahin [et al.] // *Allergy.* – 2002. – Vol. 57, № 1. – P. 35-39. pmid:11991286.

268. Sequential allergen desensitization of basophils is non-specific and may involve p38 MAPK / S. K. Witting Christensen, I. Kortekaas Krohn, J. Thuraiayah [et al.] // *Allergy.* – 2014. – Vol. 69, № 10. – P. 1343-1349. doi:10.1111/all.12482.

269. Shamji, M. H. Mechanisms of allergen immunotherapy for inhaled allergens and predictive biomarkers / M. H. Shamji, S. R. Durham // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2017. – Vol. 140, № 6. – P. 1485-1498. doi:10.1016/j.jaci.2017.10.010.

270. Short-, Intermediate-, and Long-Term Changes in Basophil Reactivity Induced by Venom Immunotherapy / A. Rodríguez Trabado, C. Cámara Hijón, A. Ramos Cantariño [et al.] // *Allergy Asthma Immunol. Res.* – 2016. – Vol. 8, № 5. – P. 412-20. doi:10.4168/aair.2016.8.5.412.

271. Short-term preseasonal immunotherapy: is early clinical efficacy related to the basophil response? / S. K. Ozdemir, B. A. Sin, D. Guloglu [et al.] // *Int. Arch. Allergy Immunol.* – 2014. – Vol. 164, № 3. – P. 237-245. doi: 10.1159/000365628.

272. Skin prick test reactivity in allergic rhinitis patients to airborne pollens / I. P. Erkara, C. Cingi, U. Ayranci [et al.] // *Environ Monit Assess* – 2009. – Vol. 151, № 1-4. – P. 401-412. doi:10.1007/s10661-008-0284-8.

273. SQ-standardized sublingual grass immunotherapy: confirmation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in a randomized trial / S. R. Durham, W. Emminger, A. Kapp [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2012. – Vol. 129, № 3. – P. 717-725. doi:10.1016/j.jaci.2011.12.973.

274. STAT5 in human basophils: IL-3 is required for its FcεRI-mediated phosphorylation / M. M. Verweij, V. Sabato, S. Nullens [et al.] // *Cytometry B Clin. Cytom.* – 2012. – Vol. 82, № 2. – P. 101-106. doi:10.1002/cyto.b.20629.

275. Structural, functional, and immunological characterization of profilin panallergens Amb a 8, Art v 4, and Bet v 2 / L. R. Offermann, C. R. Schlachter, M. L. Perdue [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2016. – Vol. 291, № 30. – P. 15447-15459. doi:10.1074/jbc.m116.733659.

276. Sublingual immunotherapy for peanut allergy: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial / D. M. Fleischer, A. W. Burks, B. P. Vickery [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2013. – Vol. 131, № 1. – P. 119-127. doi: 10.1016/j.jaci.2012.11.011.

277. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update / G. W. Canonica, L. Cox, R. Pawankar [et al.] // *World Allergy Organ J.* – 2014. – Vol. 7, № 1. – P. 6. doi:10.1186/1939-4551-7-6

278. Sunflower seed allergy / N. Ukleja-Sokołowska, E. Gawrońska-Ukleja, M. Żbikowska-Gotz [et al.] // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* – 2016. – Vol. 29, № 3. – P. 498-503. doi:10.1177/0394632016651648.

279. Suppression of Immunotherapy on Group 2 Innate Lymphoid Cells in Allergic Rhinitis / D. C. Fan, X. D. Wang, C. S. Wang [et al.] // *Chin. Med. J. (Engl.)* – 2016. – Vol. 129, № 23. – P. 2824-2828. doi:10.4103/0366-6999.194642.

280. Sustained effect of grass pollen subcutaneous immunotherapy on suppression of allergen-specific basophil response; a real-life, nonrandomized controlled study / M. Zidarn, M. Kosnik, M. Silar [et al.] // *Allergy*. – 2015. – Vol. 70. – P. 547-555. doi:10.1111/all.12581.

281. Sustained successful peanut oral immunotherapy associated with low basophil activation and peanut-specific IgE Lower basophil activation and peanut-specific IgE are associated with better outcomes after peanut oral immunotherapy / M. Tsai, K. Mukai, Sharon R. [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2020. – Vol. 145, № 3. – P. 885-896. doi:10.1016/j.jaci.2019.10.038.

282. The basophil activation test in wasp venom allergy: sensitivity, specificity and monitoring specific immunotherapy / S. M. Erdmann, B. Sachs, R. Kwiecien [et al.] // *Allergy*. – 2004. – Vol. 59, № 10. – P. 1102-1109. doi:10.1111/j.1398-9995.2004.00624.x.

283. The clinical utility of basophil activation testing in diagnosis and monitoring of allergic disease / H. J. Hoffmann, A. F. Santos, C. Mayorga [et al.] // *Allergy*. – 2015. – Vol. 70, № 11. – P. 1393–1405. doi:10.1111/all.12698.

284. The effect of component-resolved diagnosis on specific immunotherapy prescription in children with hay fever / G. Stringari, S. Tripodi, C. Caffarelli [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2014. – Vol. 134, № 1. – P. 75-81. doi:10.1016/j.jaci.2014.01.042.

285. The monoclonal antibody 97A6 defines a novel surface antigen expressed on human basophils and their multipotent and unipotent progenitors / H. J. Buhning, P. J. Simmons, M. Pudney [et al.]. // *Blood*. – 1999. – Vol. 94, № 7. – P. 2343-2356. pmid:10498606.

286. The size of the disease relevant IgE antibody fraction in relation to 'total-IgE' predicts the efficacy of anti-IgE (Xolair) treatment / S. G. Johansson, A.

Nopp, H. Oman [et al.] // *Allergy*. – 2009. – Vol. 64, № 10. – P. 1472-1477. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02051.x.

287. The WHO/IUIS Allergen Nomenclature Sub-Committee. Available from: at: <http://www.allergen.org>.

288. Traidl-Hoffmann, C. Allergy – an environmental disease / C. Traidl-Hoffmann // *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz*. – 2017. – Vol. 60, № 6. – P. 584-591. doi:10.1007/s00103-017-2547-4.

289. Treating cat allergy with monoclonal IgG antibodies that bind allergen and prevent IgE engagement / J. M. Orengo, A. R. Radin, V. Kamat [et al.] // *Nat. Commun.* – 2018. – Vol. 9 – P. 1421. doi:10.1038/s41467-018-03636-8.

290. Triggering of specific Toll-like receptors and proinflammatory cytokines breaks allergen-specific T-cell tolerance in human tonsils and peripheral blood / U. C. Kucuksezer, O. Palomares, B. Ruckert [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2013. – Vol. 131, № 3. – P. 875-85. doi:10.1016/j.jaci.2012.10.051.

291. Understanding patient sensitization profiles in complex pollen areas: a molecular epidemiological study / D. Barber, F. de la Torre, F. Feo [et al.] // *Allergy*. – 2008. – Vol. 63, № 11. – P. 1550-1558. doi:10.1111/j.1398-9995.2008.01807.x.

292. Usefulness of immunotherapy in patients with severe summer hay fever uncontrolled by antiallergic drugs / V. A. Varney, M. Gaga, A. J. Frew [et al.] // *BMJ*. – 1991. – Vol. 302, № 6771. – P. 265-269. doi:10.1136/bmj.302.6771.265.

293. Varjonen, E. Prevalence of atopic disorders among adolescents in Turku, Finland / E. Varjonen, K. Kalimo, K. Lammintausta [et al.] // *Allergy*. – 1992. – Vol. 47, № 3. – P. 243-248. doi:10.1111/j.1398-9995.1992.tb00657.x.

294. Wachholz, P. A. Inhibition of allergen-IgE binding to B cells by IgG antibodies after grass pollen immunotherapy / P. A. Wachholz, N. K. Soni, S. J. Till, S. R. Durham // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2003. – Vol. 112, № 5. – P. 915-922. doi:10.1016/s0091-6749(03)02022-0.

295. Wedner, H. J. Allergic reactivity to *Parthenium hysterophorus* pollen: an 114 ELISA study of 582 sera from the United States Gulf Coast / H. J. Wedner,

P. Wilson, W. H. Lewis // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 1989. – Vol. 84, № 3. – P. 263-271. doi:10.1016/0091-6749(89)90334-5.

296. Zaidi, A. K. Regulation of Syk kinase and FcRbeta expression in human basophils during treatment with omalizumab / A. K. Zaidi, S. S. Saini, D. W. Jr. Macglashan // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2010. – Vol. 125, № 4. – P. 902-908. doi:10.1016/j.jaci.2009.12.996.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АСИТ – аллерген-специфическая иммунотерапия

АР – аллергический ринит

БА – бронхиальная астма

ГКС – глюкокортикостероиды

ИС ВАТ – индекс стимуляции ВАТ

Ко-сенсibilизация – истинная сенсibilизация более, чем к одному источнику аллергенов

Кросс-реактивность – перекрестная реактивность между аллергенными молекулами

МА – молекулярная аллергодиагностика

ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду

Act d1 – аллергокомпонент киви

Aln g 4– аллергокомпонент ольхи

Amb a1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 – аллергокомпоненты амброзии

Ambrosia – амброзия

Ana c2 – аллергокомпонент ананаса

Ant o1– аллергокомпонент душистого колоска

Api g 4 – аллергокомпонент сельдерея

ARIA – Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma, аллергический ринит и его влияние на астму, международный согласительный документ

Artemisia – полынь

Art v1, 3, 4, 5, 6, 7 – аллергокомпоненты полыни

AUC – area under ROC curve, площадь под ROC-кривой

ВАТ – Basophil activation test, тест активации базофилов

Bet v1, 2, 3, 4 – аллергокомпоненты березы

CD – Cluster Of Differentiation, кластер дифференцировки клеток

CD63, CD203c – маркеры активации базофилов

CD-sens – индекс чувствительности базофилов

Che a1, 2, 3– аллергокомпоненты лебеды

Cor a2,8 – аллергокомпоненты фундука
Cry j1– аллергокомпонент японского кедра
Cuc m2– аллергокомпонент дыни
Cup a1– аллергокомпонент кипариса
Cyn d7, 12 – аллергокомпоненты бермудской травы
Dac g1– аллергокомпонент ежи сборной
Dau c4 – аллергокомпонент моркови
DC – дендритные клетки
Der f / Der p1,2 – аллергокомпоненты пылевых клещей
dMS – Daily medication score
ЕААСІ – European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Европейская академия Аллергологов и Клинических Иммунологов
EC50 – концентрация аллергена, способная вызвать дегрануляцию 50% базофилов
Hel a1, 2, 3 – аллергокомпоненты подсолнуха
Hol 11– аллергокомпонент бухарника шерстистого
IgE – иммуноглобулин E
IL4, 5, 6, 10, 12, 13, 35 – интерлейкины
ILC2 (type 2 innate lymphoid cells) – лимфоидные клетки врожденного иммунитета 2 типа
Lop1– аллергокомпонент райграсса
Mal d4 – аллергокомпонент яблока
Mus a1 – аллергокомпонент банана
Ole e2, 3, 8 – аллергокомпоненты олива
Par h1 – аллергокомпонент пижмы
Phleum – тимофеевка
Phl p1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 11, 12, 13 – аллергокомпоненты тимофеевки
Pla L1– аллергокомпонент подорожника
Poa p1– аллергокомпонент мятлика лугового

Prick-тест – кожный тест уколом для диагностики аллергических реакций немедленного типа

Pru p3, 4 – аллергокомпоненты персика

ROC-кривая – receiver operating characteristic, рабочая характеристика приёмника

RTSS – Rhinocconjunctivitis total symptom score – шкала оценки клинических симптомов при аллергическом рините

Sal k1– аллергокомпонент чертополоха

sIgG4 – специфический иммуноглобулин G4

Syr v3 – аллергокомпонент сирени

Tfr – регуляторные фолликулярные клетки

Treg – T-регуляторные клетки