

ОЦЕНКА УРОВНЯ СРЫВА ТОЛЕРАНТНОСТИ К АЛЛЕРГЕНАМ ПРИ ЛОКАЛЬНОМ И КЛАССИЧЕСКОМ АЛЛЕРГИЧЕСКОМ РИНИТЕ

**Климов А.В., Салахутдинова З.В., Найдина О.А., Климов В.В.,
Свиридова В.С., Пронина Н.А., Слёзкин М.И.**

*ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ,
г. Томск, Россия*

Резюме. Локальный аллергический ринит – новый эндотип аллергического ринита, который был идентифицирован исследователями испанской аллергологической школы, в настоящее время оказался в поле интереса аллергологов на международном уровне. Особенностью локального аллергического ринита, который хотя и соответствует по клинической симптоматике классическому, но отличается отсутствием признаков системной атопии: нет повышения антитела IgE в крови и положительных кожных аллергопроб. С целью оценки уровня срыва толерантности к аллергенам при локальном и классическом аллергическом рините проведены исследования концентраций IL-4, IL-22 и IFN γ в трех биологических жидкостях: крови, носовом секрете и кожном экссудате. Группа обследованных состояла из 82 пациентов в возрасте от 18 до 60 лет с диагностированным аллергическим ринитом. Диагностика была основана на консультации аллерголога-иммунолога с учетом сбора аллергологического анамнеза и проведении видеориноскопии оториноларингологом. Процедура видеориноскопии позволяла выявлять аллергическую природу ринита и исключать больных с неаллергическими формами болезни, но не давала возможности дифференцировать классический и локальный аллергический ринит между собой. В последующем все больные были разделены на основе критериев системной атопии на две подгруппы: 1) с высоким содержанием IgE в крови и положительными кожными аллергопробами (n = 41) и 2) достоверно низкой концентрацией IgE и отрицательными аллергопробами (n = 41). Сделано заключение, что в 1-й подгруппе преобладали пациенты с классическим аллергическим ринитом, а во 2-й – локальным. Исследование концентраций IL-4, IL-22 и IFN γ в трех биологических жидкостях позволило определить, что в 1-й подгруппе наблюдались повышение относительно контроля содержания IL-4 и IL-22 и снижение IFN γ в крови и кожном экссудате, а во 2-й подгруппе все показатели не отличались от контрольных значений. В назальном секрете колебания концентраций цитокинов в подгруппах были непрезентативными. Результат был интерпретирован как отсутствие срыва толерантности к причинным аллергенам на системном уровне у больных с локальным аллергическим ринитом. Полученные данные могут быть использованы в разработке системы биомаркеров в диагностике этого особенного эндотипа болезни, что позволит избежать диагностических ошибок прошлого, когда он относился к неаллергическим формам ринита, и, пациентам не назначалось адекватное лечение, например аллерген-специфическая иммунотерапия.

Ключевые слова: аллергический ринит, эндотипы, локальный аллергический ринит, срыв толерантности, цитокины, кожный экссудат

Адрес для переписки:

*Климов Владимир Васильевич
ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения РФ
634041, Россия, г. Томск, ул. Вершинина, 28, кв. 5.
Тел.: 8 (906) 950-63-35.
E-mail: klimov@mail.tomsknet.ru*

Address for correspondence:

*Klimov Vladimir V.
Siberian State Medical University
634041, Russian Federation, Tomsk,
Vershinin str., 28, apt. 5.
Phone: 7 (906) 950-63-35.
E-mail: klimov@mail.tomsknet.ru*

Образец цитирования:

*А.В. Климов, З.В. Салахутдинова, О.А. Найдина,
В.В. Климов, В.С. Свиридова, Н.А. Пронина,
М.И. Слёзкин «Оценка уровня срыва толерантности
к аллергенам при локальном и классическом
аллергическом рините» // Медицинская иммунология,
2022. Т. 24, № 5. С. 967-978.
doi: 10.15789/1563-0625-AOA-2542*

© Климов А.В. и соавт., 2022

For citation:

*A.V. Klimov, Z.V. Salakhutdinova, O.A. Naidina,
V.V. Klimov, V.S. Sviridova, N.A. Pronina, M.I. Slezkin
“Assessment of allergen tolerance breakdown levels in
local and classical allergic rhinitis”, Medical Immunology
(Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2022, Vol. 24, no. 5,
pp. 967-978. doi: 10.15789/1563-0625-AOA-2542*

DOI: 10.15789/1563-0625-AOA-2542

ASSESSMENT OF ALLERGEN TOLERANCE BREAKDOWN LEVELS IN LOCAL AND CLASSICAL ALLERGIC RHINITIS

Klimov A.V., Salakhutdinova Z.V., Naidina O.A., Klimov V.V., Sviridova V.S., Pronina N.A., Slezkin M.I.

Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

Abstract. Local allergic rhinitis, a new endotype of allergic rhinitis discerned by researchers of the Spanish Allergy School, is now in the focus of interest of international allergological community. A special feature of local allergic rhinitis, which, being similar to conventional signs of allergic rhinitis, is, however, characterized by absence of systemic atopy manifestations, e.g., an increased total serum IgE content and positive allergic skin tests. In order to assess the level of tolerance breakdown to allergens in local and classical allergic rhinitis, we have studied concentrations of IL-4, IL-22, and IFN γ in three biological fluids, blood, nasal secretions, and skin exudate. The whole study cohort consisted of 82 patients aged 18 to 60 years with established allergic rhinitis. The diagnosis was based on counseling by allergologist/immunologist, including clinical case history and possible inheritance of atopy as well as videorhinoscopy performed by an ENT specialist. The procedure of videorhinoscopy allowed to specify allergic origin of rhinitis and exclude the patients with non-allergic forms of the disease, but it did not enable us to differentiate between the endotypes of classic and local allergic rhinitis. Subsequently, all patients have been divided into two subgroups based on the criteria of systemic atopy: (1) with a high content of serum total IgE and positive skin allergy tests (n = 41) and (2) with a significantly lower concentration of IgE and negative allergy tests (n = 41). It was concluded that the patients with classic allergic rhinitis prevailed in the 1st subgroup, whereas local rhinitis predominated in the 2nd group. The study of IL-4, IL-22 and IFN γ concentrations in the three biological fluids allowed us to presume that the 1st subgroup was characterized by increased content of IL-4 and IL-22 in blood and skin exudate in comparison with controls, and the 2nd subgroup showed a decrease in IFN γ to control values. The cytokine concentrations in nasal secretions were not representative for the subgroups studied. The result has been interpreted as the absence of tolerance breakdown to causal allergens in the patients with local allergic rhinitis at the systemic level. The obtained data could be used in development of a diagnostic biomarker system for this specific endotype of allergic rhinitis, thus avoiding potential diagnostic errors which occurred in the past, when this endotype was classified as non-allergic form of the disease, thus administering non-adequate treatment, e.g., allergen-specific immunotherapy, which could be prescribed in these cases.

Keywords: allergic rhinitis, endotypes, local allergic rhinitis, tolerance breakdown, cytokines, skin exudate

Список сокращений

ЛАР — локальный аллергический ринит; КАР — классический аллергический ринит; Th — хелперные Т-клетки.

LAR — local allergic rhinitis; CAR — classical allergic rhinitis; Th — helper T cells.

Введение

В наше время наблюдается рост атопических аллергических болезней, особенно аллергического ринита, и под воздействием новых, ранее не известных человечеству факторов, наблюдается эволюция этих заболеваний, что проявляется повышением их гетерогенности [1, 3, 32]. В последние годы были идентифицированы принципиально новые формы атопических состояний с локализацией в респираторном тракте, что получило наименование «спектр локальных аллергий дыхательной системы» [27]. Данная группа вклю-

чает локальный аллергический ринит (ЛАР), отличающийся от классического аллергического ринита (КАР) и описанный раньше всех других локальных форм [21], «двойной» аллергический ринит [13], локальную аллергическую астму [7] и локальный аллергический конъюнктивит [34]. Это стало важным событием в аллергологии, оториноларингологии, пульмонологии, офтальмологии и других медицинских специальностях, поскольку случаи патологий, ранее относимые к неаллергическим, стали рассматриваться с адекватных патогенетических позиций и, соответственно, включать принципиально отличающиеся подходы в лечении, например аллерген-специфическую иммунотерапию [22]. В диагностическом аспекте для идентифицированных локальных форм было характерно отсутствие системных диагностических критериев принадлежности болезни к атопической, т. е. низ-

кое содержание в крови общего и специфических IgE, а также отрицательные результаты кожных проб [22, 27]. Иными словами, срыв толерантности к аллергенам, по-видимому, происходил при обострениях локальных и системных атопий на разных уровнях, локальном и системном [16].

Гетерогенность атопических болезней, в том числе аллергического ринита, может быть охарактеризована с помощью описания фенотипов, эндотипов и биомаркеров патологий. Уместно подчеркнуть, что фенотип – это сочетание морфологических, физиологических или биохимических признаков заболевания, без указания на клеточные и молекулярные механизмы. Эндотип представляет собой другой физиологический или патологический подход, который включает и раскрывает клеточные и молекулярные механизмы развития заболевания и ответ пациента на терапию. И фенотип, и эндотип зависят от генотипа и эпигенетических модификаций, а также от факторов окружающей среды [5]. Примерами фенотипов аллергического ринита являются круглогодичный и сезонный аллергический ринит, а примерами эндотипов – КАР и ЛАР. Биомаркер – это специфический биологический показатель, обеспечивающий объективную меру состояния здоровья или болезни. Специфический и чувствительный биомаркер позволяет определить конкретный фенотип и эндотип аллергического ринита, что полезно для мониторинга и прогноза заболевания.

Целью исследования была оценка уровня срыва толерантности к аллергенам при двух эндотипах аллергического ринита на основе исследования содержания ключевых цитокинов хелперных субпопуляций Т-клеток в разных биологических средах.

Материалы и методы

Обследовано 82 пациента с аллергическим ринитом обоего пола в возрасте от 18 до 60 лет, которым были проведены согласно национальным и международным согласительным документам [6, 32] рутинные диагностические процедуры для идентификации аллергического ринита: сбор аллергологического анамнеза, включая уточнение по наследственной отягощенности атопиями, клинический осмотр, кожные аллергопробы, определение содержания общего IgE в крови и видеориноскопия. Видеориноскопия была важнейшим критерием базисной диагностики аллергического ринита, поскольку позволяла в сочетании с консультацией и осмотром аллерголога-иммунолога объективно выявлять аллергическую природу болезни. Процедура проводилась опытным оториноларингологом с использованием эндоскопа с углом визуализации

0° фирмы Karl Storz (Германия), при этом критериями аллергического воспаления были два объективных признака в видеориноскопической картине: отечность и синюшность слизистой в области нижней носовой раковины [32, 35].

Концентрация IgE в крови определялась с помощью иммуноферментного анализа с использованием наборов компании АО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) и выражалась в ЕД/мл. Для скарификационных кожных проб применялись бытовые и пыльцевые аллергены компаний ОАО «Биомед им. И.И. Мечникова» (Москва) и ФГУП «НПО «Микроген» (Москва).

Данный комплексный подход позволил, с одной стороны, у всех пациентов (n = 82) выявить наличие аллергического ринита, а с другой стороны, на основе таких критериев, как содержание IgE и результаты кожных аллергопроб, разделить всех пациентов на две подгруппы: 1-я подгруппа (n = 41) с достоверно более высоким содержанием IgE и положительными аллергопробами, и 2-я – с более низким содержанием IgE и отрицательными аллергопробами (n = 41). Контрольную группу составили 20 практически здоровых добровольцев в возрасте от 18 до 25 лет с отсутствием аллергических заболеваний и наследственной отягощенности по атопиям.

Нами поставлена задача исследовать концентрации ключевых цитокинов Th2 (IL-4), Th22 (IL-22) и Th1 (IFN γ) в трех биологических жидкостях (крови, назальном секрете и кожном экссудате) в качестве потенциальных биомаркеров, которые могли бы способствовать уточнению вопроса об уровне срыва толерантности к аллергенам при КАР и ЛАР после первичной сенсибилизации. Взятие крови проводилось из вены утром натощак. Забор носового секрета осуществлялся традиционным способом [10].

Получение кожного экссудата проводилось в соответствии с утвержденной медицинской технологией [2]. На передней поверхности предплечья левой руки выбирали участок диаметром 0,5 см, обрабатывали его 70%-ным этанолом; с помощью скальпеля скребущими движениями удаляли поверхностный слой эпидермиса до момента, когда появлялся своеобразный колорит кровяной росы. На данный участок кожи предплечья устанавливали камеру с 0,9%-ным раствором натрия хлорида и фиксировали гипоаллергенным пластырем. Камеру экспонировали в течение 6 часов и по истечении этого времени снимали, а ее содержимое собиралось пипеткой в пробирку. Концентрации IL-4 и IFN γ определялись с помощью иммуноферментного анализа с использованием наборов компании АО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск), а IL-22 – компании R&D Systems (США), и выражались для крови в пг/мл,

а для носового секрета и кожного экссудата – в пг/г белка, поскольку осуществлялась стандартизация этих параметров с помощью микробиуретового метода с пересчетом на содержание общего белка в носовом секрете и кожном экссудате.

Все исследования проводились в периоде ремиссии аллергического ринита с учетом концепции «минимального воспаления» [8, 29], согласно которой после клинического дебюта атопической болезни, даже с наступлением ремиссии в соответствующем органе-мишени, сохраняется персистирующее аллергическое воспаление, т. е. происходят IgE-зависимые иммунные ответы при срыве толерантности к аллергенам, но в значительно меньшей степени выраженности, чем при обострении.

Для статистической обработки полученных данных использовался пакет программ IBM SPSS Statistics 26.0 с табличным редактором MS Excel 2013. Переменные в группах не подчинялись нормальному закону распределения, поэтому при статистическом анализе применялись непараметрические критерии. Сравнение независимых выборок на статистическую значимость различий проводилось с помощью критерия Манна–Уитни. Критический уровень достоверности при исследовании принимался равным 0,05.

Результаты

Сбор аллергологического анамнеза позволил выявить отягощенную по атопиям наследственность у пациентов с аллергическим ринитом в

73,7% случаев, что было статистически достоверным ($p < 0,05$). Видеориноскопическая картина, отражающая наличие характерных признаков аллергического воспаления слизистой, как и ожидалось, позволила исключить неаллергические формы ринита [15], но не дала возможности дифференцировать больных в обеих подгруппах между собой и была идентичной у всех пациентов с аллергическим ринитом.

Полученные данные по формированию подгрупп на основе определения концентрации IgE в крови и оценки кожных аллергопроб отражены в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, у подавляющего большинства пациентов с аллергическим ринитом в 1-й подгруппе, у которых наблюдалось достоверно более высокое содержание общего IgE в крови по отношению к этому показателю во 2-й подгруппе ($p < 0,05$), отмечались и положительные результаты аллергопроб (95,1%). Можно сделать заключение, что в 1-й подгруппе преобладали пациенты с КАР, а во 2-й – с ЛАР.

Положительные кожные аллергопробы наблюдались только у больных 1-й подгруппы в 95,1% случаев. Спектр сенсibilизации был типичным для аллергического ринита: к аллергенам *Dermatophagoides pteronissinus* – в 29 случаях, шерсти кошек – в 4 случаях, к микст-аллергенам деревьев – в 10 случаях, луговых трав – в 8 случаях, сорных трав – в 7 случаях [11, 18, 26].

Результаты определения содержания IL-4 в крови, назальном секрете и экссудате «кожного

ТАБЛИЦА 1. РАЗДЕЛЕНИЕ ОБЪЕДИНЕННОЙ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ НА ПОДГРУППЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СОДЕРЖАНИЯ IgE

TABLE 1. DIVISION OF THE COMBINED ALLERGIC RHINITIS GROUP INTO SUBGROUPS DEPENDING ON IgE CONTENT

Показатель Parameter	Контроль (здоровые) Control (healthy persons) n = 20	Объединенная группа Combined group n = 82	1-я подгруппа 1 st subgroup n = 41	2-я подгруппа 2 nd subgroup n = 41	p
1	2	3	4	5	6
IgE в сыворотке крови (ЕД/мл) Blood serum IgE (IU/mL)	45 (32-99)	106 (46,25-212,00)	209 (132-408)	41 (21,0-61,5)	$p_{2,5} > 0,05$ $p_{3,5} < 0,05$ $p_{4,5} < 0,05$ $p_{2,3} < 0,05$ $p_{2,4} < 0,05$ $p_{3,4} < 0,05$
% положительных аллергопроб Positive allergic skin test percent	0%	47,6% (n = 39)	95,1% (n = 39)	0%	$p_{3,4} < 0,05$

ТАБЛИЦА 2. СОДЕРЖАНИЕ IL-4 В БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЯХ ПРИ ЭНДОТИПАХ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 2. IL-4 CONTENT IN BIOLOGICAL FLUIDS IN ALLERGIC RHINITIS ENDOTYPES, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

Содержание IL-4 IL-4 content	Контроль (здоровые) Control (healthy persons) n = 20	1-я подгруппа 1 st subgroup n = 41	2-я подгруппа 2 nd subgroup n = 41	p
	1	2	3	
В сыворотке крови (пг/мл) Blood serum (pg/mL)	18 (9-21)	103 (99-120)	16 (12,0-27,8)	p _{1,2} < 0,05 p _{1,3} > 0,05 p _{2,3} < 0,05
В назальном секрете (пг/г) Nasal secretion (pg/g)	0,14 (0,00-0,04)	0,92 (0,2-1,1)	0,53 (0,13-0,90)	p _{1,2} < 0,05 p _{1,3} < 0,05 p _{2,3} > 0,05
В кожном экссудате (пг/г) Skin exudate (pg/g)	0,17 (0,14-0,25)	0,32 (0,23-0,42)	0,19 (0,14-0,23)	p _{1,2} < 0,05 p _{1,3} > 0,05 p _{2,3} < 0,05

ТАБЛИЦА 3. СОДЕРЖАНИЕ IL-22 В БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЯХ ПРИ ЭНДОТИПАХ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 3. IL-22 CONTENT IN BIOLOGICAL FLUIDS IN ALLERGIC RHINITIS ENDOTYPES, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

Содержание IL-22 IL-22 content	Контроль (здоровые) Control (healthy persons) n = 20	1-я подгруппа 1 st subgroup n = 41	2-я подгруппа 2 nd subgroup n = 41	p
	1	2	3	
В сыворотке крови (пг/мл) Blood serum (pg/mL)	6,61 (3,34-8,31)	18,55 (8,53-48,93)	6,22 (2,91-9,11)	p _{1,2} < 0,05 p _{1,3} > 0,05 p _{2,3} < 0,05
В назальном секрете (пг/г) Nasal secretion (pg/g)	1,57 (1,09-2,05)	1,57 (1,25-1,70)	1,49 (0,98-1,94)	p _{1,2} > 0,05 p _{1,3} > 0,05 p _{2,3} > 0,05
В кожном экссудате (пг/г) Skin exudate (pg/g)	1,64 (1,19-1,83)	1,85 (1,58-2,10)	0,69 (0,32-1,23)	p _{1,2} < 0,05 p _{1,3} > 0,05 p _{2,3} < 0,05

окна» отражены в рисунках 1-3 и обобщающей таблице 2.

На представленных рисунке 1 и в таблице 2 видно, что концентрация IL-4 в крови в 1-й подгруппе статистически значимо отличается от уровня IL-4 по сравнению с пациентами 2-й подгруппы и здоровыми людьми. Как следует из рисунка 2 и таблицы 2, содержание IL-4 в назальном секрете достоверно отличается от контроля по отношению к концентрациям в обеих подгруппах, но не между ними, с тенденцией более высокого значения IL-4 в 1-й подгруппе. Что касается концентрации IL-4 в кожном экссудате, то на представленном рисунке 3 и в таблице 2 вид-

но, что концентрация IL-4 значимо отличается от уровня контроля только в 1-й подгруппе, но не у больных во 2-й подгруппе.

Результаты определения содержания IL-22 в крови, назальном секрете и кожном экссудате показаны на рисунках 4-6 и обобщающей таблице 3.

На представленных рисунке 4 и в таблице 3 видно, что концентрация IL-22 в крови в 1-й подгруппе статистически значимо отличается по сравнению с уровнями IL-22 во 2-й подгруппе и у здоровых людей. Как следует из рисунка 5 и таблицы 3, содержание IL-22 в назальном секрете достоверно не отличается от контроля по от-

ТАБЛИЦА 4. КОНЦЕНТРАЦИЯ IFN γ В БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЯХ ПРИ ЭНДОТИПАХ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 4. IFN γ CONTENT IN BIOLOGICAL FLUIDS IN ALLERGIC RHINITIS ENDOTYPES, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

Содержание IFN γ IFN γ content	Контроль (здоровые) Control (healthy persons) n = 20	1-я подгруппа 1 st subgroup n = 41	2-я подгруппа 2 nd subgroup n = 41	p
	1	2	3	
В сыворотке крови (пг/мл) Blood serum (pg/mL)	120 (91-181)	30 (13-38)	110,5 (91,75-149,25)	p _{1,2} < 0,05 p _{1,3} > 0,05 p _{2,3} < 0,05
В назальном секрете (пг/г) Nasal secretion (pg/g)	3,38 (3,20-3,89)	1,9 (0,9-2,9)	1,85 (0,70-2,98)	p _{1,2} < 0,05 p _{1,3} < 0,05 p _{2,3} > 0,05
В кожном экссудате (пг/г) Skin exudate (pg/g)	2,63 (2,38-3,10)	0,7 (0,49-0,77)	2,66 (2,46-2,73)	p _{1,2} < 0,05 p _{1,3} > 0,05 p _{2,3} < 0,05

ношению к концентрациям в обеих подгруппах и между ними. Что касается содержания IL-22 в экссудате «кожного окна», то на представленном рисунке 6 и в таблице 3 видно, что концентрация IL-22 статистически значимо отличается от уровня контроля только в 1-й подгруппе, а также между подгруппами.

Результаты определения содержания IFN γ в крови, назальном секрете и экссудате «кожного

окна» показаны на рисунках 7-9 и обобщающей таблице 4.

Как видно из представленных рисунка 7 и таблицы 4, концентрация IFN γ в крови у больных в 1-й подгруппе достоверно отличается от контроля за счет существенного снижения, почти в 4 раза. Что касается содержания данного ключевого цитокина Th1 в крови у пациентов во 2-й подгруппе, то, наоборот, эта величина близка к кон-

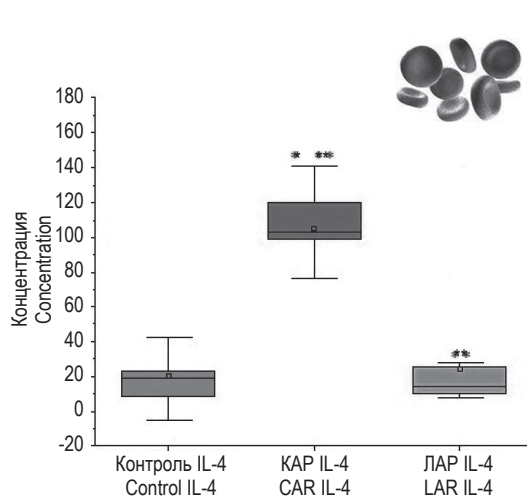


Рисунок 1. Концентрация IL-4 в сыворотке крови при эндотипах аллергического ринита

Примечание. * – достоверность по отношению к контролю, ** – достоверность между подгруппами.

Figure 1. Blood serum IL-4 concentration in allergic rhinitis endotypes

Note. *, statistical reliability in relation to control; **, statistical reliability between subgroups.

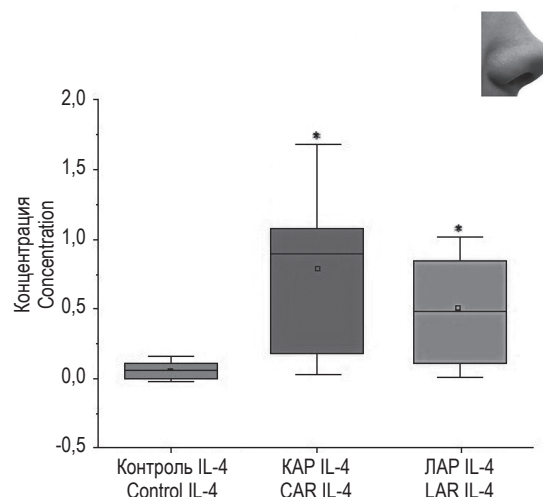


Рисунок 2. Концентрация IL-4 в назальном секрете при эндотипах аллергического ринита

Примечание. * – достоверность по отношению к контролю.

Figure 2. Nasal secretion IL-4 concentration in allergic rhinitis endotypes

Note. *, statistical reliability in relation to control.

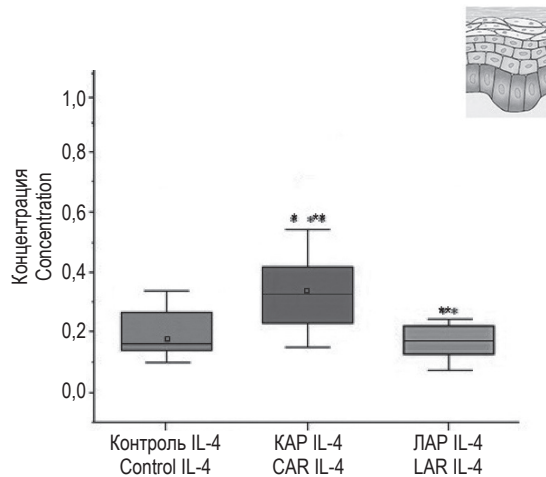


Рисунок 3. Концентрация IL-4 в кожном экссудате при эндотипах аллергического ринита

Примечание. * – достоверность по отношению к контролю, ** – достоверность между подгруппами.

Figure 3. Skin exudate IL-4 concentration in allergic rhinitis endotypes

Note. *, statistical reliability in relation to control; **, statistical reliability between subgroups.

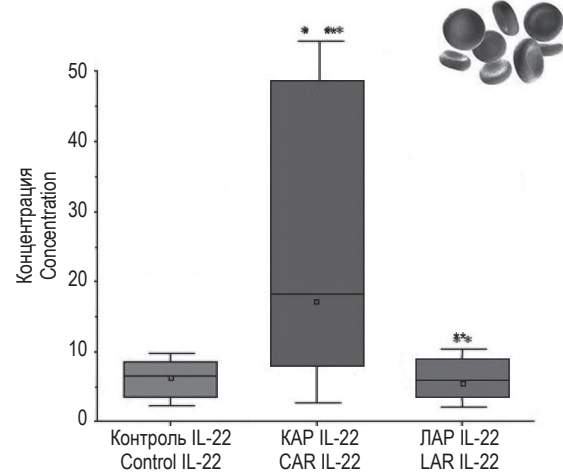


Рисунок 4. Концентрация IL-22 в сыворотке крови при эндотипах аллергического ринита

Примечание. * – достоверность по отношению к контролю, ** – достоверность между подгруппами.

Figure 4. Blood serum IL-22 concentration in allergic rhinitis endotypes

Note. *, statistical reliability in relation to control; **, statistical reliability between subgroups.

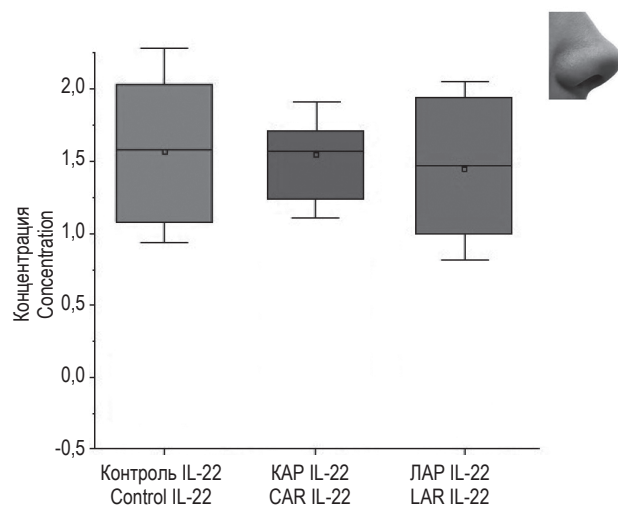


Рисунок 5. Концентрация IL-22 в назальном секрете при эндотипах аллергического ринита

Figure 5. Nasal secretion IL-22 concentration in allergic rhinitis endotypes

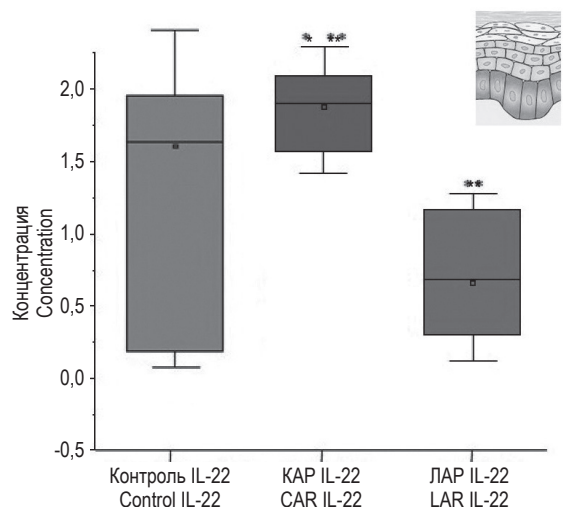


Рисунок 6. Концентрация IL-22 в кожном экссудате при эндотипах аллергического ринита

Примечание. * – достоверность по отношению к контролю, ** – достоверность между подгруппами.

Figure 6. Skin exudate IL-22 concentration in allergic rhinitis endotypes

Note. *, statistical reliability in relation to control; **, statistical reliability between subgroups.

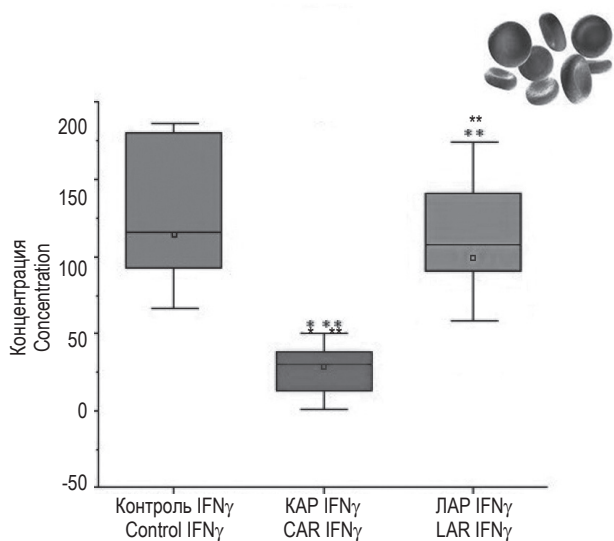


Рисунок 7. Концентрация IFN γ в сыворотке крови при эндотипах аллергического ринита

Примечание. * – достоверность по отношению к контролю, ** – достоверность между подгруппами.

Figure 7. Blood serum IFN γ concentration in allergic rhinitis endotypes

Note. *, statistical reliability in relation to control; **, statistical reliability between subgroups.

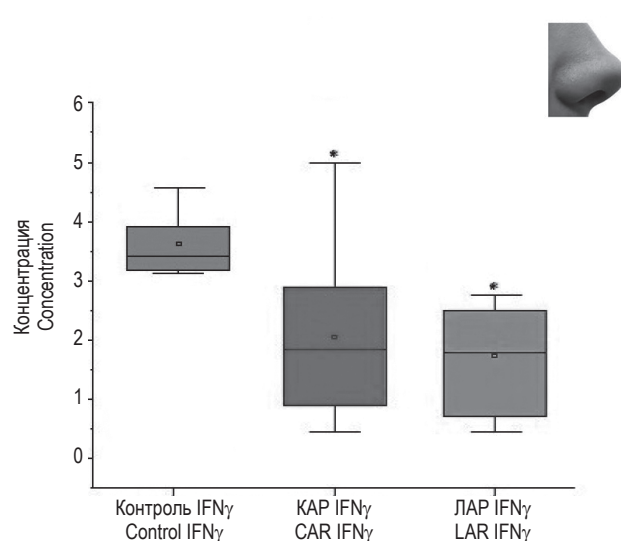


Рисунок 8. Концентрация IFN γ в назальном секрете при эндотипах аллергического ринита

Примечание. * – достоверность по отношению к контролю.

Figure 8. Nasal secretion IFN γ concentration in allergic rhinitis endotypes

Note. *, statistical reliability in relation to control.

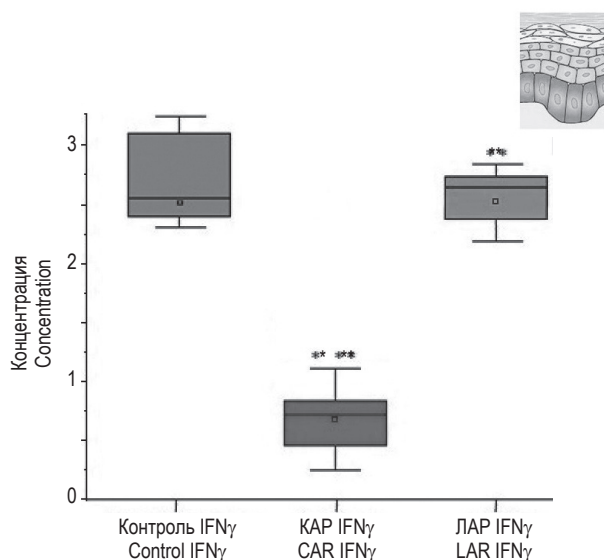


Рисунок 9. Концентрация IFN γ в кожном экссудате при эндотипах аллергического ринита

Примечание. * – достоверность по отношению к контролю, ** – достоверность между подгруппами.

Figure 9. Skin exudate IFN γ concentration in allergic rhinitis endotypes

Note. *, statistical reliability in relation to control; ** statistical reliability between subgroups.

трольной, но статистически значимо превышает содержание IFN γ в 1-й подгруппе. Как следует из рисунка 8 и таблицы 4, содержание IFN γ в носовом секрете в обеих подгруппах аллергического ринита (пациенты с КАР и ЛАР) достоверно ниже контроля и не отличается между собой. По данным рисунка 9 и таблицы 4 отмечено статистически достоверное снижение концентрации IFN γ в экссудате «кожного окна» в 1-й подгруппе по отношению к контролю и уровню IFN γ во 2-й подгруппе.

Обсуждение

Повышение содержания IL-4 в крови является ожидаемым и согласовывается с многократно повторенными исследованиями атопических аллергических болезней в течение многих лет в разных лабораториях [9, 12, 19, 23]. Это обусловлено тем, что при классических атопиях, к числу которых относится КАР (это пациенты 1-й подгруппы), характерна поляризация Th2, а срыв толерантности к причинным аллергенам происходит на системном уровне [28, 31, 33]. У больных во 2-й подгруппе и здоровых не найдено статистически значимых различий в содержании IL-4 в крови, что может быть объяснено отсутствием системного срыва толерантности при локальных эндотипах респираторной атопии, к числу которых относится ЛАР [14, 20]. Интересно, что концентрация IL-22 в целом повторяет особенности,

характерные для IL-4 в крови, что соответствует литературным источникам, по крайней мере, для КАР [24, 25]. Содержание IL-22 в крови во 2-й подгруппе и в контроле при достоверном повышении в 1-й подгруппе иллюстрирует сохранение толерантности к аллергенам при ЛАР на системном уровне (т. е. без нарастания IL-4 и снижения IFN γ), что отражает патогенетическую суть этого atopического заболевания [14, 20].

Слизистая носа – место проникновения аэроаллергенов, начала сенсибилизации, локального срыва и последующей отмены системной толерантности к аллергенам и главный сайт аллергического воспаления, которое является иммунопатогенетической основой всех клинических симптомов аллергического ринита [6, 12, 32]. Отсутствие достоверной разницы в повышенном содержании IL-4 в носовом секрете в двух подгруппах, а также отклонений в концентрации IL-22 по отношению к контролю могут быть объяснены тем, что назальный секрет представляет собой биологическую жидкость с постоянными динамическими изменениями, не имеющую устойчивого состава клеточно-молекулярных компонентов, подверженную непрерывным колебаниям параметров [18]. При исследовании экспрессии гена IL-22 в клетках соскоба из нижней носовой раковины, однако, получено повышение данного показателя при аллергическом рините по отношению к контролю [24]. Что касается IFN γ , то обнаружено понижение концентрации IFN γ в обеих подгруппах. Это согласовывается с данными экспериментальных [4] и клинических исследований [17].

Кожа является барьерным органом-мишенью, который сосредоточивает информацию о поддержании или срыве системной аллерген-

ной толерантности. До настоящего времени не описано локальной атопии, ассоциированной с кожей, а atopический дерматит всегда является следствием срыва толерантности к аллергенам на системном уровне [30]. Вместе с тем содержание цитокинов в экссудате «кожного окна», которое исследовано по нашей сертифицированной технологии [2], отражает состояние иммунной системы как на системном, так и локальном уровнях. Точно так же положительные кожные аллергопробы соответствуют наличию сенсибилизации и на системном, и на локальном уровнях, при этом клинических проявлений аллергического процесса в коже при отсутствии atopического дерматита нет, а данное явление может быть объяснено цитотфильным свойством молекул IgE, а также в рамках концепции минимального воспаления [8, 29]. Повышенное содержание IL-4 и IL-22 и пониженное IFN γ в кожном экссудате только в 1-й подгруппе представляется нам очень показательным в отношении больных 2-й подгруппы (ЛАР), у которых нет системных проявлений атопии [14, 20].

Заключение

Сопоставимые с контролем концентрации IL-4, IL-22 и IFN γ в крови и кожном экссудате соответствуют отсутствию срыва толерантности к причинным аллергенам при ЛАР на системном уровне. Они могут служить дифференциально-диагностическими биомаркерами этого эндотипа аллергического ринита в случаях доказанной atopической природы болезни у пациентов, что с высокой вероятностью достигается с помощью видеориноскопии в сочетании с данными аллергологического анамнеза и консультации аллерголога-иммунолога [32].

Список литературы / References

1. Астафьева Н.Г., Кобзев Д.Ю., Гамова И.В., Перфилова И.А., Удовиченко Е.Н., Скучаева Л.В., Михайлова И.Э. Многоликий ринит: современный взгляд на диагностику и алгоритм лечения // *Лечащий врач*, 2018, Т. 4, № 7. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2018/04/15436957>. [Astafieva N.G., Kobzev D.Yu., Gamova I.V., Perfilova I.A., Udovichenko E.N., Skuchaeva L.V., Mikhailova I.E. Many-sided rhinitis: Current approach to diagnosis and treatment algorithm. *Lechashchiy vrach = Attending Physician*, 2018, Vol. 4, no. 7. [Electronic resource]. Access mode: <https://www.lvrach.ru/2018/04/15436957>. (In Russ.)]
2. Климов В.В., Денисов А.А., Фирсова Е.К., Саликова Т.И., Загрешенко Д.С. Медицинская технология «Способ оценки минимальной воспалительной активности кожи при atopическом дерматите в стадии ремиссии» ФС № 2010/217 от 10.06.2010. [Klimov V.V., Denisov A.A., Firsova E.K., Salikova E.K., Zagreshenko D.S. Medical technology entitled “Method of the skin minimal inflammatory activity assessment in atopic dermatitis at the remission stage”. FS No. 2010/217 on 10.06.2010].
3. Agache I., Akdis C.A. Precision medicine and phenotypes, endotypes, genotypes, regiotypes, and theratypes of allergic diseases. *J. Clin. Invest.*, 2019, Vol. 129, no. 4, pp. 1493-1503.
4. Ai S., Lin Y., Zheng J., Zhiung X. Xingbi Gel ameliorates allergic rhinitis by regulating IFN- γ gene promoter methylation in CD4⁺ T cells via the ERK-DNMT pathway. *Front. Surg.*, 2021, Vol. 7, 619053. doi: 10.3389/fsurg.2020.619053.
5. Bellanti J.A. Phenotypic classification of asthma based on a new Type 2-high and Type 2-low endotypic classification: It all began with Rackemann. *J. Prec. Resp. Med.*, 2020, Vol. 3, no. 1, pp. 9-20.

6. Bousquet J., Schunemann H.J., Togias A., Bachert C., Erhola M., Hellings P.W., Klimek L., Pfaar O., Wallace D., Ansotegui I., Agache I., Bedbrook A., Bergmann K.-C., Bewick M., Bonniaud P., Bosnic-Anticevich S., Bossé I., Bouchard J., Boulet L.-P., Brozek J., Brusselle G., Calderon M.A., Canonica W.G., Caraballo L., Cardona V., Casale T., Cecchi L., Chu D.K., Costa E.M., Cruz A.A., Czarlewski W., D'Amato G., Devillier P., Dykewicz M., Ebisawa M., Fauquert J.-L., Fokkens W.J., Fonseca J.A., Fontaine J.-F., Gemicioglu B., van Wijk R.G., Haahtela T., Halken S., Ierodiakonou D., Iinuma T., Ivancevich J.-C., Jutel M., Kaidashev I., Khaitov M., Kalayci O., Tebbe J.K., Kowalski M.L., Kuna P., Kvedariene V., La Grutta S., Larenas-Linnemann D., Lau S., Laune D., Le L., Lieberman P., Carlsen K.C.L., Lourenço O., Marien G., Carreiro-Martins P., Melén E., Menditto E., Neffen H., Mercier G., Mosques R., Mullol J., Muraro A., Namazova L., Novellino E., O'Hehir R., Okamoto Y., Ohta K., Park H.S., Panzner P., Passalacqua G., Pham-Thi N., Price D., Roberts G., Roche N., Rolland C., Rosario N., Ryan D., Samolinski B., Sanchez-Borges M., Scadding G.K., Shamji M.H., Sheikh A., Bom A.-M.T., Toppila-Salmi S., Tsiligianni I., Valentin-Rostan M., Valiulis A., Valovirta E., Ventura M.-T., Walker S., Wasserman S., Yorgancioglu A., Zuberbier T., Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma Working Group 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. Allergy Clin. Immunol.*, 2020, Vol. 145, no. 1, pp. 70-80, e3.
7. Campo P., Eguiluz-Gracia I., Plaza-Serón M.C., Salas M., Rodríguez M.J., Perez-Sanchez N., González M., Molina A., Mayorga C., Torres M.J., Rondón C. Bronchial asthma triggered by house dust mites in patients with local allergic rhinitis. *Allergy*, 2019, Vol. 74, no. 8, pp. 1502-1510.
8. Canonica G.W., Compalati E. Minimal persistent inflammation in allergic rhinitis: implications for current treatment strategies. *Clin. Exp. Immunol.*, 2009, Vol. 158, no. 3, pp. 260-271.
9. Chai W., Zhang X., Lin M., Chen Z., Wang X., Wang C., Chen A., Wang C., Wang H., Yue H., Gui J. Allergic rhinitis, allergic contact dermatitis and disease comorbidity belong to separate entities with distinct composition of T-cell subsets, cytokines, immunoglobulins and autoantibodies. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2022, Vol. 18, 10. doi: 10.1186/s13223-022-00646-6.
10. Chawes B.L.K., Edwards M.J., Shamji B., Walker C., Nicholson G.C., Tan A.J., Følsgaard N.V., Bønnelykke K., Bisgaard H., Hansel T.T. A novel method for assessing unchallenged levels of mediators in nasal epithelial lining fluid. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010, Vol. 125, no. 6, pp. 1387-1389.e3.
11. de Mello J.F. Local allergic rhinitis. *Braz. J. Otorhinolaryngol.*, 2016, Vol. 82, no. 6, pp. 621-622.
12. Drazdauskaitė G., Layhadi J.A., Shamji M.H. Mechanisms of allergen immunotherapy in allergic rhinitis. *Curr. Allergy Asthma Rep.*, 2021, Vol. 21, no. 1, 2. doi: 10.1007/s11882-020-00977-7.
13. Eguiluz-Gracia I., Fernandez-Santamaria R., Testera-Montes A., Ariza A., Campo P., Prieto A., Perez-Sanchez N., Salas M., Mayorga C., Torres M.J., Rondon C. Coexistence of nasal reactivity to allergens with and without IgE sensitization in patients with allergic rhinitis. *Allergy*, 2020, Vol. 75, no. 7, pp. 1689-1698.
14. Eguiluz-Gracia I., Pérez-Sánchez N., Bogas G., Campo P., Rondón C. How to diagnose and treat local allergic rhinitis: A challenge for clinicians. *J. Clin. Med.*, 2019, Vol. 8, no. 7, pp. 1062-1074.
15. Hellings P.W., Klimek L., Cingi C., Agache I., Akdis C., Bachet C., Bousquet J., Demoly P., Gevaert P., Hox V., Hupin C., Kalogjera L., Manole F., Mösges R., Mullol J., Muluk N.B., Muraro A., Papadopoulos N., Pawankar R., Rondon C., Rundenko M., Seys S.F., Toskala E., Van Gerven L., Zhang L., Zhang N., Fokkens W.J. Non-allergic rhinitis: Position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*, 2017, Vol. 72, no. 11, pp. 1657-1665.
16. Klimov V., Klimov A., Koshkarova N. Autonomous breakdown of the allergen tolerance in the nose: A hypothesis. *Explor. Res. Hypothesis Med.*, 2022. doi: 10.14218/ERHM.2022.00053.
17. König K., Klemens C., Eder K., San Nicolás M., Becker S., Kramer M.F., Gröger M. Cytokine profiles in nasal fluid of patients with seasonal or persistent allergic rhinitis. *Allergy Asthma Clin. Immunol.*, 2015, Vol. 11, 26. doi: 10.1186/s13223-015-0093-x.
18. Kovalhuk L.C.S., Telles E.Q., Lima M.N., Filho N.A.R. Nasal lavage cytology and mucosal histopathological alterations in patients with rhinitis. *Braz. J. Otorhinolaryngol.*, 2020, Vol. 86, no. 4, pp. 434-442.
19. Lambrecht B.N., Hammad H. Allergens and the airway epithelium response: Gateway to allergic sensitization. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2014, Vol. 134, no. 3, pp. 499-507.
20. Maoz-Segal R., Machnes-Maayan D., Veksler-Offengenden I., Frizinsky S., Hajyahia S., Agmon-Levin N. Local allergic rhinitis: An old story but a new entity. Rhinosinusitis. Ed. Gendeh B.S., Turkalj M., IntechOpen, 2019, pp. 1-9.
21. Rondón C., Canto G., Blanca M. Local allergic rhinitis: A new entity, characterization and further studies. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.*, 2010, Vol. 10, no. 1, pp. 1-7.
22. Rondón C., Campo P., Togias A., Powe D.G., Mullol J., Blanca M. Local allergic rhinitis: concept, pathophysiology, and management. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2012, Vol. 129, pp. 1460-1467.
23. Schoos A.-M.M., Bullens D., Chawes B.L., Costa J., de Vlieger L., DunnGalvin A., Epstein M.M., Garssen J., Hilger C., Knipping K., Kuehn A., Mijakoski D., Munblit D., Nekliudov N.A., Ozdemir C., Patient K., Peroni D., Stoleski S., Stylianou E., Tupalj M., Verhoeckx K., Zidarn M., van de Veen W. Immunological outcomes of allergen-specific immunotherapy in food allergy. *Front. Immunol.* 2020, Vol. 11, 568598. doi: 10.3389/fimmu.2020.568598.
24. Shahsavan S., Pirayesh A., Samani O.Z., Shirzad H., Zamani M.A., Amani S., Kazemi S.M., Moghni M., Deris F., Bageri N., Salimzadeh L., Tavakoli G., Arjenaki M.G. The relationship between IL-17A and IL-22 expression

and clinical severity in patients with moderate/severe persistent allergic rhinitis. *Am. J. Otolaryngol.*, 2019, Vol. 40, pp. 173-178.

25. Tamasauskienė L., Sitkauskienė B. Systemic and local cytokine profile and risk factors for persistent allergic airway inflammation in patients sensitised to house dust mite allergens. *BMC Pulm. Med.*, 2021, Vol. 21, no. 424, pp. 1-12.

26. Tantilipikorn P., Pinkaew B., Talek K., Assanasen P., Triphoon Suwanwech T.S., Bunnag C. Pattern of allergic sensitization in chronic rhinitis: A 19-year retrospective study. *Asian Pac. J. Allergy Immunol.*, 2021, Vol. 39, no. 3, pp. 156-162.

27. Testera-Montes A., Salas M., Palomares F., Ariza A., Torres M.J., Rondón C., Eguiluz-Gracia I. Local respiratory allergy: From rhinitis phenotype to disease spectrum. *Front. Immunol.*, 2021, Vol. 12, 691964. doi: 10.3389/fimmu.2021.691964.

28. Tyurin Yu.A., Lissovskaia S.A., Fassahov R.S., Mustafin I.G., Shamsutdinov A.F., Shilova M.A., Rizvanov A.A. Cytokine profile of patients with allergic rhinitis caused by pollen, mite, and microbial allergen sensitization. *J. Immunol. Res.*, 2017, Vol. 2017, 3054217. doi: 10.1155/2017/3054217.

29. Velikova T., Naydenova K., Dimitrov V. Mucosal inflammation in allergic rhinitis and bronchial asthma – Two sides of a coin. *Clin. Res. Immunol.*, 2018, Vol. 1, no. 1, pp. 1-2.

30. Wen H.C., Czarnowicki T., Noda S., Malik K., Pavel A.B., Nakajima S., Honda T., Shin J.U., Lee H., Chou M., Estrada Y., Zheng X., Xu H., Krueger J.G., Lee K.-H., Kabashima K., Guttman-Yassky E. Serum from Asian patients with atopic dermatitis is characterized by TH2/TH22 activation, which is highly correlated with nonlesional skin measures. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2018, Vol. 142, pp. 324-328.e311.

31. Williams C.M., Rahman S., Hubeau C., Ma H.L. Cytokine pathways in allergic disease. *Toxicol. Pathol.*, 2012, Vol. 40, no. 2, pp. 205-215.

32. Wise S.K., Lin S.Y., Toskala E., Orlandi R.R., Akdis C.A., Alt J.A., Azar A., Baroody F.M., Bachert C., Canonica G.W., Chacko T., Cingi C., Ciprandi G., Corey J., Cox L.S., Creticos P.S., Custovic A., Damask C., deConde A., DelGaudio J.M., Ebert C.S., Eloy J.A., Flanagan C.E., Fokkens W.J., Franzese C., Gosepath J., Halderman A., Hamilton R.G., Hoffman H.J., Hohlfeld J.M., Houser S.M., Hwang P.H., Incorvaia C., Jarvis D., Khalid A.N., Kilpeläinen M., Kingdom T.T., Krouse H., Larenas-Linnemann D., Laury A.M., Lee S.E., Levy J.M., Luong A.U., Marple B.F., McCoul E.D., McMains K.C., Melén E., Mims J.W., Moscato G., Mullol J., Nelson H.S., Patadia M., Pawankar R., Pfaar O., Platt M.P., Reisacher W., Rondón C., Rudmik L., Ryan M., Sastre J., Schlosser R.J., Settipane R.A., Sharma H.P., Sheikh A., Smith T.L., Tantilipikorn P., Tversky J.R., Veling M.C., Wang D.Y., Westman M., Wickman M., Zacharek M. International consensus statement on allergy and rhinology: Allergic rhinitis. *Int. Forum Allergy Rhinol.*, 2018, Vol. 8, no. 2, pp. 108-352.

33. Wisniewski J., Agrawal R., Woodfolk J.A. Mechanisms of tolerance induction in allergic disease: Integrating current and emerging concepts. *Clin. Exp. Allergy*, 2013, Vol. 43, no. 2, pp. 164-176.

34. Yamana Y., Fukuda K., Ko R., Uchio E. Local allergic conjunctivitis: A phenotype of allergic conjunctivitis. *Int. Ophthalmol.*, 2019, Vol. 39, pp. 2539-2544.

35. Ziade G.K., Karami R.A., Fakhri G.B., Alam E.S., Hamdan A.L., Mourad M.M., Hadi U.M. Reliability assessment of the endoscopic examination in patients with allergic rhinitis. *Allergy Rhinol.*, 2016, Vol. 7, no. 3, pp. 135-138.

Авторы:

Климов А.В. — к.м.н., ассистент кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Томск, Россия

Салахутдинова З.В. — аспирант кафедры иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Томск, Россия

Найдина О.А. — к.м.н., ассистент кафедры иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Томск, Россия

Authors:

Klimov A.V., PhD (Medicine), Assistant Professor, ORL Department, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

Salakhutdinova Z.V., Postgraduate Student, Department of Immunology and Allergology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

Naidina O.A., PhD (Medicine), Assistant Professor, Department of Immunology and Allergology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

Климов В.В. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Томск, Россия

Klimov V.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Immunology and Allergology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

Свиридова В.С. — к.м.н., доцент кафедры иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Томск, Россия

Sviridova V.S., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Immunology and Allergology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

Пронина Н.А. — к.м.н., ассистент кафедры иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Томск, Россия

Pronina N.A., PhD (Medicine), Assistant Professor, Department of Immunology and Allergology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

Слёзкин М.И. — ординатор кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Томск, Россия

Slezkin M.I., Clinical Resident, Department of Pathological Anatomy, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

Поступила 02.07.2022
Принята к печати 29.07.2022

Received 02.07.2022
Accepted 29.07.2022