

Клинико-иммунологические фенотипы ринитов

И.Н. Щурок

Витебский государственный медицинский университет, Витебск, Беларусь

Clinical and immunological phenoendotypes of rhinitis

I.N. Shchurok

Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Belarus

Аннотация

Рассмотрены вопросы патогенеза ринита, обоснована диагностика его фенотипов и эндотипов. На основании клинико-лабораторных данных и результатов провокационных тестов с низкими дозами аллергенов и оценки их результатов по биомаркером аллергии определены конкретные фенотипы ринитов.

Ключевые слова

Риниты, фенотипы, эндотипы

Summary

The pathogenesis of rhinitis is considered, the diagnosis of its phenotypes and endotypes is substantiated. On the basis of clinical and laboratory data and the results of provocative tests with low doses of allergens and the evaluation of their results via the allergy biomarker, specific phenoendotypes of rhinitis are determined.

Keywords

Rhinitis, phenotypes, endotypes

Аллергический ринит (АР) – воспалительно-аллергическое заболевание слизистой оболочки носа, развивающееся из-за ее гиперреактивности на причинно-значимые аллергены и неспецифические агенты, клинически проявляющееся зудом, чиханьем, ринореей и заложенностью носа, назальной обструкцией, обратимыми спонтанно или под влиянием лечения.

МКБ-10: J.30. Вазомоторный и аллергический ринит. J-30.1 Аллергический ринит, вызванный пылью растений. J.30.2. Другой сезонный аллергический ринит. J.30.3. Другие аллергические риниты. J.30.4. Аллергический ринит неуточненный.

Аллергический ринит широко распространен, наблюдается во всем мире более чем у 500 миллионов людей, сезонный АР – до 40% населения, круглогодичный – до 18%. У детей до 5 лет распространенность АР наиболее низкая, подъем заболеваемости отмечается у школьников.

Установлена тесная связь АР с бронхиальной астмой (БА), что предполагает существование единого заболевания верхних и нижних

дыхательных путей. Часто симптомы АР предшествуют астме.

Этиология и классификация

Сезонный аллергический ринит вызывает пыльца различных растений. Его симптомы зависят от климато-географических условий и сезонности цветения растений. Обостряется весной и летом.

Круглогодичный аллергический ринит возникает на бытовые аллергены (домашняя пыль, клещи домашней пыли вида *Dermatophagoides pteronissinus* и *Dermatophagoides farinae*, перо подушки, библиотечная пыль, аллергены из тараканов), эпидермальные аллергены домашних животных, споры плесневых грибов, химические вещества и лекарства, пищевые аллергены.

Профессиональные риниты развиваются в связи с постоянным контактом с аллергенами на производстве (у пекарей, птицеводов, медицинских работников, работников химической промышленности, парикмахеров и пр.), бывают аллергические и неспецифические.

Инфекционно-аллергический ринит возникает под влиянием бактериальных и грибковых аллергенов.

Полипозно-аллергический ринит сочетается с полипами.

Интермиттирующий (или эпизодический) АР наблюдается когда симптомы АР присутствуют менее 4 дней в неделю или менее 4 недель подряд.

Персистирующий АР отмечается проявлением заболевания более 4 дней в неделю или более 4 недель подряд.

При легком течении АР у пациента имеются лишь незначительные клинические признаки болезни, не нарушающие дневную активность и/или сон.

При средней степени тяжести симптомы АР нарушают сон пациента, препятствуют работе, учебе, занятиям спортом.

При тяжелом АР больной не может нормально работать, учиться, заниматься спортом или досугом в течение дня и спать ночью.

Фазы течения АР: обострение, ремиссия.

Основой атопического аллергического ринита служат немедленные аллергические реакции, в которых участвуют преимущественно IgE-антитела, при неатопических возможно также участие антител класса IgG, развитие иммунных, цитотоксических и даже замедленных аллергических реакций. При АР выявляют также неспецифическую гиперреактивность слизистой оболочки – повышенную чувствительность к неспецифическим раздражающим воздействиям.

Роль эпителия и других клеток в патогенезе ринита

При аллергическом рините происходит активация клеток эпителия, слизистой оболочки и системы иммунитета. Эпителиальные клетки при АР имеют широкий диапазон иммуномодулирующей активности [1].

После активации TLRs рецепторов эпителиальных клеток происходит выделение эйкозаноидов, эндопептидаз, цитокинов и хемокинов (IL-6, IL-8, IL-25, IL31 и др., GM-CSF, TNF- α , RANTES, TAK1 и др.), что способствует повышению аллергического воспаления [2]. Кроме того, назальные эпителиальные клетки продуцируют металлопротеиназы MMP-2, MMP-9 и MMP-13, которые могут расщеплять практически все секретируемые медиаторы и молекулы клеточной поверхности, а также внеклеточный матрикс. Эпителиальные клетки слизистой носа экспрессируют HLA-DR и CD86 и могут представлять антиген T-клеткам [3]. Они синтези-

руют стромальный лимфопоэтин (TSLP), IL-25 и IL-33 являются важными факторами при АР. Увеличение IL-25 может усиливать продолжающееся аллергическое воспаление, в частности, путем расширения Th2 воспаления [4]. IL-33 может усилить Th2 и особенно MCT активацию IL-5, IL-9 и IL-13. Все три цитокина могут прямо и косвенно повысить вклад врожденных лимфоидных клеток в эффекторные функции, проявляющихся эозинофилией ткани и повышенным Th2 ответом. Эпителиальный барьер имеет важное значение при АР и астме, хроническом риносинусите и атопическом дерматите. Во всех этих заболеваниях эпителиальный барьер подвержен воздействию аллергенов и загрязняющих веществ. Благодаря активности протеаз Der p 1 могут быть изменены эпителиальные контакты и тем самым увеличена эпителиальная проницаемость. Благодаря их ферментативной протеолитической активности, многие аллергены могут непосредственно активировать эпителиальные клетки и вызывать высвобождение хемокинов и цитокинов, и воспаление дыхательных путей возникает независимо от IgE. Кроме того, у больных с аллергией эпителиальные клетки более чувствительны к загрязнителям воздуха, таким как выхлопные газы. Эндотелиальные клетки являются важным источником ряда цитокинов и хемокинов, таких как RANTES и эотаксин. Как эпителиальные, так и эндотелиальные клетки также экспрессируют рецептор H1 и при стимуляции их гистамином возникает активация этих клеток. Тканевые макрофаги и дендритные клетки также способствуют воспалению, синтезируя макрофаг – производные хемокины, что привлекает Th2 клетки. Тканевые фибробласты также вовлечены в АР. IL-4 способствует пролиферации фибробластов, и продукции GM-CSF и SCF, которая увеличивается под действием стимуляции гистамином [3].

Врожденный иммунитет при ринитах

При стимуляции (микробные антигены, аллергены и патогены) большинство клеток, принадлежащих к врожденной иммунной системе, активируются. Нейтрофилы представляют собой циркулирующие фагоциты, которые участвуют в механизме первого взаимодействия с аллергеном [5]. Другим важным типом клеток является NK-клетки, проявляющих уникальные особенности. Они являются лимфоидными клетками, которые не экспрессируют классические антиген-специфические рецепторы. NK-клетки экспрессируют

различные антимикробные рецепторы, включая TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR7 и TLR8. NK-клетки играют роль в антимикробных действиях, в регуляции апоптоза в клетках-мишенях, они производят интерферон-гамма, TNF-альфа, но и множество Th2-цитокинов, включая IL-5, IL-10 и IL-13, IL-12 и IL-18. Иммунологическая сеть врожденной иммунной реакции играет важную роль в регуляции иммунного гомеостаза в ткани [6]. С функциональной точки зрения, микробная встреча (например, с золотистым стафилококком) может либо усилить реакцию, либо может предотвратить развитие аллергического воспаления в контексте «гигиенической гипотезы».

Многие аллергены могут непосредственно взаимодействовать с клетками врожденной иммунной системы. 2-ой тип врожденных лимфоидных клеток (ILC2s) являются недавно обнаруженной популяцией лимфоцитов, которые продуцируют высокие уровни цитокинов Th2 (IL-4, IL-5, IL-9, IL-13), которые способствуют аллергической воспалительной реакции на животных моделях. Человеческие ILC2s определяются по экспрессии рецептора DP2 к простагландину D2 (PGD2) (также известен как CRTN2). ILC2s обогащены носовые полипы у пациентов с хроническим риносинуситом (CRS) и увеличены в эозинофильных по сравнению с не-эозинофильными полипами. В отличие от обычных T-клеток, ILC2s не антиген-специфичны и активируются с помощью нескольких медиаторов, включая цитокины TSLP и IL-33, а также липидных медиаторов – простагландина D2 и цистеиновых лейкотриенов. Важно, что эти медиаторы были обнаружены на более высоких уровнях у больных хроническим риносинуситом и доступны для активации ILC2 [7].

Функция в периферической крови ILC2s после воздействия аллергена при АР не до конца известна, но может включать пополнение ILC2s из костного мозга. Важно отметить, что ILC2s экспрессируют CRTN2, связывающийся с PGD2 который, как известно, способствуют хемотаксису иммунных клеток, включая ILC2s. Высокие уровни PGD2 быстро продуцируются после вдыхания аллергена и могут таким образом способствовать увеличению ILC2 при АР. В настоящее время нет исследований, касающихся роли ILC2s в ткани при АР. Являются ли назальные ILC2s активными после воздействия аллергена, до сих пор не сообщается. Учитывая способность ILC2s синтезировать большое количество Th2 цитокинов, объясняется поддержание хронического воспаления при АР.

Врожденная система иммунитета играет важную роль в первой линии взаимодействия между окружающей средой и организмом. Она включает в себя взаимодействие с возбудителями, иммунорегуляторными микробами, аллергенами и токсинами. Этот первый механизм защиты играет также важную роль в организации последующего адаптивного иммунного ответа, ведущий либо к толерантности или к воспалению (хроническому).

Адаптивный иммунный ответ

После того, как аллерген воздействует на слизистую оболочку, антиген-представляющие клетки захватывают его, перерабатывают в клеточный эпитоп пептидов Т и представляют Th-лимфоцитам благодаря молекулам МНС класса II. ИЛ-4 высвобождается из врожденных лимфоидных клеток (ILC), тучных клеток или базофилов. Это приводит к клеточной сенсибилизации Т-лимфоцитов и развитию памяти. Активированные CD4+ Th 2-лимфоциты освобождают цитокины, преимущественно IL-4 и IL-13 и взаимодействуют с В-лимфоцитами, чтобы переключить и синтезировать аллергенспецифический IgE (при IgE сенсибилизации) и развитие В-клеток памяти IgE и IgE-секретирующих плазматических клеток. IgE-антитела связывается с высокоафинным рецептором (FcεRI) на поверхности тучных клеток. Наличие циркулирующих IgE по отношению к конкретному аллергену не полностью связано с клинически значимым АР, и уровни IgE редко предоставляет информацию о IgE-антителах к специфическим аллергенам [8].

Ранняя фаза адаптивного иммунного ответа, то есть фаза немедленного ответа происходит в IgE-сенсibilизированном организме в течение нескольких минут после контакта с аллергеном и длится около 2-4 часов. Дегрануляция тучных клеток служит завершением первой стадии аллергии. Тучные клетки находятся в избытке в субэпителиальном слое слизистой оболочки носа и могут быть легко активированы при повторном воздействии аллергенов. При связывании аллергена с IgE-антителом, связанного с поверхностью тучных клеток высокоафинным рецептором (FcεRI), происходит их дегрануляция и выделяется множество предварительно сформированных и вновь синтезированных медиаторов. Это такие медиаторы как гистамин, лейкотриены, простагландины, протеазы, протеогликаны, цитокины и хемокины [9]. Они ответственны за гиперреактивность клеточных структур, вовлекаемых в аллергические реакции: включая отек, повышенную

проницаемость сосудов и выделения из носа при АР. Гистамин, являясь основным посредником АР, стимулирует сенсорные нервные окончания тройничного нерва и вызывает чихание и зуд, стимулирует секрецию слизи и выделений из носа, и вместе с лейкотриенами и простагландинами действуют на кровеносные сосуды, вызывая отек, заложенность носа. Эти клинические реакции следствие гиперреактивности различных клеток, вовлекаемых медиаторами в реакцию.

Поздняя фаза иммунного ответа наступает после того, как аллерген простимулировал фазу раннего ответа. Ответ поздней фазы длится в течение приблизительно 18-24 часов, и характеризуется притоком Т-лимфоцитов, базофилов и эозинофилов, нейтрофилов подслизистой слой носа. Некоторые медиаторы, высвобождаемые этими клетками включая лейкотриены, кинины, гистамин, хемокины и цитокины, приводят к продолжению симптомов. Синтез и выделение различных цитокинов, таких как IL-4, IL-5, IL 9 и IL-13 из тучных клеток, базофилов и Th2-клеток играют важную роль в регулировании и продолжение поздней фазы ответа [10]. Поздняя фаза характеризуется продолжительным чиханием, насморком, но у большинства пациентов преобладает заложенность носа (отек слизистой).

Аллергический иммунный ответ включает не только локальные (носовые, бронхиальные), но и системные иммунные реакции [11]. Реакции слизистых оболочек реализуются через единую структурированную систему, получившую название «мукозоассоциированная лимфоидная ткань» (МАЛТ) [12].

МАЛТ – часть системы иммунитета, где находится около 50% иммунокомпетентных клеток.

Миндалины – лимфоидная ткань, располагающаяся в области глоточного кольца служат органами иммунитета слизистых оболочек. Функционально тесно взаимодействуют с тимусом. Ткань миндалин представлена В-зависимыми (первичные и вторичные фолликулы) и Т-зависимыми (межфолликулярные участки локализации Т-клеток) зонами в соотношении 30:70. В миндалинах имеются структурно-функциональные образования – крипты-лимфоциты, представленные эпителиальной криптой (небные) или лакуной (глоточная) и межэпителиальными лимфоцитами [13]. Миндалины регулируют взаимодействие эпителия, клеток системы иммунитета и антигенов внешней среды в слизистых оболочках ВДП и,

возможно, наряду с Пейеровыми бляшками, служат главными органами мукозального иммунитета. Миндалины закладываются с 3-го по 5-й месяц эмбриогенеза. Формирование их происходит при взаимодействии эпителия, ретикулярной ткани и лимфоцитов. В местах закладки эпителий небных миндалин, вначале многорядный мерцательный, а затем превращается в многослойный плоский неороговевающий. Под эпителием располагается ретикулярная ткань, которая образуется из мезенхимы и заселяется лимфоцитами. В-лимфоциты формируют лимфоидные узелки, а Т-лимфоциты находятся в интерфолликулярных зонах. Так происходит формирование Т- и В-зон миндалин.

К центральным органам системы иммунитета относятся миндалины, которые входят в состав глоточного лимфоидного кольца. В состав глоточного лимфаденоидного кольца входят миндалины, которое является частью лимфатической системы и относится к центральным органам иммунитета. Лимфоциты мигрируют в крипты через поры базальной мембраны их эпителия. Из них «обученные» антигенами лимфоциты через отводящие лимфатические сосуды поступают в слизистую оболочку верхних дыхательных путей, покрытую однослойным многорядным мерцательным эпителием, и образуют надежный барьер для поступления антигенов [14]. Таким образом, объясняется взаимосвязь слизистых оболочек между собой и развитие сходных процессов в соседних органах, в частности в носу, во рту и бронхах.

Аллергический ринит и астма являются частью аллергического синдрома дыхательных путей. В настоящее время имеется достаточно доказательств связи между АР и БА, и соответственно клиника верхних и нижних дыхательных путей должны рассматриваться как единое заболевание [2, 15]. Следует отметить, что АР является одним из основных фактор риска развития астмы, учитывая взаимосвязь слизистых оболочек и общность патогенеза [16]. Лица, которые являются полисенсibilizированными и имеют сопутствующие заболевания, очень часто страдают от наличия аллергических симптомов, которые длительно персистируют, являются более тяжелыми по сравнению с другими фенотипами и при этом сопровождаются более высоким уровнем общего IgE и аллергенспецифического IgE. Поэтому пациентов с БА не удастся лечить надлежащим образом без коррекции сопутствующего АР.

Фенотипы и эндотипы аллергического ринита

Ринит включает носовые симптомы, такие как заложенность носа, обструкция, ринорея, чихание и зуд, возникающие в результате воспаления ("itis") и / или дисфункции слизистой оболочки носа [17].

Ринит обычно делят на 3 основные клинические группы: аллергический ринит, инфекционный ринит и неаллергический, неинфекционный ринит (НАР) [18], а также комбинированный (смешанный) у некоторых пациентов [19, 20]. Эксперты Европейской Академии аллергологии и клинической иммунологии и Американской академии аллергии, астмы и иммунологии издали Согласительный документ ПРАКТАЛЛ, который излагает современное представление о фенотипах и эндотипах ринита, а также предлагает диагностические и терапевтические алгоритмы, которые могут быть использованы в клинической практике, как для первичной, так и для специализированной помощи [21]. Данный документ дополняет основные концепции, рассмотренные в ARIA [22, 23].

Клинический *фенотип* (вариант) болезни – главный, ведущий признак или группа признаков заболевания у больных, отличающих его от диагностически аналогичного заболевания у других больных. Фенотипами могут служить клинические, биохимические, гематологические и иммунологические признаки. Например, приведенные формы ринитов – клинические фенотипы. *Эндотипы* – основные молекулярные пути реализации фенотипов. Для аллергического фенотипа – эндотипами служат четыре типа реакций гиперчувствительности (IgE-зависимый, опосредуемый тучными клетками и базофилами, цитотоксический, иммунокомплексный, Т-клеточный). Итоговый фенотип ринита – это совокупность клинических, иммунопатологических, лабораторных и других признаков, характерных для конкретных вариантов ринита. Фенотипы с соответствующими эндотипами являются динамическими понятиями, частично совпадают и могут обогащать друг друга, становиться смешанными, что затрудняет четкие определения. Тем не менее, подход к классификации на основе фенотипа / эндотипа может привести к применению персонализированной или точной медицины в области ринита [24]. Фенотипирование ринита с использованием различных биомаркеров в настоящее время является наиболее перспективным, так как специфичность биомаркеров, обуславливающих то или иное вос-

падение на слизистой оболочке носа, позволяет верифицировать клинико-иммунологические фенотипы ринитов [17, 21, 25].

Было проведено [26] исследование 259 (153 мужчин и 106 женщин) пациентов с ринитом и 20 контрольных участников с использованием иерархического кластерного анализа для более точного определения эндотипов на основе 12 различных клинических переменных. Этот анализ продемонстрировал шесть кластеров эндотипа с различными клиническими показателями, которые были проверены с использованием различных методов.

Кластеры 1 и 2 включали 100 и 35 пациентов соответственно, которым в соответствии с критериями рекомендаций ARIA [23] был поставлен диагноз АР с подтвержденной продукцией специфического IgE [27, 28]. Кроме того, согласно рекомендациям ARIA и истории болезни, пациенты в группе 2 были диагностированы как АР с астмой [27]. Полученные выводы о значительно большей продукции эозинофильного катионного белка (ЕСР), гистамина, лейкотриена С₄ (LTC₄) и вазоактивного интестинального пептида (VIP) у пациентов из групп 1 и 2 по сравнению с контролем также соответствуют Th2-опосредованным воспалительным механизмам при АР и астме. Данные подтверждают известную концепцию «один дыхательный путь, одно заболевание», показывающую корреляцию между симптомами аллергии верхних и нижних дыхательных путей [21].

К кластеру 3 были отнесены пациенты с неаллергическим ринитом с синдромом эозинофилии в мазках из носа (NARES), а к 5 кластеру отнесены пациенты с NARES с астмой. Впервые NARES был описан Jacobs и коллегами в 1981 году [28]. Хотя не было единого мнения относительно диагностических критериев NARES, высокий уровень эозинофильных клеток в мазках из носа был общей чертой и колебался от 5% до 25% [28]. В настоящем исследовании группы 3 и 5 включали 48 и 13 пациентов, соответственно, с оценками VAS 17 и 18, соответственно. Кроме того, уровни специфических антител IgE в сыворотке крови и локальный IgE были отрицательными в этих кластерах (0,02 и 23,9 кЕ/л, 0,03 и 0,15 кЕ/л соответственно), а вот уровни эозинофилов были самыми высокими в этих кластерах. Таким образом, были выявлены 61 пациент с NARES.

К кластеру 4 отнесены пациенты с локальной продукцией Ig E в слизистой оболочке носа и положительным провокационным назальным тестом с аллергеном. Этот кластер соответствует

концепции «энтопии», которая была впервые предложена Пауэ и его коллегами [20, 29]. Таким образом, на основании результатов Rondon и др. [30], эти пациенты могут быть классифицированы как пациенты с локальным аллергическим ринитом (LAR), особенно из-за локальной продукции IgE, воспалительного ответа с участием Th2 в носовой секреции при воздействии аллергенов и положительных результатов провокационного назального теста с аллергеном без системной атопии [30, 31].

Кластер 6, включающий в общей сложности 51 пациента, по-видимому, несколько отличается, потому что, несмотря на то, что визуальная аналоговая шкала (VAS) показала самые высокие результаты из всех кластеров, общий IgE, местный IgE и локальная эозинофилия были отрицательными в этом кластере. Таким образом, основываясь на диагнозе исключения, у этих пациентов был диагностирован идиопатический ринит [21]. Данный вид ринита был наиболее распространенным подтипом неаллергического ринита и согласуется с результатами нескольких исследований, в которых сообщается, что идиопатический ринит составляет около 70% случаев неаллергического ринита [21, 32, 33]. Предполагается, что патогенез идиопатического ринита скорее обусловлен расстройством пептидергической нервной системы [25, 33].

Таким образом, впервые были предоставлены шесть кластеров фенотипов хронического ринита:

- кластер 1, включающий аллергический ринит без астмы;
- кластер 2, включающий аллергический ринит с астмой;
- кластер 3, включающий неаллергический ринит с синдромом эозинофилии в мазках из носа без астмы;
- кластер 4, включающий локальный аллергический ринит;
- кластер 5, включающий неаллергический ринит с синдромом эозинофилии в мазках из носа с астмой;
- кластер 6, включающий идиопатический ринит.

Кроме того, на основе различных паттернов воспаления, определяющих эти кластеры, исследование дает возможность предоставить наиболее подходящие и эффективные индивидуальные стратегии лечения для пациентов с хроническим ринитом.

При всех фенотипах ринита была обнаружена назальная гиперреактивность (NHR), начиная от инфекционного ринита, такого как простуда,

до неаллергического ринита и аллергического ринита [25, 34].

Назальная гиперреактивность (NHR) определяется как «индукция одного или нескольких назальных симптомов, таких как ринорея, чихание / зуд или обструкция при встрече с раздражителями окружающей среды, такими как сигаретный дым, изменения температуры / влажности, сильные запахи / ароматизаторы и другие раздражители» [25]. Однако имеются ограниченные данные о распространенности назальной гиперреактивности при различных фенотипах ринита. Segboer и соавторы [25, 34] сообщили, что распространенность назальной гиперреактивности составляет 66,9% у пациентов с неаллергическим ринитом и 63,4% у пациентов с АР в относительно больших когортах из 408 и 585 пациентов соответственно.

Несмотря на то, что гиперреактивность носа является общей особенностью у пациентов, страдающих аллергическим и неаллергическим ринитом, при анамнезе им часто пренебрегают, не диагностируется у большинства пациентов с ринитом и риносинуситом, не рассматривается в качестве параметра эффективности в клинических испытаниях новых методов лечения для ринита [25].

Считается, что патофизиология назальной гиперреактивности является следствием изменений в иннервации носа [33]. Нервная регуляция верхних дыхательных путей сложна и состоит из ряда взаимодействующих нервных систем. Базальная нервная регуляция в верхних дыхательных путях поддерживается симпатической (адренергической) и парасимпатической (холинергической) нервными системами, которые регулируют эпителиальные, сосудистые и железистые процессы [35]. Помимо изменений в носовой иннервации в патологию назальной гиперреактивности вовлечены такие факторы окружающей среды, как микробные агенты, низкомолекулярные агенты или раздражители, присутствующие в окружающей среде, которые могут нарушать целостность эпителиальных клеток, активировать тучные клетки и / или запускать чувствительные нервные окончания в сильно иннервированных дыхательных путях. Носовой эпителий формирует первый физический и иммунный барьер, предотвращая чрезмерное проникновение патогенных микроорганизмов, аллергенов, токсинов и других триггеров окружающей среды в подслизистую область [35].

Несмотря на растущие данные, остается много важных вопросов, касающихся механизмов, ле-

жащих в основе гиперчувствительности и гиперреактивности всех структур слизистой оболочки носа, влияния назальной гиперреактивности на ринит, а также вопросы эффективных методов диагностики и лечения назальной гиперчувствительности в повседневной практике. Определение или измерение молекулярных медиаторов, ответственных за гиперчувствительность слизистой оболочки носа, будет иметь большое значение для определения новых терапевтических вмешательств [25].

Хотя распространенность назальной гиперреактивности составляет около 60-70% во всех подгруппах ринита, в клинической практике им часто пренебрегают из-за отсутствия хорошего диагностического теста.

Разработан клинически бессимптомный провокационный назальный тест с низкими доклиническими дозами аллергенов для диагностики

фенотипов аллергического ринита, в реализации которых участвуют разные пути активации лейкоцитов - эндотипы. Диагностическое значение разработанного теста подтверждено статистически значимым увеличением уровня биомаркеров в назальной жидкости после провокации [36].

Следовательно, проведенное нами клинико-лабораторное обследование пациентов и выявление лейкоцитарных биомаркеров гиперчувствительности после низкодозовых провокационных тестов, не вызывающих клинических симптомов, аллергии позволяет выявлять фенотипы и ассоциированные с ними эндотипы (феноэндотипы) ринита без клинических симптомов гиперреактивности, что позволило впервые *in vivo* четко разделить эти две стадии (фазы) аллергии. Тогда как распространено утверждение, что аллергия – это только гиперчувствительность немедленного и замедленного типа (ГНТ, ГЗТ).

Литература

1. Hammad H., Lambrecht B.N. Barrier epithelial cells and the control of type 2 immunity. *Immunity* 2015; Vol. 43, №1: 29–40.
2. Bhimrao S.K., Wilson S.J., Howarth P.H. Airway inflammation in atopic patients: a comparison of the upper and lower airways. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011; №145: 396–400.
3. Рёкен М., Греверс Г., Бургдорф В. Наглядная аллергология; пер. с англ. Н.А. Горенковой; под ред. Ю.А. Лысикова и Т.П. Мосоловой. Москва: БИНОМ, Лаборатория знаний, 2008, 238 с.
4. Irvin C. et al. Increased frequency of dual-positive TH2/TH17 cells in bronchoalveolar lavage fluid characterizes a population of patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; №134: 1175–1186.
5. Logan M.R., Odemuyiwa S.O., Moqbel R. Understanding exocytosis in immune and inflammatory cell: the molecular basis of mediator secretion. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; №111: 923–932.
6. Ярилин А.А. Иммунология : учебник. Москва: Гэотар-Медиа, 2010, 749 с.
7. Ten Brinke A. et al. Chronic sinusitis in severe asthma is related to sputum eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol.* 2002; Vol. 109: 621–626.
8. Новиков Д.К. Новиков П.Д., Титова Н.Д. Клиническая иммунология и аллергология: учебник. Минск: Вышэйшая школа, 2019, 495 с.
9. Скепьян Н.А. Аллергические болезни: дифференциальный диагноз, лечение: монография. Минск: Беларусь, 2000, 286 с.
10. Marijse G.S. et al. Obese individuals with asthma preferentially have a high IL-5/IL-17A/IL-25 sputum inflammatory pattern. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014; №189: 1284–1285.
11. Козлов И.Г. Микробиота, мукозальный иммунитет и антибиотики: тонкости взаимодействия. *Русский медицинский журнал* 2018; №8: 19–27.
12. Быкова В.П. Структурные основы мукозального иммунитета верхних дыхательных путей. *Российская ринология* 1999; №1: 5–11.
13. Титов Л.П. Иммунология: терминологический словарь. Москва: Мед. информ. агентство (МИА), 2008, 509 с.
14. Новиков Д.К. и др. Иммунология аллергология для лор-врачей: руководство для врачей. Москва: «МИА», 2006, 353 с.
15. Samitas K. et al. Upper and lower airway remodelling mechanisms in asthma, allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis: The one airway concept revisited. *Allergy* 2018; №73(5): 993–1002.
16. Braunstahl G.J. The unified system: Respiratory tract-nasobronchial interaction mechanisms in allergic disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2005; №115: 142–148.
17. Global Atlas of Allergic Rhinitis and Chronic Rhinosinusitis / European Academy of Allergy and Clinical Immunology; ed.: C. A. Akdis, P. W. Hellings, I. Agache. Zurich, 2015, 422 p.
18. Roberts G. et al. Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2013; №68: 1102–1116.
19. Kaliner M. Classification of Nonallergic Rhinitis Syndromes With a Focus on Vasomotor Rhinitis, Proposed to be known henceforth as Nonallergic Rhinopathy. *WAO J.* 2009; №2: 98–101.
20. Tran N.P., Vickery J., Blaiss M.S. Management of rhinitis: allergic and non-allergic. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2011; №3: 148–156.
21. Papadopoulos N.G. et al. Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: a PRACTALL report. *Allergy* 2015; №70: 474–494.
22. Bousquet J. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen. *Allergy* 2008; №63, (Suppl 86): 8–16.
23. Brożek J.L. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J Allergy Clin. Immunol.* 2017; Vol. 140, №4: 950–958.
24. Giavina-Bianchi P. Defining phenotypes in rhinitis: a step toward personalized medicine. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; №135: 151–152.

25. Van Gerven L., Steelant B., Hellings P.W. Nasal hyperreactivity in rhinitis: A diagnostic and therapeutic challeng. *Allergy* 2018; №73(9): 1784–1791.
26. Meng Y. et al. Endotypes of chronic rhinitis: A cluster analysis study. *Allergy* 2019; №74(4): 720–730.
27. Greiner A.N. et al. Allergic rhinitis. *Lancet* 2011; №378: 2112–2122.
28. Jacobs R.L., Freedman P.M., Boswell R.N. Nonallergic rhinitis with eosinophilia (NARES syndrome). *J Allergy Clin Immunol.* 1981; №67: 253–262.
29. Powe D.G. et al. Entopy: localized mucosal allergic disease in the absence of systemic responses for atopy. *Clin Exp Allergy.* 2003; №33: 1374–1379.
30. Rondon C. et al. Follow up study in local allergic rhinitis shows a consistent entity not evolving to systemic allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; №133: 1026–1031.
31. Ненашева Н.М. Локальный аллергический ринит: миф или реальность? Эффективная фармакотерапия. 2013; №20: 8–14.
32. Hellings P.W. et al. Non allergic rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2017; №72: 1657–1665.
33. Van Gerven L., Boeckxstaens G., Hellings P. Update on neuroimmune mechanisms involved in allergic and nonallergic rhinitis. *Rhinology* 2012; №50: 227–235.
34. Segboer C.L. et al. Nasal hyper-reactivity is a common feature in both allergic and nonallergic rhinitis. *Allergy* 2013; №68: 1427–1434.
35. Baraniuk J.N., Merck S.J. Neuroregulation of human nasal mucosa. *Ann N Y Acad Sci.* 2009; №1170: 604–609.
36. Щурок И.Н. Биомаркеры ротовой жидкости после провокационной орально-фарингеальной пробы с аллергеном для диагностики атопической бронхиальной астмы. *Имунопатол., алергол., инфектол.* 2018; №4: 82–86. DOI: 10.14427/jipai.2018.4.82.

Сведения об авторе:

Щурок Ирина Николаевна – ассистент кафедры клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК Витебского государственного медицинского университета.
210602 Витебск, пр. Фрунзе, 27. e-mail: all-vgmu@mail.ru.

Поступила 24.12.2019 г.