

## АКТИВАЦИЯ БАЗОФИЛОВ: ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И ПРИМЕНЕНИЕ В ДИАГНОСТИКЕ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Бычкова Н.В.

ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» Министерства РФ по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий, Санкт-Петербург, Россия

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

**Резюме.** Диагностика аллергических заболеваний является непростой задачей, требующей решения ввиду высокой частоты встречаемости этой патологии среди населения. В обзоре делается упор на комплексную диагностику, включающую различные методы, наиболее востребованные на современном этапе. Диагностика аллергии в первую очередь включает сбор анамнеза, физикальный осмотр, инструментальные и функциональные тесты, реже используется провокационные пробы ввиду возможности тяжелых реакций при их проведении. На современном этапе растет роль лабораторной диагностики аллергии, поскольку с одной стороны наблюдается увеличение сложно диагностируемых случаев, требующих привлечения всего арсенала средств современной медицины, а с другой — улучшается чувствительность и специфичность лабораторных тестов. Среди лабораторных методов наиболее значимыми являются оценка уровня специфических IgE и относительно новый тест активации базофилов, которому в обзоре уделяется основное внимание. Он является функциональным и сочетает в себе преимущества провокационных проб, при проведении которых создаются условия для взаимодействия возможного аллергена и клеток-эффекторов аллергического воспаления с безопасностью для пациента. В статье приводятся данные о жизненном цикле базофилов, экспрессии ими мембранных рецепторов, содержимом гранул, возможности синтеза дополнительных медиаторов воспалительных реакций. Рассматривается участие этих клеток в патогенезе аллергического воспаления. Обсуждаются различные механизмы активации базофилов, как IgE-опосредованные, так и IgE-независимые, схожие *in vivo* и *in vitro*. Проводится теоретическое обоснование использования теста активации базофилов *in vitro* для оценки сенсибилизации организма к широкому спектру аллергенов. Приводятся данные о высокой чувствительности и специфичности теста для диагностики аллергии к пищевым, бытовым, пыльцевым, инсектным и лекарственным аллергенам. Рассматривается возможность использования данного теста для оценки эффективности аллергенспецифической и анти-IgE терапии. Указываются особенности теста активации базофилов, касающиеся преаналитического, аналитического и постаналитического этапов исследования. Известны факторы, влияющие на оценку данного метода. Например, затруднения при интерпретации теста могут возникнуть на фоне приема глюкокортикостероидных гормонов, в остром периоде воспаления, при выраженных отеках. В обзоре проводится сравнение теста активации базофилов, определения специфических IgE

### Адрес для переписки:

Бычкова Наталья Владимировна  
ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной  
медицины имени А.М. Никифорова»  
198216, Россия, Санкт-Петербург, Ленинский пр., 129,  
корп. 5, кв. 66.  
Тел.: 8 (921) 320-12-62.  
E-mail: BNV19692007@yandex.ru

### Address for correspondence:

Bychkova Nataliya V.  
A. Nikiforov Russian Centre of Emergency and Radiation  
Medicine  
198216, Russian Federation, St. Petersburg, Leninsky ave.,  
129, bldg 5, apt 66.  
Phone: 7 (921) 320-12-62.  
E-mail: BNV19692007@yandex.ru

### Образец цитирования:

Н.В. Бычкова «Активация базофилов: теоретические аспекты и применение в диагностике аллергических заболеваний» // Медицинская иммунология, 2021. Т. 23, № 3. С. 469-482.  
doi: 10.15789/1563-0625-BAT-2174  
© Бычкова Н.В., 2021

### For citation:

N.V. Bychkova "Basophil activation: theoretical aspects and use in the diagnosis of allergic diseases", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2021, Vol. 23, no. 3, pp. 469-482.  
doi: 10.15789/1563-0625-BAT-2174  
DOI: 10.15789/1563-0625-BAT-2174

и кожных тестов по различным параметрам, касающимся проведения и интерпретации результатов данных методов. Комплексная диагностика аллергических заболеваний, в том числе с применением патогенетически обусловленных лабораторных методов, будет способствовать адекватному лечению и вследствие этого улучшению здоровья населения.

*Ключевые слова:* аллергия, тест активации базофилов, IgE

## BASOPHIL ACTIVATION: THEORETICAL ASPECTS AND USE IN THE DIAGNOSIS OF ALLERGIC DISEASES

Bychkova N.V.

*A. Nikiforov Russian Centre of Emergency and Radiation Medicine, St. Petersburg, Russian Federation  
First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation*

**Abstract.** Diagnostics of allergic diseases is a difficult issue, which requires distinct solutions, since this disorder is very common among the population. The overview focuses on complex diagnostics, including various methods that are most in demand at the present stage. The allergy diagnostics primarily include taking anamnesis, physical examination, instrumental and functional tests. Less often, the provocative tests are used, due to risk of severe adverse reactions. At the present stage, the role of laboratory diagnostics of allergies is growing, since, firstly, there is an increase in difficult-to-diagnose cases that require involvement of the entire medical armamentarium, and, secondly, the sensitivity and specificity of laboratory tests are improving. Among laboratory methods, the most significant are the assessment of the level of specific IgE, and the relatively new basophile activation test. The latter test is the main focus of the present review. It is functional and combines the advantages of provocative tests, during which conditions are created for the interaction of a potential allergen and effector cells of allergic inflammation, keeping safety for the patient. The data on the life cycle of basophils, their expression of membrane receptors, the content of granules, and ability to produce additional inflammatory mediators by the cells are presented. Participation of these cells in pathogenesis of allergic inflammation is being considered. Various mechanisms of basophil activation are discussed, both IgE-mediated and IgE-independent, which are similar *in vivo* and *in vitro*. Theoretical aspects of using the *in vitro* basophil activation test to estimate the hypersensitivity to a wide range of allergens are discussed. High sensitivity and specificity of the test for diagnosing allergies to food, household, pollen, insect and drug allergens are presented. Specific features of the basophil activation test related to the preanalytical, analytical and postanalytical stages of the study are highlighted. The factors influencing evaluation of this method are known. For example, difficulties in interpreting the test may arise while taking glucocorticosteroid hormones, in acute period of inflammation, with severe edema. The possibility of using this test to assess effectiveness of allergen-specific and anti-IgE therapy is being considered. A comparison of the basophil activation test, measurement of specific IgE and skin tests by various parameters related to performance and interpretation of results is carried out. Comprehensive diagnostics of allergic diseases, including usage of pathogenetically determined laboratory methods, will contribute to adequate treatment and, as a result, improve the health of the population.

*Keywords:* allergy, basophil activation, IgE

## Введение

Мировой тенденцией является постоянный рост аллергических заболеваний, что связано со многими причинами — увеличение разнообразия элементов окружающей среды, в том числе искусственного происхождения, изменение пищевых пристрастий населения, ухудшение адаптационных возможностей организма вследствие высоких стресс-индуцированных нагрузок и т.д. По данным Института иммунологии, до 30% населения России страдает от аллергических заболеваний [8]. Для улучшения качества жизни па-

циентов необходима качественная медицинская помощь, включающая правильную диагностику аллергии и адекватную терапию.

### Комплексная диагностика аллергии

Для подтверждения диагноза у пациентов с отягощенным аллергологическим анамнезом проводится комплексная диагностика, включающая несколько этапов с использованием специфических и неспецифических методов обследования [8]. В первую очередь изучают анамнез и жалобы пациента, применяют физикальные (клинический осмотр), инструментальные (кож-

ное тестирование, риноскопия, эндоскопия и др.), функциональные (исследование функции внешнего дыхания) и лабораторные методы исследования.

Провокационные пробы могут достаточно надежно выявлять сенсibilизацию, но они редко используются в мировой медицинской практике из-за высокой частоты побочных реакций. По данным литературы, до 70% пациентов во время проведения оральной провокационной пробы развивают быструю или отсроченную аллергическую реакцию [29]. В России пищевые аллергены для провокационного тестирования не сертифицированы, вместо открытых и «слепых» провокационных проб для диагностики пищевой аллергии рекомендовано назначение диагностической элиминационной диеты и диагностическое введение продукта [12]. Для диагностики лекарственной аллергии при наличии письменного информированного согласия пациента разрешено проведение провокационных проб с лекарственными препаратами, а также теста естественной эмиграции лейкоцитов по А.Д. Адо, но необходимо помнить, что провокационное тестирование несет высокий риск развития анафилактических реакций [11, 14].

Кожные пробы со специфическими пищевыми, бытовыми, эпидермальными, пыльцевыми аллергенами, как правило, являются методом выбора для подтверждения сенсibilизации практикующим врачом-аллергологом, поскольку имеют достаточно высокую клиническую значимость, проводятся непосредственно во время приема пациента, и результат оценивается быстро. При этом существуют ограничения использования кожного тестирования с аллергенами — есть противопоказания к проведению проб, касающиеся возраста и состояния пациента, также возможно получение результатов, сложных в интерпретации, особенно на фоне проводимой лекарственной терапии [8]. Отрицательный результат кожных проб также не всегда точен. Например, в работе G. Roberts и G. Lack 13% детей с отрицательными кожными тестами к арахису имели реакции при проведении провокационного тестирования. Известно, что результаты кожных проб с большинством лекарственных препаратов имеют невысокую диагностическую значимость [16, 23, 65].

В дополнение к анамнестическим данным и результатам кожных тестов для диагностики сенсibilизации используют множество лабораторных методов. К ним относятся такие тесты, как реакция дегрануляции тучных клеток, тест торможения миграции лейкоцитов, тест бласттрансформации лимфоцитов, люминол-зависимая хемилюминесценция периферической крови и др.,

но наиболее клинически значимыми и патогенетически обоснованными являются определение специфических иммуноглобулинов класса Е и относительно новый тест активации базофилов методом проточной цитометрии [8, 21, 22, 28, 31]. Лабораторные методы исследования могут быть использованы для одномоментной оценки большого количества аллергенов, не требуют отмены антигистаминных препаратов, не имеют противопоказаний, т.к. не предполагают взаимодействия аллергена и клеток организма пациента.

#### **Лабораторная диагностика аллергии**

Лабораторные методы дифференциальной диагностики пищевой аллергии включают определение специфических антител класса IgE (sIgE) к различным аллергенам, иммуноглобулинов класса IgA и IgG к глиадину и тканевой трансглутаминазе, а также HLA-типирования (DQ2/DQ8) при подозрении на целиакию, медиаторов эффекторных клеток в случае анафилаксии, а также применение клеточных тестов на аллергию, а именно теста активации базофилов [12]. Для диагностики лекарственной аллергии расширен список разрешенных лабораторных методов. Помимо определения sIgE к лекарственным аллергенам и медиаторов эффекторных клеток в случае анафилаксии, а также исследования активации базофилов, возможна оценка пролиферации/активации лимфоцитов в ответ на аллерген, постановка пробы Кумбса, определение циркулирующих иммунных комплексов и др. [11]. Проведение большинства из этих тестов не регламентировано, чувствительность и специфичность методов не установлена, в реальной практике они широко не используются [4]. Для выявления сенсibilизации к бытовому, эпидермальному, пыльцевому, грибковому и др. аллергенам у пациентов с аллергическими конъюнктивитами, ринитами, атопической бронхиальной астмой из лабораторных тестов наиболее востребовано определение специфических антител класса IgE различными методами — колориметрическим, флуориметрическим, хемилюминесцентным, иммуноферментным [9, 10, 13]. Положительный результат лабораторного тестирования свидетельствует о наличии сенсibilизации и должен быть интерпретирован совместно с анамнестическими данными.

Успехи молекулярной аллергологии с использованием для диагностики рекомбинантных молекул аллергенов определили стратегию оценки индивидуального профиля сенсibilизации пациентов [62]. Отмечается важность оценки результатов sIgE как к экстрактам, так и к молекулярным аллергенам для того, чтобы охарактеризовать истинную сенсibilизацию, исключить перекрестную реактивность и сенсibilизацию к паналлергенам [25]. Поскольку полисенсibil-

лизация коррелирует с тяжестью симптомов и длительностью болезни, для оценки состояния пациента необходимо определять весь спектр причинно-значимых аллергенов. Полная диагностика открывает новые возможности как для успешной терапии, так и адекватной профилактики аллергических заболеваний [62].

Несмотря на доказанную патогенетическую роль IgE в большинстве аллергических заболеваний, длительный опыт использования данного теста, а также улучшение в последнее время методов определения этой молекулы в сыворотке крови, не всегда удается подтвердить наличие сенсибилизации к различным аллергенам при использовании данного теста. Например, по данным аллергологического отделения госпиталя Beijing Union, Китай, около 60% пациентов с клиническими проявлениями аллергии не имели повышенного уровня специфических иммуноглобулинов E [38]. При местном аллергическом рините, гастроинтестинальных проявлениях аллергии, часто негативны sIgE [26, 39]. Это связывают с местным синтезом IgE, крайне низким содержанием этого иммуноглобулина в сыворотке крови (0,002% от их общего содержания) и относительно небольшим периодом полураспада (в коже до двух недель, в сыворотке крови 2-3 дня) этого класса иммуноглобулинов. Возможно, изменение конформации молекул в комплексах аллерген-иммуноглобулин E приводит к трудностям детекции IgE в сыворотке крови современными анализаторами. Кроме того, аллергия, особенно к лекарственным препаратам, не всегда протекает по IgE-зависимому механизму.

Поскольку диагностика аллергии является непростой задачей, разрабатываются и предлагаются новые методы лабораторной диагностики сенсибилизации к причинно-значимому аллергену. Так, в конце XX века был предложен клеточный тест на аллергию — тест активации базофилов. Данный тест основан на определении активированных *in vitro* базофильных гранулоцитов. В качестве стимулов могут быть использованы пищевые, ингаляционные, инсектные, лекарственные аллергены [1, 40, 42, 61]. Этот тест является функциональным и сочетает в себе преимущества провокационных проб, при проведении которых создаются условия для взаимодействия возможного аллергена и клеток-эффекторов аллергического воспаления, с безопасностью для пациента, поскольку активация базофилов аллергенами и ее оценка проводятся вне организма пациента.

За прошедшие 20 лет появилось большое количество модификаций этого метода и, главное, была показана его высокая чувствительность и специфичность (табл. 1).

На современном этапе наибольшее клиническое значение для диагностики сенсибилизации к различным аллергенам показано для двух лабораторных методов — определения специфических антител класса IgE и теста активации базофилов *in vitro*. Чувствительность этих тестов сопоставима между собой и с prick-тестами, но специфичность выше у теста активации базофилов (табл. 1).

Оценка сенсибилизации в тесте активации базофилов сопоставима с результатами кожных тестов. Сходимость методов объясняется тем, что при каждом тестировании активируются тучные

**ТАБЛИЦА 1. ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ И СПЕЦИФИЧНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ НА ПРИМЕРЕ ПИЩЕВЫХ АЛЛЕРГЕНОВ [66, 75, 81]**

TABLE 1. SENSITIVITY AND SPECIFICITY OF DIFFERENT METHODS FOR DIAGNOSIS FOOD ALLERGENS SENSIBILIZATION [66, 75, 81]

	Чувствительность Sensitivity		Специфичность Specificity	
	Коровье молоко Cow milk	Пшеничная мука Wheat	Коровье молоко Cow milk	Пшеничная мука Wheat
<b>Prick-тесты</b> (> 3 мм) Prick-test (> 3 mm)	88	73	68	73
<b>Тест активации</b> <b>базофилов</b> Basophil activation test	91	85	90	77
<b>Специфические IgE</b> (> 0,35 КЕ/л) Specific IgE (> 0,35 ME/l)	87	83	48	43



клетки, находящиеся в коже, а механизмы их активации и ее результат обусловлены как экспрессией схожих с базофилами рецепторных молекул, так и присутствием в гранулах этих популяций клеток сходных медиаторов аллергического воспаления.

Теоретической основой использования оценки активации базофилов для определения сенситизации к различным аллергенам является участие этой популяции клеток в патогенезе аллергического воспаления.

#### **Базофилы — клетки-эффекторы аллергического воспаления**

Базофилы — небольшая популяция клеток периферической крови, они составляют менее 1% от общего числа лейкоцитов. Они происходят из костномозговой клетки-предшественницы гранулоцитарно-моноцитарного роста [18]. Впервые эти клетки были описаны Паулем Эрлихом в 1879 г. как разновидность тучных клеток, циркулирующих в периферической крови [19]. Базофилы относятся к клеткам врожденного иммунитета, экспрессируют панлейкоцитарный маркер CD45, а также CD38<sup>bright</sup>, CD123<sup>bright</sup>, миелоидные маркеры CD33, CD13, CD11b, В-клеточный маркер CD22, большой спектр Toll-like рецепторов (TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6, TLR9, TLR10), а также NOD2 и др., что позволяет этим клеткам участвовать во многих клеточных реакциях [36, 76]. Функциями этих клеток являются следующие: участие в поддержании воспаления, преимущественно аллергической природы, в регуляции проницаемости и тонуса микрососудов, нейтрализации токсинов и ядов, в том числе ядов насекомых, в регуляции свертывания крови, участие в процессах фагоцитоза (незначительно), в иммунном ответе на многоклеточных паразитов [43, 52, 83]. Недавно было постулировано участие базофилов в регуляции деятельности Т-лимфоцитов и силы вторичного иммунного ответа, выражающееся в их способности усиливать воспаление за счет привлечения эффекторных клеток, таких как Th2 (Т-хелперы 2-го типа иммунного ответа), ILC2 (врожденные лимфоидные клетки 2-го типа иммунного ответа), эозинофилы и провоспалительные моноциты, в очаг воспаления [72].

Повышение количества базофилов в периферической крови (базофилия) может наблюдаться при солидных опухолях, некоторых гемобластозах. Более частыми причинами являются аллергия или хроническое воспаление, связанное с инфекциями (включая грипп и туберкулез), воспалительные заболевания кишечника и аутоиммунные заболевания. Возможна базофилия на фоне приема лекарственных препаратов [77].

Снижение количества базофилов в крови (базопения) наблюдается реже — при аутоиммунной

крапивнице, в остром периоде при анафилаксии и в начале проведения аллергенспецифической иммунотерапии [35, 55, 85].

Базофильные гранулоциты экспрессируют более 40 различных рецепторов, включая рецепторы к хемокинам (CCR1, CCR2, CCR3, CCR5, CXCR2, CXCR4), цитокинам (IL-3R, IL-25R, IL-33R, IL-18R, VEGFR), компонентам комплемента (CD55, CD86), иммуноглобулинам E (FcεRI, FcεRII), G (FcγRIII) и D (рецептор пока полностью не охарактеризован, рецепторный комплекс включает galectin-9 и CD44) и др., что позволяет этим клеткам участвовать в развитии как IgE, так и не IgE-опосредованного аллергического воспаления [16, 20, 70, 73, 74, 76]. В первую очередь, базофилы участвуют в IgE-зависимых реакциях, потому что подобно тучным клеткам, находящимся в тканях, базофилы периферической крови экспрессируют высокоаффинные рецепторы к IgE (FcεRI). После первичного контакта с аллергеном в фазе сенситизации развивается иммунный ответ с участием дендритных клеток и Т-хелперов 2, далее поляризованные В-лимфоциты превращаются в плазмочиты, которые начинают синтезировать антитела класса IgE к специфическому антигену. Ввиду высокой липофильности этого класса иммуноглобулинов, значительная часть циркулирующих IgE вскоре после синтеза фиксируется на поверхности тучных клеток и базофилов, связываясь с высокоаффинным рецептором. Повторный контакт организма с аллергеном в эффекторной фазе вызывает кластеризацию рецепторов на мембране базофила и запускает сигнальный каскад, приводящий к активации и дегрануляции клеток в течение нескольких минут.

В гранулах базофилов выявляют разнообразные медиаторы воспаления — хондроитинсульфаты А и С, гистамин, гепарин, ферменты (трипсин, химотрипсин, дегидрогеназы, пероксидаза, РНКаза, гистидинкарбоксилаза), кислые гликозаминогликаны [38]. В результате активации дополнительно в клетке происходит синтез простагландина D2, тромбоксана, лейкотриена С4, интерлейкинов 4 и 13, что способствует развитию хронического аллергического воспаления, как, например, при астме. Высвобождение медиаторов воспаления из активированных базофилов и тучных клеток вызывает местное расширение сосудов и повышение их проницаемости, что способствует привлечению других лейкоцитов в очаг воспаления. В результате наблюдаются клинические симптомы воспаления — зуд, гиперемия, отек, спазм гладкой мускулатуры и др. [38].

Базофилы в процессе своей жизни проходят несколько этапов — созревание в костном мозге, миграция в периферическую кровь (около

2-3 суток), миграция из крови в очаг воспаления (нахождение в нем до 12 суток, но возможно и больше), активация и дегрануляция с высвобождением предсинтезированных медиаторов из гранул, синтез и высвобождение дополнительных факторов воспаления.

Пути активации базофилов разнообразны. Главным механизмом, приводящим к дегрануляции клеток, служит перекрестное связывание аллергена с комплексом высокоаффинного рецептора к IgE и молекулы IgE на поверхности клетки. Дополнительно базофил может быть активирован через связывание аллергена с комплексом IgG и рецептора FcγRIII, IgD с его рецептором, а также через рецепторы к компонентам комплемента (CD21/C3d, CD88/C5a) и TLR [53]. Показана активация базофилов в результате воздействия физических факторов (например, при изменении осмолярности) и неспецифическая стимуляция при изменении концентрации свободного кальция, поскольку дегрануляция клеток является кальций-зависимым процессом [45, 84].

Поскольку пути активации базофилов схожи как *in vivo*, так и *in vitro*, это позволяет использовать тест активации базофилов *in vitro* для подтверждения сенсibilизации *in vivo*. Данный тест выявляет сенсibilизацию, протекающую по всем типам гиперчувствительности, за исключением гиперчувствительности замедленного типа. Дополнительным преимуществом данного теста является отсутствие необходимости отмены антигистаминных препаратов [80].

#### Тест активации базофилов в клинической практике

Тест активации базофилов может быть использован для диагностики сенсibilизации к широкому спектру аллергенов, а также для оценки эффективности разных видов терапии.

На X Европейской конференции EUROBAT (Рим, 2016), посвященной использованию этого теста в клинической практике, ведущими европейскими специалистами в этой области A. Santos, C. Mayorga, B. Eberlein, H. Hoffmann в устных докладах было рекомендовано проведение теста активации базофилов в качестве уточняющего метода при наличии клинических симптомов аллергии у пациента и отрицательных результатах кожных проб либо при отсутствии специфических IgE.

При использовании теста активации базофилов показана высокая специфичность (75-100%) и чувствительность (77-98%) выявления сенсibilизации к пищевым аллергенам — к арахису, к коровьему молоку, к куриному яйцу [56, 66, 67]. Известно, что диагностический эффект измерения sIgE к пшеничной муке меньше, чем при других аллергенах [39]. В тесте активации базо-

филов показана более высокая специфичность (77%) и чувствительность (85%) выявления сенсibilизации к омега-5 глиадину (nOG5), одному из основных аллергенных белков пшеницы, по сравнению с определением специфических IgE методом CAP-FEIA. AUC для теста активации базофилов с nOG5 была значительно выше, чем для определения sIgE к пшенице — 0,89 и 0,73 соответственно [81].

Высокая эффективность теста активации базофилов показана для диагностики аллергии к ядам насекомых. Чувствительность оценки сенсibilизации к яду пчелы составила 91,3%, к яду осы — 85,3% при высокой специфичности (90% и 83,3% соответственно) [78]. Особенно сложным для выбора корректной аллергенспецифической иммунотерапии является оценка двойной сенсibilизации к ядам осы и пчелы, в данной ситуации тест активации базофилов показал наибольшую точность — определил доминирующую сенсibilизацию в 91% случаев [79]. В работе P. Korosec и соавт. были исследованы пациенты с клинически подтвержденными случаями аллергии на укусы перепончатокрылых и негативными специфическими IgE к ядам [47]. С помощью теста активации базофилов у них диагностировали сенсibilизацию в 81% случаев, в то время как кожные тесты были положительны только у 57% пациентов.

Высокое клиническое значение теста активации базофилов было продемонстрировано и для диагностики сенсibilизации у пациентов с ингаляционными аллергенами. Сходные и очень высокие данные о чувствительности (92,3%, 93%, 96%) и специфичности (100%, 100%, 93%) показаны разными группами исследователей для определения сенсibilизации к травам у пациентов с поллинозом [58, 59, 63]. Тест показал свою перспективность и для оценки сенсibilизации к бытовым аллергенам — клещам домашней пыли (85%-ная чувствительность, 93%-ная специфичность), а также шерсти кошек (100%-ная чувствительность) [34, 57]. Особенно важно его использование при отрицательных специфических IgE [34].

Показана возможность использования теста активации базофилов в комплексной диагностике аллергического бронхолегочного аспергиллеза [2].

Важно с диагностической точки зрения, что в тесте могут быть использованы как экстракты аллергенов, так и рекомбинантные аллергенные молекулы, что значимо для получения полного спектра сенсibilизации в случае перекрестной реактивности. Показано высокое значение оценки сенсibilизации с использованием рекомби-

нантных аллергенов ядов перепончатокрылых, арахиса, персика и березы [32, 69, 71].

Незаменим тест активации базофилов для диагностики лекарственной аллергии [37, 68]. Во-первых, не для всех лекарственных препаратов созданы коммерческие реактивы для определения специфических IgE, а также чувствительность тест-систем недостаточна [16]. Во-вторых, с использованием готовых тест-систем для определения sIgE можно оценить сенсibilизацию только к основному действующему веществу, а реакция может быть и на другие вещества, входящие в готовое лекарственное средство [49]. В-третьих, не всегда лекарственная аллергия протекает по IgE-зависимому 1-му типу реакций гиперчувствительности [24]. В-четвертых, чувствительность кожных проб с лекарственными препаратами недостаточна [23, 51]. Все эти проблемы могут быть решены при использовании для диагностики сенсibilизации теста активации базофилов методом проточной цитометрии. По сравнению с кожными тестами, у него выше чувствительность, дополнительным преимуществом является возможность использовать конкретный лекарственный препарат. Особенно важно проведение этого теста пациентам с тяжелыми реакциями, которым невозможно применить кожное и провокационное тестирование, а также у них отсутствуют специфические IgE [27]. В. Eberlain и соавт., диагностируя аллергию к  $\beta$ -лактамам, продемонстрировали для данного теста чувствительность 55% при 80%-ной специфичности [30]. В работе А. Aranda и соавт. при диагностике пациентов с аллергией на фторхинолоны (ципрофлоксацин, моксифлоксацин, левофлоксацин) чувствительность исследования составила 71,1% при специфичности 88% [17]. Заслуживает внимания работа Р. Giavina-Bianchi и соавт., в которой тест активации базофилов апробирован в качестве лучшего биомаркера тяжелых реакций во время проведения быстрой десенсибилизирующей терапии (RDD) у пациентов с аллергией к соединениям платины [33].

Показана возможность использования теста активации базофилов в стоматологии для оценки сенсibilизации к материалам, применяемым для протезирования [3].

Z. Kim и соавт. [44] предложили метод диагностики аутоиммунной крапивницы с использованием в тесте активации базофилов интактного донора, а в качестве аллергена сыворотки пациента. Описаны особенности активации базофилов у детей с хронической крапивницей [7, 44].

Показана клиническая значимость теста для оценки эффективности терапии при специфической иммунотерапии у пациентов с аллергией на

яды насекомых, пыльцу трав, арахис [15, 48, 50, 82, 86].

Используют тест активации базофилов для оценки эффективности терапии анти-IgE препаратами, для определения возможности повторного введения продукта после окончания элиминационной терапии [6, 54, 66].

Согласно последнему документу World Allergy Organization (2020) с изложением позиции о диагностике IgE-опосредованной аллергии в сложных случаях и при наличии противоречивых данных других методов диагностики, рекомендовано использование теста активации базофилов, особенно для оценки сенсibilизации к пищевым и лекарственным аллергенам, а также к ядам перепончатокрылых [16].

#### **Особенности теста активации базофилов**

Ряд факторов могут влиять на возможность получения корректного результата теста.

На преаналитическом этапе этими факторами являются прием пациентом как местных, так и системных глюкокортикостероидов, длительность транспортировки образца с кровью, выбор антикоагулянта. Показано, что прием глюкокортикостероидных гормонов снижает реактивность базофилов и, соответственно, чувствительность исследования [80]. Для сохранения максимальной жизнеспособности базофилов рекомендуется проводить анализ активации клеток в период длительностью не более 4 часов после взятия крови (а в идеале — в течение часа), позже происходит снижение их реактивности [41]. Для предотвращения свертывания крови требуется использование в качестве антикоагулянта гепарина, как и для других функциональных тестов, потому что он минимально влияет на функциональную активность лейкоцитов [42].

Поскольку тест активации базофилов является функциональным, его аналитический этап значительно зависит от квалификации специалиста в области проточной цитометрии, а также от опыта его работы с коммерческими тест-системами, которые имеют свои особенности в зависимости от используемых в них маркеров для идентификации и активации базофилов.

На постаналитическом этапе исследования важным является анализ полученного результата в контексте достоверности и биологической вероятности, включающий оценку влияния терапии, а также сопоставление результата с референтными интервалами [5]. В настоящее время стандартных референсов для тест-систем, оценивающих активацию базофилов, не существует. Не разработано отечественных или международных согласительных документов по окончательной стандартизации этого метода, поэтому для каждой лаборатории, проводящей диагностику с ис-

пользованием теста, допускается вводить свои пороговые значения [16].

На результат теста активации базофилов влияет острота и тяжесть состояния пациента. При тяжелых острых аллергических реакциях интерпретация теста иногда затруднена, потому что может наблюдаться значительное снижение количества базофилов в периферической крови, как показано для острого периода анафилаксии [85]. Выраженная базопения может привести к статистически недостоверному результату теста, потому что для корректной интерпретации, согласно инструкциям к наборам, требуется оценить не менее 500 базофилов в каждой пробе.

Отдельной проблемой, затрудняющей в некоторых случаях получение корректного результата с использованием данного теста, является наличие в популяции 5-10% индивидуумов, базофилы которых не активируются поликлональными анти-IgE антителами (обязательный позитивный контроль теста). В литературе они обозначаются как нонреспондеры [31]. Причинами таких

особенностей организма могут быть проведение исследования в рефрактерный период, прием глюкокортикостероидов, индивидуальные особенности нарушения проведения сигнала от комплекса FcεRI-IgE с участием тирозинкиназы Syk [60, 64]. У нонреспондеров невозможна корректная интерпретация отрицательных результатов в тесте с аллергеном [31].

Как и при любом другом методе лабораторной диагностики, специфичность и чувствительность оценки сенсибилизации к аллергенам при помощи данного теста, как правило, не достигает 100%. Во многом это объясняется невозможностью полностью воспроизвести *in vitro* все особенности аллергических реакций *in vivo*.

Можно резюмировать, что внедрению теста в широкую лабораторную практику будет способствовать, помимо доказанной клинической эффективности, стандартизация метода: использование стандартных аллергенов, унифицированных протоколов цитометрического анализа,

ТАБЛИЦА 2. СОПОСТАВЛЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ АЛЛЕРГИИ

TABLE 2. COMPARISON OF VARIOUS METHODS FOR ALLERGY DIAGNOSTIC

	Prick-тест Prick-test	Определение sIgE Detection sIgE	Активация базофилов Basophil activation
<b>Влияние терапии</b> Effect of therapy	<b>Снижение чувствительности при приеме глюкокортикостероидов, кромонов, антигистаминных препаратов, антидепрессантов и т.д.</b> Decreased sensitivity with use glucocorticosteroids, cromones, antihistamines, antidepressants, etc	<b>Снижение чувствительности при длительном приеме глюкокортикостероидов</b> Decreased sensitivity with prolonged use glucocorticosteroids	<b>Снижение чувствительности при приеме глюкокортикостероидов</b> Decreased sensitivity with use glucocorticosteroids
<b>Острота и тяжесть клинических проявлений</b> Severity and exacerbation of clinical manifestation	<b>Не проводятся при обострении, при анафилактических реакциях в анамнезе</b> Not carried out during exacerbation, with a history of anaphylactic reactions	<b>При обострении часто негативны</b> When exacerbation often negative	<b>При тяжелых острых реакциях интерпретация теста иногда затруднена</b> In severe acute reactions the interpretation of this test is sometimes difficult
<b>Возрастные ограничения</b> Age restriction	<b>Проводятся детям старше 6 месяцев. Младше 1,5 лет результаты часто ложноотрицательны или неоднозначны</b> For children over 6 month old. Younger than 1,5 years old results are often false negative or ambiguous	<b>Отсутствуют</b> Absent	<b>Отсутствуют</b> Absent



Таблица 2 (окончание)  
Table 2 (continued)

	<b>Prick-тест</b> Prick-test	<b>Определение sIgE</b> Detection sIgE	<b>Активация базофилов</b> Basophil activation
<b>Состояние кожных покровов</b> Skin condition	<b>Влияет</b> Affect	<b>Не влияет</b> Does not affect	<b>Не влияет</b> Does not affect
<b>Возможность аллергических реакций</b> Possibility of allergic reactions	<b>Возможны</b> Possible	<b>Невозможны</b> Impossible	<b>Невозможны</b> Impossible
<b>Субъективизм оценки теста</b> Test subjectivity	<b>Присутствует</b> Present	<b>Практически исключен</b> Practically excluded	<b>Присутствует</b> Present
<b>Выявление аллергена при гастроинтестинальных симптомах</b> Allergen detection in gastrointestinal symptoms	<b>Редко</b> Rarely	<b>Редко</b> Rarely	<b>Часто</b> Often
<b>Тесты с пищевыми, бытовыми, эпидермальными аллергенами</b> Test with food, household, epidermal allergens	<b>Часто позитивны</b> Often positive	<b>Часто позитивны</b> Often positive	<b>Часто позитивны</b> Often positive
<b>Тесты с лекарственными аллергенами</b> Test with drug allergens	<b>Часто негативны</b> Often negative	<b>Часто негативны</b> Often negative	<b>Часто позитивны</b> Often positive
<b>Количество определяемых одновременно аллергенов</b> Number of determined simultaneously allergens	<b>Не более 15</b> No more than 15	<b>Нет ограничений</b> No restrictions	<b>Нет ограничений</b> No restrictions
<b>Время проведения</b> Time	<b>30-40 минут</b> 30-40 minutes	<b>От 2 часов</b> From 2 hours	<b>От 1,5 часов</b> From 1,5 hours
<b>Использование рекомбинантных молекул аллергенов</b> Use of recombinant allergen molecules	<b>Невозможно</b> Impossible	<b>Возможно</b> Possible	<b>Возможно</b> Possible
<b>Иммунные механизмы</b> Immune mechanisms	<b>IgE-опосредованный</b> IgE-mediated	<b>IgE-опосредованный</b> IgE-mediated	<b>IgE-опосредованный</b> <b>Не-IgE-опосредованный</b> IgE-mediated Non-IgE-mediated

корректных cut-off для оценки позитивности теста.

#### Сопоставление различных методов диагностики аллергии

В таблице 2 сопоставлены наиболее клинически значимые методы диагностики аллергии в отношении факторов, влияющих на проведение и оценку теста, ограничений методов, а также иммунных механизмов протекания аллергических реакций.

#### Заключение

Своевременная и качественная диагностика аллергических заболеваний с использованием

всего арсенала клинических методов и лабораторных тестов приведет к значительному улучшению качества жизни пациентов вследствие адекватного лечения. В том случае, когда выполнение провокационных исследований связано с риском развития системных реакций, а для проведения кожных проб имеются противопоказания, особенно важны методы диагностики *in vitro*. Оснащение современных лабораторий проточными цитометрами, без которых невозможно представить качественную диагностику пациентов с гемобластозами, первичными иммунодефицитами и вторичной иммунной недостаточностью, дает предпосылки для расширения спектра методов,

проводимых с помощью проточной цитометрии. Высокая клиническая значимость теста активации базофилов в оценке сенсибилизации к огромному большинству аллергенов, подтвержденная данными мировой литературы, технические возможности современной лаборатории, стандартизация исследований, а также накопленный собственный опыт применения этого нового теста

клиницистами-аллергологами приведут в недалеком будущем к его более частому использованию в клинической практике. Комплексная диагностика аллергических заболеваний, в том числе с применением патогенетически обусловленных лабораторных методов, будет способствовать адекватному лечению и, вследствие этого, улучшению здоровья населения.

## Список литературы / References

1. Бычкова Н.В. Применение метода проточной цитометрии для диагностики аллергических заболеваний // Справочник заведующего КДЛ, 2016. № 4. С. 21-29. [Bychkova N.V. Application of the flow cytometry for the diagnosis of allergic diseases. *Spravochnik zaveduyushchego KDL = Handbook of the Head of the Clinical Diagnostic Laboratory*, 2016, no. 4, pp. 21-29. (In Russ.)]
2. Козлова Я.И., Учеваткина А.Е., Бычкова Н.В., Филиппова Л.В., Аак О.В., Пятакова А.В., Фролова Е.В., Давыдова Н.И., Клишко Н.Н. Тест активации базофилов в диагностике аллергического бронхолегочного аспергиллеза // Клиническая микология, 2016. Т. 18, № 3. С. 7-11. [Kozlova Ya.I., Uchevatkina A.E., Bychkova N.V., Filippova L.V., Aak O.V., Pyatakova A.V., Frolova E.V., Davydova N.I., Klimko N.N. Basophil activation test in the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Klinicheskaya mikologiya = Clinical Mycology*, 2016, Vol. 18, no. 3, pp. 7-11. (In Russ.)]
3. Лабис В.В., Базилян Э.А., Сизова С.В., Железный В.В., Бычкова Н.В., Козлов И.Г. Базофильный тест в практической медицине // Практическая медицина, 2019. № 1. С. 76-79. [Labis V.V., Bazikyan E.A., Sizova S.V., Zelezni V.V., Bychkova N.V., Kozlov I.G. Basophil test in practice medicine. *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine*, 2019, no. 1, pp. 76-79. (In Russ.)]
4. Мясникова Т.Н., Романова Т.С., Хлудова Л.Г., Латышева Т.В. Диагностика лекарственной аллергии: современный взгляд на проблему // Российский медицинский журнал, 2018, № 8 (I), С. 28-32. [Myasnikova T.N., Romanova T.S., Hludova L.G., Latysheva T.V. Diagnosis of drug allergy: modern view of the problem. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal*, 2018, no. 8 (I), pp. 28-32. (In Russ.)]
5. Николаев Н.С., Назарова В.В., Добровольская Н.Ю., Пчелова Н.Н., Орлова А.В. Постаналитический этап: управление качеством клинических лабораторных исследований // Менеджер здравоохранения, 2016. № 8. С. 36-45. [Nikolayev N.S., Nazarova V.V., Dobrovolskaya N.Yu., Pchelova N.N. Postanalytic stage: quality management of clinical laboratory research. *Menedzher zdravookhraneniya = Health Care Manager*, 2016, no. 8, pp. 36-45. (In Russ.)]
6. Новик Г.А., Халева Е.Г., Жданова М.В., Бычкова Н.В. Открытое проспективное контролируемое пострегистрационное исследование эффективности и безопасности длительного применения аминокислотной смеси у детей первого года жизни с аллергией к белкам коровьего молока // Вестник Российской академии медицинских наук, 2016. Т. 71, № 6. С. 446-457. [Novik G.A., Haleva E.G., Zdanova M.V., Bychkova N.V. An open prospective controlled post-marketing study of the efficacy and safety of long-term use of an amino acid mixture in infants of the first year of life with an allergy to cow milk's allergy. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Bulletin of the Russian Academy of Medical Science*, 2016, Vol. 71, no. 6, pp. 446-457. (In Russ.)]
7. Синельникова Н.А., Бычкова Н.В., Калинина Н.М. Особенности иммунного ответа и активации базофилов у детей с хронической крапивницей // Медицинская иммунология, 2015, Т. 17, № 1. С. 39-46. [Sinelnikova N.A., Bychkova N.V., Kalinina N.M. Features of the immune response and activation of basophil in children with chronic urticaria. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2015, Vol. 17, no. 1, pp. 39-46. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2015-1-39-46.
8. Федеральные клинические рекомендации по диагностике аллергических заболеваний // Клинические рекомендации. Аллергология и клиническая иммунология / Под ред. Хаитова Р.М., Ильиной Н.И. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. С. 170-189. [Federal clinical guidelines for the diagnosis of allergy diseases [Clinical guidelines. Allergology and clinical immunology. Ed. Khaitov R.M., Ilyina N.I.]. Moscow: GEOTAR-Media, 2019, pp. 170-189.
9. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению аллергического ринита // Клинические рекомендации. Аллергология и клиническая иммунология / Под ред. Хаитова Р.М., Ильиной Н.И. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. С. 34-51. [Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of allergic rhinitis [Clinical guidelines. Allergology and clinical immunology. Ed. Khaitov R.M., Ilyina N.I.]. Moscow: GEOTAR-Media, 2019, pp. 34-51.
10. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению аллергического конъюнктивита // Клинические рекомендации. Аллергология и клиническая иммунология / Под ред. Хаитова Р.М., Ильиной Н.И. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. С. 22-33. [Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of allergic conjunctivitis [Clinical guidelines. Allergology and clinical immunology. Ed. Khaitov R.M., Ilyina N.I.]. Moscow: GEOTAR-Media, 2019, pp. 22-33.

11. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению лекарственной аллергии // Клинические рекомендации. Аллергология и клиническая иммунология / Под ред. Хаитова Р.М., Ильиной Н.И. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. С. 190-213. [Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of drug allergy [Clinical guidelines. Allergology and clinical immunology. Ed. Khaitov R.M., Ilyina N.I.]. Moscow: GEOTAR-Media, 2019, pp. 190-213.
12. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с пищевой аллергией, 2015 [Электронный ресурс]. Режим доступа: [http://nrcii.ru/docs/Klinicheskie\\_rekomendacii\\_po\\_dagnostike\\_AZ.pdf](http://nrcii.ru/docs/Klinicheskie_rekomendacii_po_dagnostike_AZ.pdf). [Federal clinical guidelines for the provision of medical care to children with food allergy, 2015 [Electronic resource]. Access mode: [http://nrcii.ru/docs/Klinicheskie\\_rekomendacii\\_po\\_dagnostike\\_AZ.pdf](http://nrcii.ru/docs/Klinicheskie_rekomendacii_po_dagnostike_AZ.pdf).
13. Федеральные клинические рекомендации. Атопическая бронхиальная астма // Клинические рекомендации. Аллергология и клиническая иммунология / Под ред. Хаитова Р.М., Ильиной Н.И. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. С. 90-136. [Federal clinical guidelines. Atopic bronchial asthma [Clinical guidelines. Allergology and clinical immunology. Ed. Khaitov R.M., Ilyina N.I.] Moscow: GEOTAR-Media, 2019, pp. 90-136.
14. Aberer W., Bircher A., Romano A., Blanca M., Campi P., Fernandez J., Brockow K., Pichler W.J., Demoly P.; European Network for Drug Allergy (ENDA); EAACI interest group on drug hypersensitivity. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy*, 2003, Vol. 58, no. 9, pp. 854-863.
15. Alpan O., Layhadi J., Sønder S.U., Li H., Shamji M.H. Basophil activation test: a diagnostic, predictive and monitoring assay for allergen immunotherapy. *Allergy*, 2020. doi: 10.1111/all.14585.
16. Ansotegui I.J., Melioli G., Canonica G.W., Caraballo L., Villa E., Ebisawa M., Passalacqua G., Savi E., Ebo D., Gómez R.M., Luengo Sánchez O., Oppenheimer J.J., Jensen-Jarolim E., Fischer D.A., Haahtela T., Antila M., Bousquet J.J., Cardona V., Chiang W.C., Demoly P.M., DuBuske L.M., Ferrer Puga M., Gerth van Wijk R., González Díaz S.N., Gonzalez-Estrada A., Jares E., Kalpaklioglu A.F., Kase Tanno L., Kowalski M.L., Ledford D.K., Monge Ortega O.P., Morais Almeida M., Pfaar O., Poulsen L.K., Pawankar R., Renz H.E., Romano A.G., Rosário Filho N.A., Rosenwasser L., Sánchez Borges M.A., Scala E., Senna G.E., Sisul J.C., Tang M.L.K., Thong B.Y., Valenta R., Wood R.A., Zuberbier T. IgE allergy diagnostics and other relevant tests in allergy, a World Allergy Organization position paper. *World Allergy Organ J.*, 2020, Vol. 13, no. 2, 100080. doi: 10.1016/j.waojou.2019.100080.
17. Aranda A., Mayorga C., Ariza A., Doña I., Rosado A., Blanca-Lopez N., Andreu I., Torres M.J. *In vitro* evaluation of IgE-mediated hypersensitivity reactions to quinolones. *Allergy*, 2011, Vol. 66, no. 2, pp. 247-254.
18. Arock M., Schneider E., Boissan M., Tricottet V., Dy M. Differentiation of human basophils: an overview of recent advances and pending questions. *J. Leukoc. Biol.*, 2002, Vol. 71, no. 4, pp. 557-564.
19. Blank U., Falcone F.H., Nilsson G. The history of mast cell and basophil research – some lessons learnt from the last century. *Allergy*, 2013, Vol. 68, no. 9, pp. 1093-1101.
20. Boita M., Heffler E., Omedè P., Bellocchia M., Bussolino C., Solidoro P., Giorgis V., Guerrera F., Riva G., Brussino L., Bucca C., Rolla G. Basophil membrane expression of epithelial cytokine receptors in patients with severe asthma. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 2018, Vol. 175, no. 3, pp. 171-176.
21. Boumiza R., Monneret G., Forissier M.F., Savoye J., Gutowski M.C., Powell W.S., Bienvenu J. Marked improvement of the basophil activation test by detecting CD203c instead of CD63. *Clin. Exp. Allergy*, 2003, Vol. 33, no. 2, pp. 259-265.
22. Boumiza R., Debard A.L., Monneret G. The basophil activation test by flow cytometry: recent developments in clinical studies, standardization and emerging perspectives. *Clin. Mol. Allergy*, 2005, Vol. 3, 9. doi: 10.1186/1476-7961-3-9.
23. Brockow K., Garvey L.H., Aberer W., Atanaskovic-Markovic M., Barbaud A., Bilo M.B., Bircher A., Blanca M., Bonadonna B., Campi P., Castro E., Cernadas J.R., Chiriac A.M., Demoly P., Grosber M., Gooi J., Lombardo C., Mertes P.M., Mosbech H., Nasser S., Pagani M., Ring J., Romano A., Scherer K., Schnyder B., Testi S., Torres M., Trautmann A., Terreehorst I.; ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group. Skin test concentrations for systemically administered drugs – an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy*, 2013, Vol. 68, no. 6, pp. 702-712.
24. Brockow K., Przybilla B., Aberer W., Bircher A.J., Brehler R., Dickel H., Fuchs T., Jakob T., Lange L., Pfützner W., Mockenhaupt M., Ott H., Pfaar O., Ring J., Sachs B., Sitter H., Trautmann A., Treudler R., Wedi B., Worm M., Wurpts G., Zuberbier T., Merk H.F. Guideline for the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: S2K-Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI) and the German Dermatological Society (DDG) in collaboration with the Association of German Allergologists (AeDA), the German Society for Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), the German Contact Dermatitis Research Group (DKG), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the Austrian Society for Allergology and Immunology (ÖGAI), the German Academy of Allergology and Environmental Medicine (DAAU), the German Center for Documentation of Severe Skin Reactions and the German Federal Institute for Drugs and Medical Products (BfArM). *Allergo J. Int.*, 2015, Vol. 24, no. 3, pp. 94-105.
25. Caimmi D., Manca E., Carboni E., Demoly P. How molecular allergology can shape the management of allergic airways diseases. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.*, 2020, Vol. 20, no. 2, pp. 149-154.
26. Campo P., Eguiluz-Gracia I., Bogas G., Salas M., Plaza Serón C., Pérez N., Mayorga C., Torres M.J., Shamji M.H., Rondon C. Local allergic rhinitis: implications for management. *Clin. Exp. Allergy*, 2019, Vol. 49, no. 1, pp. 6-16.



27. Campos L., Galvão V.R., Kalil J., Castells M., Giavina-Bianchi P. BAT in the diagnosis of drug allergy: a novel tool in clinical daily practice? *Curr. Allergy Asthma Rep.*, 2019, Vol. 19, no. 4, 20. doi: 10.1007/s11882-019-0852-8.
28. Chirumbolo S., Vella A., Ortolani R., De Gironcoli M., Solero P., Tridente G., Bellavite P. Differential response of human basophil activation markers: a multi-parameter flow cytometry approach. *Clin. Mol. Allergy*, 2008, Vol. 6, 12. doi: 10.1186/1476-7961-6-12.
29. Datema M.R., Zuidmeer-Jongejan L., Asero R., Barreales L., Belohlavkova S., de Blay F., Bures P., Clausen M., Dubakiene R., Gislason D., Jedrzejczak-Czechowicz M., Kowalski M.L., Knulst A.C., Kralimarkova T., Le T.M., Lovegrove A., Marsh J., Papadopoulos N.G., Popov T., Del Prado N., Purohit A., Reese G., Reig I., Seneviratne S.L., Sinaniotis A., Versteeg S.A., Vieths S., Zwinderman A.H., Mills C., Lidholm J., Hoffmann-Sommergruber K., Fernández-Rivas M., Ballmer-Weber B., van Ree R. Hazelnut allergy across Europe dissected molecularly: a EuroPrevall outpatient clinic survey. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2015, Vol. 136, no. 2, pp. 382-291.
30. Eberlein B., León Suárez I., Darsow U., Ruëff F., Behrendt H., Ring J. A new basophil activation test using CD63 and CCR3 in allergy to antibiotics. *Clin. Exp. Allergy*, 2010, Vol. 40, no. 3, pp. 411-418.
31. Ebo D.G., Bridts C.H., Hagendorens M.M., Aerts N.E., De Clerck L.S., Stevens W.J. Basophil activation test by flow cytometry: present and future applications in allergology. *Cytometry B Clin. Cytom.*, 2008, Vol. 74, no. 4, pp. 201-210.
32. Gamboa P.M., Sanz M.L., Lombardero M., Barber D., Sánchez-Monje R., Goikoetxea M.J., Antépara I., Ferrer M., Salcedo G. Component-resolved *in vitro* diagnosis in peach-allergic patients. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.*, 2009, Vol. 19, no. 1, pp. 13-20.
33. Giavina-Bianchi P., Galvão V.R., Picard M., Caiado J., Castells M.C. Basophil activation test is a relevant biomarker of the outcome of rapid desensitization in platinum compounds-allergy. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.*, 2017, Vol. 5, no. 3, pp. 728-736.
34. Gómez E., Campo P., Rondón C., Barrionuevo E., Blanca-López N., Torres M.J., Herrera R., Galindo L., Mayorga C., Blanca M. Role of the basophil activation test in the diagnosis of local allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2013, Vol. 132, no. 4, pp. 975-976.e1-5.
35. Grattan C.E., Dawn G., Gibbs S., Francis D.M. Blood basophil numbers in chronic ordinary urticaria and healthy controls: diurnal variation, influence of loratadine and prednisolone and relationship to disease activity. *Clin. Exp. Allergy*, 2003, Vol. 33, no. 3, pp. 337-341.
36. Han X., Jorgensen J.L., Brahmandam A., Schlette E., Huh Y.O., Shi Y., Awagu S., Chen W. Immunophenotypic study of basophils by multiparameter flow cytometry. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 2008, Vol. 132, no. 5, pp. 813-819.
37. Hausmann O.V., Gentinetta T., Bridts C.H., Ebo D.G. The basophil activation test in immediate-type drug allergy. *Immunol. Allergy Clin. North Am.*, 2009, Vol. 29, no. 3, pp. 555-566.
38. He S.H., Zhang H.Y., Zeng X.N., Chen D., Yang P.C. Mast cells and basophils are essential for allergies: mechanisms of allergic inflammation and a proposed procedure for diagnosis. *Acta Pharmacol. Sin.*, 2013, Vol. 34, no. 10, pp. 1270-1283.
39. Heine R.G. Gastrointestinal food allergies. *Chem. Immunol. Allergy*, 2015, Vol. 101, pp. 171-180.
40. Hemmings O., Kwok M., McKendry R., Santos A.F. Basophil activation test: old and new applications in allergy. *Curr. Allergy Asthma Rep.*, 2018, Vol. 18, no. 12, 77. doi: 10.1007/s11882-018-0831-5.
41. Hoffmann H.J., Knol E.F., Ferrer M., Mayorga L., Sabato V., Santos A.F., Eberlein B., Nopp A., MacGlashan D. Pros and cons of clinical basophil testing (BAT). *Curr. Allergy Asthma Rep.*, 2016, Vol. 16, no. 8, 56. doi: 10.1007/s11882-016-0633-6.
42. Hoffmann H.J., Santos A.F., Mayorga C., Nopp A., Eberlein B., Ferrer M., Rouzaire P., Ebo D.G., Sabato V., Sanz M.L., Pecaric-Petkovic T., Patil S.U., Hausmann O.V., Shreffler W.G., Korosec P., Knol E.F. The clinical utility of basophil activation testing in diagnosis and monitoring of allergic disease. *Allergy*, 2015, Vol. 70, no. 11, pp. 1393-1405.
43. Karasuyama H., Tsujimura Y., Obata K., Mukai K. Role for basophils in systemic anaphylaxis. *Chem. Immunol. Allergy*, 2010, Vol. 95, pp. 85-97.
44. Kim Z., Choi B.S., Kim J.K., Won D.I. Basophil markers for identification and activation in the indirect basophil activation test by flow cytometry for diagnosis of autoimmune urticaria. *Ann. Lab. Med.*, 2016, Vol. 36, no. 1, pp. 28-35.
45. Knol E.F., Gibbs B.F. Basophil stimulation and signaling pathways. *Methods Mol. Biol.*, 2014, Vol. 1192, pp. 193-203.
46. Komata T., Söderström L., Borres M.P., Tachimoto H., Ebisawa M. Usefulness of wheat and soybean specific IgE antibody titers for the diagnosis of food allergy. *Allergol. Int.*, 2009, Vol. 58, no. 4, pp. 599-603.
47. Korosec P., Šilar M., Eržen R., Čelesnik N., Bajrović N., Zidarn M., Košnik M. Clinical routine utility of basophil activation testing for diagnosis of hymenoptera-allergic patients with emphasis on individuals with negative venom-specific IgE antibodies. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 2013, Vol. 161, no. 4, pp. 363-368.
48. Kosnik M., Silar M., Bajrović N., Music E., Korosec P. High sensitivity of basophils predicts side-effects in venom immunotherapy. *Allergy*, 2005, Vol. 60, no. 11, pp. 1401-1406.
49. Mayorga C., Sanz M.L., Gamboa P.M., García B.E., Caballero M.T., García J.M., Labrador M., Lahoz C., Longo Areso N., López Hoyos M., Martínez Quesada J., Monteseirín F.J.; Immunology Committee of the Spanish Society of Allergology and Clinical Immunology of the SEAIC. *In vitro* diagnosis of immediate allergic reactions to drugs: an update. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.*, 2010, Vol. 20, no. 2, pp. 103-109.



50. Mikkelsen S., Bibby B.M., Dolberg M.K., Dahl R., Hoffmann H.J. Basophil sensitivity through CD63 or CD203c is a functional measure for specific immunotherapy. *Clin. Mol. Allergy*, 2010, Vol. 8, no. 1, 2. doi: 10.1186/1476-7961-8-2.
51. Müller N., Fachruddin T., Hausmann O. Laborabklärung der Medikamentenallergie: Grenzen und Möglichkeiten. *Ther Umsch*, 2019, Vol. 75, no. 1, pp. 33-37.
52. Nakanishi K. Basophils as APC in Th2 response in allergic inflammation and parasite infection. *Curr. Opin. Immunol.*, 2010, Vol. 22, no. 6, pp. 814-820.
53. Nakashima C., Otsuka A., Kabashima K. Recent advancement in the mechanism of basophil activation. *J. Dermatol. Sci.*, 2018, Vol. 91, no. 1, pp. 3-8.
54. Nopp A., Johansson S.G., Ankerst J., Bylin G., Cardell L.O., Grönneberg R., Irander K., Palmqvist M., Oman H. Basophil allergen threshold sensitivity: a useful approach to anti-IgE treatment efficacy evaluation. *Allergy*, 2006, Vol. 61, no. 3, pp. 298-302.
55. Novak N., Mete N., Bussmann C., Maintz L., Bieber T., Akdis M., Zumkehr J., Jutel M., Akdis C. Early suppression of basophil activation during allergen-specific immunotherapy by histamine receptor 2. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2012, Vol. 130, no. 5, pp. 1153-1158.e2.
56. Ocmant A., Mulier S., Hanssens L., Goldman M., Casimir G., Mascart F., Schandené L. Basophil activation tests for the diagnosis of food allergy in children. *Clin. Exp. Allergy*, 2009, Vol. 39, no. 8, pp. 1234-1245.
57. Ocmant A., Peignois Y., Mulier S., Hanssens L., Michils A., Schandené L. Flow cytometry for basophil activation markers: the measurement of CD203c up-regulation is as reliable as CD63 expression in the diagnosis of cat allergy. *J. Immunol. Methods*, 2007, Vol. 320, no. 1-2, pp. 40-48.
58. Ogulur I., Kiykim A., Baris S., Ozen A., Yuce E.G., Karakoc-Aydiner E. Basophil activation test for inhalant allergens in pediatric patients with allergic rhinitis. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.*, 2017, Vol. 97, pp. 197-201.
59. Özdemir S.K., Güloğlu D., Sin B.A., Elhan A.H., İkinciogulları A., Mısırlıgil Z. Reliability of basophil activation test using CD203c expression in diagnosis of pollen allergy. *Am. J. Rhinol. Allergy*, 2011, Vol. 25, no. 6, pp. e225-e231.
60. Patil S.U., Shreffler W.G. Immunology in the Clinic Review Series; focus on allergies: basophils as biomarkers for assessing immune modulation. *Clin. Exp. Immunol.*, 2012, Vol. 167, no. 1, pp. 59-66.
61. Peternelj A., Silar M., Erzen R., Kosnik M., Korosec P. Basophil sensitivity in patients not responding to venom immunotherapy. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 2008, Vol. 146, no. 3, pp. 248-254.
62. Posa D., Hofmaier S., Arasi S., Matricardi P.M. Natural evolution of IgE responses to mite allergens and relationship to progression of allergic disease: a review. *Curr. Allergy Asthma Rep.*, 2017, Vol. 17, no. 5, 28. doi: 10.1007/s11882-017-0697-y.
63. Potapińska O., Górska E., Zawadzka-Krajewska A., Kulus M., Wasik M., Demkow U. The usefulness of CD203c expression measurement on basophils after activation with grass pollen and Dermatophagoides pteronyssinus antigens. Preliminary study. *Pneumonol. Alergol. Pol.*, 2009, Vol. 77, no. 2, pp. 138-144. [In Polish]
64. Puan K.J., Andiappan A.K., Lee B., Kumar D., Lai T.S., Yeo G., Bercin D., Starke M., Haase D., Lum J., Chew F.T., Connolly J., Wong S.C., Zolezzi F., Poidinger M., Wang Y., Röttschke O. Systematic characterization of basophil anergy. *Allergy*, 2017, Vol. 72, no. 3, pp. 373-384.
65. Roberts G., Lack G. Diagnosing peanut allergy with skin prick and specific IgE testing. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2005, Vol. 115, no. 6, pp. 1291-1296.
66. Rubio A., Vivinus-Nébot M., Bourrier T., Saggio B., Albertini M., Bernard A. Benefit of the basophil activation test in deciding when to reintroduce cow's milk in allergic children. *Allergy*, 2011, Vol. 66, no. 1, pp. 92-100.
67. Santos A.F., Douiri A., Bécares N., Wu S.Y., Stephens A., Radulovic S., Chan S.M., Fox A.T., Du Toit G., Turcanu V., Lack G. Basophil activation test discriminates between allergy and tolerance in peanut-sensitized children. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2014, Vol. 134, no. 3, pp. 645-652.
68. Sanz M.L., Gamboa P.M., De Weck A.L. Cellular tests in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Curr. Pharm. Des.*, 2008, Vol. 14, no. 27, pp. 2803-2808.
69. Schiener M., Eberlein B., Moreno-Aguilar C., Pietsch G., Serrano P., McIntyre M., Schwarze L., Russkamp D., Biedermann T., Spillner E., Darsow U., Ollert M., Schmidt-Weber C.B., Blank S. Application of recombinant antigen 5 allergens from seven allergy-relevant Hymenoptera species in diagnostics. *Allergy*, 2017, Vol. 72, no. 1, pp. 98-108.
70. Schneider E., Thieblemont N., De Moraes M.L., Dy M. Basophils: new players in the cytokine network. *Eur. Cytokine Netw.*, 2010, Vol. 21, no. 3, pp. 142-153.
71. Schwager C., Kull S., Behrends J., Röckendorf N., Schocker F., Frey A., Homann A., Becker W.M., Jappe U. Peanut oleosins associated with severe peanut allergy-importance of lipophilic allergens for comprehensive allergy diagnostics. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2017, Vol. 140, no. 5, pp. 1331-1338.e8.
72. Schwartz C., Eberle J.U., Voehringer D. Basophils in inflammation. *Eur. J. Pharmacol.*, 2016, Vol. 778, pp. 90-95.
73. Siracusa M.C., Kim B.S., Spergel J.M., Artis D. Basophils and allergic inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2013, Vol. 132, no. 4, pp. 789-801; quiz 788.
74. Shan M., Carrillo J., Yeste A., Gutzeit C., Segura-Garzón D., Walland A.C., Pybus M., Grasset E.K., Yeiser J.R., Matthews D.B., van de Veen W., Comerma L., He B., Boonpiyathad T., Lee H., Blanco J., Osborne L.C., Siracusa M.C., Akdis M., Artis D., Mehandru S., Sampson H.A., Berin M.C., Chen K., Cerutti A. Secreted IgD amplifies

humoral T Helper 2 Cell responses by Binding Basophils via Galectin-9 and CD44. *Immunity*, 2018, Vol. 49, no. 4, pp. 709-724.e8.

75. Soares-Weiser K., Takwoingi Y., Panesar S.S., Muraro A., Werfel T., Hoffmann-Sommergruber K., Roberts G., Halken S., Poulsen L., van Ree R., Vlieg-Boerstra B.J., Sheikh A.; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. The diagnosis of food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*, 2014, Vol. 69, no. 1, pp. 76-86.

76. Steiner M., Huber S., Harrer A., Himly M. The evolution of human basophil biology from neglect towards understanding of their immune functions. *Biomed. Res. Int.*, 2016, Vol. 2016, 8232830. doi: 10.1155/2016/8232830.

77. Sticco K.L., Pandya N.K., Lynch D.T. Basophilia. [Updated 2020 Sep 5]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan.

78. Sturm G.J., Böhm E., Trummer M., Weiglhofer I., Heinemann A., Aberer W. The CD63 basophil activation test in Hymenoptera venom allergy: a prospective study. *Allergy*, 2004, Vol. 59, no. 10, pp. 1110-1117.

79. Sturm G.J., Jin C., Kranzelbinder B., Hemmer W., Sturm E.M., Griesbacher A., Heinemann A., Vollmann J., Altmann F., Crailsheim K., Focke M., Aberer W. Inconsistent results of diagnostic tools hamper the differentiation between bee and vespid venom allergy. *PLoS ONE*, 2011, Vol. 6, no. 6, e20842. doi: 10.1371/journal.pone.0020842.

80. Sturm G.J., Kranzelbinder B., Sturm E.M., Heinemann A., Groselj-Strele A., Aberer W. The basophil activation test in the diagnosis of allergy: technical issues and critical factors. *Allergy*, 2009, Vol. 64, no. 9, pp. 1319-1326.

81. Tokuda R., Nagao M., Hiraguchi Y., Hosoki K., Matsuda T., Kouno K., Morita E., Fujisawa T. Antigen-induced expression of CD203c on basophils predicts IgE-mediated wheat allergy. *Allergol. Int.*, 2009, Vol. 58, no. 2, pp. 193-199.

82. Tsai M., Mukai K., Chinthrajah R.S., Nadeau K.C., Galli S.J. Sustained successful peanut oral immunotherapy associated with low basophil activation and peanut-specific IgE. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2020, Vol. 145, no. 3, pp. 885-896.e6.

83. Voehringer D. The role of basophils in helminth infection. *Trends Parasitol.*, 2009, Vol. 25, no. 12, pp. 551-556.

84. Wolanczyk-Medrala A., Barg W., Gogolewski G., Panaszek B., Liebhart J., Litwa M., Medrala W. Influence of hyperosmotic conditions on basophil CD203c upregulation in patients with food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Ann. Agric. Environ. Med.*, 2009, Vol. 16, no. 2, pp. 301-304.

85. Yamaga S., Yanase Y., Ishii K., Ohshimo S., Shime N., Hide M. Decreased intracellular histamine concentration and basophil activation in anaphylaxis. *Allergol. Int.*, 2020, Vol. 69, no. 1, pp. 78-83.

86. Zidarn M., Košnik M., Šilar M., Bajrović N., Korošec P. Sustained effect of grass pollen subcutaneous immunotherapy on suppression of allergen-specific basophil response; a real-life, nonrandomized controlled study. *Allergy*, 2015, Vol. 70, no. 5, pp. 547-555.

---

**Автор:**

**Бычкова Н.В.** — к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» Министерства РФ по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий; доцент кафедры иммунологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

---

**Author:**

**Bychkova N.V.**, PhD (Biology), Senior Research Associate, Laboratory of Clinical Immunology, A. Nikiforov Russian Centre of Emergency and Radiation Medicine; Associate Professor, Department of Immunology, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

---

Поступила 24.12.2020

Принята к печати 10.01.2021

---

Received 24.12.2020

Accepted 10.01.2021