ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЕЙ IgE, IgE Bet v 1 И IgG4 ПОСЛЕ УСПЕШНОЙ АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ СУБЛИНГВАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТОМ БЕРЕЗЫ

Смолкин Ю.С.[1], Масальский С.С.[2, 3], Куропатникова Е.А.[1], Барычева Л.Ю.[3], Козьмова Н.А.[3]

[1] Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», Москва, Россия
[2] Московский медицинский университет «Реавиз», Москва, Россия
[3] ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Ставрополь, Россия

Резюме. В качестве маркеров эффективности аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) используется клиническая оценка эффективности. Она субъективна и зависит от восприятия, ожиданий от терапии и объективных колебаний концентрации пыльцы. Необходимо иметь объективные маркеры для контроля терапии. Проведено одноцентровое поперечное исследование 26 пациентов с аллергическим ринитом (АР) с сенсибилизацией к березе в 2 группах до терапии (группа АСИТ 0) и после 2 курсов (группа АСИТ 2). Вмешательство: терапия аллергеном березы Staloral 2 курса, не менее 5 месяцев, доза – 120-240 IR в сутки. АСИТ была эффективна. Использование медикаментов было ниже после АСИТ. После 2 курсов АСИТ наблюдалось уменьшение тяжести АР: среднетяжелое течение – 15% и 85% легкое течение, p = 0,001. Медиана общего IgE до терапии – 455,1 (154,8-537,4) МЕ/мл, после 2 курсов АСИТ – 136,2 (88,0-484,7) МЕ/мл, p = 0,27. Байесовский анализ подтверждает, что после терапии можно с умеренной вероятностью определить общий IgE ниже, чем до лечения (BF = 4,9). Специфические IgE к Bet v 1 до терапии имели медианные значения 100 (36,5-100,0) кЕ/л. Более половины обследуемых имели высокие показатели (> 100 кЕ/л), находившиеся за границами возможностей тест-системы. Пациенты в группе АСИТ 2 имели медиану sIgE 53,5 (38,8-100,0) (p = 0,71). Байесовский анализ поддерживает вероятность того, что IgE Bet v 1 снижается со слабой силой, BF = 3,4. В общей группе пациентов с АР определен показатель IgG4 Bet v 1. В группе без АСИТ медиана IgG4 – 0,60 (0,16-1,0) мг/л, после АСИТ достоверно специфический IgG к березе повышался 2.16 (1,44-3,00) мг/л, p = 0,02. Вероятность повышения была умеренной (BF = 4,41). ROC-анализ модели «определение IgG4 при повторном курсе АСИТ» показывает хорошие возможности

Адрес для переписки:
Барычева Людмила Юрьевна
ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный университет» Министерства здравоохранения РФ
355017, Россия, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310.
Тел.: 8 (918) 740-54-84.
E-mail: for_ludmila@inbox.ru

Address for correspondence:
Liudmila Yu. Barycheva
Stavropol State Medical University
310 Mira St
Stavropol
355017 Russian Federation
Phone: +7 (918) 740-54-84.
E-mail: for_ludmila@inbox.ru

Образец цитирования:
Ю.С. Смолкин, С.С. Масальский, Е.А. Куропатникова, Л.Ю. Барычева, Н.А. Козьмова «Изменение уровней IgE, IgE Bet v 1 и IgG4 после успешной аллерген-специфической терапии сублингвальным препаратом березы» // Медицинская иммунология, 2025. Т. 27, № 3. С. 613-624.
doi: 10.15789/1563-0625-CII-3064

© Смолкин Ю.С. и соавт., 2025
Эта статья распространяется по лицензии Creative Commons Attribution 4.0

For citation:
Yu.S. Smolkin, S.S. Masalskiy, E.A. Kuropatnikova, L.Yu. Barycheva, N.A. Kozmova "Changes in IgE, IgE Bet v 1 and IgG4 levels after successful allergen-specific therapy with a sublingual birch preparation", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2025, Vol. 27, no. 3, pp. 613-624.
doi: 10.15789/1563-0625-CII-3064

© Smolkin Yu.S. et al., 2025
The article can be used under the Creative Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.15789/1563-0625-CII-3064

для диагностики. Площадь под кривой составила 0,87, p = 0,018. Измерение уровней sIgE и IgG4 может быть полезным для оценки эффективности АСИТ и понимания иммунологических процессов. Дальнейшие исследования и стандартизация методологии могут усилить значимость этих маркеров в клинической практике.

Ключевые слова: аллерген-специфическая иммунотерапия, IgE Bet v 1, аллерген березы, Staloral

CHANGES IN IgE, IgE Bet v 1 AND IgG4 LEVELS AFTER SUCCESSFUL ALLERGEN-SPECIFIC THERAPY WITH A SUBLINGUAL BIRCH PREPARATION

Smolkin Yu.S.[a], Masalskiy S.S.[b, c], Kuropatnikova E.A.[a], Barycheva L.Yu.[c], Kozmova N.A.[c]

[a] *Academy of Postgraduate Education, Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russian Federation*
[b] *Moscow Medical University "Reaviz", Moscow, Russian Federation*
[c] *Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation*

Abstract. Evaluation of clinical effect is used as a marker of efficiency in patients wwith allergic rhinitis (AR) subjected to allergen-specific immunotherapy (AIT). This assessment is subjective and may be influenced by individual perception, expectations, and fluctuations in pollen concentrations. Therefore, development of objective markers is necessary to monitor therapy outcomes. A single-center, cross-sectional study was conducted in 26 patients with AR sensitized to birch, having been divided in two groups: those who had not yet received ASIT (AIT0) and those who had completed two courses of treatment (AIT2). The treatment was performed in two courses of birch allergy immunotherapy with the Staloral allergen, administered for, at least, 5 months at a dose of 120–240 international units (IR) per day. After two courses of AIT, a significant decrease in medication usage was observed. Moreover, a marked improvement in AR severity was noted, with 85% of patients exhibiting mild grade, and only 15% experienced a moderate course of the disorder, compared to the AIT0 group (p = 0.001). The median total IgE level before therapy was 455.1 IU/mL (154.8-537.4), and after two courses of ASIT it was 136.2 IU/mL (88-484.7), p = 0.27. According to Bayesian analysis, it is likely that the total IgE will be lower after therapy, at a moderate probability (BF = 4.9). The median IgE level specific to Bet v1 before therapy was 100 kU/L (36.5-100), with high levels (> 100, beyond the range of test) detected in more than a half of the patients. Patients in the AIT+2 group had a median sIgE of 53.5 kU/L (38.8-100), p = 0.71. Bayesian analysis suggests that IgE levels decrease with a weak probability (BF = 3.4). In the total group of patients with allergic rhinitis, IgG4 Bet v1 was determined. In the group without ASIT, the median IgG4 level was 0.60 (0.16-1.0) mg/L, after ASIT, the specific IgG to birch was significantly increased to 2.16 (1.44-3.00) mg/L, p = 0.02, with moderate probability for increase (BF = 4.41). After ASIT, specific IgG to birch significantly increased to 2.16 mg/L (1.44-3.0), p = 0.02 and a moderate increase probability (BF = 4.41). ROC analysis of "IgG4 with repeated AIT course" model showed a good diagnostic potential, with AUC value of 0.87 and p = 0.018. Measurement of sIgE levels and IgG4 may be useful for assessing the efficacy of ASIT and understanding the immune changes. Further research and standardization of diagnostic technique may enhance the significance of these markers in clinical practice.

Keywords: allergen-specific immunotherapy, IgE Bet v 1, Birch allergen, Staloral

Введение

Заболевания с механизмом IgE сенсибилизации (аллергический ринит (АР) и астма, атопический дерматит) оказывают значительное длительное воздействие на здоровье и качество жизни пациентов. Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) представляет собой метод лечения, целью которого является изменение иммунного ответа на внешние антигены с целью снижения симптомов аллергии и модификации иммунного ответа.

Измерение эффективности этой терапии является важным аспектом при планировании АСИТ и прогнозировании ее долговременной и кратковременной эффективности. В качестве маркеров эффективности АСИТ кроме субъективного восприятия пациента необходимо иметь надежные объективные маркеры [1]. На принятие решения о продолжении или завершении АСИТ влияет ряд факторов: приверженность к терапии, субъективная оценка физических и эмоциональных страданий, ожидание эффекта. К объективным методам относят снижение количества приступов, объем получаемой терапии, но на них тоже влияют внешние факторы. Проведение сравнений и оценки эффективности терапии у разных пациентов в случае неодинакового уровня цветения представляется сложной задачей.

В роли потенциальных предикторов эффективности АСИТ ранее были изучены prick-тесты, аллерген-специфический IgE, подклассы IgG4, IgG1, хемокины и цитокины, клеточные биомаркеры-кандидаты (Treg, Breg, ILC, дендритные клетки, Tfh, Tfr), тест ингибирования IgE-FAB, большая часть из которых показала серьезные ограничения в части стандартизации, воспроизводимости результатов, а также технические сложности при их выполнении [1, 2]. Большинство применяются в экспериментальных исследованиях.

Необходимой задачей представляется выбор маркеров эффективности терапии из доступных тестов в аспекте контроля долговременной эффективности терапии и правильности подбора доз лечения. Для определения прогноза эффективности иммунотерапии аллергологами широко определяются общий (tIgE) и специфический IgE (sIgE) к экстрактам аллергенов и молекулярным белкам. Авторы обратили внимание на доступность для определения IgG к аллергенам пыльцы в диагностических лабораториях и рекомендации европейского общества аллергологов о потенциальной пользе маркера [1]. В практической работе возникают ситуации необходимости оценки серологической конверсии. В случае оценки при долговременном наблюдении используется метод парных сывороток (нарастания концентраций). Различия, полученные при таком методе, могут быть достоверными при динамическом исследовании. Нарастание концентраций на 10-20% может быть достоверно в данном случае. Однако, подобные изменения не применимы для использования в несвязанных группах, т. к. не позволяет с достаточной чувствительностью указать референсный интервал маркера особенно при значительной его вариабельности и предсказать эффект.

Цели исследования – изучить влияние перорального приема аллергена березы по предсезонно – сезонному протоколу на концентрации специфических иммуноглобулинов E и G классов и возможность оценки в несвязанных выборках.

Материалы и методы

Проведено одноцентровое поперечное исследование 26 пациентов с АР с сенсибилизацией к березе.

Вмешательство: проведение специфической иммунотерапии аллергеном пыльцы березы Staloral производства компании Stallergenes Greer по предсезонно-сезонной схеме в течение 2 курсов с длительностью декабря по май включительно. Доза устанавливалась индивидуально, исходя из переносимости препарата, и составляла 120-240 IR в сутки.

Исследуемые показатели

Эффективность АСИТ оценивалась врачом ретроспективно, исходя из опроса пациентов по изменению усредненного объема медикаментозной терапии за сезон цветений: нет – 0, легкое течение ринита использование 1 препарата с полным контролем симптомов – 1 балл; ринит средней степени, для контроля необходимо 2 препарата – 2; тяжелое течение ринита, 2 препарата один из которых интраназальный стероид не дают полного контроля – 3 балла.

Лабораторные показатели оценивались до назначения очередного курса иммунотерапии. Исследовались:

– общий иммуноглобулин IgE (tIgE), метод – электрохемилюминесцентный иммуноанализ (Cobas 6000, Roche Diagnostics, Швейцария)

– IgE к мажорному аллергену березы Bet v 1, – иммунофлюоресценция на твердой фазе (ImmunoCAP) (Phadia 250, Phadia, Швеция).

– IgG4 – к мажорному аллергену березы, тест система (ImmunoCAP) (Phadia 250, Phadia, Швеция).

Для статистического анализа использовалась распространяемая свободно программа JASP 0.17.3 (JASP Team. JASP (Version 0.17.3) 2023. Available at: https://jasp-stats.org/ 04.09.2023). Применялись методы описательной статистики, различия между группами устанавливались с помощью непараметрических критериев W Вилкоксона. Для установления корреляций применяли r_S Спирмена. Различия между номинальными значениями проверяли с помощью метода хи-квадрат с точным критерием Фишера. При традиционном анализе использовался традиционный критерий различий $p = 0,05$. Методы байесовской статистики использовались для вероятностного анализа в несвязанных группах. Для

ТАБЛИЦА 1. КЛИНИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ ПАЦИЕНТОВ, ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ

TABLE 1. CLINICAL AND DEMOGRAPHIC DATA OF PATIENTS INCLUDED IN THE STUDY

Критерий Criteria	**Группа АСИТ 2** AIT group 2	**Группа АСИТ 0** AIT group 0
Количество, чел. Number, people	13	13
Возраст, годы Age, years	6 (5-19)	8 (7-24)
Стаж, годы Experience, years	3,5 (2,75-6,00)	5 (5-6)
Аллергический ринит, чел. Allergic rhinitis, people	13	13
Астма*, чел. Asthma*, people	7	7
Дерматит*, чел. Dermatitis*, person	6	2
Моносенсибилизация к березе, чел. Monosensitization to birch, people	1	4
Оральный аллергический синдром, чел. Oral allergic syndrome, people	5	4

Примечание. * – наличие эпизода астмы и (или) дерматита в течение последних 12 месяцев.

Note. *, the presence of an episode of asthma and (or) dermatitis during the last 12 months.

оценки предикторной способности маркеров построены ROC-кривые в программе SPSS 27.

Вероятностный анализ: при анализе малых групп велик шанс совершить ошибку первого рода, т. е. отвергнуть нулевую гипотезу о нахождении различий между группами. В подобных ситуациях при статистическом анализе используют робустные методы и вероятностный анализ Байеса. Фактор Байеса используется для сравнения двух конкурирующих гипотез и оценки того, какая из них более подходит к данным. Bayes Factor (BF) > 1 вероятна альтернативная гипотеза: 1-3 – слабая, 3-10 – умеренная, 10-30 сильная, 30-100 – очень сильная.

Исследуемые группы

Описание опытной группы АСИТ 2. В исследование включались пациенты после проведения курса АСИТ в течение 2 сезонов. Критериями включения были: возраст более 5 лет, сенсибилизация к мажорным аллергенам Bet v 1, стаж АСИТ – 2 предсезонно-сезонных курса и среднетяжелый АР в сочетании с бронхиальной астмой или без нее на момент начала терапии.

В качестве группы контроля выбраны наивные пациенты (группа АСИТ 0) – с установленным диагнозом «АР» среднетяжелого течения с клиническими проявлениями в течение более чем одного сезона, ранее не получавшие иммунотерапию.

Опытная и контрольные группы недостоверно отличались по возрасту (6 vs 8 лет, $p = 0,19$) и стажу заболевания (3,5 vs 5 лет, $p = 0,10$), по причине необходимости 2 лет для проведения АСИТ.

Количество пациентов с бронхиальной астмой (7 vs 7 чел.) было равно в обеих выборках. Атопический дерматит в исследуемой группе, получавшей АСИТ в течение последних 2 лет, встречался чаще, чем в контрольной с указанной степенью достоверности (6 vs 2, $\chi^2 = 2,9$, $p = 0,09$). Оральный аллергический синдром присутствовал в группах в равной степени и достоверно не отличался ($p = 0,79$). В основном пациенты, несмотря на детский возраст, были сенсибилизированными более чем к 1 аллергену к началу АСИТ-терапии (12 vs 9 чел., $p = 0,14$)

Данные представлены в таблице 1.

Результаты

В подавляющем большинстве случаев АСИТ-терапия препаратом Сталораль аллерген березы (Staloral birch) была эффективна. 2 курса АСИТ оказали значительное положительное влияние на симптомы. Значения эффективности АСИТ по балльной шкале тяжести, исходя из потребления медикаментов пациентами, достоверно различались. До терапии в группе АСИТ 2, 92% пациентов ретроспективно имели среднюю тяжесть АР (2 балла по шкале оценки необходимости в

медикаментах) и остальные – тяжелый ринит (3 балла). После 2 курсов АСИТ в исследуемой группе тяжелый ринит не отмечался, 15% имели среднетяжелое течение и 85% – легкое течение (p = 0,001). Данные поддерживают утверждение об эффективности АСИТ после 2 курсов терапии и целесообразности использования серологическим маркеров.

Иммуноглобулин Е

Традиционные маркеры сенсибилизации – это sIgE и tIgE, определяемые по вариабельному Fab-фрагменту и свободному константному Fc-фрагменту иммуноглобулина соответственно.

Общий IgE

Характеристики приведены в таблице 2. В группе без терапии медиана tIgE равна 455,1 (154,8-537,4) МЕ/мл. Средние значения в исследуемой группе (АСИТ 2) были ниже: 136,2 (88,0-484,7) МЕ/мл. Несмотря на разницу медиан, достоверность составила p = 0,27, что связано с большой вариабельностью этих показателей. Возможно, требуется отслеживание исключительно динамических изменений у конкретного пациента для практического использования. Байесовский анализ подтверждает, что существует умеренная вероятность найти более низкий tIgE группе АСИТ 2 (BF = 4,9).

Специфический IgE Bet v 1

Специфические IgE к мажорному аллергену Bet v 1 в группе АСИТ 0 имели медианные значения 100 (36,5-100,0) кЕ/л. Обращает на себя внимание, что более половины обследуемых имели крайне высокие показатели (> 100 кЕ/л), находившиеся за границами возможностей точного определения эталонной тест-системы Imunocap, используемой в исследовании. Пациенты, которые провели 2 курса предсезонного АСИТ, имели в среднем медианы 53,5 (38,8-100,0). Различия между группами не смогли достигнуть критического значения (p = 0,71) (рис. 1). Байесовский анализ поддерживает вероятность того, что IgE Bet v 1 снижается в нашей выборке с умеренной силой, BF = 3,4. Невозможность надпорогового определения специфического IgE более чем в 25% случаев в нашей выборке значительно затрудняет оценку специфических иммуноглобулинов, так как они остаются крайне высокими даже после курса лечения. Практическому внедрению метода препятствуют ограничение референсов тест-системы и высокого размаха показателей tIgE и sIgE.

Дополнительно отмечено, что пациенты с бронхиальной астмой в обеих группах имели большие средние значения IgE Bet v 1 по сравнению с пациентами с исключительно АР: 100 (56,8-100) vs 42,2 (23,0-99,5), p = 0,018. Разница между концентрациями общего IgE в группе астмы и без нее не была достоверной, p = 0,32.

Моносенсибилизация закономерно влияет на концентрацию общего IgE. В группе моносенсибилизированых пациентов медиана суммарного (общего) IgE была меньше 153,1 (37,5-156,8) vs 455 (106,0-537,4) p = 0,07. Этот факт важен для понимания неприменимости индексов отношения tIgE/sIgE по причине вклада иных аллергенов в показатель суммарного иммуноглобулина.

Специфические иммуноглобулины IgG4

IgG4 – специфический иммуноглобулин, предположительно формирующийся как блокирующее антитело в ходе индукции естественной и индуцированной толерантности. В общей группе пациентов с АР без разделения по критерию проведенного АСИТ показатель обнаруживался в концентрациях от 0,09 до 3,47 мг/л, средние кон-

ТАБЛИЦА 2. ХАРАКТЕРИСТИКИ IGE В ГРУППАХ

TABLE 2. CHARACTERISTICS OF IGE IN THE GROUPS

Значение Meaning	**Группа АСИТ 0** AIT group 0		**Группа АСИТ2** AIT group 2	
	Общий IgE Total IgE	**IgE Bet v 1**	**Общий IgE** Total IgE	**IgE Bet v 1**
Медиана, квартили Median, quartiles	463,1 (156,3-638,5)	100 (34,5-100,0)	121,1 (91,3-477,4)	50,2 (39,2-100,0)
Среднее и σ Average and σ	518,4±500,0	71,0±39,6	394,9±487,0	61,4±37,7
Минимум Minimum	37,5	1,15	1,650	0.74
Максимум Maximum	1503	100	1600	100

Примечание. Критерий Шапиро–Уилка, p < 0,05 во всех случаях.

Note. Shapiro–Wilk test, p < 0.05 in all cases.

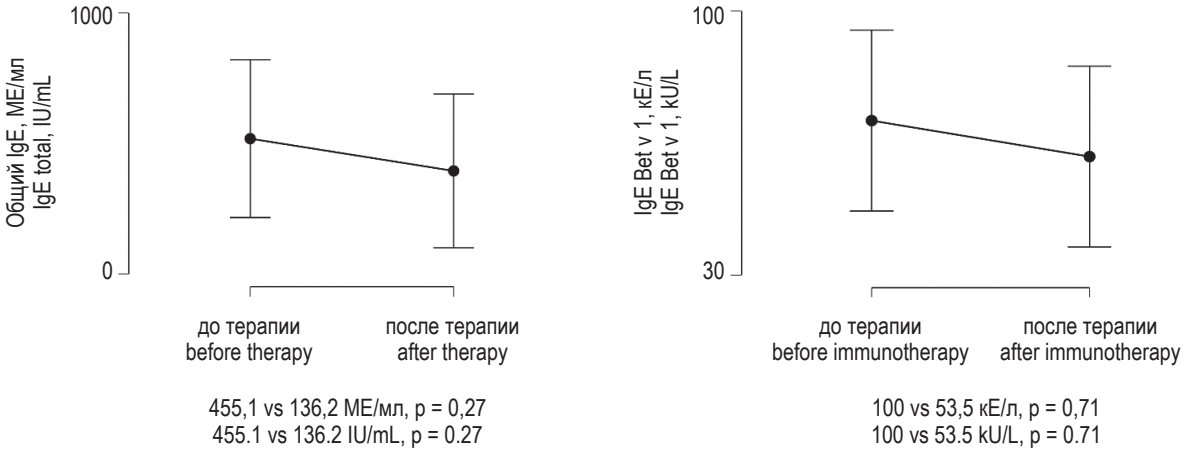

Рисунок 1. Сравнение общего и специфического IgE в группах без терапии и после 2 курсов АСИТ

Figure 1. Comparison of total and specific IgE in groups without therapy and after 2 courses of AIT

центрации IgG4 составили 1,09 (0,47-2,16) мг/л. Наличие астмы и полисенсибилизация не влияли на концентрацию специфического IgG4 к березе.

В группе АСИТ 0 (без терапии) медиана IgG4 была 0,60 (0,16-1,0) мг/л после проведения 2 курсов лечения концентрация сывороточного иммуноглобулина G4 обнаруживалась на достоверно более высоком уровне и составила 2,16 (1,44-3,00) мг/л, p = 0,02 (рис. 2).

Обнаружено, что после проведенного АСИТ 75% пациентов имели концентрации IgG4 > 1. Байесовская статистика показывает, что в группе АСИТ 2 можно с умеренной вероятностью определить IgG4 Bet v 1 выше, чем до лечения (BF = 4,41).

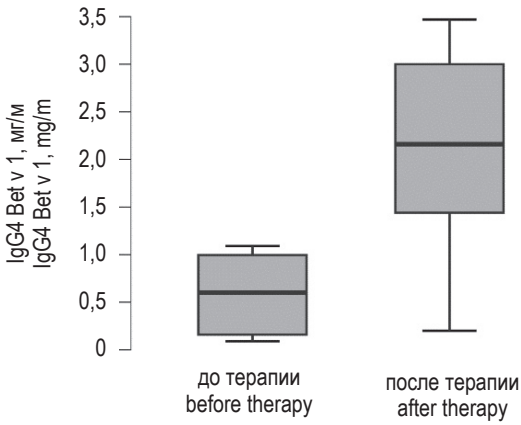

Рисунок 2. Сравнение концентраций IgG4 в группах пациентов, не получавших АСИТ и после 2 курсов терапии

Figure 2. Comparison of IgG4 concentrations in the groups of patients who did not receive AIT and after 2 courses of therapy

ROC-анализ чувствительности и специфичности модели «IgG4 после 2 курсов АСИТ» для предсказания показывает хорошие возможности для диагностики. Область площади под кривой составила значительные 0,87 с значимостью p = 0,018. Условный уровень чувствительности IgG4, по нашему мнению, лежит в диапазоне 1-1,5 единиц (рис. 3).

Корреляционный анализ

При проведении корреляционного анализа выявлены следующие закономерности. В общей группе пациентов с АР с сенсибилизацией к пыльце березы IgE общий и специфический показывают содружественную динамику и высоко и достоверно коррелируют между собой: коэффициент Спирмена составляет 0,73, p < 0,001, с большим размером эффекта (Fisher's z = 0,88±0,22). Эта корреляция является очевидной, поскольку по сути специфический IgE это части молекулы общего IgE, но не равна единице для полисенсибилизированных пациентов.

Корреляционный анализ подтверждает положительную связь курсов АСИТ и высокого уровня IgG4 с коэффициентом 0,47, p = 0,07. Анализ поддерживает вывод о применимости IgG на практике.

Между общим IgE и специфическим IgG4 получены достоверные, умеренно сильные отрицательные связи – rho Спирмена = -0,59, p = 0,02, с силой эффекта (Fisher's z) – 0,67±0,29. IgE имеют умеренные тенденции снижаться после терапии в противоположность повышению блокирующих IgG4 (рис. 4).

Корреляционных связей с достаточной достоверностью между движением уровней IgE Bet v 1 и IgG4 Bet v 1 в общей группе не найдено, – rho Спирмена = -0,22, p = 0,45. Причина этого, как представляется авторам, – это несовершенство системы оценки IgE Bet v 1. Около половины значений исследования у пациентов до лечения и 25% после терапии лежат в области > 100 кЕ/л и делают анализ неприменимым. Графический анализ показывает сходные отрицательные тренды на разнонаправленное повышение IgE и IgG в ходе АСИТ-терапии.

Обсуждение

Аллерген-иммунотерапия является наиболее доказательным методом лечения сезонного АР, воздействующим на все патогенетические механизмы аллергии и обеспечивающим стойкую ремиссию после ее окончания [2, 3, 4, 5].

В основе АСИТ лежит подавление аллергического воспаления благодаря продукции блокирующих антител, в том числе IgG4, IgG1, IgA, за которой следует снижение аллерген-специфических Th2-ответов, десенсибилизация эффекторных и стимуляция регуляторных клеток [2, 3, 6].

Несмотря на то, что АСИТ является эффективным и безопасным методом лечения, не все пациенты отвечают на терапию. С точки зрения персонализированной медицины, существует потребность в простых лабораторных биомаркерах, которые могли бы прогнозировать клинический ответ на АСИТ, являться ориентиром для ее прекращения, предсказывать возможный рецидив аллергического заболевания и необходимость проведения повторных курсов [6]. В качестве потенциальных предикторов эффективности АСИТ у пациентов, сенсибилизированных к березе, нами были исследованы показатели tIgE, а также sIgE и sIgG4 к антигенам березы после 2 курсов лечения АСИТ по сравнению с пациентами, не получавшими иммунотерапию.

Уровень IgE общего у пациентов, получавших АС

ИТ оказался существенно ниже по сравнению с контрольной группой, однако различия не были статистически значимы. Иммуноглобулин Е играет ключевую роль в аллергических реакциях и часто повышается у пациентов с аллергией. Во время проведения аллерген-иммунотерапии показатели tIgE первоначально увеличиваются, затем закономерно снижаются на протяжении месяцев или лет [7]. Однако ценность tIgE в прогнозировании эффективности АСИТ не однозначна [8]. В ряде исследований показано, что уровень tIgE до лечения коррелирует с клиническим ответом на АСИТ клещом домашней пыли и может быть полезным при отборе пациентов

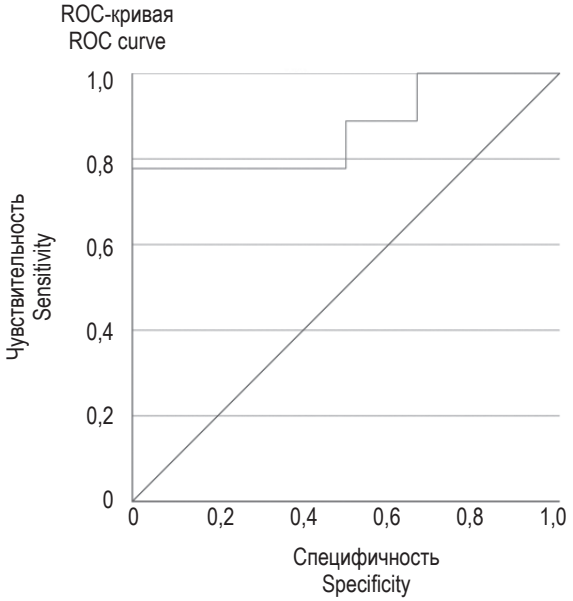

Рисунок 3. ROC-анализ применимости IgG4 для диагностики успешности АСИТ

Figure 3. ROC analysis of the applicability of IgG4 for diagnosing the success of AIT

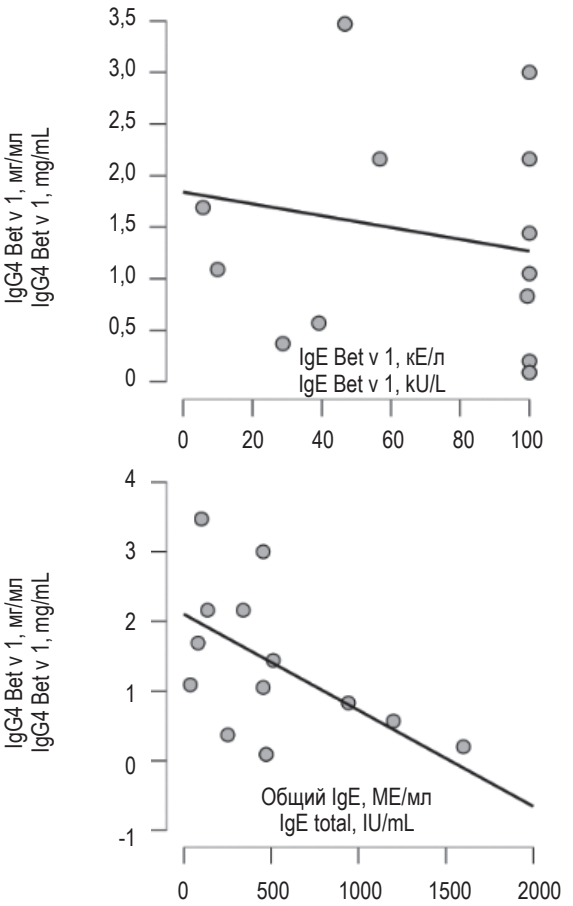

Рисунок 4. Корреляционные связи между специфическими IgG и IgE к аллергенам березы

Figure 4. Correlations between specific IgG and IgE to birch allergens

на иммунотерапию [9, 10, 11]. Установлено снижение tIgE при проведении АСИТ у пациентов, сенсибилизированных к пыльце растений и клещу домашней пыли [12, 13].

При этом другие авторы не подтвердили эти данные при проведении СЛИТ пыльцой трав и домашней пылью [14, 15, 16, 17]. Причина может быть связана с различной дозой получаемого аллергена и путями введения препарата. Кроме того, как мы показали выше, для полисенсибилизированных пациентов вклад иной сенсибилизации может уменьшать корреляцию на снижение показателя.

Показатели специфического IgE к мажорному аллергену березы Bet v 1 после 2 лет иммунотерапии были ниже, чем при планировании АСИТ. Однако статистически значимая разница в группах не получена, что может быть связано с широким размахом значений sIgE [18], а также с ограничением используемой тест-системы Imunocap. Установлено увеличение медиан sIgG4 Bet v 1 в 3,6 раза, и показана его отрицательная корреляция с tIgE.

sIgG4 обладает способностью ингибировать специфические аллергены в сыворотке, и его нарастание используется в исследованиях по изучению эффективности АСИТ как вторичная конечная точка сероконверсии, свидетельствующая об иммунном взаимодействии с лекарственным аллергеном [12, 13, 14].

Значение профилей антител sIgE и sIgG4 для прогнозирования эффективности АСИТ обсуждается несколько лет. Определение sIgE наряду с кожными пробами является первым уровнем стратификации при назначении АСИТ и является критерием для ее назначения [6].

В исследовании G. Ciprandi и M. Silvestri показано, что sIgE > 9,5 кЕА/л к клещу домашней пыли; sIgE > 9,74 кЕА/л – березе; sIgE > 8,04 кЕА/л – париетарии (Parietaria, Крапивные) являются предикторами эффективности СЛИТ с высоким уровнем чувствительности и специфичности [9]. Однако это наблюдение включало небольшое количество пациентов и отличалось несоответствием размеров выборки ответивших и не ответивших на АСИТ [19].

В динамике наблюдения за пациентами установлено, что в течение первых месяцев АСИТ содержание sIgE транзиторно увеличивается [6, 8, 20], что не сопровождается усилением клинических симптомов [20] и в большей степени касается периферической крови, нежели дыхательных путей [21].

Уже через 6-12 месяцев после начала АСИТ уровень sIgE постепенно снижается, что связано с уменьшением числа аллерген-специфических плазматических клеток в красном костном мозге [3, 8, 22, 23], увеличением продукции IL-10 и TGF-β, формированием регуляторных лимфоцитов (Treg, Breg, EKreg), а также синтезом sIgG4 вместо sIgE [24].

У чувствительных к пыльце пациентов десенсибилизация предотвращает повышение sIgE в сезон пыления [8]. Однако уровень снижения sIgE не всегда коррелирует с клиническим ответом и не во всех случаях позволяет выявить пациентов, неэффективно отвечающих на иммунотерапию [25].

В ряде исследований не получено снижение sIgE в результате иммунотерапии, в том числе после АСИТ клещом домашней пыли [15, 16, 26] и пыльцой сорных трав [27, 28, 29] при достаточном клиническом эффекте.

Определение коэффициента tIgE/sIgE в качестве предиктора АСИТ также продемонстрировало противоречивую эффективность [6]. С одной стороны, обнаружена значительная корреляция между индексом sIgE/tIgE и клиническим ответом на АСИТ пыльцой трав, оливы, клещом домашней пыли [9, 31]. Показана его высокая чувствительность и специфичность для прогнозирования краткосрочной эффективности СЛИТ клещом домашней пыли и достоверно снижение показателей после полного курса АСИТ пыльцой трав и клещом домашней пыли [32, 33, 34]. Другие исследования не подтвердили эти результаты [28, 35, 36].

Следует отметить, что одним из факторов, затрудняющих применение коэффициента tIgE/sIgE на практике, является отсутствие эквивалентности между единицами измерения tIgE и sIgE [1]. Необходимы дополнительные исследования с использованием молекулярной аллергодиагностики для определения надежности предиктивного потенциала коэффициента tIgE/sIgE при выполнении АСИТ [1, 6, 18].

Успешная АСИТ приводит к продукции sIgG4 [1, 6, 18, 37] с увеличением его содержания в десятки раз и заметной динамикой нарастания уже через месяц после начала АСИТ [3, 8], что коррелирует с развитием толерантности и уменьшениемсимптомовгиперчувствительности. В нашей работе в ходе проведения АСИТ-терапии в рекомендованных дозах в ходе 2 курсов (около 10 месяцев) мы смогли добиться нарастания концентрации примерно в 4 раза, однако рост в десятки раз не наблюдался.

Показано, что высокоавидный и высокоафинный sIgG4 способен конкурировать с sIgE за связывание аллергена, предотвращать дегрануляцию тучных клеток и базофилов [38, 39], ингибировать презентацию аллергена Т-лимфоцитам и образование иммунных комплексов за счет функциональной моновалентности [40].

В многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании, проведенном в Чехии, Финляндии, Германии, Латвии, Литве, Польше и России, продемонстрирован долгосрочный клинический эффект у подростков и взрослых, получавших ПКИТ аллергеном березы, по сравнению с плацебо, что сопровождалось существенным снижением sIgE и сохранением повышеного по сравнению с базальным уровнем sIgG4 через 3 года и 5 лет после начала АСИТ [41].

Успешная ПКИТ аллергеном тимофеевки способствовала увеличению sIgG4 и коррелировала с уменьшением уровня sIgE у пациентов, сенсибилизированных к пыльце луговых трав [42]. Установлено, что уровни sIgE Phlp1 и sIgE Phlp5 предсказывали повышение sIgG4 в фазе увеличения дозы АСИТ [42].

В исследовании Yang L. et al. показано увеличение sIgG4 к компонентам домашней пыли *Derp 1, Derf 1, Derp 2* и *Derf 2, Derp 21* через 18 месяцев после начала ПКИТ, при этом показатели sIgE оставались на исходном уровне. Не получено корреляций sIgG4 и IgE с улучшением клинических показателей [40]. Продемонстрировано увеличение IgG4 после иммунотерапии пыльцой трав [30].

Авторы надеются, что исследование в реальной практике при использовании аллергенных экстрактов березы Staloral 300 ИР с использованием доступных тест-систем Immunocap внесет некоторую долю ясности в динамику изменения антител у детей в ходе специфической иммунотерапии.

Заключение

Измерение уровней sIgE и IgG4 может быть полезным инструментом для оценки эффективности АСИТ и понимания иммунологических процессов, происходящих при лечении аллергических заболеваний. Дальнейшие исследования и стандартизация методологии могут усилить значение этих маркеров в клинической практике.

Список литературы / References

1. Барычева Л.Ю., Душина Л.В., Масальский С.С. Оценка эффективности подкожной иммунотерапии пыльцевыми аллергенами сорных трав // Аллергология и иммунология в педиатрии, 2022. Т. 1. С. 16-26. [Barycheva L.Yu., Dushina L.V., Masalskiy S.S. Evaluation of the effectiveness of subcutaneous pollen weed polen allergens. *Allergologiya i immunologiya v pediatrii = Allergology and Immunology in Paediatrics, 2022, Vol. 1, pp. 16-26.* (In Russ.)]

2. Барычева Л.Ю., Душина Л.В., Медведенко Ю.Н. Изменение реактивности базофилов и синтеза специфических иммуноглобулинов Е под влиянием аллерген-иммунотерапии // Аллергология и иммунология в педиатрии, 2021. Т. 1. С. 15-23. [Barycheva L.Yu., Dushina L.V., Medvedenko Yu.N. Changes in basophil reactivity and synthesis of specific immunoglobulins E influenced by allergen-immunotherapy. *Allergologiya i immunologiya v pediatrii = Allergology and Immunology in Paediatrics, 2021, Vol. 1, pp. 15-23.* (In Russ.)]

3. Душина Л.В., Барычева Л.Ю., Минасян М.В. Молекулярная аллергодиагностика и оптимизация аллергенспецифической иммунотерапии при сенсибилизации к пыльце сорных трав // Медицинский вестник Северного Кавказа, 2020. Т. 15, № 3. С. 422-423. [Dushina L.V., Barycheva L.Yu., Minasyan M.M. Molecular allergy diagnostics and improving allergen-specific immunotherapy in the cases of sensitization to weed pollen. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza = Medical News of North Caucasus, 2020, Vol. 15, no. 3, pp. 422-423.* (In Russ.)]

4. Akdis M., Akdis C.A. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: multiple suppressor factors at work in immune tolerance to allergens. *J. Allergy Clin. Immunol., 2014, Vol. 133, no. 3, pp. 621-631.*

5. Alvaro-Lozano M., Akdis C.A., Akdis M., Alviani C., Angier E., Arasi S., Arzt-Gradwohl L., Barber D., Bazire R., Cavkaytar O., Comberiati P., Dramburg S., Durham S.R., Eifan A.O., Forchert L., Halken S., Kirtland M., Kucuksezer U.C., Layhadi J.A., Matricardi P.M., Muraro A., Ozdemir C., Pajno G.B., Pfaar O., Potapova E., Riggioni C., Roberts G., Rodríguez Del Río P., Shamji M.H., Sturm G.J., Vazquez-Ortiz M. EAACI allergen immunotherapy user's guide. Pediatr. *Allergy Immunol., 2020, Vol. 31, no. 25, pp. 1-101.*

6. Andorf S., Borres M.P., Block W., Tupa D., Bollyky J.B., Sampath V., Elizur A., Lidholm J., Jones J.E., Galli S.J., Chinthrajah R.S., Nadeau K.C. Association of Clinical Reactivity with Sensitization to Allergen Components in Multifood-Allergic Children. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract., 2017, Vol. 5, no. 5, pp. 1325-1334.e4.*

7. Baba S.M., Rasool R., Gull A., Qureshi T.A., Beigh A.H., Qadri Q., Shah Z.A. Effectiveness of sublingual immunotherapy in the treatment of HDM-Induced nasobronchial allergies: a 3-year randomized case-control study from Kashmir. *Front. Immunol., 2021, Vol. 12, 723814.* doi: 10.3389/fimmu.2021.723814.

8. Baron-Bodo V., Horiot S., Lautrette A., Chabre H., Drucbert A.S., Danzé P.M., Sénéchal H., Peltre G., Galvain S., Zeldin R.K., Horak F., Moingeon P. Heterogeneity of antibody responses among clinical responders during grass pollen sublingual immunotherapy. *Clin. Exp. Allergy., 2013, Vol. 43, no. 12, pp. 1362-1373.*

9. Ciprandi G., Silvestri M. Serum specific IgE: A biomarker of response to allergen immunotherapy. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol., 2014, Vol. 24, no. 1, pp. 35-39.*

10. Di Lorenzo G., Mansueto P., Pacor M.L., Rizzo M., Castello F., Martinelli N., Ditta V., Lo Bianco C., Leto-Barone M.S., D'Alcamo A., Di Fede G., Rini G.B., Ditto A.M. Evaluation of serum s-IgE/total IgE ratio in predicting clinical response to allergen-specific immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol., 2009, Vol. 123, Vol. 5, pp. 1103-1110, 1110.e1-4.*

11. Eckl-Dorna J., Villazala-Merino S., Linhart B., Karaulov A.V., Zhernov Y., Khaitov M., Niederberger-Leppin V., Valenta R. Allergen-specific antibodies regulate secondary allergen-specific immune responses. *Front. Immunol., 2019, Vol. 9, 3131.* doi: 10.3389/fimmu.2018.03131.

12. Eifan A.O., Akkoc T., Yildiz A., Keles S., Ozdemir C., Bahceciler N.N., Barlan I.B. Clinical efficacy and immunological mechanisms of sublingual and subcutaneous immunotherapy in asthmatic/rhinitis children sensitized to house dust mite: an open randomized controlled trial. *Clin. Exp. Allergy., 2010, Vol. 40, pp. 922-932.*

13. Frew A.J. Allergen immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol., 2010, Vol. 125, no. 2, Suppl. 2, pp. S306-S313.*

14. Gorelik M., Narisety S.D., Guerrerio A.L., Chichester K.L., Keet C.A., Bieneman A.P., Hamilton R.G., Wood R.A., Schroeder J.T., Frischmeyer-Guerrerio P.A. Suppression of the immunologic response to peanut during immunotherapy is often transient. *J. Allergy Clin. Immunol., 2015, Vol. 135, no. 5, pp. 1283-1292.*

15. Izmailovich M., Semenova Y., Abdushukurova G., Mukhamejanova A., Dyussupova A., Faizova R., Gazaliyeva M., Akhvlediani L., Glushkova N., Kalmakhanov S., Bjørklund G. Molecular Aspects of Allergen-Specific Immunotherapy in Patients with Seasonal Allergic Rhinitis. *Cells, 2023, Vol. 12, no. 3, 383.* doi: 10.3390/cells12030383.

16. James L.K., Shamji M.H., Walker S.M., Wilson D.R., Wachholz P.A., Francis J.N., Jacobson M.R., Kimber I., Till S.J., Durham S.R. Long-term tolerance after allergen immunotherapy is accompanied by selective persistence of blocking antibodies. J. *Allergy Clin. Immunol., 2011, Vol. 127, no. 2, pp. 509-516.e1-5.*

17. Karakoc-Aydiner E., Eifan A.O., Baris S., Gunay E., Akturk E., Akkoc T., Bahceciler N.N., Barlan I.B. Long-term effect of sublingual and subcutaneous immunotherapy in dust mite-allergic children with asthma/rhinitis: a 3-year prospective randomized controlled trial. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol., 2015, Vol. 25, no. 5, pp. 334-342.*

18. Karaman S., Can D., Erdem S.B., Nacaroğlu H.T., Karkıner C.Ş., Günay İ. Is there any parameter helpful for predicting a suitable candidate for mite immunotherapy? *Iran J. Allergy Asthma Immunol., 2016, Vol 15, no. 2, pp. 105-111.*

19. Keskin O., Tuncer A., Adalioglu G., Sekerel B.E., Saçkesen C., Kalayci O. The effects of grass pollen allergoid immunotherapy on clinical and immunological parameters in children with allergic rhinitis. *Pediatr. Allergy Immunol., 2006, Vol. 17, no. 6, pp. 396-407.*

20. Kucuksezer U.C., Ozdemir C., Cevhertas L., Ogulur I., Akdis M., Akdis C.A. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and allergen tolerance. *Allergol. Int., 2020, Vol. 69, no. 4, pp. 549-560.*

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

22. Li Q., Li M., Yue W., Zhou J., Li R., Lin J., Li Y. Predictive factors for clinical response to allergy immunotherapy in children with asthma and rhinitis. *Int. Arch. Allergy Immunol., 2014, Vol. 164, no. 3, pp. 210-217.*

23. Liu W., Zeng Q., Luo R. Predictors for short-term efficacy of allergen-specific sublingual immunotherapy in children with allergic rhinitis. *Mediators. Inflamm., 2020, Vol. 2020, 1847061.* doi: 10.1155/2020/1847061.

24. Novak N., Worm M., Staubach P., Jutel M., Sager A., Pfaar O. Subcutaneous birch pollen allergen immunotherapy with a depigmented polymerized extract shows only sustained and long-term efficacy in a subgroup of monosensitized adults and adolescents with allergic rhinitis. *Clin. Transl. Allergy. 2022, Vol. 12, no. 10, e12185.* doi: 10.1002/clt2.12185.

25. Pfaar O., Ankermann T., Augustin M., Bubel P., Böing S., Brehler R., Eng P.A., Fischer P.J., Gerstlauer M., Hamelmann E., Jakob T., Kleine-Tebbe J., Volkmar Kopp M., Lau S., Mülleneisen N., Müller C., Nemat K., Pfützner W., Saloga J., Strömer K., Schmid-Grendelmeier P., Schuster A., Sturm G.J., Taube C., Szépfalusi Z., Vogelberg C., Wagenmann M., Wehrmann W., Werfel T., Wöhrl S., Worm M., Wedi B.; Commenting participation and process support: Kaul S., Mahler V., Schwalfenberg A. Guideline on allergen immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases: S2K Guideline of the German Society of Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), Society

of Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), Medical Association of German Allergologists (AeDA), Austrian Society of Allergology and Immunology (ÖGAI), Swiss Society for Allergology and Immunology (SSAI), German Dermatological Society (DDG), German Society of Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery (DGHNO-KHC), German Society of Pediatrics and Adolescent Medicine (DGKJ), Society of Pediatric Pulmonology (GPP), German Respiratory Society (DGP), German Professional Association of Otolaryngologists (BVHNO), German Association of Paediatric and Adolescent Care Specialists (BVKJ), Federal Association of Pneumologists, Sleep and Respiratory Physicians (BdP), Professional Association of German Dermatologists (BVDD). *Allergol. Select., 2022, Vol. 6, pp. 167-232.*

26. Rahman R.S., Wesemann D.R. Immunology of allergen immunotherapy. *Immunother. Adv., 2022, Vol. 2, no. 1, ltac022.* doi: 10.1093/immadv/ltac022.

27. Rispens T., Huijbers M.G. The unique properties of IgG4 and its roles in health and disease. *Nat. Rev. Immunol., 2023, Vol. 23, no. 11, pp. 763-778.*

28. Rolinck-Werninghaus C., Kopp M., Liebke C., Lange J., Wahn U., Niggemann B. Lack of detectable alterations in immune responses during sublingual immunotherapy in children with seasonal allergic rhinoconjunctivitis to grass pollen. *Int. Arch. Allergy Immunol., 2005, Vol. 136, no. 2, pp. 134-141.*

29. Sahiner U.M., Giovannini M., Escribese M.M., Paoletti G., Heffler E., Alvaro Lozano M., Barber D., Canonica G.W., Pfaar O. Mechanisms of allergen immunotherapy and potential biomarkers for clinical evaluation. *J. Pers. Med., 2023, Vol. 13, no. 5, 845.* doi: 10.3390/jpm13050845.

30. Şahin E., Bafaqeeh S.A., Güven S.G., Çetinkaya E.A., Muluk N.B., Coşkun Z.O., Lopatin A., Kar M., Pinarbasli M.O., Cingi C. Mechanism of action of allergen immunotherapy. *Am J. Rhinol. Allergy., 2016, Vol. 30, no. 5, pp. 1-3.*

31. Sainte-Laudy J., Touraine F., Cluzan D., Belle Moudourou F. Follow-up of venom immunotherapy on flow cytometry and definition of a protective index. *Int. Arch. Allergy Immunol., 2016, Vol. 170, no. 4, pp. 243-250.*

32. Santos AF, James L.K., Bahnson H.T., Shamji M.H., Couto-Francisco N.C., Islam S., Houghton S., Clark A.T., Stephens A., Turcanu V., Durham S.R., Gould H.J., Lack G. IgG4 inhibits peanut-induced basophil and mast cell activation in peanut-tolerant children sensitized to peanut major allergens. *J. Allergy Clin. Immunol,. 2015, Vol. 135, pp. 1249-1256.*

33. Sayed K.M., Kamel A.G., Ali A.H. One-year evaluation of clinical and immunological efficacy and safety of sublingual versus subcutaneous allergen immunotherapy in allergic conjunctivitis. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol., 2019, Vol. 257, no. 9, pp. 1989-1996.*

34. Scadding G.W., Calderon M.A., Shamji M.H., Eifan A.O., Penagos M., Dumitru F., Sever M.L., Bahnson H.T., Lawson K., Harris K.M., Plough A.G., Panza J.L., Qin T., Lim N., Tchao N.K., Togias A., Durham S.R. Immune tolerance network GRASS study team. Effect of 2 years of treatment with sublingual grass pollen immunotherapy on nasal response to allergen challenge at 3 years among patients with moderate to severe seasonal allergic rhinitis: The GRASS randomized clinical trial. *JAMA, 2017, Vol. 317, no. 6, pp. 615-625.*

35. Schmid J.M., Würtzen P.A., Dahl R., Hoffmann H.J. Pretreatment IgE sensitization patterns determine the molecular profile of the IgG4 response during updosing of subcutaneous immunotherapy with timothy grass pollen extract. *J. Allergy Clin. Immunol., 2016, Vol. 137, no. 2, pp. 562-570.*

36. Shamji M.H., Durham S.R. Mechanisms of allergen immunotherapy for inhaled allergens and predictive biomarkers. *J. Allergy Clin. Immunol., 2017, Vol. 140, no. 6, pp. 1485-1498.*

37. Shamji M.H., Kappen J.H., Akdis M., Jensen-Jarolim E., Knol E.F., Kleine-Tebbe J., Bohle B., Chaker A.M., Till S.J., Valenta R., Poulsen L.K., Calderon M.A., Demoly P., Pfaar O., Jacobsen L., Durham S.R., Schmidt-Weber C.B. Biomarkers for monitoring clinical efficacy of allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and allergic asthma: an EAACI Position Paper. *Allergy, 2017, Vol. 72, no. 8, pp. 1156-1173.*

38. Sindher S.B., Long A., Acharya S., Sampath V., Nadeau K.C. The use of biomarkers to predict aero-allergen and food immunotherapy responses. *Clin. Rev. Allergy Immunol., 2018, Vol. 55, no. 2, pp. 190-204.*

39. Sun W., Pan L., Yu Q., Sun Y., Zeng X., Bai X., Li M. The skin prick test response after allergen immunotherapy in different levels of tIgE children with mite sensitive Asthma/Rhinitis in South China. *Hum. Vaccin Immunother., 2018, Vol. 14, no. 10, pp. 2510-2515.*

40. Yang L., Yang Y., Xu Q., Zhang W., Jiang Q., Li W., Wang Y., Ma D., Lin X., Sun B., Zhu R. Specific IgE and IgG4 profiles of house dust mite components in allergen-specific immunotherapy. *Front. Immunol., 2022, Vol. 12, 786738.* doi: 10.3389/fimmu.2021.786738.

41. Zeng Y., Xiao H., Gao S., Li J., Yang C., Zeng Q., Luo X., Luo R., Chen X., Liu W. Efficacy and immunological changes of sublingual immunotherapy in pediatric allergic rhinitis. *World Allergy Organ J., 2023, Vol. 16, no. 7, 100803.* doi: 10.1016/j.waojou.2023.100803.

42. Zidarn M., Kosnik M., Silar M. Bajrović N., Korošec Sustained P. Effect of grass pollen subcutaneous immunotherapy on suppression of allergen-specific basophil response; a real-life, nonrandomized controlled study. *Allergy, 2015, Vol. 70, pp. 547-555.*

Авторы:

Смолкин Ю.С. *– д.м.н., профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии, Академии постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», Москва, Россия*

Масальский С.С. *– к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и педиатрии Медицинского университета «Реавиз», Москва; ассистент кафедры иммунологии с курсом дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Ставрополь, Россия*

Куропатникова Е.А. *– аспирант кафедры клинической иммунологии и аллергологии Академии постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», Москва, Россия*

Барычева Л.Ю. *– д.м.н., профессор, заведующая кафедрой иммунологии с курсом дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Ставрополь, Россия*

Козьмова Н.А. *– ассистент кафедры иммунологии с курсом дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Ставрополь, Россия*

Authors:

Smolkin Yu.S., *PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Clinical Immunology and Allergology, Academy of Postgraduate Education, Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russian Federation*

Masalskiy S.S., *PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Pediatrics, Moscow Medical University "Reaviz", Moscow; Assistant Professor, Department of Immunology with a Course of Continuing Professional Education, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation*

Kuropatnikova E.A., *Postgraduate Student, Department of Clinical Immunology and Allergology, Academy of Postgraduate Education, Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russian Federation*

Barycheva L.Yu., *PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Immunology with a Course of Continuing Professional Education, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation*

Kozmova N.A., *Assistant Professor, Department of Immunology with a Course of Continuing Professional Education, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation*

Поступила 08.08.2024
Отправлена на доработку 22.09.2024
Принята к печати 22.03.2025

Received 08.08.2024
Revision received 22.09.2024
Accepted 22.03.2025