

Аллергический ринит и феномен энтопии

Климов А.В.¹, Калюжин О.В.², Климов В.В.¹, Свиридова В.С.¹

¹ Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

² Первый Московский медицинский государственный университет им. И.М. Сеченова
Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2

РЕЗЮМЕ

Представлен обзор современных исследований, посвященных недавно открытому явлению – феномену энтопии (локальной атопии), с точки зрения его фенотипов и эндотипов. Клиническим вариантом эндотипа энтопии является локальный аллергический ринит, новая патология, – объект исследований в современной иммунологии, аллергологии и оториноларингологии. Точные механизмы срыва толерантности к аллергенам при энтопии остаются неясными. Между тем феномен энтопии может стать ключом для расшифровки нерешенных вопросов срыва аллергической толерантности в разных анатомических сайтах. Обзор посвящен патогенезу, диагностическому алгоритму и проблеме выбора терапевтических подходов при локальном аллергическом рините.

Ключевые слова: аллергены, атопия, энтопия, толерантность к аллергенам, аллергический ринит, локальный аллергический ринит, фенотипы, эндотипы, биомаркеры, Т-хелперы 2-го типа, Т-регуляторные клетки.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Для цитирования: Климов А.В., Калюжин О.В., Климов В.В., Свиридова В.С. Аллергический ринит и феномен энтопии. *Бюллетень сибирской медицины*. 2020; 19 (3): 137–143. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-3-137-143>.

Allergic rhinitis and the phenomenon of entopy

Klimov A.V.¹, Kalyughin O.V.², Klimov V.V.¹, Sviridova V.S.¹

¹ Siberian State Medical University
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

² Sechenov Moscow State Medical University
8/2, Trubetskaya Str., Moscow, 119991, Russian Federation

ABSTRACT

This article provides a review of the phenomenon of entopy or local atopy from the viewpoint of allergic phenotypes and endotypes. A clinical form of the entopy endotype is local allergic rhinitis, which is still a fertile area for

research. The exact mechanisms in the breakdown of allergen tolerance in entopy remain unclear. The review focuses on the pathogenesis, diagnostic algorithm, and the choice of treatment strategies in local allergic rhinitis.

Key words: allergens, atopy, entopy, allergen tolerance, allergic rhinitis, local allergic rhinitis, phenotypes, endotypes, biomarkers, type 2 helper T cells, T regulatory cells.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors claim that there is no funding for the study.

For citation: Klimov A.V., Kalyugin O.V., Klimov V.V., Sviridova V.S. Allergic rhinitis and the phenomenon of entopy. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2020; 19 (3): 137–143. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-3-137-143>.

АТОПИЯ И ЭНТОПИЯ (ЛОКАЛЬНАЯ АТОПИЯ): ИСТОРИЯ, МЕХАНИЗМЫ, БИОМАРКЕРЫ И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Первоначально термин «атопия» обозначал отсутствие локализации патологии и странную болезнь, о чем писали А.Ф. Соса и Р.А. Сооке в 1923 г. в своей статье [1, 2]. IgE тогда еще не был открыт группой исследователей во главе с Ishizaka [3]. В 1963 г. P.G.H. Gell и R.R.A. Coombs [4] предложили обновленную классификацию известных в то время аллергологических феноменов, в которой атопию именовали как 1-й (немедленный) тип гиперчувствительности (сейчас – 2-й тип иммунного ответа с продукцией IgE). Классификация по Gell и Coombs [4] в своей основе используется и в настоящее время. Принимая во внимание актуальность разных типов аллергии в современных условиях, были предложены для обсуждения такие гипотезы, как гигиеническая и токсическая [5]. В частности, атопические аллергические реакции рассматриваются как избыточная продукция IgE в результате неадекватного иммунного ответа на антигены (аллергены) окружающей среды [6]. Любопытно, что этот ответ очень напоминает иммунный ответ на антигены гельминтов и членистоногих. Если предположить, что продукция IgE у человека и других млекопитающих обеспечивает избыточную защиту против метазойных паразитов скорее, чем вызвать аллергию, аллергены окружающей среды могут содержать компоненты, которые структурно близки к антигенам паразитов – специфических мишеней для образования IgE при инвазиях [6].

Тем не менее 1-й тип гиперчувствительности (атопия) встречается только у некоторых людей. Атопия является полигенно наследуемым расстройством, что убедительно подтверждено изучением большого числа локусов, ассоциированных с этой конституцией [7]. Однако описаны и так называемые первичные атопии на основе преимуществен-

но моногенного наследования [8]. В дополнение к этому, в настоящее время эпигенетические изменения также рассматриваются как потенциальный механизм, вовлеченный в развитие многих болезней, включая атопические [9]. Не исключено, что, поскольку атопия показывает сильную наследственную основу, она может быть следствием эволюционного рудимента (рис. 1). С эволюционной точки зрения, домашние клещи *Dermatophagoides pteronyssinus* (европейский вид) и *Dermatophagoides farinae* (американский вид), несомненно, являются «королями аллергенов», или паналлергенами [10, 11]. Весьма вероятно, что предки современных домашних клещей были кожными паразитами у древних людей каменного века [12].

В настоящее время термин «атопия» используется аллергологами и исследователями для любого гипер-IgE-опосредованного развернутого В-клеточного Th2-регулируемого ответа (иммунного ответа 2-го типа) на различные аллергены [12]. Наиболее значимыми аллергенами при атопических болезнях являются аллергены домашней пыли, домашних клещей, шерсти и чешуек животных, пыльцы растений, муки, пищевых продуктов, яда перепончатокрылых насекомых, грибов, латекса, пенициллина и др. Также описаны олигомерные компоненты молекул аллергенов, аллерген-ассоциированные молекулярные паттерны (ААМР), которые могут быть ответственны за эффективное перекрестное связывание аллергена с В-клеточным рецептором (BCR)/IgE [13]. Предположительно, дефицит ААМР приводит к поддержанию аллергенной толерантности, а их избыток – к срыву. Попадание аллергена в организм может происходить путем вдыхания, проглатывания, впрыскивания или путем прямого контакта с кожей и слизистыми. В ходе В-клеточного ответа плазматические клетки стимулируются Т-хелперами 2-го типа (Th2) и фолликулярными Т-хелперами (Tfh) к продукции антител IgE, направленных к одному или нескольким аллергенам.



Рис. 1. Атопия как эволюционный рудимент [12]

Разницей между рутинным В-клеточным ответом и гиперчувствительностью 1-го типа (атопией) является то, что при атопии преобладающим изотипом антител является иммуноглобулин (Ig) E вместо IgM, IgG, и IgA. Антитела IgE связываются с FcεR1 рецептором I типа (FcεRI) на поверхности тучных клеток и циркулирующих базофилов. После попадания причинного аллергена он связывается с IgE на клетках-мишенях, что вызывает их дегрануляцию и высвобождение воспалительных медиаторов.

Классически 1-й тип гиперчувствительности может быть последовательно разделен на две фазы: раннюю и позднюю. Ранняя фаза обычно реализуется в течение 10–20 мин или даже секунд после проникновения аллергена, что связано с высвобождением предсуществующих медиаторов типа гистамина, серотонина, энзимов, хемотаксических пептидов для эозинофилов и нейтрофилов. Медиаторы воздействуют на нервные окончания и гистаминовые рецепторы I типа, вызывая зуд, спазм гладкомышечных волокон, включая находящиеся в бронхах, продукцию слизи бокаловидными клетками, повышение проницаемости капилляров с последующим отеком ткани. Как следствие, к данному очагу происходит миграция эозинофилов и нейтрофилов. Таким способом тучные клетки, располагающиеся в коже и покровном эпителии респираторного, гастроинтестинального и урогенитального трактов, вовлекаются в ответ на внешние сигналы (аллергены). Будучи

активированными, эти клетки обеспечивают клеточно-молекулярные механизмы ранней фазы атопической реакции и регулируют IgE-ответ и воспаление [14, 15]. Активированные тучные клетки с их медиаторами, включая гистамин и триптазу, признаются главными биомаркерами ранней фазы атопии.

Поздняя фаза развивается в течение последующих 6–12 ч за счет новообразованных медиаторов: тромбксана, лейкотриенов C4 и B4, простагландина D2, фактора активации тромбоцитов, цитокинов и хемокинов, которые действуют в очаге воспаления, усиливая его интенсивность. Эндотелиальные клетки экспрессируют адгезивные молекулы, облегчающие привлечение и активацию нейтрофилов, эозинофилов и врожденных лимфоидных клеток 2-й группы (ILC2), поступающих из крови и других биологических жидкостей в очаг аллергического воспаления. Преобладающими в типичном составе общающихся инфильтратов являются эозинофилы. Активированные эозинофилы высвобождают большое число воспалительных молекул: эозинофильный катионный белок, главные основные протеины, интерлейкин (IL) 5 и др. [14, 16]. Вовлеченные в процесс Th2 и ILC2 секретируют IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, IL-33 и другие цитокины, которые влияют на плазматические клетки, переключая синтез антител на иммуноглобулины изотипа IgE. Воспаление становится хроническим. Следовательно, эти цитокины, а также медиаторы эозинофилов и молекулы на их мембранах являются главными биомаркерами поздней фазы атопии.

Первый тип гиперчувствительности (2-й тип иммунного ответа) ответствен за развитие атопического дерматита, круглогодичного и сезонного аллергического ринита, аллергической астмы, пищевой и инсектной аллергии, анафилактического шока и других состояний. У предрасположенных людей возможен так называемый атопический марш, который представляет собой последовательную смену органов-мишеней в таком порядке: кожа, нос/конъюнктивы, бронхи. У некоторых пациентов наблюдается одновременное развитие всех атопий [12, 17]. Кожные аллергические тесты и определение специфических антител IgE в крови (компонентное исследование) являются исключительными методами для диагностики атопических патологий.

В последнее десятилетие был идентифицирован новый аллергический феномен – энтопия [18]. Термин происходит от испанского словосочетания *en tоро* – «в месте». Примечательно, что энтопия звучит как ENT (Ear, Nose and Throat) – обозначение специальности «оториноларингология» на английском языке. Первоначально энтопию не относили к разновидности атопии. В настоящее время этот

феномен рассматривается как один из эндотипов атопического расстройства, который может развиваться в локальный аллергический ринит [19, 20], локальный аллергический конъюнктивит [21] и локальную аллергическую астму [22]. Среди всех энтопий наибольшее число исследований проведено в отношении локального аллергического ринита [19, 20, 23–26]. Пациенты с тяжелой астмой с нормальным содержанием сывороточного IgE могут демонстрировать высокую эффективность лечения омализумабом, что ставит на повестку дня роль концепции энтопии в патогенезе тяжелой астмы [27].

В настоящее время точные механизмы развития энтопии остаются неясными, и данный феномен представляется плодотворным полем для исследований. Мы предлагаем в порядке исследования и последующей дискуссии проанализировать связь энтопии с особой формой срыва аллергенной толерантности. Известно, что аллергенная толерантность может рассматриваться как активный процесс – непатологический антипод иммунному ответу. Развитие такой толерантности контролируется иммунорегуляторной сетью цитокинов IL-10, IL-35, трансформирующим ростовым фактором β , T-регуляторными клетками (Treg) и др. Аллергенная толерантность также наблюдается при высокой концентрации аллергенов в окружающей среде при модифицированной активности Th2 [28]. Существует историческая классификация толерантности с подразделением ее на центральные и периферические механизмы [12]. Однако предлагаемая нами дифференциация аллергенной толерантности на системную (в крови) и локальную (в тканях) – это совсем другой подход. Для понимания механизмов индукции и срыва толерантности целесообразно рассматривать и системную, и локальную (энтопическую) формы атопических патологий (таблица). Специфические анатомические сайты, например полость рта и респираторный тракт, могут иметь особые условия, благоприятствующие становлению толерантности [28]. Этот вопрос открыт для исследований и дискуссий, особенно в связи с обнаружением феномена энтопии и существованием подъязычного метода аллерген-специфической иммунотерапии.

Таблица

Формы срыва толерантности к аллергенам	
Системные формы	Локальные формы (энтопия)
Кожная Гастроинтестинальная Урогенитальная? Комбинированная (может включать конъюнктивальную, назальную и бронхиальную формы в составе системных форм)	Конъюнктивальная Назальная Бронхиальная

АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ: ФЕНОТИПЫ, ЭНДОТИПЫ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ

Аллергический ринит является глобальной проблемой здравоохранения [29, 30]. Аллергический ринит (риноконъюнктивит) проявляется у предрасположенных пациентов двумя фенотипами: круглогодичным и (или) сезонным [25, 31]. В настоящее время оба фенотипа, особенно круглогодичный, являются источником заболеваемости астмой, влияют на качество жизни, продуктивность, сон, устойчивость к нагрузкам, нарушают социальные функции людей, а также создают существенную финансовую нагрузку на системы здравоохранения во всем мире [29, 31].

При аллергическом рините больные жалуются на хроническую заложенность носа, зуд, насморк, пароксизмы чихания, иногда потерю восприятия запахов, храп, гиперемию и отечность конъюнктив [29, 32]. Клинически фенотипы неаллергического ринита почти не отличаются от фенотипов аллергического [33]. Круглогодичный аллергический ринит обычно начинается в возрасте 3–5 лет. Он проявляется указанными симптомами в течение всего года и иногда всей жизни, становясь персистирующим и осложняясь назальными полипами, синуситами, переходя в астму. В некоторых случаях течение ринита мягкое, почти незаметное. Аллергены клещей *Dermatophagoides*, кошек, других домашних питомцев, перьев, тараканов и плесени являются главными протеинами, ответственными за сенсибилизацию с образованием IgE у лиц с круглогодичным аллергическим ринитом [12, 34]. При сезонном рините или поллинозе, патология может начинаться в любом возрасте, в любом географическом регионе планеты, но в определенные периоды поллинозии деревьев, кустарников и трав. Сенсибилизация вызывается аллергенами березы, орехов, дуба, овсяницы, райграса, тимофеевки, полыни, амброзии и широкого ряда растений [12, 35, 36].

Первоначальный диагноз аллергического ринита более вероятен, если он сезонный, либо имеются указания на атопическую наследственность в анамнезе [37]. Как правило, обследование больного включает сбор семейного, социального, профессионального анамнеза, анамнеза перенесенных заболеваний, кожные аллергические пробы, определение сывороточных и секреторных антител изотипа IgE, назальный цитологический анализ, видеориноскопию, акустическую ринометрию, функциональное исследование органов дыхания и др. [37, 38].

Кластерный анализ взрослых пациентов с аллергическим ринитом позволил идентифицировать четыре группы [39]: 1) среднетяжелый ринит, на-

чавшийся в детстве, 2) легкий с дебютом у девушек-подростков, 3) тяжелый с ранним началом и присоединением астмы и 4) среднетяжелый у мужчин, начавшийся в детстве с присоединением астмы. Во всех кластерах преобладал сезонный аллергический ринит. Таким образом, дифференциальными критериями в этом кластерном исследовании оказались пол, присутствие астмы, степень тяжести и возраст начала болезни. Несколько других клинических фенотипов и эндотипов были в последующем исследованы в разных работах [40], однако именно эндотипирование и определение подтверждающих диагноз аллергического ринита биомаркеров показали более существенное значение для ведения пациентов и персонализированной терапии [41, 42].

Термин «локальный аллергический ринит» (ЛАР) был впервые предложен С. Rondón и соавт. [19]. Одна группа исследователей [43] предположила, что ЛАР не вписывается в номенклатуру классического аллергического (атопического) ринита по сравнению с неаллергическим, и, по-видимому, является новым, отдельным фенотипом ринита. Однако другая группа ученых [20, 44, 45] обосновала ЛАР как эндотип аллергического ринита, поскольку при данной патологии присутствуют главные атопические биомаркеры, но не на системном уровне, а на уровне слизистой носа. Более того, недавно полученные факты свидетельствуют о том, что кроме ЛАР существуют и другие формы энтопии в аспекте концепции единых дыхательных путей: локальная аллергическая астма [22] и локальный аллергический конъюнктивит [21].

Пациенты с ЛАР имеют те же характерные клинические симптомы, которые присущи классическому аллергическому риниту: хроническая заложенность носа, чихание, зуд, насморк и др., т.е. обе группы больных разделяют похожий клинический фенотип. ЛАР вызывается сенсibilизацией к аллергенам домашних клещей *Dermatophagoides*, встречается преимущественно у некурящих, иногда протекает как тяжелая персистирующая форма болезни, с симптомами астмы и конъюнктивита, одинаково часто развивается у детей и взрослых [44]. Идентификация ЛАР проводится 1) по обнаружению специфических IgE к аллергенам домашнего клеща и других аэроаллергенов в носовом секрете и 2) при положительном ответе на назальный провокационный тест с теми же аллергенами, причем кожные аллергические прик-тесты, внутрикожные тесты могут быть отрицательными, а содержание сывороточных антител IgE низким [25, 46, 47]. С. Incorvaia и соавт. [20] рекомендуют двойной провокационный тест для более точной диагностики ЛАР (рис. 2).

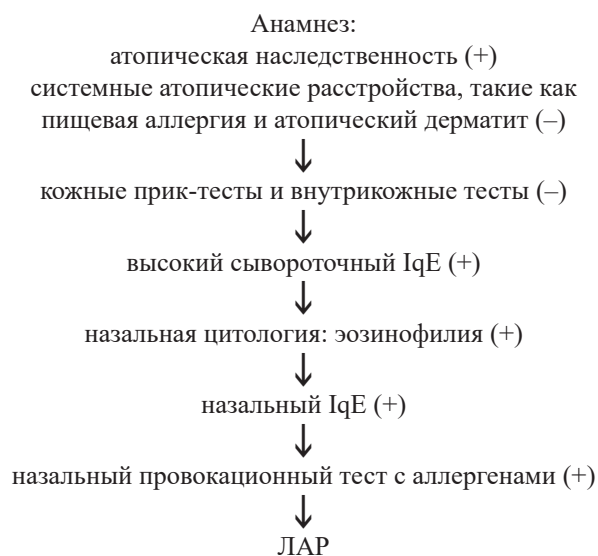


Рис. 2. Диагностический алгоритм при локальном аллергическом рините [45, 47]

К сожалению, из-за высокой стоимости и сложности менеджмента проведение назальных провокационных тестов и определение специфических антител IgE (компонентное исследование) в носовых секретах все еще не рекомендуются в ежедневной клинической практике. Как следствие, в большинстве клиник пациенты с ЛАР, включая пожилых лиц [48], все еще попадают в группы больных с неаллергическим ринитом [49].

В результате ретроспективного 7-летнего исследования J. Sennekamp и соавт. [46] показали возможность конверсии ЛАР в системные респираторные аллергические расстройства почти у половины обследованных. Конверсия наблюдалась чаще у детей и подростков, чем у взрослых. В противоположность этим данным 10-летнее ретроспективное исследование 176 пациентов с ЛАР продемонстрировало низкий показатель перехода энтопии в системную атопию, включая эволюцию в аллергическую астму [50].

Лечение больных ЛАР в общих принципах соответствует терапии классического аллергического ринита. Рекомендуются режим гипоаллергенного быта, спреи с топическими кортикостероидами, антигистаминные средства, антагонисты рецепторов лейкотриенов, интраназальные кромоны, моноклональные антитела против IgE – группа биолоджиков (омализумаб) и аллерген-специфическая иммунотерапия [45, 51, 52]. Однако существует проблема выбора метода аллерген-специфической иммунотерапии (подкожный или сублингвальный), решение которой пока остается открытым для дискуссии [52].

В соответствии с концепцией единых дыхательных путей [52, 53] верхний и нижний этажи

респираторного тракта связаны анатомически, функционально и иммунологически, что существенно для формирования общего воспалительного процесса. Срыв системной аллергенной толерантности часто влечет развитие в респираторном тракте всех вариантов атопии и ее осложнений (аллергический ринит, риносинусит, полипы, астма) в сочетании с атопиями в нереспираторных органах-мишенях. В настоящее время остается неясным, как соотнести концепцию единых дыхательных путей и феномен энтопии, его клинические проявления, возможные осложнения, динамику развития, оптимальный выбор терапевтических подходов.

ЛИТЕРАТУРА

- Coca A.F., Cooke R.A. On the classification of the phenomenon of hypersensitiveness. *J. Immunol.* 1923; 8: 163–182.
- Bellanti J.A., Setticone R.A. The atopic disorders and atopy. “strange diseases” now better defined! *Allergy Asthma Proc.* 2017; 38 (4): 241–242. DOI: 10.2500/aap.2017.38.4074.
- Ishizaka K., Ishizaka T., Hornbrook M.M. Physico-chemical properties of human reaginic antibody. IV. Presence of a unique immunoglobulin as a carrier of reaginic activity. *J. Immunol.* 1966; 97 (1): 75–85.
- Gell P.G.H., Coombs R.R.A. eds. Clinical aspects of immunology. London: Blackwell, 1963.
- Gross M. Why did evolution give us allergies? *Current Biology.* 2015; 25 (2): 53–55. DOI: 10.1016/j.cub.2015.01.002.
- Tyagi N., Farnell E.J., Fitzsimmons C.M. et al. Comparisons of allergenic and metazoan parasite proteins: Allergy the price of immunity. *PLOS Computational Biology.* 2015; 11: e1004546. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1004546.
- Tamari M., Tanaka S., Hirota T. Genome-wide association studies of allergic diseases. *Allergol. Int.* 2013; 62 (1): 21–28. DOI: 10.2332/allergolint.13-RAI-0539.
- Lyons J.J., Milner J.D. Primary atopic disorders. *J. Exp. Med.* 2018; 215 (4): 1009–1022. DOI: 10.1084/jem.20172306.
- Tezza G., Mazzei F., Boner A. Epigenetics of allergy. *Early Hum. Dev.* 2013; 89 (1): S20–S21. DOI: 10.1016/S0378-3782(13)70007-0.
- Thomas W.R. Hierarchy and molecular properties of house dust mite allergens. *Allergology International.* 2015; 64: 304–311. DOI: 10.1016/j.alit.2015.05.004.
- Calderon M.A., Linnberg A., Kleine-Tebbe J. et al. Respiratory allergy caused by house dust mites: What do we really know? *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 136 (1): 38–48. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.10.012.
- Klimov V.V. From basic to clinical immunology. Springer Nature Switzerland AG, 2019: 377. DOI: 10.1007/978-3-030-03323-1.
- Pali-Scholl I., Jensen-Jarolim E. The concept of allergen-associated molecular patterns (AAMP). *Current Opinion in Immunology.* 2016; 42: 113–118. DOI: 10.1016/j.coi.2016.08.004.
- Metcalfe D.D., Pawankar R., Ackerman S.J. et al. Biomarkers of the involvement of mast cells, basophils and eosinophils in asthma and allergic diseases. *World Allergy Organization J.* 2016; 9 (7): 1–15. DOI: 10.1186/s40413-016-0094-3.
- Krystal-Whitemore M., Dileepan K.N., Wood J.G. Mast cell: a multi-functional master cell. *Frontiers in Immunology.* 2016; 6 (620): 1–12. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00620.
- Jacobsen E.A., Helmers R.A., Lee J.J., Lee N.A. The expanding role(s) of eosinophils in health and disease. *Blood.* 2012; 120 (19): 3882–3890. DOI: 10.1182/blood-2012-06-330845.
- Bantz S.K., Zhu Z., Zheng T. The Atopic march: Progression from atopic dermatitis to allergic rhinitis and asthma. *J. Clin. Cell Immunol.* 2014; 5 (4): 1–16. DOI: 10.4172/2155-9899.1000202.
- Powe D.G., Bonnin A.J., Jones N.S. “Entopy”: Local allergy paradigm. *Clin. Exp. Allergy.* 2010; 40 (7): 987–997. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2010.03536.x.
- Rondón C., Canto G., Blanca M. Local allergic rhinitis: A new entity, characterization and further studies. *Curr. Opinion in Allergy and Clin. Immun.* 2010; 10 (1): 1–7. DOI: 10.1097/ACI.0b013e328334f5fb.
- Incorvaia C., Fuiano N., Martignago I. et al. Local allergic rhinitis: Evolution of concepts. *Clin. Transl. Allergy.* 2017; 7 (38): 1–4. DOI: 10.1186/s13601-017-0174-7.
- Yamana Y., Fukuda K., Ko R., Uchio E. Local allergic conjunctivitis: A phenotype of allergic conjunctivitis. *Int. Ophthalmol.* 2019; 39: 2539–2544. DOI: 10.1007/s10792-019-01101-z.
- Campo P., Eguiluz-Gracia I., Plaza-Serón M.C. et al. Bronchial asthma triggered by house dust mites in patients with local allergic rhinitis. *Allergy.* 2019; 74 (8): 1502–1510. DOI: 10.1111/all.13775.
- Rondón C., Campo P., Togias A. et al. Local allergic rhinitis: Concept, pathophysiology, and management. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 129: 1460–1467. DOI: 10.1111/all.12002.
- Altintoprak N., Kar M., Muluk N.B. et al. Update on local allergic rhinitis. *Inter. J. Ped. Otorhinolaryngology.* 2016; 87: 105–109. DOI: 10.1016/j.ijporl.2016.06.008.
- Jung C.-G., Lee J.-H., Ban G.-Y. et al. Prevalence and clinical characteristics of local allergic rhinitis to house dust mites. *Yonsei Med. J.* 2017; 58 (5): 1047–1050. DOI: 10.3349/ymj.2017.58.5.1047.
- Gomez E., Campo P., Rondón C. et al. Role of the basophil activation test in the diagnosis of local allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 132 (4): 975–976. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.07.016.
- Kılıç E., Kutlu A., Hastalıkları G. et al. Does local allergy (entopy) exist in asthma? *J. of Clinical and Analytical Medicine.* 2016. Letters to Editors from 01.02.2016. DOI: 10.4328/JCAM.3272.
- Wisniewski J., Agrawal R., Woodfolk J.A. Mechanisms of tolerance induction in allergic disease: Integrating current and emerging concepts. *Clin. Exp. Allergy.* 2013; 43 (2): 164–176. DOI: 10.1111/cea.12016.
- Passali D., Cingi C., Staffa P. et al. The international study of the allergic rhinitis survey: Outcomes from 4 geographical regions. *Asia Pac. Allergy.* 2018; 8 (1): e7. DOI: 10.5415/apallergy.2018.8.e7.
- Romano M.R., James S., Farrington E. et al. The impact of perennial allergic rhinitis with/without allergic asthma on sleep, work and activity level. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2019; 15: 81. DOI: 10.1186/s13223-019-0391-9.

31. Okubo K., Kurono Y., Ichimura K. et al. Japanese guidelines for allergic rhinitis 2017. *Allergology International*. 2017; 66 (2): 205–219. DOI: 10.1016/j.alit.2016.11.001.
32. Watts A.M., Cripps A.W., West N.P., Cox A.J. Modulation of allergic inflammation in the nasal mucosa of allergic rhinitis sufferers with topical pharmaceutical agents *Front. Pharmacol.* 2019; 10: 294. DOI: 10.3389/fphar.2019.00294.
33. Nozad C.H., Michael L.M., Lew D.B. et al. Non-allergic rhinitis: a case report and review. *Clin. Mol. Allergy*. 2010; 8 (1): 1–9. DOI: 10.1186/1476-7961-8-1.
34. Eifan A.O., Durham S.R. Pathogenesis of rhinitis. *Clinical & Experimental Allergy*. 2016; 46 (9): 1139–1151. DOI: spiral.imperial.ac.uk:8443/handle/10044/1/37061.
35. Caimmi D., Baiz N., Sanyal S. et al. Discriminating severe seasonal allergic Rhinitis. Results from a large nation-wide database *PLoS ONE*. 2018; 13 (11): e0207290. DOI: 10.1371/journal.pone.0207290.
36. Leung A.K., Hon K.L. Seasonal allergic rhinitis. *Recent Pat. Inflamm. Allergy Drug. Discov.* 2013; 7 (3): 187–201. DOI: 10.2174/1872213x113079990022.
37. Scadding G.K., Kariyawasam H.H., Scadding G. et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of allergic and non-allergic rhinitis (Revised Edition 2017; First edition 2007). *Clin. Exp. Allergy*. 2017; 47: 856–889. DOI: 10.1111/cea.12953.
38. Galimberti M., Passalacqua G., Incorvaia C. et al. Catching allergy by a simple questionnaire. *WAO J.* 2015; (8): 1–7. DOI: 10.1186/s40413-015-0067-y.
39. Giavina-Bianchi P. Defining phenotypes in rhinitis: A step toward personalized medicine. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 135: 151–152. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.10.029.
40. Papadopoulos N.G., Bernstein J.A., Demoly P. et al. Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: a PRACTALL report. *Allergy*. 2015; 70: 474–494. DOI: 10.1111/all/12573.
41. De Greve G., Hellings P.W., Fokkens W.J. et al. Endotype-driven treatment in chronic upper airway diseases. *Clinical and Translational Allergy*. 2017; 7 (22): 1–14. DOI: 10.1186/s13601-017-0157-8.
42. Klimov A.V., Isaev P.Yu., Klimov V.V., Sviridova V.S. Endotypes of allergic rhinitis and asthma accompanying food allergy. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019; 18 (2): 287–289. DOI: 10.20538/1682-0363-2019-2-287-289.
43. Forester J.P., Calabria C.W. Local production of IgE in the respiratory mucosa and the concept of entopy: Does allergy exist in nonallergic rhinitis? *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2010; 105 (4): 249–255. DOI: 10.1016/j.anai.2010.02.001.
44. De Mello J.F. Local allergic rhinitis. *Braz. J. Otorhinolaryngol.* 2016; 82 (6): 621–622. DOI: 10.1016/j.bjorl.2016.09.001.
45. Eguiluz-Gracia I., Perez-Sanchez N., Bogas G. et al. How to diagnose and treat local allergic rhinitis: A challenge for clinicians. *J. Clin. Med.* 2019; 8 (7): 1062–1074. DOI: 10.3390/jcm8071062.
46. Sennekamp J., Joest I., Filipiak-Pittroff B. et al. Local allergic nasal reactions convert to classic systemic allergic reactions: A long-term follow-up. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2015; 166: 154–160. DOI: 10.1159/000380852.
47. Krzych-Fałta E., Namysłowski A., Samoliński B. Dilemmas associated with local allergic rhinitis. *Adv. Dermatol. Allergol.* 2018; 35 (3): 243–245. DOI: 10.5114/ada.2018.76215.
48. Bozek A., Ignasiak B., Kasperska-Zajac A. et al. Local allergic rhinitis in elderly patients. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2015; 114 (3): 199–202. DOI: 10.1016/j.anai.2014.12.013.
49. Hellings P.W., Klimek L., Cingi C. et al. Non-allergic rhinitis: Position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2017; 72: 1657–1665. DOI: 10.1111/all.13200.
50. Rondón C., Campo P., Eguiluz-Gracia I. et al. Local allergic rhinitis is an independent rhinitis phenotype: The results of a 10-year follow-up study. *Allergy*. 2018; 73 (2): 470–478. DOI: 10.1111/all.13272.
51. Hoyte F.C.L., Nelson H.S. Recent advances in allergic rhinitis. *F1000 Research*. 2018; 7: 1333. DOI: 10.12688/f1000research.15367.1.
52. Wise S.K., Lin S.Y., Toskala E. et al. International consensus statement on allergy and rhinology: Allergic rhinitis. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2018; 8 (2): 108–352. DOI: 10.1002/alr.22073.
53. Genuneit J., Seibold A.M., Apfelbacher C.J. et al. Overview of systematic reviews in allergy epidemiology. *Allergy*. 2017; 72: 849–856. DOI: 10.1111/all.13123.

Сведения об авторах

Климов Андрей Владимирович, канд. мед. наук, ассистент, кафедра оториноларингологии, СибГМУ, г. Томск.

Калюжин Олег Витальевич, д-р мед. наук, профессор, кафедра клинической иммунологии и аллергологии, Первый Московский медицинский государственный университет им. И.М. Сеченова, г. Москва.

Климов Владимир Васильевич, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой иммунологии и аллергологии, СибГМУ, г. Томск.

Свиридова Валентина Сергеевна, канд. мед. наук, доцент, кафедра иммунологии и аллергологии, СибГМУ, г. Томск.

✉ **Климов Андрей Владимирович**, e-mail: klimov.lor@mail.ru.

Поступила в редакцию 16.03.2020

Подписана в печать 16.06.2020