

21. Баранов А.А., Алексеева Е.И. Ревматические болезни у детей: клинические рекомендации для педиатров. Союз педиатров России, ФГАУ Научный центр здоровья детей Минздрава России, ГОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России. А.А. Баранов, Е.И. Алексеева, ред. М.: ПедиатрЪ, 2016: 144.
22. Белов БС, Шубин СВ, Балабанова РМ, Эрдес ШФ. Реактивные артриты. Научно-практическая ревматология. 2015; 53 (4): 414–420.
23. Aupiais C, Ilharreborde B. Aetiology of arthritis in hospitalised children: an observational study. Arch. Dis. Child. 2015; 100 (8): 742–747.
24. Ali Lahu, Teuta Backa, Jehona Ismaili, Vendenis Lahu, Valton Saiti. Modes of Presentation of Reactive Arthritis Based on the Affected Joints. Med. Arh. 2015; 69 (1): 42–45.
25. Gupta R, Misra R. Microbe-triggered arthropathies: reactive arthritis and beyond. Int. J. Rheum. Dis. 2016; 19 (5): 437–439. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.12920>
26. Paul S, Kim MD, Thomas L. Reactive arthritis: a review. Journal of Adolescent Health. 2009; 44 (4): 309–315.
27. Selmi C, Gershwin ME. Diagnosis and classification of reactive arthritis. Autoimmun. Rev. 2014; 13: 546–549.
28. Leirisalo-Repo M, Hannu T, Mattila L. Microbial factors in spondyloarthropathies: insights from population studies. Curr. Opin. Rheumatol. 2003; 15 (4): 408–412.
29. Tuompo R, Hannu T, Mattila L, Siitonen A, Leirisalo-Repo M. Reactive arthritis following *Salmonella* infection: a population-based study. Scand. J. Rheumatol. 2013; 42: 196–202.
30. Gaston JS. *Shigella* induced reactive arthritis. Ann. Rheum. Dis. 2005; 64 (4): 517–518.
31. Hannu T. Reactive arthritis. Best Practice & Research Clinical Rheumatology. 2011; 25: 347–357.
32. Horton DB, Strom BL, Putt ME, Rose CD, Sherry DD, Sammons JS. Epidemiology of *Clostridium difficile* infection-associated reactive arthritis in children: an underdiagnosed, potentially morbid condition. JAMA. Pediatr. 2016; 170 (7): e160217.
33. Ajene AN, Fischer Walker CL, Black RE. Enteric pathogens and reactive arthritis: a systematic review of *Campylobacter*, *Salmonella* and *Shigella*-associated reactive arthritis. J. Health Popul. Nutr. 2013; 31 (3): 299–307.
34. Hannu T, Kauppi M, Tuomala M, Laaksonen I, Klemets P, Kuusi M. Reactive arthritis following an outbreak of *Campylobacter jejuni* infection. J. Rheumatol. 2004; 31 (3): 528–530.
35. Pope JE, Krizova A, Garg AX, Thiessen-Philbrook H, Ouimet JM. *Campylobacter* reactive arthritis: a systematic review. Semin. Arthritis Rheum. 2007; 37: 48–55.
36. Rosner BM, Stark K, Werber D. Epidemiology of reported *Yersinia enterocolitica* infections in Germany, 2001–2008. BMC Public Health. 2010; 10: 337.
37. Plesca DA, Luminos M, Spataru L, Stefanescu M, Cinteza E, Balgradean M. Postinfectious arthritis in pediatric practice. Maedica (Buchar). 2013; 8: 164–169.
38. Savin C, Leclercq A, Carniel E. Evaluation of a single procedure allowing the isolation of enteropathogenic *Yersinia* along with other bacterial enteropathogens from human stools. PLoS One. 2012; 7 (7): e41176.
39. Rosner BM, Werber D, Höhle M, Klaus Stark. Clinical Aspects and Self-reported Symptoms of Sequelae of *Yersinia Enterocolitica* Infections in a Population-based Study, Germany 2009–2010. BMC. Infect. Dis. 2013; 13: 236–236.
40. Townes JM, Deodhar AA, Laine ES, Smith K, Krug HE, Barkhuizen A, Thompson ME, Cieslak PR, Sobel J. Reactive arthritis following culture-confirmed infections with bacterial enteric pathogens in Minnesota and Oregon: a population-based study. Ann. Rheum. Dis. 2008; 67: 1689–1696.
41. Ajene AN, Walker FCL, Black RE. Enteric Pathogens and Reactive Arthritis: A Systematic Review of *Campylobacter*, *Salmonella* and *Shigella*-associated Reactive Arthritis. Health Popul. Nutr. 2013; 31 (3): 299–307.
42. Ravinder K, Gupta K. Reactive Arthritis in Children. JK Science. 2007; 9: 109–110.
43. Rohekar S, Tsui FW, Tsui HW, Xi N, Riarh R, Bilotta R, Inman RD. Symptomatic acute reactive arthritis after an outbreak of *Salmonella*. J. Rheumatol. 2008; 35 (8): 1599–1602.
44. Учайкин В.Ф. Острые кишечные инфекции у детей (диагностика, классификация, лечение): пособие для врачей. М.: Российский государственный медицинский университет, 2003.
45. Perdikogianni C, Galanakis E, Michalakis M, Giannoussi E, Maraki S, Tselentis Y, Charissis G. *Yersinia enterocolitica* infection mimicking surgical conditions. Pediatr. Surg. Int. 2006; 22: 589–592.
46. Бекетова Г.В., Солдатова О.В., Горячева И.П. и др. Дифференциальная диагностика суставного синдрома в педиатрии. Часть 1. Артриты. Педиатрия. Восточная Европа. 2013; 4 (4): 108–124.
47. Клиническая артрология: руководство для врачей. Кельцев В.А., ред. Самара: «Содружество», 2008: 352–364.
48. Дазбаева Д.В. Клинико-иммуногенетические особенности ювенильных артритов, ассоциированных с кишечной инфекцией: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2009: 54–59.
49. Жолобова Е.С., Чистякова Е.Г., Дазбаева Д.В. Реактивные артриты у детей – диагностика и лечение. Лечащий врач. 2007; 26 (2): 57–60.
50. Steven K, Schmitt MD. Reactive Arthritis. Infect Dis. Clin. N. Am. 2017; 31 (2): 265–277. <http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2017.01.002>

© Балаболкин И.И., 2018

DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-3-156-163  
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-3-156-163>

И.И. Балаболкин

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ АЛЛЕРГЕННОЙ ИММУНОТЕРАПИИ ПРИ АТОПИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ У ДЕТЕЙ

ФГАУ «Научный медицинский исследовательский центр здоровья детей» МЗ РФ, Москва, РФ

### Контактная информация:

**Балаболкин Иван Иванович** – д.м.н., проф., член-корр. РАН, главный научный сотрудник ФГАУ «Научный медицинский исследовательский центр здоровья детей» МЗ РФ  
 Адрес: Россия, 119991, г. Москва, Ломоносовский пр-кт, 2/62  
 Тел.: (499) 134-06-07,  
 E-mail: balabolkin.ivan@yandex.ru  
 Статья поступила 5.04.18,  
 принята к печати 15.05.19.

### Contact Information:

**Balabolkin Ivan Ivanovich** – MD., prof., correspondent member of RAS, chief researcher of Scientific Medical Research Center of Children's Health  
 Address: Russia, 119991, Moscow, Lomonosovsky Prospect, 2/62  
 Tel.: (499) 134-06-07,  
 E-mail: balabolkin.ivan@yandex.ru  
 Received on Apr. 5, 2018,  
 submitted for publication on May 15, 2019.



В статье представлены современные подходы к проведению аллергенной иммунотерапии (АИТ) при atopических заболеваниях у детей и показана ее эффективность при бронхиальной астме, аллергическом рините, поллинозах. Наиболее эффективна подкожная, сублингвальная и эндоназальная АИТ. Отмечена большая безопасность сублингвальной иммунотерапии. Эффективность АИТ ассоциируется с повышением активности Th1-, Treg-клеток, индукцией иммунной толерантности и снижением активности Th2-клеток, продукции специфических IgE и повышением уровня IgG<sub>1</sub> и IgG<sub>4</sub>. Определены потенциальные биомаркеры эффективности АИТ.

**Ключевые слова:** аллергенная иммунотерапия, иммунная толерантность, IgE, IgG<sub>1</sub>, IgG<sub>4</sub>, Th1-, Th2-, Treg-клетки, подкожная, сублингвальная и эндоназальная иммунотерапия, биомаркеры.

**Цит.:** И.И. Балаболкин. Эффективность аллергенной иммунотерапии при atopических заболеваниях у детей. *Педиатрия*. 2019; 98 (3): 156–163.

I.I. Balabolkin

## EFFICACY OF ALLERGEN IMMUNOTHERAPY FOR ATOPIC DISEASES IN CHILDREN

Scientific Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russia

The article presents modern approaches to allergenic immunotherapy (AIT) for atopic diseases in children and shows its efficacy for asthma, allergic rhinitis, pollinosis. The most effective are subcutaneous, sublingual and endonasal AIT. The high safety of sublingual immunotherapy was noted. AIT efficacy is associated with an increase in Th1, Treg cells activity, immune tolerance induction and Th2 cells activity decrease, specific IgE production and gG1 and IgG4 levels increase. Potential biomarkers of AIT efficacy were determined.

**Keywords:** allergen immunotherapy, immune tolerance, IgE, IgG1, IgG4, Th1, Th2, Treg cells, subcutaneous, sublingual and endonasal immunotherapy, biomarkers.

**Quote:** I.I. Balabolkin. Efficacy of allergen immunotherapy for atopic diseases in children. *Pediatrics*. 2019; 98 (3): 156–163.

Отмечаемый за последние десятилетия рост распространенности аллергических болезней (АБ) достиг эпидемического уровня [1], что связывается со снижением толерантности взрослого и детского населения к чужеродным антигенным субстанциям вследствие экологического неблагополучия и загрязнения окружающей среды химическими соединениями [2].

В последние годы проблема индукции иммунной толерантности стала одним из основных направлений в разработке новых подходов к профилактике и лечению АБ [3]. Иммунная толерантность к экзогенным аллергенам в настоящее время определяется как длительная устойчивость к их воздействию, связанная с изменением ответов Т- и В-лимфоцитов памяти и повышением порога активации тучных клеток и базофилов [4]. Возникнув, иммунная толерантность предупреждает развитие сенсибилизации к новым аллергенам и снижает риск развития тяжелых форм аллергии [5].

### Иммунные механизмы развития atopических заболеваний

В настоящее время атопия рассматривается как врожденная склонность к гиперпродукции общего и специфических IgE и возникновению ассоциированных с нею клинических проявлений аллергии (бронхиальной астмы (БА), аллергического ринита (АР), аллергического конъюнктивита (АК), atopического дерматита (АтД), пищевой аллергии (ПА), поллинозов) [6–8].

Патогенетическую основу atopических заболеваний (АЗ) составляют IgE-опосредуемые аллергические реакции, формирующиеся при экспозиции к экзогенным аллергенам (к аллергенам клещей домашней пыли, пыльцевым аллергенам, эпидермальным аллергенам домашних животных, аллергенам грибов и инсектным аллергенам) [9].

Ранняя фаза аллергического ответа ассоциируется с Th2-поляризацией Т-лимфоцитов и сопровождается увеличением продукции Th2-лимфоцитами IL4, IL13, играющих важную роль в индуцировании синтеза IgE. Последующее взаимодействие синтезированных аллергенспецифических IgE с высокоаффинными FcεR1 на поверхности тучных клеток и базофилов приводит к сенсибилизации организма.

При повторном контакте с причинно-значимыми аллергенами происходит активация тучных клеток и базофилов с последующей экскрецией преформированных и синтезированных de novo медиаторов, индуцирующих возникновение клинических проявлений гиперчувствительности немедленного типа.

Последующий этап развития АЗ связан с изменением функции клеток, вовлекаемых в воспалительный процесс вследствие активации врожденного иммунитета. Наивные Т-клетки

CD4+ дифференцируются в Th1-, Th2-, Th9-, Th17-, в клетки памяти или эффекторные клетки, которые, продуцируя соответствующие профили цитокинов, могут вызвать возникновение аллергического воспаления.

Продуцируемые в процессе развития аллергического воспаления Th2-клетками IL4, IL5, IL9, IL13 и эпителиальными и дендритными клетками IL25, IL31, IL33 играют важную роль в синтезе аллергенспецифических IgE, в возникновении повышенной проницаемости сосудов и проникновении провоспалительных клеток в шок-орган, в развитии эозинофилии, продуцировании слизи [10]. Преобладание Th2-цитокинного профиля при АЗ обусловлено пролиферацией Th2-клеток в тканях органов, вовлекаемых в аллергический процесс.

В индуцировании и поддержании иммунной толерантности важную роль играют регуляторные Т-клетки (Treg). Эти клетки способны предотвратить развитие аллергического воспаления в дыхательных путях [11]. Выделено несколько типов Treg: адаптивные (естественно выделяемые у индивидов); Treg CD4+CD25+Foxp3+, экспрессирующие транскрипционный фактор семейства forkhead (Foxp3), и Treg 1-го типа CD4+CD25+Foxp3-, продуцирующие IL10 [12]. Превентивное по отношению к аллергии действие Treg обеспечивается секрецией IL10, TGFβ, цитотоксического Т-лимфоцитарного протеина 4. Здоровые индивиды и пациенты, страдающие аллергией, имеют три субпопуляции аллергенспецифических лимфоцитов – Th1, Th2 и Treg, но в разном количественном соотношении. Изменение соотношения между Th2-лимфоцитами и Treg может способствовать развитию АЗ.

Миелоидные дендритные клетки и активирующие их факторы (IL1β, IL6, TLR4, TLR8, риновирусы) нарушают аллергенспецифическую толерантность CD4+ Т-клеток [13, 14]. Продуцирующие IL10 регуляторные В-клетки (Breg) обладают способностью подавлять антиген-специфическую пролиферацию CD4+ Т-клеток [15].

Врожденные лимфоидные клетки (innate lymphoid cells – ILC), являющиеся предшественниками NK-клеток (естественных киллеров), способны усиливать воспаление и принимают участие в развитии БА [16]. В процессе развития аллергического воспаления может иметь место взаимодействие между ILC2 и Th2-иммунным ответом, приводящее к активации синтеза IL4, IL5, IL13, антител изотипа IgE и последующему вовлечению в аллергический процесс тучных клеток, базофилов и эозинофилов [17]. Поскольку NK-клетки вовлекаются в иммунный ответ на вирусы, не исключается возможность участия NK-клеток в качестве промежуточного звена между вирусной инфекцией и Th2-опосредованным влиянием на развитие респираторной аллергии [18].

## Аллергенная иммунотерапия детей с АЗ

Аллергенная иммунотерапия (АИТ) (синонимы аллергенспецифическая иммунотерапия, специфическая аллергическая вакцинация) является единственным методом лечения, способным повлиять на естественное течение АБ и предотвратить возникновение БА у пациентов с АР [19].

АИТ – эффективный метод лечения АБ у детей, воздействующий на все звенья IgE-опосредованного механизма аллергии и дающий возможность достичь длительной и устойчивой ремиссии. У детей АИТ проводят при АР, поллинозах, БА, инсектной аллергии.

Для назначения АИТ необходимо наличие четких доказательств причинной значимости отбираемых для лечения аллергенов, подтверждение наличия у больного IgE-опосредованной гиперчувствительности к данным аллергенам (повышение уровня специфических IgE в сыворотке крови, положительных кожных проб по немедленному типу на 3–4 плюса), наличие клинико-лабораторной ремиссии заболеваний, при БА показатели функции внешнего дыхания (объем форсированного выдоха за 1 с) не должны быть менее 70% от должных.

Противопоказаниями для проведения АИТ являются болезни иммунной системы (ревматизм, коллагенозы, аутоиммунные заболевания, иммунодефициты), декомпенсированные заболевания печени, почек, эндокринной системы, болезни крови, туберкулез, ожирение II–III степени, злокачественные болезни, тяжелые психические заболевания, БА тяжелого течения (неконтролируемая), выраженные заболевания сердечно-сосудистой системы, увеличивающие риск побочных реакций на адреналин в случаях необходимости его введения. Противопоказанием для АИТ также являются обострение аллергического процесса и применение β<sub>1</sub>-блокаторов. АИТ следует начинать на ранней стадии болезни, первая аллергическая сенсibilизация рассматривается как предиктор для назначения АИТ, которая осуществляется на фоне фармакотерапии и элиминации причинно-значимых аллергенов, ухудшающих симптомы болезни [19]. Большинство аллергологов назначает АИТ детям старше 5 лет. Возможно ее проведение и у детей младшего возраста, но при этом следует учитывать более частое возникновение у них системных аллергических реакций [20].

Для проведения АИТ наиболее часто используют очищенные стандартизированные аллергены, которые могут быть немодифицированными или модифицированными химически и/или с помощью абсорбционных носителей.

Для проведения АИТ у детей при АЗ наиболее часто используются аллергены клещей домашней пыли, пыльцы растений, реже аллергены эпидермиса домашних животных, аллергены из ядов и тел насекомых, спор плесневых грибов, а также пищевые аллергены.

Обнаруживаемая нередко у больных с АЗ при постановке кожных проб поливалентная сенсibilизация может быть истинной полисенсibilизацией или нераспознанной моносенсibilизацией. В этих случаях следует проводить компонентную (молекулярную) аллергодиагностику, которая позволяет определить *in vitro* наличие главных (мажорных), второстепенных (минорных) аллергокомпонентов и паналлергенов [21]. На основе проведения аллергокомпонентной диагностики осуществляется идентификация специфических IgE-антител, дифференцируется перекрестная реактивность от сопутствующей сенсibilизации и определяются причинно-значимые аллергены для проведения АИТ [22, 23].

Подходы к проведению АИТ у пациентов с доказанной поливалентной сенсibilизацией в разных странах не однозначны: в США предпочтение отдается лечению смесями аллергенов, в Европе – индивидуальными аллергенами; в России используются оба подхода [24]. Эксперты Европейского медицинского агентства (ЕМА) не рекомендуют смешивать неродственные аллергены, также нежелательно смешивать друг с другом сезонные и круглогодичные аллергены, а также аллергены, обладающие протеолитической активностью (экстракты клещей домашней пыли и насекомых) [25]. При приготовлении экстрактов аллергенов и составлении смесей за основу должен браться принцип гомологичных групп аллергенов. Эксперты ЕМА для проведения АИТ рекомендуют выбрать лучше всего два наиболее клинически значимых аллергена у данного пациента. Указанная терапия может проводиться как параллельно индивидуальными аллергенами, так и путем назначения их в виде смеси. Предпочтение по возможности отдается введению двух индивидуальных аллергенов параллельными курсами. Следует иметь в виду, что смешивание нескольких экстрактов аллергенов ассоциировано с риском их протеолитического разрушения [26].

Назначение курса АИТ двумя индивидуальными аллергенами является предпочтительным при использовании аллергенов из негомолгичных групп, например, аллергенов клещей домашней пыли и пыльцы злаков, при этом подкожные инъекции осуществляют в разные конечности с интервалом между ними в 30 мин. Такой подход к введению лечебных аллергенов в случае возникновения побочной реакции позволяет скорректировать схему АИТ [27].

Для проведения сублингвальной иммунотерапии рекомендуется применение двух индивидуальных лечебных аллергенов утром с интервалом между ними в 30 мин или назначение первого аллергена утром, а второго – позже в этот же день [28].

При назначении АИТ последовательно двумя аллергенами ее начинают наиболее важным с клинической точки зрения аллергеном.

По окончании 3-летнего курса лечения первым аллергеном делают перерыв терапии продолжительностью в 1 год, после начинают АИТ вторым по клинической значимости аллергеном.

Пациентам с выявленной поливалентной сенсibilизацией следует проводить аллергологическое обследование с использованием молекулярной диагностики для выявления главного аллергена. Для исключения перекрестных реакций вопрос о возможности назначения АИТ должен решаться на основе получения точных диагностических данных [26].

При наличии инъекционных форм аллергенов и форм аллергенов для проведения сублингвальной АИТ возможно проведение комбинированной АИТ на основе этих двух форм аллергенов [29]. Этот подход к проведению АИТ чаще всего включает круглогодичную подкожную АИТ аллергенами клещей домашней пыли и сублингвальную предсезонную АИТ пыльцевыми аллергенами. Указанный комбинированный метод АИТ уменьшает число введений аллергенов и при этом сохраняется должный уровень эффективности иммунотерапии.

### Механизмы АИТ

АИТ – эффективный метод лечения АЗ. После проведения ее длительно сохраняется улучшение клинического состояния, ассоциируемого с гуморальной и клеточной модификацией аллергенспецифического иммунного ответа [30], при этом развитие иммунной толерантности считается основной целью в лечении и профилактике АЗ. Переключая иммунный ответ с Th2- на Th1-ответ, АИТ ингибирует развитие ранней и поздней фазы аллергического воспаления. Ключевую роль в механизме эффективности АИТ играют Т-регуляторные лимфоциты, они подавляют Th2-иммунный ответ [31], что проявляется уменьшением пролиферации Т-клеток, снижением продукции IL4 и увеличением продукции IL10 и TGFβ. В первые недели АИТ проявляется механизм ранней толерантности за счет быстрой десенсibilизации тучных клеток и базофилов. В последующем в процессе иммунотерапии происходит формирование у пациентов продолжительной и устойчивой толерантности за счет увеличения продукции IgG-антител, снижения аллергенспецифических IgE в сыворотке крови. При длительной АИТ отмечается уменьшение количества медиаторов, высвобождаемых тучными клетками и базофилами, и в связи с этим уменьшение выраженности аллергического воспаления в тканях [27]. Субкутанная иммунотерапия ассоциируется со снижением эффекторных клеток в органах-мишенях, транзиторным сезонным увеличением аллергенспецифических IgE и заметным увеличением IgG, особенно IgG<sub>4</sub> [32]. Выявляется также снижение активации базофилов в случаях положительных результатов подкожной иммунотерапии [33] и уменьшение количества ILC2, циркулирующих в крови

[34]. Подкожная АИТ пыльцевыми аллергенами индуцирует пролиферацию Т-регуляторных лимфоцитов (Foxp3+CD3+CD25) в слизистой оболочке носа, увеличение числа их после иммунотерапии; отмечается связь их с клинической эффективностью и ингибированием сезонного аллергического воспаления, что указывает на ведущую роль Treg в индукции аллергенспецифической толерантности [35].

Механизм сублингвальной АИТ сходен с механизмом ее при подкожной иммунотерапии. Количество назальных и конъюнктивальных эозинофилов и адгезивных молекул после проведения сублингвальной иммунотерапии клещевыми аллергенами снижается [36]. Уровень сывороточных аллергенспецифических IgG, IgG<sub>1</sub>, IgG<sub>4</sub>, IgA<sub>2</sub> и количество Th1-клеток после сублингвальной иммунотерапии аллергеном пыльцы березы повышается, а количество Th2-клеток снижается [37].

Механизм подкожной и сублингвальной иммунотерапии различается по количеству и качеству циркулирующих антител. Транзиторное раннее увеличение специфических IgE более выражено после сублингвальной иммунотерапии по сравнению с подкожной, в то время как оба метода лечения в одинаковой мере ингибируют сезонное увеличение IgE. В то же время уровни иммунореактивных IgG в 10 раз меньше при сублингвальной иммунотерапии по сравнению с подкожной [38]. Полагают, что IgG-антитела, продуцируемые при сублингвальной иммунотерапии, обладают большим сродством к аллергену [39].

Сублингвальная иммунотерапия аллергенами пыльцы трав также снижает Th2-ответ в результате повышения продукции Т-регуляторных лимфоцитов [40]. Сублингвальная иммунотерапия аллергенами пыльцы березы и дерматофагоидных клещей индуцирует раннее (с 46-й недели лечения) повышение пролиферации Т-регуляторных лимфоцитов и аллергенспецифическую Т-клеточную толерантность [41].

У пациентов с инсектной аллергией после АИТ ядом пчел обнаруживаются секретирующие IL10 аллергенспецифические Vreg 1-го типа с супрессивным действием на антигенспецифические CD4+ Т-лимфоциты и способность продуцировать специфические IgG<sub>4</sub> [42].

### Эффективность АИТ

При БА у детей на современном этапе традиционно проводится парентеральная (подкожная) АИТ аэроаллергенами. После завершения подкожной АИТ, проводившейся у детей в возрасте от 3 до 14 лет в течение 3 лет, положительный результат лечения был отмечен у 83,3% с достижением устойчивой ремиссии болезни или улучшения ее течения [9]. Проведение подкожной АИТ детям и подросткам способствовало уменьшению выраженности симптомов БА, росту показателей функции внешнего дыхания, сниже-

нию бронхиальной гиперреактивности, меньшей потребности в назначении фармакотерапевтических средств после ее проведения [9, 43].

Предсезонная подкожная АИТ детей с БА в сочетании с признаками сезонного АК предотвращала возникновение бронхообструктивного синдрома и АРК и уменьшала их выраженность в сезон цветения растений у 80% больных поллинозом детей [9]. В другом исследовании [44] отмечено уменьшение симптомов пыльцевой БА у детей после проведения предсезонной подкожной АИТ.

Инъекционная АИТ при всей очевидности ее эффективности реже используется в последние годы для иммунотерапии детей с АЗ в связи с риском возникновения побочных явлений и, в частности, системных аллергических реакций, боязнью инъекций, необходимостью частых визитов к врачу, снижением комплаентности пациентов к парентеральной иммунотерапии. Сублингвальная АИТ используется для лечения АЗ с конца XX столетия и зарекомендовала себя как метод терапии с высоким профилем безопасности, сопоставимый с парентеральной иммунотерапией по эффективности.

Кохрейновский мета-анализ эффективности сублингвальной АИТ [45], включающий 2333 пациента и 2256 плацебо, продемонстрировал хорошую эффективность ее в виде снижения индекса симптомов АР, потребности в медикаментах для симптоматической и базисной терапии. В отдельном исследовании показан длительно продолжающийся терапевтический эффект сублингвальной иммунотерапии у детей с БА, обусловленной сенсibilизацией к аллергенам клещей домашней пыли [46].

Сублингвальная иммунотерапия экстрактами пыльцы деревьев в сравнении с группой детей, получавших плацебо, уменьшала выраженность симптомов АР и БА во время сезона цветения деревьев и медикацию, используемую при поллинозе [47].

Проведенная у детей при интермиттирующем и персистирующем АР сублингвальная АИТ способствует уменьшению выраженности симптомов АР и снижению индекса использованной медикации по сравнению с детьми с этим заболеванием, получавшими только фармакотерапию [48]. При слепом плацебоконтролируемом исследовании влияния на развитие БА у детей АИТ таблетированной формой препарата, содержащего антигены пыльцы трав, значительно снизился риск возникновения симптомов астмы и уменьшилось количество использованных для снятия бронхообструктивного синдрома медикаментов в течение 3 лет проведения иммунотерапии и на протяжении 2 лет после ее окончания [49].

В обзоре Европейской академии алергологии и клинической иммунологии (ЕААС), основанном на проведении мета-анализа отобранных 15 публикаций, ставящих целью изучение эффективности различных доз лечебных аллер-

генов, был показан дозозависимый терапевтический эффект АИТ [50]. Было установлено, что использование более высоких доз как для подкожной (в 10 из 11 исследований), так и для сублингвальной АИТ (в 3 исследованиях из 4) связано с повышением эффективности иммунотерапии. Повышение поддерживающей дозы для подкожной АИТ несколько увеличивает риск возникновения побочных реакций, тогда как применение высоких доз при сублингвальной АИТ показывает хороший профиль безопасности со значительным повышением эффективности [50].

В Российской Федерации в настоящее время зарегистрированы высокоочищенные лечебные аллергены компании Stallergenes (Франция) из клещей домашней пыли (Сталораль® «Аллерген клещей»), из пыльцы деревьев (Сталораль® «Аллерген пыльцы березы») и из пыльцы луговых трав («Оралейр®»). Протокол проведения АИТ препаратом Оралейр® уже предусматривает применение высоких доз лечебного аллергена (300 ИР/сут).

Эффективность и безопасность Оралейра® в дозе 300 ИР/сут в педиатрической практике была отмечена в мультицентровом исследовании 278 детей и подростков в возрасте от 5 до 17 лет [51]. В данном исследовании оценивали долгосрочный эффект (в течение 5 лет) сублингвальной АИТ с использованием Оралейра® в дозе 300 ИР/сут на протяжении 3 лет активного предсезонного-сезонного лечения и последующего двухлетнего наблюдения. После прекращения иммунотерапии препаратом Оралейр® сохранялись меньшая выраженность симптомов АРК и меньшая потребность в медикаментах.

Оральная иммунотерапия у детей при IgE-опосредованной ПА, обусловленной сенсibilизацией к арахису, белкам коровьего молока, яйцу, может снижать уровень сенсibilизации и риск развития системных аллергических реакций, однако достигнутый эффект невысок, значителен риск возникновения анафилактических реакций при лечении, и проводимая оральная иммунотерапия не вызывает длительно сохраняющейся толерантности [52].

Эндонозальная иммунотерапия проводится введением водных аллергенных экстрактов или их сухого порошка в носовые ходы. Положительный результат лечения водными экстрактами аллергенов *Dermatophagoides pteronyssinus* при атопической БА у детей в возрасте от 7 до 14 лет в виде достижения клинической ремиссии, уменьшения частоты обострений болезни и более легким их течением отмечен у 73,3% пациентов с этим заболеванием [53].

### Безопасность АИТ

При проведении парентеральной АИТ системные реакции в виде генерализованной крапивницы и приступа затрудненного дыхания были отмечены у 2,8% детей с БА; у 16,7%

детей, получавших сублингвальную АИТ, у 28,9% пациентов при проведении эндонозальной иммунотерапии отмечались местные побочные реакции в виде обострения АР, зуда губ и щек, исчезающие после назначения антигистаминных препаратов [53].

ЕААСИ представлен Европейский обзор побочных системных реакций при проведении АИТ у 1563 детей и подростков в возрасте до 18 лет (средний возраст 11,7±3,9 лет), 93,7% из них страдали АР, 61,5% – БА, у 62,5% имела место полисенсibilизация [54]. 1127 пациентов получали подкожную АИТ, 451 – сублингвальную. В 89,5% случаев АИТ проводилась одиночными аллергенами: 49% пациентов аллергенами клещей домашней пыли, 25,8% – пыльцы злаковых трав, 8,7% – пыльцы деревьев, 4,6% – *Alternaria*, 0,8% – перхоти животных, 0,6% – пыльцы сорных трав. У 24 (1,53%) пациентов отмечены 29 системных реакций. Наиболее часто среди них встречались респираторные (55,7%) и кожные (37,9%) проявления аллергии. Три системные реакции были расценены как анафилаксия. Только одна из них была после тяжелой и в 2 случаях вводился эпинефрин (адреналин). Все три случая анафилаксии возникли на фоне подкожной иммунотерапии и развились спустя более 2 ч после введения аллергенов.

### Биомаркеры эффективности АИТ

Объективными предикторами эффективности АИТ в настоящее время рассматриваются обнаруживаемое в сыворотке крови в процессе ее проведения снижение уровня общего и специфических IgE, повышение уровня специфических по отношению к причинно-значимым аллергенам сывороточных IgG<sub>1</sub> и IgG<sub>4</sub>, снижение чувствительности базофилов к ним, индукция пролиферации Т-регуляторных лимфоцитов [55–57].

После повторных курсов парентеральной АИТ у детей с БА развиваются позитивные изменения в цитокиновом статусе, которые проявляются снижением уровня IL4, повышением уровня IL10, IFN $\gamma$ , понижением уровня IL4, IL5, IL8, TNF $\alpha$ , свидетельствующим об супрессирующем влиянии АИТ на Th-иммунный ответ [53].

В процессе парентеральной иммунотерапии аллергенами пыльцы растений и *Dermatophagoides pteronyssinus* отмечается прирост общей активности митохондриальных ферментов – сукцинатдегидрогеназы, НАДН2-дегидрогеназы лимфоцитов, свидетельствующих об активации биоэнергетических процессов в лимфоцитах, а также повышение толерантности к гистамину при постановке ингаляционного теста с гистамином [53].

Ранняя супрессия базофильной активации [33] и ассоциированная с IgG<sub>4</sub> сывороточная ингибиторная активность по отношению к IgE [58] тесно коррелируют с клиническим ответом на иммунотерапию.

Последующие перспективы совершенствования АИТ связываются с разработкой новых подходов к ее проведению (новых путей введения аллергенов – эпикутанного, внутрилимфатического [59]), использования комбинированных методов иммунотерапии в сочетании с лечением омализумабом [60], с возможным применением рекомбинантных аллергенов для проведения АИТ [61] и аллергенных пептидов для лечения АЗ [62, 63]. Дальнейшее проведение углубленных исследований иммунных и молекулярных основ АЗ будет способствовать разработке новых подходов к проведению иммунотерапии при аллергической патологии.

Таким образом, АИТ является эффективным методом лечения АЗ у детей. Достижимая под ее воздействием модуляция иммунного ответа в сторону повышения Th1-иммунного ответа, индуцирования Treg и снижения активности Th2-иммунного ответа сопровождается уменьшением симптомов АЗ и позитивно влияет на их течение. По своей эффективности парентеральный и неинвазивные методы АИТ сопоставимы друг с другом, а по безопасности первенствует сублингвальная иммунотерапия.

**Конфликт интересов:** отсутствует.

Balabolkin I.I.  0000-0001-8324-5270

## Литература

1. Newson RB, Van ree R, Forsberg B, Janson C, Lotvall J, Dahlen SE, Toskala EM, Baelum J, Brozek GM, Kasper L, Kowalski ML, Howarth PH, Fokkens WJ, Bachert C, Keil T, Krämer U, Bislimovska J, Gjomarkaj M, Loureiro C, Burney PG, Jarvis D. Geographical variation in the prevalence of sensitization to common aeroallergens in adults: the GA(2)LEN survey. *Allergy*. 2014; 69: 643–651.
2. Hanski I, von Hertzen L, Fyhrquist N, Koskinen K, Torppa K, Laatikainen T, et al. Environmental biodiversity, human microbiota, and allergy are interrelated. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 2012; 109: 8334–8339.
3. Haahntela T, von Hertzen L, Mäkelä M, Hannuksela M. Allergy Programme Working Group. Finnish Allergy Programme 2008–2018 – time to act and change the course. *Allergy*. 2008; 63: 634–645.
4. Vickery BP, Scurlock AM, Kulis M, Steele PH, Kamilaris J, Berglund JP, Burk C, Hiegel A, Carlisle S, Christie L, Perry TT, Pesek RD, Sheikh S, Virkud Y, Smith PB, Shamji MH, Durham SR, Jones SM, Burks AW. Sustained unresponsiveness to peanut in subjects who have completed peanut oral immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 133: 468–475.
5. Möller C, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A, Jacobsen L, Koivikko A, Koller DY, Niggemann B, Norberg LA, Urbanek R, Valovirta E, Wahn U. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-Study). *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 109: 251–256.
6. Sly PD, Boner AL, Bjorksten B, Bush A, Custovic A, Gern JE, Gerritsen J, Hamelmann E, Helms PJ, Lemanske RF, Martinez F, Pedersen S, Renz H, Sampson H, von Mutius E, Wahn U, Holt PG. Early identification of atopy in the prediction of persistent asthma in children. *Lancet*. 2008; 372: 1100–1106.
7. Rochat MK, Illi S, Ege MJ, Lau S, Keil T, Wahn U, von Mutius E; Multicentre Allergy Study (MAS) group. Allergic rhinitis as a predictor for wheezing onset in school-aged children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 126: 1170–1175.
8. Frew AJ. Atopy and asthma. In: *Global atlas of asthma*. Gerni A, Akdis Ioane Agache, eds. EAACI, 2013: 84–85.
9. Балаболкин И.И. Бронхиальная астма у детей. М.: Медицина, 2003: 320.
10. Romagnani S. Immunologic influences on allergy and the Th1/Th2 balance. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 113: 395–400.
11. Akdis CA, Akdis M. Mechanisms and treatment of allergic disease in the big picture of regulatory T-cells. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009; 123: 735–746.
12. Akdis M, Verhagen J, Taylor A, Karamloo F, Karagiannidis C, Thunberg S, Deniz G, Valenta R, Fiebig H, Kegel C, Disch R, Schmidt-Weber CB, Blaser K, Akdis CA. Immune responses in healthy and allergic individuals are characterized by a fine balance between allergen-specific T-regulatory 1 and T-helper 2 cells. *J. Exp. Med.* 2004; 199: 1565–1575.
13. Kucuksezer UC, Palomares O, Ruckert B, Jartti T, Puhakka T, Nandy A, Gemicioglu B, Fahrner HB, Jung A, Deniz G, Akdis CA, Akdis M. Triggering of specific Toll-like receptors and proinflammatory cytokines breaks allergen-specific T-cell tolerance in human tonsils and peripheral blood. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 131: 875–885.
14. Jartti T, Palomares O, Waris M, Tastan O, Nieminen R, Puhakka T, Ruckert B, Aab A, Vuorinen T, Allander T, Vahlberg T, Ruuskanen O, Akdis M, Akdis CA. Distinct regulation of tonsillar immune response in virus infection. *Allergy*. 2014; 69: 658–667.
15. Van de Veen W, Stanic B, Yaman G, Wawizyniak M, Söllner S, Akdis DG, Rückert B, Akdis CA, Akdis M. IgG4 production is confined to human IL-10-producing regulatory B cells that suppress antigen-specific immune responses. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 131: 1204–1212.
16. Bartemes KR, Kephart GM, Fox SJ, Kita H. Enhanced innate type 2 immune response in peripheral blood from patients with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 134: 671–678.
17. Annunziato F, Romagnani C, Romagnani S. The 3 major types of innate and adaptive cell-mediated effector immunity. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 135: 626–635.
18. Akdis CA, Akdis M, Blesken T, Wymann D, Blaser K. Epitope specific T cell tolerance to phospholipase A2 in bee venom immunotherapy and recovery by IL-2 and IL-15 in vitro. *J. Clin. Invest.* 1996; 98: 1676–1683.
19. Hoffmann HJ, Valovirta E, Pfaa O, Moingeon P, Schmid JP, Skaarup SH, Cardell L-O, Simonsen K, et al. Novel approaches and perspectives in allergen immunotherapy. *Allergy*. 2017; 72: 1022–1034.
20. Malling H, Week B. Immunotherapy. Position Paper of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy*. 1993; 14 (Suppl.): 59–62.
21. A WAO – ARIA – GA<sup>2</sup>LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics. *World Allergy Organization Journal*. 2013; 6: 17.
22. Calderón MA, Cox L, Casale TB, Moingeon P, Demoly P. Multiple-allergen and single-allergen immunotherapy strategies in polysensitized patients: looking at the published evidence. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 129 (4): 929–934.
23. Sastre J, Landivar M, Ruiz-Garcia M, Andregette-Rosigno MV, Mahillo I. How molecular diagnosis can change allergen-specific immunotherapy prescription in a complex pollen area. *Allergy*. 2012; 67: 709–711.
24. Cox L, Jacobsen L. Comparison of allergen immunotherapy practice patterns in the United States and Europe. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2009; 103: 451–459.
25. European Medicines Agency. Guideline on allergen products: production and quality issues. London, 2008.
26. Demoly P, Passalacqua G, Pfaa O, Joaquin Sastre, Ulrich Wahn. Management of the polyallergic patient with allergy immunotherapy: a practice based approach. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2016; 12: 2.
27. Tutel M, Agache I, Bonini S, et al. International consensus on allergen immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 136: 556–568.
28. Moingeon P. Update on immune mechanisms associated with sublingual immunotherapy: practical implications for the clinician. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2013; 1 (3): 228–241.
29. Коровкина Е.С., Воронцова И.М. Возможности проведения аллергенспецифической иммунотерапии у полисенситизированных пациентов. *Лечащий врач*. 2017; 4: 20–23.
30. Larche M. Peptide immunotherapy for allergic diseases. *Allergy*. 2007; 62: 325–331.
31. Akdis CA, Akdis M, Blesken T, Wymann D, Alkan SS, Müller U, Blaser K. Epitope specific T cell tolerance to phospholipase A2 in bee venom immunotherapy and recovery by IL-2 and IL-15 in vitro. *J. Clin. Invest.* 1996; 98: 1676–1683.
32. Wachholz PA, Kristensen SN, Till SJ, Durham SR. Inhibition of allergen-IgE binding to B cells by IgG antibodies after grass pollen immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 112: 915–922.
33. Schmid JM, Wurtzen PA, Dahl R, Hoffmann HJ. Early improvement in basophil sensitivity predicts symptom relief

with grass pollen immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 134: 741–744.

34. *Lao-Araya M, Steveling E, Scadding GW, Durham SR, Shamji MH.* Seasonal increases in peripheral innate lymphoid type 2 cells are inhibited by subcutaneous grass pollen immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 134: 1193–1195.

35. *Radulovic S, Jacobson MR, Durham SR, Nouri-Aria KT.* Grass pollen immunotherapy induces Foxp3-expressing CD4+ CD25+ cells in the nasal mucosa. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 121: 1467–1472.

36. *Passalacqua G, Albano M, Fregonese L, Riccio A, Pronzato C, Mela GS, Canonica GW.* Randomised controlled trial of local allergoid immunotherapy on allergic inflammation in mite-induced rhinoconjunctivitis. *The Lancet.* 1998; 351: 629–632.

37. *Mobs C, Ipsen H, Mayer L, Slotosch C, Petersen A, Würtzen PA, Hertl M, Pfützner W.* Birch pollen immunotherapy results in long-term loss of Bet v 1-specific TH2 responses, transient TR1-activation, and synthesis of IgE-blocking antibodies. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 130: 1108–1116.

38. *James LK, Shamji MH, Walker SM, Wilson DR, Wachholz PA, Francis JN, Jacobson MR, Kimber I, Till SJ, Durham SR.* Long-term tolerance after allergen immunotherapy is accompanied by selective persistence of blocking antibodies. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 127: 509–516.

39. *Alam JP, Novak N.* Immunological mechanisms of sublingual immunotherapy. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 14: 564–569.

40. *Suarez-Fueyo A, Ramos T, Galan A, Jimeno L, Würtzen PA, Marina A, de Frutos C, Blanco C, Carrera AC, Barber D, Varona R.* Grass tablet sublingual immunotherapy downregulates the TH2 cytokine response followed by regulatory T-cell generation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 133: 130–138.

41. *Bohle B, Kinaciyan T, Gerstmayr M, Radakovic A, Jahn-Schmid B, Ebner C.* Sublingual immunotherapy induces IL-10-producing T regulatory cells, allergen-specific T-cell tolerance, and immune deviation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 120: 707–713.

42. *van de Veen W, Stanic B, Yaman G, Wawrzyniak M, Söllner S, Akdis DG, et al.* IgG4 production is confined to human IL-10-producing regulatory B cells that suppress antigen-specific immune responses. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 131: 1204–1212.

43. *Намазова-Баранова Л.С., Куличенко Т.В., Новик Г.А., Петровский Ф.И., Алексеева А.А.* Бронхиальная астма. М.: Педиатр, 2014; (Болезни детского возраста от А до Я): 63.

44. *Reid M, Lockey R, Turkeltaub P, Platts-Mills TA.* Survey of fatalities from skin testing and immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1993; 92: 6–15.

45. *Radulovic S, Calderon MA, Wilson D, Durham S.* Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010; (12): CD002893.

46. *Di Rienzo V, Marcucci F, Puccinelli P, Parmiani S, Frati F, Sensi L, Canonica GW, Passalacqua G.* Long-lasting effect of sublingual immunotherapy in children with asthma due to house dust mite: a 10-year prospective study. *Clin. Exp. Allergy.* 2003; 33: 206–210.

47. *Valovirta E, Jacobsen L, Ljorring C, Koivikko A, Savolainen J.* Clinical efficacy and safety of sublingual immunotherapy with tree pollen extract in children. *Allergy.* 2006; 61: 1177–1183.

48. *Acquistapace F, Agostinis F, Castella V, Kantar A, Novembre E, Perrone MR, Pietrasanta M, Renato Sambugaro, Massimo Milani.* Efficacy of sublingual specific immunotherapy in intermittent and persistent allergic rhinitis in children: an observational case-control study on 171 patients. The EFESO-children multicenter trial. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2009; 20: 660–664.

49. *Valovirta E, Berstad AKH, de Blic J, Bufer A, Eng P, Halcken S, Pedro Ojeda, Graham Roberts, Lene Tommerup,*

*Eva-Maria Varga, Inger Winnergard.* Design and recruitment for the GAP trial, investigating the preventive effect on asthma development of an SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet in children with grass pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis. *Clinical Therapeutics.* 2011; 33: 1537–1546.

50. *Calderon MA, Larenas D, Kleine-Tebbe J, Jacobsen L, Passalacqua G, Eng PA, Varga EM, Valovirta E, Moreno C, Malling HJ, Alvarez-Cuesta E, Durham S, Demoly P.* European Academy of Allergy and Clinical Immunology task force report on «dose-response relationship in allergen-specific immunotherapy». *Allergy.* 2011; 66: 1345–1359.

51. *Didier A, Malling HJ, Worm M, Horak F, Jäger S, Montagut A, André C, de Beaumont O, Melac M.* Optimal dose, efficacy and safety of once-daily sublingual immunotherapy with a 5-grass pollen tablet for seasonal allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 120: 1338–1345.

52. *Burks AW, Jones SM, Wood RA, Fleischer DM, Sicherer SH, Lindblad RW, Stablein D, Henning AK, Vickery BP, Liu AH, Scurlock AM, Shreffler WG, Plaut M, Sampson HA; Consortium of Food Allergy Research (CoFAr).* Oral immunotherapy for treatment of egg allergy in children. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367: 233–243.

53. *Балаболкин И.И., Рылеева И.В., Юхтина Н.В., Ксензова Л.Д., Капустина Е.Ю.* Аллергенспецифическая иммунотерапия и возможности повышения ее эффективности. *Педиатрия.* 2006; 2: 81–85.

54. *Pablo Rodriguez del Rio, Carmen Vidal, Jocelyne J, Tabar AI, Sanchez-Machin I, Eberle P, Borja J, Bubel P, Pfaar O, Demoly P, Calderon MA.* The European Survey on Adverse Systemic Reactions in Allergen Immunotherapy (EAACI): A pediatric assessment. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2017; 28: 60–70.

55. *Shamji MH, Kappen JF, Akdia M, Jensen J, Knol EF, Kleine-Tebbe J, Bohle B, Chaker AM, Till SJ, Valenta R, Poulsen LK, Calderon MA, Demoly P, Pfaar O, Jacobsen L, Durham SR, Schmidt-Weber CB.* Biomarkers for monitoring clinical efficacy of allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and allergic asthma. *Allergy.* 2017; 72: 1156–1173.

56. *Moingeon P.* Biomarkers for allergen immunotherapy: a «panoromic» view. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2016; 36: 161–179.

57. *Павлова К.С., Курбачева О.М., Галицкая М.А., Смирнов Д.С.* Актуальные представления о механизмах аллергенспецифической иммунотерапии, потенциальных маркерах эффективности и путях совершенствования. *Российский аллергологический журнал.* 2017; 14 (4–5): 5–18.

58. *Shamji MH, Ljorring C, Francis JN, Calderon MA, Larche M, Kimber I, Frew AJ, Ipsen H, Lund K, Würtzen PA, Durham SR.* Functional rather than immunoreactive levels of IgG4 correlate closely with clinical response to grass pollen immunotherapy: functional IgG4 correlates with clinical efficacy of allergen specific. *Allergy.* 2012; 67: 217–226.

59. *Kundig TM, Johansen P, Bachmann MF, Cardell LO, Senti G.* Intralymphatic immunotherapy: time interval between injections is essential. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 133: 930–931.

60. *Larenas-Linnemann D, Wahn U, Kopp M.* Use of omalizumab to improve desensitization safety in allergen immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 133: 937–938.

61. *Jutel M, Solarewicz-Madejek K, Smolinska S.* Recombinant allergens: the present and the future. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2012; 8: 1534–1543.

62. *Worm M, Patel D, Creticos PS.* Cat peptide antigen desensitization for treating cat allergic rhinoconjunctivitis. *Expert. Opin. Investig. Drugs.* 2013; 22: 1347–1357.

63. *Ellis AK, Frankish CW, O'Hehir RE, Armstrong K, Armstrong K, Steacy L, Larche M, Hafner RP.* Treatment with grass allergen peptides improves symptoms of grass pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 140 (2): 486–496.