

11. Запруднов А.М., Харитонова Л.А., Григорьев К.И., Богомаз Л.В. Фармакотерапия в педиатрии: Учебно-методическое пособие. М.: ГОУ ВПО РГМУ, 2007: 47 с.

12. Ильченко А.А. Болезни желчного пузыря и желчных путей: Руководство для врачей. 2-е изд. М.: МИА, 2011: 880 с.

13. Коровина Н.А., Захарова И.Н. Холепатии у детей и подростков: Руководство для врача. М.: Медпрактика, 2003: 67 с.

14. Потапов А.С. Дисфункция билиарного тракта у детей. М.: «АдамантЪ», 2007: 28 с.

15. Урсова Н.И. Современные технологии в диагностике и лечении дисфункциональных расстройств билиарного тракта у детей: Учебное пособие. М.: МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, 2003: 39 с.

© Воронцова И.М., Коровкина Е.С., 2016

И.М. Воронцова¹, Е.С. Коровкина²

СТРАТЕГИЯ И ТАКТИКА АЛЛЕРГЕНСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ У ПОЛИСЕНСИБИЛИЗИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

¹ГБОУ ВПО Ярославский государственный медицинский университет, г. Ярославль,
²ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, РФ

В статье представлен современный взгляд на проблему полисенсibilизации у детей, даны рекомендации по обследованию таких пациентов с использованием методов компонентной аллергодиагностики. Рассматриваются разные подходы к назначению аллергенспецифической иммунотерапии: комбинирование инъекционных и подъязычных форм аллергенов, параллельное назначение или инъекционных, или подъязычных форм аллергенов и лечение смесью экстрактов аллергенов.

Ключевые слова: полисенсibilизация, аллергенспецифическая иммунотерапия, атопия, дети, лечение.

Цит.: И.М. Воронцова, Е.С. Коровкина. Стратегия и тактика аллергенспецифической иммунотерапии у полисенсibilизированных пациентов. *Педиатрия*. 2016; 95 (6): 139–144.

I.M. Vorontsova¹, E.S. Korovkina²

STRATEGY AND TACTICS OF ALLERGEN SPECIFIC IMMUNOTHERAPY IN POLYSENSITIZED PATIENTS

¹Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl;
²I.I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, Russia

The article presents a contemporary view on polysensitization in children problem, gives recommendations for examination of such patients using component allergodiagnostic methods. It reviews different approaches to allergen specific immunotherapy: a combination of intravenous and sublingual allergen forms, parallel using of injection or sublingual allergen forms and treatment with a mixture of allergen extracts.

Keywords: polysensitization, allergen specific immunotherapy, atopy, children, treatment.

Quote: I.M. Vorontsova, E.S. Korovkina. Strategy and tactics of allergen specific immunotherapy in polysensitized patients. *Pediatrics*. 2016; 95 (6): 139–144.

Контактная информация:

Воронцова Инесса Михайловна – к.б.н., врач аллерголог-иммунолог, асс. каф. поликлинической терапии и клинической лабораторной диагностики с курсом общей врачебной практики ИПДО ГБОУ ВПО ЯГМУ МЗ РФ

Адрес: Россия, 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, 5

Тел.: (4852) 30-56-51, E-mail: vorontsova@yma.ac.ru

Статья поступила 18.02.16, принята к печати 8.09.16.

Contact Information:

Vorontsova Inessa Mikhailovna – Ph.D., allergist-immunologist, Assistant prof. of polyclinic therapy and clinical laboratory diagnostics with course of general medical practice Department, Yaroslavl State Medical University

Address: Russia, 150000, Yaroslavl, Revolutsionnaya str., 5

Tel.: (4852) 30-56-51, E-mail: vorontsova@yma.ac.ru

Received on Feb. 18, 2016, submitted for publication on Sep. 8, 2016.

Определение спектра сенсibilизации является важнейшим фактором в диагностике аллергопатологии. Применение компонентной аллергодиагностики помогает выявить главные (мажорные) аллергены у полисенсibilизированного пациента и служит основанием для назначения аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ) причинно-значимым аллергеном. Разнообразие лекарственных форм лечебных аллергенов позволяет индивидуализировать схемы лечения. Однако в каждом случае поливалентной сенсibilизации и полиаллергии врач-аллерголог, опираясь на современные знания и рекомендации, должен определить количество лечебных аллергенов, пути их введения в организм и длительность курса для достижения максимальной эффективности АСИТ.

Возраст пациента и степень сенсibilизации

Статистика свидетельствует об увеличении доли аллергических заболеваний (АЗ) в большинстве стран [1], при этом особую обеспокоенность вызывает рост аллергопатологии среди детей. Так, аллергическим ринитом (АР) в Европе страдают 0,8–14,9% детей в возрасте 6–7 лет, 1,4–39,7% подростков 13–14 лет и 9,5–40,9% взрослых 20–44 лет [2–4]. При обследовании детей в Швеции – стране, где спектр сенсibilизации наиболее близок к северо-западной и центральной полосе России, выявлено, что сенсibilизация к аэроаллергенам увеличивается с возрастом: при обследовании одной и той же когорты пациентов в возрасте 4 и 16 лет она соответствует 17 и 45% [5], при этом у 62% из них обнаруживается то или иное АЗ – бронхиальная астма (БА), АР или атопический дерматит (АтД). Показано, что сенсibilизация к пыльце тимотея в возрасте 3 лет достоверно предопределяет развитие АР в 12-летнем возрасте [6]. При обследовании группы детей в возрасте до 1 года с эпизодами свистящего дыхания 20% из них оказались моносенсibilизированными. Повторное обследование тех же детей в возрасте 5 лет показало наличие сенсibilизации уже у 60% детей, при этом часть из них приобрела полисенсibilизацию [7].

По результатам прик-тестирования 165 детей с БА в возрасте 1,5–8 лет сенсibilизированными к одному из аллергенов – клещу домашней пыли, пылевцевым, эпидермальным или грибковым – оказались 100% [8]. Повторное обследование тех же пациентов в промежутке времени от 2 до 10 лет выявило полисенсibilизацию в 43,6% случаев: в группе детей младше 5 лет их доля составила 47,9%, у более старших детей – 37,3%. При этом дети с моносенсibilизацией к клещу домашней пыли в 45,4% случаев приобрели полисенсibilизацию, тогда как у моносенсibilизированных к пылевцевым аллергенам расширение спектра произошло в 32,1%.

Рекомендации GA²LEN/EAACI указывают на то, что число аллергенов, к которым сенсibilизирован пациент, менее важно, чем клинические проявления, вызванные сенсibilизацией

к тому или иному аллергену. Однако при расширении спектра сенсibilизации у детей риск развития АЗ растет и становится максимальным при сенсibilизации к 5–6 аллергенам в случае АР и к 7 аллергенам – в случае БА [9].

Многочисленные клинические исследования свидетельствуют о том, что раннее выявление АЗ, определение причинно-значимого аллергена, применение элиминационных мероприятий и назначение АСИТ позволяет затормозить атопический марш и привести к выздоровлению или, по меньшей мере, к развитию стойкой ремиссии заболевания.

Среди пациентов, обращающихся за помощью к аллергологу, значительная часть является полисенсibilизированными. В Европе их доля составляет 12,8–25,3%, в США – 38,8% [1, 8], в России в разных географических регионах колеблется от 29,6 до 72% [9–12]. Пациенты с респираторной аллергией средней и тяжелой степени в 50–80% оказываются полисенсibilизированными [13]. Расширение спектра сенсibilизации прослеживается при анализе пациентов разных возрастных групп: так, во Франции среди детей младше 11 лет доля полисенсibilизированных составляет 54%, среди подростков – 61,7%, среди взрослых – 64,8% [14].

Определение спектра сенсibilизации: место компонентной диагностики в обследовании полисенсibilизированного пациента

У пациентов с клинической симптоматикой атопии при обследовании выявляются специфические сывороточные иммуноглобулины класса E (ssIgE) и положительные кожные пробы с причинно-значимым аллергеном. В зависимости от количества положительных тестов с индивидуальными аллергенами или выявленных ssIgE делается вывод о моно- или полисенсibilизации. Моносенсibilизацией считается сенсibilизация к одному индивидуальному аллергену. Полисенсibilизацией принято считать сенсibilизацию к двум и более аллергенам, подтвержденную ssIgE или положительными кожными пробами. Однако полисенсibilизированный пациент не обязательно имеет полиаллергию, тогда как полиаллергичный пациент обязательно окажется полисенсibilизированным. Полиаллергией считается клинически подтвержденная аллергия к двум и более аллергенам, то есть положительные кожные пробы или наличие ssIgE при установленной связи между воздействием специфического аллергена и развитием клинической симптоматики заболевания. Понятие полисенсibilизации включает в себя перекрестную реактивность, когда тот же самый IgE связывается с различными аллергенами, имеющими сходную структуру, и ко-сенсibilизацию – одновременное присутствие различных IgE, связывающихся с аллергенами, не имеющими сходной структуры.

Полиаллергичные пациенты обязательно являются полисенсibilизированными. Задача

врача заключается в установлении причинно-значимого аллергена, определяющего клиническую симптоматику у данного пациента. Правильно выполненные кожные пробы – важный инструмент диагностического поиска. Они высокоспецифичны и высокочувствительны при диагностике сенсibilизации к аэроаллергенам. Однако положительные результаты кожных проб не всегда коррелируют с наличием и выраженностью клинических симптомов заболевания. С другой стороны, несмотря на имеющуюся корреляцию между уровнем IgE и риском аллергии, само по себе определение тех или иных значений IgE не служит указанием на наличие или отсутствие клинических проявлений аллергии. Кроме того, сенсibilизация к одним аллергенам лучше выявляется путем проведения кожных проб, а к другим – с помощью определения ssIgE [15].

При выявлении полисенсibilизации у пациента врач должен решить вопрос о том, является ли она истинной. При оценке результатов кожных проб и уровней ssIgE важно помнить о существовании сенсibilизации к паналлергенам – широко распространенным в природе растительным белкам, имеющим общие эволюционно сохраненные последовательности, структуру и функции. Они ответственны за IgE-опосредованные перекрестные реакции между пыльцевыми и пищевыми растительными аллергенами, поэтому могут приводить к ошибочному заключению о полисенсibilизации у пациентов с пыльцевой сенсibilизацией.

В случае кожных проб, указывающих на полисенсibilизацию, реальный статус пациента может быть действительной полисенсibilизацией, но может быть и замаскированной моносенсibilизацией. В этом случае на помощь приходит недавно внедренная в лабораториях нашей страны компонентная (или молекулярная) аллергодиагностика. Она заключается в определении *in vitro* главных (или мажорных), второстепенных (или минорных) аллергокомпонентов, а также паналлергенов.

Главными или мажорными компонентами считаются аллергенные молекулы:

- с распространенностью более 50%, содержащиеся в данном аллергене в большом количестве;
- антитела, которые встречаются более чем у половины сенсibilизированных пациентов в популяции;
- устойчивые к нагреванию;
- более иммуногенные;
- крупные по размеру.

Второстепенными или минорными считаются аллергенные компоненты:

- с распространенностью менее 10%, в составе аллергена обычно содержащиеся в меньшем количестве;
- более мелкие по размеру;
- менее иммуногенные;
- присутствующие во многих аллергенах, иногда не близкородственных, обеспечивая тем самым перекрестную аллергию.

Примером мажорных компонентов могут служить аллергены Betv 1 березы, Phlp1 и Phl p 5 тимофеевки. Сенсibilизация к этим компонентам служит подтверждением для назначения АСИТ тем или иным аллергеном. Примером минорных аллергенов могут служить семейства профилинов и полкальцинов: Betv 2 и Betv 4 березы, Phlp 7 и Phl p 12 тимофеевки. Сенсibilизация к ним объясняет положительные кожные пробы, но не является прямым показанием для АСИТ.

Данные компонентной аллергодиагностики показывают, что у значительного числа полисенсibilизированных пациентов имеются IgE против перекрестно реагирующих паналлергенов в количестве от 10 до 40% [16]. Кроме того, пациенты, сенсibilизированные одновременно и к полкальцинам и к профилинам, в 2 раза чаще оказываются сенсibilизированными к мажорным аллергенам по сравнению с пациентами, сенсibilизированными к какой-то одной из этих групп паналлергенов [17]. Применение компонентной аллергодиагностики позволяет измерять уровни ssIgE, связывающихся с единственным белковым компонентом аллергена, полученным путем выделения и очистки из естественного источника или посредством рекомбинантных технологий. Компонентная аллергодиагностика помогает идентифицировать клинически важные ssIgE, дифференцировать перекрестную реактивность от ко-сенсibilизации (т.е. отвергнуть или подтвердить действительную полисенсibilизацию) и назначить оптимальную АСИТ конкретному пациенту [18, 19].

Кому и когда показана компонентная аллергодиагностика?

1. В процессе диагностического поиска, особенно когда положительными оказываются результаты кожных проб с двумя и более аллергенами, принадлежащими к одной группе, например, к пыльцевым;
2. При наличии противоречивых или размытых симптомов и нечеткого анамнеза заболевания;
3. Для определения причинно-значимого аллергена перед АСИТ;
4. Пациентам с поливалентной сенсibilизацией – для определения основной и перекрестной реактивности и решения вопроса о целесообразности назначения АСИТ;
5. В случае отсутствия положительного ответа на проводимую АСИТ. При неэффективности схемы лечения, назначенной по результатам кожного аллерготестирования, дополнительное проведение компонентной аллергодиагностики заставляет сменить АСИТ в 50–54% [19].

Место АСИТ в лечении пациентов с полисенсibilизацией

Единственным патогенетическим методом лечения атопических заболеваний до настоящего момента остается АСИТ. Согласно рекомендациям международного сотрудничества по астме, аллергии и иммунологии [20], АСИТ показана

при лечении интермиттирующего или персистирующего АР средней и тяжелой степени, особенно у лиц, плохо отвечающих на медикаментозную терапию. Для назначения сублингвальной иммунотерапии (СЛИТ), согласно рекомендациям Всемирной аллергологической организации, недостаток эффекта от фармакотерапии не является необходимым условием [21]. Более того, комбинация СЛИТ и фармакотерапии может рассматриваться в качестве начального лечения АР.

Стратегия аллергологов по назначению АСИТ полиаллергичным пациентам различна, и на разных континентах в силу тех или иных причин сформировались свои взгляды на оптимальные подходы к специфическому лечению таких пациентов: в Северной Америке врачи предпочитают назначать лечение смесями аллергенов, тогда как в Европе – индивидуальными аллергенами. В России практикуются оба подхода. Некоторые аллергологи смешивают аллергены отечественного производства, исходя из предположения о тождественности аллергенов одной группы, например, аллергенов пыльцы ольхи и березы из группы пыльцевых аллергенов деревьев. Наряду с этим широко применяются индивидуальные сертифицированные импортные аллергены, преимуществом которых является наличие инъекционных и подъязычных форм препаратов. Некоторые врачи предпочитают лечить полиаллергичных пациентов одним наиболее клинически значимым аллергеном [22].

Тактика проведения АСИТ зависит от спектра имеющихся лечебных аллергенов, опыта врача аллерголога, желания пациента, существующих стандартов и клинических рекомендаций. В отношении проведения АСИТ полисенситизированным пациентам на настоящий момент времени не существует унифицированных национальных или международных рекомендаций, поэтому мы приводим опубликованные мнения международных экспертных групп, на которые могут ориентироваться практикующие врачи.

Европейское медицинское агентство (ЕМА) опубликовало единственные на данный момент рекомендации для производителей по приготовлению экстрактов аллергенов и составлению смесей экстрактов аллергенов [23], где за основу взят принцип гомологичных групп. В одну гомологичную группу могут входить, например, клещи домашней пыли *D. pteronyssinus* и *D. farinae*. Другие клещи, например, мучной клещ *Acarus siro* и клещ домашней пыли *Glycyphagus domesticus* не являются гомологичными. Представители семейств березы/букоцветных – береза, ольха, граб, орешник, дуб, каштан – являются гомологичными, тогда как клен, ива, европейский бук, платан, тополь, вяз, японский кедр и робиния ложноакациевая гомологичными не являются. Среди злаковых трав гомологичными считаются овес, колосок душистый, ежа, овсяница, бухарник шерстистый, ячмень, плевел, тимофеевка, мятлик луговой, посевная рожь, посевная пшеница; не гомологичными – гребенник обыкновенный и свиной пальчатый

(или пальчатник, или бермудская трава). Среди сорных трав гомологичными являются полынь, постенница лекарственная и амброзия; не гомологичными – растения семейства подорожниковых. Аллергены из гомологичных групп, как правило, принадлежат к одному или близким таксономическим семействам. Экстракты аллергенов одной гомологичной группы схожи по составу, физико-химическим и биологическим свойствам сырья, производственному процессу обработки и получения окончательного продукта, а также имеют структурное сходство, лежащее в основе перекрестных реакций [23].

Смешивание аллергенов явно отражается на фармакологической стабильности и точности дозировки, что создает трудности с подсчетом правильной дозы введенного аллергена, а, следовательно, может приводить к проблемам безопасности при клиническом использовании такого препарата. Рекомендации ЕМА указывают на то, что аллергологам не следует смешивать неродственные аллергены и однозначно не советуют смешивать друг с другом сезонные и круглогодичные аллергены, а также аллергены, обладающие протеолитической активностью, такие как экстракты клещей домашней пыли, плесеней и насекомых без достаточных на то оснований [23].

Какова должна быть тактика ведения полисенситизированного пациента?

Алгоритм работы врача-аллерголога должен включать:

- 1) сбор данных анамнеза, во время которого врач формирует представление о наличии или отсутствии сезонности или круглогодичности клинических проявлений заболевания;
- 2) проведение кожных проб с аллергенными экстрактами и/или определение ssIgE;
- 3) при выявлении полисенситизации по результатам кожных проб необходимо использовать компонентную аллергодиагностику для выявления истинной сенситизации и причинно-значимого аллергена.

Иногда выполнение уже первых двух пунктов обследования сужает круг подозреваемых триггеров до выявления причинно-значимого аллергена или группы аллергенов, пригодных для назначения АСИТ.

Персонализированный подход к пациенту должен учитывать тип и степень тяжести симптомов, их влияние на качество жизни пациента, выявление аллергена, вызывающего наиболее длительную по времени симптоматику в течение года, и возможность осуществления элиминационных мероприятий. Ряд авторов считает, что во многих случаях одного лишь анамнеза может быть достаточно для выявления причинно-значимого аллергена, ответственного за возникновение клинической симптоматики. Четко выраженная сезонность респираторных симптомов связана с пылением растений: весна характерна для пыльцы деревьев, летние месяцы (июнь–июль) – для пыльцы злаков, август–сентябрь – для пыльцы сорных трав. Наличие орального

аллергического синдрома при употреблении в пищу яблок, например, четко связано с аллергией на пыльцу березы. Хорошо собранный анамнез приводит к диагностике АР в 82–85% при сезонном и 77% при круглогодичном варианте этого заболевания [24, 25]. Применение кожного алерготестирования или определение ssIgE увеличивает точность диагноза до 97–99%. Для диагностики может быть использован провокационный назальный или конъюнктивальный тест, однако выполняется он далеко не везде.

Если полисенсibilизация, выявленная при проведении кожных проб, подтверждается результатами компонентной диагностики, то пациент действительно является полисенсibilизированным, а при наличии соответствующей симптоматики – и полиаллергичным. Какой в этом случае должна быть тактика назначения АСИТ?

По мнению экспертов, для проведения АСИТ лучше всего выбрать два аллергена, наиболее клинически значимых у данного пациента. Лечение может проводиться как параллельно индивидуальными аллергенами, так и путем введения их смеси. По возможности, предпочтение следует отдавать назначению двух индивидуальных аллергенов параллельными курсами. Лечение смесью аллергенов может рассматриваться в следующих случаях [26]:

1) изготовление смеси аллергенов технически выполнимо по критериям GMP (good manufacturing practice);

2) смесь аллергенов разрешена к применению надзорными и регулирующими органами страны;

3) компоненты смеси представлены в ней в эффективных концентрациях, доказанных клиническими испытаниями;

4) дозы индивидуальных аллергенов в смеси должны быть выверены: например, по $\frac{1}{2}$ дозы каждого аллергена в двухаллергенной смеси или по $\frac{1}{3}$ каждого аллергена в трехаллергенной смеси.

Следует помнить о том, что не существует научного обоснования для определения доли каждого аллергена в смеси, ориентируясь на результаты выраженности кожных проб или уровни ssIgE. Врач-аллерголог также должен иметь в виду, что смешивание нескольких экстрактов аллергенов связано с риском их протеолитического разрушения [23] и возможностью возникновения конкуренции аллергенов из-за сатурации их процессинга в месте введения [23, 27, 28].

Использование курса лечения двумя индивидуальными аллергенами предпочтительно в случае использования двух негомологичных аллергенов, например, аллергенов клещей домашней пыли и пыльцы злаков. При этом подкожные инъекции проводятся почти одновременно, но в разные конечности. Лучше в такой ситуации все же делать 30-минутный перерыв между введением первого и второго аллергена. Таким образом, во-первых, соблюдаются рекомендации по про-

ведению АСИТ, во-вторых, при возникновении нежелательной или системной реакции будет известен аллерген, вызвавший ее, и будет возможность скорректировать схему лечения.

Для СЛИТ эксперты рекомендуют применение двух индивидуальных лечебных аллергенов утром с интервалом 30 мин между применением первого и второго препарата или применение первого аллергена утром, а второго – позже в этот же день [26]. Возможный эффект сатурации в слизистой оболочке полости рта, с точки зрения рекомендующих такую тактику СЛИТ, может быть преодолен соблюдением 30-минутного интервала между введениями аллергенов.

Как назначать АСИТ последовательно двумя аллергенами? Курс лечения должен начинаться аллергеном, наиболее важным с клинической точки зрения. Окончив 3-летний курс лечения первым аллергеном необходимо сделать перерыв в лечении длительностью 1 год, после чего начать АСИТ вторым по клинической важности аллергеном. При соблюдении рекомендуемых схем лечения речь идет о 6–7-летнем периоде, а, вследствие этого, встает вопрос о комплаентности пациента.

Имеющиеся на фармацевтическом рынке инъекционные и подъязычные формы аллергенов дают возможность комбинирования курсов АСИТ и СЛИТ. Например, сочетание АСИТ круглогодичным аллергеном и предсезонно-сезонный курс СЛИТ пыльцевым аллергеном позволят избежать сатурации процессинга аллергенов в месте введения и уменьшить общее число введений аллергенов, сохраняя эффективность и надежность при правильном выборе и проведении терапии.

Каково мнение международных экспертов в отношении трехаллергенной СИТ? Они рекомендуют отдавать предпочтение лечению двумя наиболее важными с клинической точки зрения аллергенами. Терапия аллергенами из трех и более аллергенных источников может рассматриваться в исключительных случаях, когда все они явно вызывают клиническую симптоматику, и компонентная диагностика подтвердила вовлеченность каждого аллергена в патогенез заболевания. Тем не менее перед назначением АСИТ в таких случаях врач должен решить: принесет ли лечение несколькими аллергенами даже в сочетании с медикаментозной терапией уменьшение симптоматики заболевания и облегчение состояния пациента. Если все же АСИТ тремя аллергенами будет назначена, проводить ее нужно по общим правилам, принимая во внимание указания, данные для АСИТ двумя аллергенами, т.е. введение в разные места и в разное время.

Заключение

Проблема полисенсibilизации является актуальной как у детей, так и у взрослых. С возрастом происходит расширение спектра сенсibilизации, поэтому ранняя диагностика, проведение комплексного обследования, профилактики

и лечения, включая АСИТ, является необходимым для предотвращения прогрессирования атопического марша и улучшения качества жизни пациентов с аллергопатологией. В определении причинно-значимого аллергена у полисенситизированных пациентов помогает компонентная аллергодиагностика. Комбинированные

схемы АСИТ с использованием инъекционных и/или подъязычных форм аллергенов должны проводиться строго по показаниям, с учетом рекомендаций экспертов.

Конфликт интересов: авторы сообщили об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Bousquet PJ, Castelli C, Daures JP, Heinrich J, Hooper R, Sunyer J, Wjst M, Jarvis D, Burney P. Assessment of allergen sensitization in a general population-based survey (European Community Respiratory Health Survey I). *Ann. Epidemiol.* 2010; 20: 797–803.
2. Bousquet J, Bousquet PJ, Godard P, Daures JP. The public health implications of asthma. *Bull. World Health Organ.* 2005; 83 (7): 548–554.
3. International Rhinitis Management Working Group. International consensus report on diagnosis and management of rhinitis. *Allergy.* 1999; 49: 1–34.
4. de Bot CM, Röder E, Pols DH, Bindels PJ, van Wijk RG, van der Wouden JC, Moed H. Sensitisation patterns and association with age, gender, and clinical symptoms in children with allergic rhinitis in primary care: a cross-sectional study. *Prim. Care Respir. J.* 2013; 22 (2): 155–160.
5. Wickman M, Asaranoj A, Tillander H, Andersson N, Bergström A, Kull I, Melen E, Pershagen G, Ahlstedt S, Lilja G, van Hage M. Childhood-to-adolescence evolution of IgE antibodies to pollens and plant foods in the BAMSE cohort. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 133 (2): 580–582.
6. Hatzler L, Panetta S, Wagner LP, Bergmann R, Illi S, Bergmann KE, Keil T, Hofmaier S, Rohrbach A, Bauer UH, Forster J, Zepp F, Schuster A, Wahn U, Matricardi P. Molecular spreading and predictive value of preclinical IgE response to Phleum pratense in children with hay fever. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 130 (4): 894–901.
7. Fasce L, Tosca MA, Baroffio M, Olcese R, Ciprandi G. Atopy in wheezing infants always starts with monosensitization. *Allergy Asthma Proc.* 2007; 28: 449–453.
8. Silvestri M, Rossi GA, Cozzani S, Pulvirenti G, Fasce L. Age-dependent tendency to become sensitized to other classes of aeroallergens in atopic asthmatic children. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 1999; 83: 335–340.
9. Zuberbier T, Bachert C, Bousquet PJ, Passalacqua G, Canonica W, Merk H, Worm M, Wahn U, Bousquet J. GA2LEN/EAACI pocket guide for allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis and asthma. *Allergy.* 2010; 65 (12): 1525–1530.
8. Arbes SJ Jr, Gergen PJ, Elliott L, Zeldin DC. Prevalences of positive skin test responses to 10 common allergens in the US population: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 116: 377–383.
9. Астафьева Н.Г., Гамова И.В., Удовиченко Е.Н., Перфилова И.А., Кобзев Д.Ю., Вачугова Л.К. Место аллергенспецифической иммунотерапии в лечении атопии. Эффективная фармакотерапия. Аллергология и иммунология. 2012; 1: 6–16.
10. Ахапкина И.Г., Краханенкова С.Н., Добронравова Е.В., Шушпанова Е.Н. Изучение профиля гиперчувствительности к пыльцевым и грибным аллергенам в Московском регионе. Клиническая лабораторная диагностика. 2014; 5: 41–43.
11. Бержец В.М., Пронькина О.В., Хлгатын С.В., Радикова О.В. Частота выявления сенситизации к пыльце растений у детей, проживающих в Тульской области. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2006; 4: 41–44.
12. Сновская М.А., Ананьина А.А., Кожевникова О.В., Намазова-Баранова Л.С. Профили сенситизации к аллергенам пыльцы березы у детей с поллинозом, проживающих в средней полосе России. Педиатрическая фармакология. 2015; 12 (2): 219.
13. Calderon 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.
14. Miguères M, Fontaine JF, Haddad T, Grosclaude M, Saint-Martin F, Bem-David D, Crestani B. Characteristics of patients with respiratory allergy in France and factors influencing immunotherapy prescription: a prospective observational study. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2011; 24: 387–400.
15. Bousquet J, Heinzerling R, Bachert C, Papadopoulos NG, Bousquet PJ, Burney PG, Canonica GW. Global Allergy and Asthma European Network: Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy.* 2012; 67: 18–24.
16. Mari A, Scala E. Allergenic extracts for specific immunotherapy: to mix or not to mix? *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2006; 141: 57–60.
17. Barber D, de la Torre F, Lombardero M, Antepara I, Colas C, Dávila I, Tabar AI, Vidal C, Villalba M, Salcedo G, Rodriguez R. Component-resolved diagnosis of pollen allergy based on skin testing with profilin, polcalcin and lipid transfer protein pan-allergens. *Clin. Exp. Allergy.* 2009; 39: 1764–1773.
18. Pfiffner P, Stadler BM, Rasi C, Scala E, Mari A. Cross-reactions vs co-sensitization evaluated by in silico motifs and in vitro IgE microarray testing. *Allergy.* 2012; 67: 210–216.
19. Sastre J, Landivar ME, Ruiz-Garcia M, Andregnette-Rosigno MV, Mahillo I. How molecular diagnosis can change allergen-specific immunotherapy prescription in a complex pollen area. *Allergy.* 2012; 67: 709–711.
20. Jutel M, Agache I, Bonini S, Burks AW, Calderon M, Canonica W, Cox L, Demoly P, Frew AJ, O'Hehir R, Kleine-Tebbe J, Muraro A, Lack G, Larenas D, Levin M, Nelson H, Pawankar R, Pfaar O, van Ree R, Sampson H, Santos AF, Du Toit G, Werfel T, Gerth van Wijk R, Zhang L, Akdis CA. International consensus on allergy immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 136: 556–568.
21. Canonica GW, Cox L, Pawankar R, Baena-Cagnani CE, Blaiss M, Bonini S, Bousquet J, Calderón M, Compalati E, Durham SR, van Wijk RG, Larenas-Linnemann D, Nelson H, Passalacqua G, Pfaar O, Rosário N, Ryan D, Rosenwasser L, Schmid-Grendelmeier P, Senna G, Valovirta E, Van Bever H, Vichyanond P, Wahn U, Yusuf O. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update. *World Allergy Organ. J.* 2014; 7: 6.
22. Cox L, Jacobsen L. Comparison of allergen immunotherapy practice patterns in the United States and Europe. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2009; 103: 451–459.
23. European Medicines Agency. Guideline on allergen products: production and quality issues. London, 2008 EMEA/CHMP/BWP/304831/2007. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC50003333.pdf. (дата обращения 13.02.2016).
24. Crobach MJ, Hermans J, Kaptein AA, Ridderikhoff J, Petri H, Mulder JD. The diagnosis of allergic rhinitis: how to combine the medical history with the results of radioallergosorbent tests and skin prick tests. *Scand. J. Prim. Health Care.* 1998; 16 (1): 30–36.
25. Клиническая аллергология: Руководство для практических врачей. Р.М. Хаитов, ред. М.: МЕДпресс-информ, 2002: 624.
26. Demoly P, Passalacqua G, Pfaar O, Sastre J, Wahn U. Management of the polyallergic patient with allergy immunotherapy: a practice-based approach. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2016; 12: 2. DOI: 10.1186/s13223-015-0109-6.
27. Calderon 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: 929–934.
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.