

АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ: ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВАКЦИНЫ ДЛЯ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Федоров А.С.¹, Литвинова Л.С.¹, Бут-Гусаим В.И.¹, Литвиненко С.Н.²

¹ Балтийский федеральный университет имени И. Канта, г. Калининград, Россия

² Калининградская областная клиническая больница, г. Калининград, Россия

Резюме. Наиболее эффективным методом лечения аллергии является аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ), которая заключается в введении малых доз антигена, ответственного за развитие состояния у конкретного пациента. При этом происходит десенсибилизация организма к этому антигену. История применения АСИТ насчитывает более 100 лет, и за это время накоплена огромная доказательная база по использованию метода в клинической практике. Применение АСИТ приводит к уменьшению симптомов и потребности в лечении и, кроме того, имеет потенциал для долгосрочного клинического эффекта, предотвращая развитие аллергии и ее симптомов. Лечение действует на основные иммунологические механизмы, ответственные за развитие клинической симптоматики. АСИТ — противовоспалительное, патогенетическое и профилактическое лечение аллергических заболеваний дыхательных путей. В обзоре проанализированы результаты важнейших клинических исследований применения АСИТ для лечения аллергических заболеваний органов дыхания (аллергический ринит и бронхиальная астма). Рассматриваются различные схемы проведения АСИТ, различные ее варианты (инъекционная и сублингвальная АСИТ), вопросы выбора препарата для АСИТ из имеющихся на сегодняшний день на фармацевтическом рынке, критерии отбора пациентов и вопросы использования современных достижений молекулярной алергодиагностики (картирования аллергенной сенсibilизации пациента на молекулярном уровне) для их оптимизации. Рассмотрен вопрос об иммунологических механизмах АСИТ, имеющиеся сведения о которых на сегодняшний день достаточно противоречивы. Эффект АСИТ реализуется через следующие основные иммунологические механизмы: подавление увеличения концентрации эозинофилов, уменьшение продолжительности фазы замедленной гиперчувствительности, также с помощью инициации и поддержания перехода от Th2- к Th1-подобному иммунологическому ответу. Регуляторные Т-клетки играют основную роль в иммунологической реализации механизма АСИТ, они оказывают значительное влияние на подавление Th2-ответа. Одним из механизмов, с помощью которого это происходит, является увеличение производства специфических антител IgG, в первую очередь, подтипа IgG4. Смещение баланса между IgE и IgG4 в сторону продукции IgG4 считается на сегодняшний день принципиально важным условием для успешной АСИТ. Доказано, что аллерген-специфические IgG4 антитела против IgE сохраняются после прекращения лечения и могут обеспечить долгосрочную клиническую толерантность. Рассмотрены перспективы создания новых форм и разновидностей лекарственных препаратов для АСИТ. До клинической практики на настоящий момент дошли две группы препаратов для АСИТ: аллергены и алергоиды (аллергены, химически модифицированные путем обработки

Адрес для переписки:

Федоров Александр Станиславович
Балтийский федеральный университет имени И. Канта
198260, Россия, Санкт-Петербург, ул. Стойкости, 2/11,
кв. 65.
Тел.: 8 (952) 057-94-65.
E-mail: fedorowww@list.ru

Address for correspondence:

Fedorov Alexander S.
I. Kant Baltic Federal University
198260, Russian Federation, St. Petersburg, Stojkosti str., 2/11,
apt 65.
Phone: 7 (952) 057-94-65.
E-mail: fedorowww@list.ru

Образец цитирования:

А.С. Федоров, Литвинова Л.С., В.И. Бут-Гусаим,
С.Н. Литвиненко, «Аллерген-специфическая иммунотерапия:
терапевтические вакцины для аллергических заболеваний»
// Медицинская иммунология, 2015. Т. 17, № 5. С. 407-422.
doi: 10.15789/1563-0625-2015-5-407-422

© Федоров А.С. и соавт., 2015

For citation:

A.S. Fedorov, L.S. Litvinova, V.I. But-Gusaim, S.N. Litvinenko,
“Allergen-specific immunotherapy: vaccines for allergic diseases”,
Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya,
2015, Vol. 17, no. 5, pp. 407-422.
doi: 10.15789/1563-0625-2015-5-407-422

DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/1563-0625-2015-5-407-422>

формальдегидом с целью повышения их иммуногенности и снижения частоты побочных аллергических реакций, возникающих при их применении). Отдельно рассматриваются иммунологические механизмы СЛИТ (сублингвальной иммунотерапии). СЛИТ является на сегодняшний день наиболее безопасным и перспективным вариантом АСИТ, ее применение наиболее целесообразно в педиатрической практике.

Ключевые слова: аллергические заболевания, аллерген-специфическая иммунотерапия, сублингвальная иммунотерапия, аллерговакцины, алергокомпоненты, мажорные и минорные аллергены

ALLERGEN-SPECIFIC IMMUNOTHERAPY: VACCINES FOR ALLERGIC DISEASES

Fedorov A.S.^a, Litvinova L.S.^a, But-Gusaim V.I.^a, Litvinenko S.N.^b

^a I. Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation

^b Kaliningrad Regional Clinical Hospital, Kaliningrad, Russian Federation

Abstract. Allergen-specific immunotherapy (ASIT) is the most effective method of allergy treatment which consists of exposure to small doses of antigen responsible for development of allergic condition in the particular patient. Therefore, one may achieve desensitization to this antigen. The history of ASIT application lasts for more than 100 years, and, over this time, huge clinical evidence for the usage of the method has been accumulated.

Use of ASIT causes reduction of allergy symptoms and treatment needs and, moreover, it has the potential for long-term clinical benefit, by preventing the development of allergy and its symptoms. The treatment affects basic immunological mechanisms responsible for the development of clinical symptoms. ASIT is an anti-inflammatory, pathogenetic and prophylactic treatment of allergic airway disease. The review considers the results of major clinical trials of the ASIT applications for treatment of allergic diseases of the respiratory system (allergic rhinitis and bronchial asthma). Various schemes of ASIT are discussed including its different variants (injectable and sublingual ASIT), the issues of preparation choice for ASIT from those currently available on the pharmaceutical market, patient selection criteria, and the issues of modern molecular allergodiagnostic (allergic sensitization mapping of the patient at molecular level), in order to optimize them. Immunological mechanisms of ASIT are also considered, since appropriate views are rather controversial. The ASIT effect is mediated through the following basic immunological mechanisms: the suppressed increase of the eosinophil concentrations, reduced duration of the delayed hypersensitivity phase, as well as initiation and maintenance of the Th2-to-Th1-like immune response transition. Regulatory T-cells play a major role in implementation of the immunological mechanism in ASIT, they have a significant impact on the Th2 response suppression. Such suppression may proceed *via* increased production of specific IgG antibodies, primarily of IgG4 subtype. The shift of balance between IgE and IgG4 towards IgG4 production is now considered a fundamental condition for successful ASIT. It has been proven that the allergen-specific IgG4 antibodies against IgE persist after discontinuation of the treatment and can provide long-term clinical tolerance. Modern prospectives for development of new forms and species of preparations for ASIT are also reviewed. Two groups of drugs for ASIT have been adopted for clinical practice until now, i.e., allergens and allergoids (allergens chemically modified by treatment with formaldehyde, in order to enhance their immunogenicity and to reduce the incidence of adverse allergic reactions associated with their application). Immunological mechanisms of SLIT (sublingual immunotherapy) are subjected to special consideration. So far, SLIT is the safest and most promising option of ASIT today, its usage is most expedient in pediatric practice.

Keywords: allergic diseases, allergen-specific immunotherapy, sublingual immunotherapy, allergovaccine, allergen components, major allergens, minor allergen

Суть подхода и его место в системе противоаллергической терапии

Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) является способом лечения аллергических заболеваний с IgE опосредованным механизмом развития. Суть его состоит в том, что в организм пациента вводится последовательно аллерген, к которому выявлена гиперчувствительность с помощью кожных тестов или ла-

бораторных исследований, и который признан ответственным за клинические проявления аллергического заболевания. Так у пациента вырабатывается толерантность к естественной экспозиции данного аллергена — специфическая гипосенсибилизация. Этот способ терапии приводит к иммунологически опосредованному снижению чувствительности к действию аллергена. АСИТ проводится только аллергенами, ответ-

ственными за развитие клинических проявлений аллергической патологии у данного пациента (при наличии у больного поливалентной сенсибилизации) [126]. Из-за сходства самого процесса с вакцинацией (при проведении подкожной АСИТ) методику называют также алерговакцинацией.

Из всего терапевтического арсенала для лечения аллергических заболеваний АСИТ является единственным способом лечения аллергии, способным повлиять непосредственно на ход развития заболевания и «десенсибилизировать» пациента (в различной степени вплоть до полного исчезновения клинических симптомов). При этом в период обострения аллергического заболевания изолированное назначение АСИТ не обосновано. В некоторых случаях АСИТ используется в сочетании с традиционным симптоматическим лечением (антигистаминные препараты, глюкокортикоиды и другие препараты, используемые для непосредственного воздействия на симптомы, имеющиеся у больного в настоящий момент).

За последние годы был опубликован целый ряд документов, обобщающих многочисленные клинические исследования АСИТ и содержащих практические рекомендации для врачей-клиницистов. Наиболее важными из них являются следующие:

- рекомендации ВОЗ [132, 122];
- рекомендации Европейской академии алергологии и клинической иммунологии [7];
- Международная согласительная конференция по астме [62];

- Глобальная стратегия лечения и профилактики астмы (GINA) [57];
- рекомендации Британского общества аллергии и клинической иммунологии [55];
- Международная согласительная конференция по аллергическому риниту Всемирной алергологической организации [25];
- рекомендации Американской коллегии аллергии, астмы и иммунологии [88];
- рекомендации международной группы экспертов ARIA.

Изучив эти документы, можно лучше понять показания к АСИТ и получить данные об ее эффективности и безопасности. На основе мета-анализа наиболее важных клинических исследований АСИТ международная группа экспертов ARIA проанализировала доказательства эффективности метода при лечении различных аллергических заболеваниях. При этом использовались следующие критерии степени доказательства этих исследований (табл. 1).

На основе критериев, изложенных выше, была разработана таблица экспериментальных доказательств эффективности АСИТ (табл. 2).

Группы препаратов аллергенов, применяемых для проведения АСИТ

Для проведения АСИТ применяются следующие группы аллергенов [5]:

- немодифицированные вакцины;
- модифицированные (химическим способом) вакцины — алергоиды;
- депо-вакцины (адсорбированные на различных переносчиках);
- рекомбинантные алергены.

ТАБЛИЦА 1. КРИТЕРИИ СТЕПЕНИ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Ia	Метаанализ рандомизированных контролируемых исследований
Ib	Анализ, в котором присутствует как минимум одно рандомизированное контролируемое исследование
IIa	Анализ, в котором присутствует как минимум одно контролируемое исследование
IIb	Анализ на базе исследований, основанных на других экспериментальных схемах
III	Анализ на базе неэкспериментальных исследований (описания клинических случаев)
IV	Анализ на базе заключения экспертов и авторитетных организаций

ТАБЛИЦА 2. ЭФФЕКТИВНОСТЬ АСИТ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ РАЗЛИЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

	Подкожная АСИТ		Сублингвальная АСИТ	
	ARIA 2001	ARIA 2008	ARIA 2001	ARIA 2008
Эффективность при лечении ринита у взрослых	Ib	Ib	Ib	Ia
Эффективность при лечении астмы у взрослых	Ia	Ia	—	Ia
Эффективность при лечении ринита у детей	—	Ib	—	Ia
Долгосрочная эффективность	—	Ib	—	IIa
Предупреждение развития новой сенсибилизации	—	Ib	—	IIa
Предупреждение развития астмы	—	Ib	—	Ib

Модифицированные вакцины и депо-вакцины разработаны с целью повышения эффективности АСИТ и снижения вероятного риска возникновения побочных эффектов в виде различных аллергических реакций. Аллерговакцины могут содержать один или несколько аллергенов. Допускается смешивание в одной аллерговакцине как кросс-реактивных аллергенов (миксты родственных аллергенов пыльцы сорных трав, родственных аллергенов клещей домашней пыли и т.д.), так и аллергенов разных видовых групп при наличии данных об их клинической эффективности и стабильности [87].

Подкожная иммунотерапия

В проведенном метаанализе клинических исследований АСИТ выявлена клиническая эффективность подкожной иммунотерапии у больных бронхиальной астмой [2, 3] и аллергическим ринитом [24].

Проблема назначения подкожной АСИТ заключается в ее дозозависимом балансе между эффективностью и безопасностью. Подкожная АСИТ неэффективна при применении низких доз [60, 125], использование же высокодозной инъекционной АСИТ часто сопряжено с риском тяжелых системных аллергических реакций [125]. В связи с этим разработаны оптимальные схемы дозирования аллергенов при инъекционной АСИТ (доза аллергена измеряется в биологических единицах или единицах массы [132]). Оптимальной является такая доза аллергена, при применении которой возникает достаточный клинический эффект при отсутствии серьезных побочных эффектов [36]. Оптимальными дозами для большинства аллерговакцин являются дозы от 5 до 20 мкг на инъекцию [126, 132, 17]. Трудности при определении оптимальной дозы аллергена для АСИТ состоят в том, что на практике часто клиническая активность экстрактов аллергенов различных производителей может отличаться за счет особенностей сенсibilизации конкретных пациентов даже в том случае, когда активность этих аллергенов выражена в одних и тех же единицах.

В различных исследованиях была установлена клиническая эффективность АСИТ, проявлявшаяся в уменьшение симптомов и снижении потребности в медикаментозном лечении аллергического заболевания: АСИТ аллергенами пыльцы сорных трав и злаков [136, 129, 56, 108], пыльцы березы [11, 15, 136, 137], пыльцы амброзии [78], пыльцы чертополоха [29], пыльцы постенницы (*Parietaria*) [50, 104], аллергенами клещей домашней пыли *D. farinae* и *D. pteronyssinus* [8, 58] и эпидермальным аллергеном кошки [39]. В трех из описанных выше исследований выявилась четкая корреляция клинической эффективности

и дозы аллергена для АСИТ [39, 56, 78]. В одном исследовании было продемонстрировано уменьшение симптомов аллергического ринита после АСИТ рекомбинантными аллергенами пыльцы сорных трав [67]. В ряде исследований отмечено улучшение качества жизни при аллергических заболеваниях в результате проведения АСИТ [30, 56]. Установлено, что необходимо в среднем около 3 лет для получения стойкого длительного эффекта, который сохраняется после окончания АСИТ [31, 39]. Получены данные об эффективности новых форм ультракороткой подкожной АСИТ с использованием монофосфорил липида А [76, 98]. Проводятся клинические исследования СрG-вакцин, но данных об их эффективности и безопасности недостаточно: для подтверждения необходимы дальнейшие клинические исследования [35].

Подкожная АСИТ сопряжена с риском возникновения системных побочных эффектов. Риск серьезных анафилактических реакций при проведении АСИТ по поводу бронхиальной астмы превышает аналогичный риск при назначении АСИТ для лечения аллергического ринита [17, 71, 105, 132]. Во многих исследованиях установлено, что системные побочные эффекты возможны как при применении стандартизированных экстрактов [56], так и при применении алергоидов [30] или рекомбинантных аллергенов [67]. Несмотря на то, что дозы 5-20 мкг главного аллергена оптимальны для большинства аллерговакцин [132], системные побочные эффекты были зафиксированы также и при применении этих доз [56], для более детального изучения этого принципиально важного вопроса требуются дальнейшие клинические исследования.

Назначение пероральных антигистаминных препаратов в стадии наращивания дозы при АСИТ снижает частоту и тяжесть системных побочных реакций [89], уровень доказательности В [123].

Многочисленные двойные слепые плацебо-контролируемые исследования продемонстрировали эффективность подкожной АСИТ. Стоит отметить, что это не всегда означает, что полученные результаты можно использовать в клинической практике, так как исследования специально планируются, а в обычной практике наблюдаются значительные индивидуальные особенности сенсibilизации и иммунологических показателей у разных пациентов, что может обуславливать различную эффективность АСИТ в каждом конкретном случае. Наличие современных высокоэффективных и безопасных фармацевтических средств для лечения аллергических заболеваний (антигистаминные препараты, топические глюкокортикостероиды) требует

тщательной сравнительной оценки возможной пользы фармакотерапии и АСИТ для принятия решения о назначении АСИТ.

Показания к подкожной АСИТ опубликованы в 1998 г. [132] и 2001 г. [17]. Они одинаковые у детей старше 5 лет и взрослых [7, 137] (как и противопоказания).

Подкожная АСИТ может менять естественное течение аллергического заболевания. Эффекты ее носят долговременный характер и сохраняются после прекращения лечения [20, 39, 46, 82]. Подкожная АСИТ при наличии моносенсибилизации у детей может предупреждать расширение спектра сенсибилизации и включение в него новых аллергенов [40], также наблюдается превентивный эффект у больных аллергическим ринитом, заключающийся в профилактике развития у них бронхиальной астмы [81, 90], уровень доказательности стойкого и профилактического эффекта АСИТ относится к категории В [7].

Сублингвальная иммунотерапия

Длительное время эффективность сублингвальной иммунотерапии (СЛИТ) была спорной. СЛИТ не получила широкого распространения в США. В некоторых исследованиях ее эффективность не была подтверждена [85, 111] или оценивалась как сомнительная [54], другие исследования продемонстрировали определенный клинический эффект, но при этом на многие поставленные вопросы не было получено однозначного ответа [34]. СЛИТ как метод лечения аллергических заболеваний впервые стала широко обсуждаться с 1993 года, когда вышел согласительный документ по АСИТ ЕААСИ [73], где было впервые рекомендовано проведение исследований для доказательства эффективности и безопасности СЛИТ. В 1998 г. опубликован согласительный документ ВОЗ по АСИТ [72], куда вошли данные 4 двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, которые показали эффективность СЛИТ с проглатыванием у взрослых пациентов с аллергическим ринитом; однако не была доказана эффективность и безопасность у детей. В 2001 г. результаты 10 двойных слепых плацебо-контролируемых исследований показали эффективность и безопасность СЛИТ с проглатыванием у взрослых и детей при сезонном и круглогодичном рините. Результаты этих исследований вошли в международный консенсус по лечению аллергического ринита [19]. В 2006 г. опубликованы стандарты проведения АСИТ ЕААСИ [6], где большое внимание уделено неинъекционным методам АСИТ. Метаанализ 22 двойных слепых плацебо-контролируемых исследований подтвердил эффективность сублингвальной АСИТ в уменьшении симптомов и потребности в фармакотерапии при аллергическом

рините (уровень доказательства клинической эффективности Ia). Метаанализ 25 двойных слепых плацебо-контролируемых исследований СЛИТ при бронхиальной астме показал эффективность метода в отношении редукции симптомов, потребности в медикаментах, улучшении респираторной функции и снижении бронхиальной гиперреактивности (уровень доказательства клинической эффективности Ib) [6, 23].

Cochrane Collaboration провел метаанализ сублингвальной иммунотерапии [133, 135], который показал безопасность и эффективность СЛИТ. Вслед за этим метаанализом был проведен ряд других исследований, подтвердивших его результаты [45, 47, 75]. Также были проведены регистрационные исследования, были получены результаты лечения более 600 пациентов с пылевой сенсибилизацией к злакам, которые убедительно продемонстрировали безопасность и эффективность СЛИТ аллергенами в таблетированной форме [38, 47]. Исследования показали улучшение качества жизни на фоне проведения СЛИТ [107]. Выявлена эффективность СЛИТ при аллергическом рините и бронхиальной астме, сочетающейся с пылевой сенсибилизацией к пыльце деревьев (береза, кипарис, оливковое дерево, постенница), а также при бытовой сенсибилизации к клещам домашней пыли *D. farinae* и *D. pteronyssinus*. Ряд исследований показал эффективность СЛИТ аллергенами клещей домашней пыли *D. farinae* и *D. pteronyssinus* при атопическом дерматите [12], но для дальнейших выводов необходимы новые, более крупные рандомизированные исследования в этом направлении.

Было опубликовано крупное исследование, в котором не была подтверждена эффективность СЛИТ у детей при применении аллергена в относительно низкой дозе [110]. Исследование применения СЛИТ для лечения детей с легкой и средней тяжести бронхиальной астмой при наличии бытовой сенсибилизации к клещам домашней пыли *D. farinae* и *D. pteronyssinus* (при недостаточной эффективности фармакотерапии и создания гипоаллергенных условий быта) продемонстрировало, что СЛИТ не привела к существенному клиническому эффекту, несмотря на значительное уменьшение сенсибилизации к клещам домашней пыли [103]. Эти два исследования необходимо учитывать при рассмотрении метаанализа исследований у детей, показавшего безопасность и эффективность СЛИТ [100]. Был также проведен метаанализ эффективности СЛИТ при бронхиальной астме, в который вошли 25 исследований с общей численностью пациентов 1706 человек [22]. Он показал, что АСИТ вызывает значительное уменьшение симптомов бронхиальной астмы и снижение потребности в проти-

воастматических лекарственных препаратах. Но так как в различных исследованиях, включенных в этот метаанализ, наблюдался очень большой разброс назначаемой для АСИТ дозы аллергена (дозы применявшихся аллергенов отличались в 3–375 раз от кумулятивной дозы аллергенов, используемых для проведения подкожной АСИТ), то определенный вывод сделать не удалось [26]. В нескольких крупных исследованиях, в которых использовались таблетированные формы аллергенов, были получены следующие результаты: СЛИТ неэффективна при использовании низких доз аллергенов, а для достижения клинического эффекта необходима суточная доза Phl p 5, составляющая около 25 мкг, при этом дальнейшее увеличение дозы не приводит к повышению клинической эффективности СЛИТ.

Ряд исследований показал безопасность СЛИТ у взрослых [9, 42]. Были зафиксированы следующие местные побочные эффекты: зуд, отек губ и слизистой оболочки подъязычной области. Данные побочные эффекты наблюдались при применении высоких доз аллергена. Они не вызвали серьезного субъективного дискомфорта у пациентов, не потребовали назначения какого-либо дополнительного медикаментозного лечения или изменения режима СЛИТ, при продолжении терапии они часто прекращались. В отдельных исследованиях были зафиксированы системные реакции (крапивница и приступы бронхоспазма), которые проходили самостоятельно и также не потребовали дополнительного медикаментозного лечения. Отмечена корреляция частоты возникновения побочных эффектов и дозы аллергена для СЛИТ [133]. Были описаны 2 случая анафилактических реакций при проведении СЛИТ, в одном случае применялся аллерген латекса, в другом — микст-аллерговакцина [10, 44].

В ряде исследований проводилась оценка эффективности различных способов АСИТ (подкожной АСИТ и СЛИТ). В одном исследовании принимали участие три группы пациентов (СЛИТ, подкожная АСИТ и плацебо) [84]. Другое исследование являлось открытым [101], отсут-

ствие полноценной информации о дизайне этого исследования не позволяет сделать однозначные выводы. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании СЛИТ у пациентов с риноконъюнктивитом на фоне сенсibilизации к пыльце березы между группой плацебо и двумя группами, получавшими аллергены, были выявлены значительные различия в симптомах и потребности в лекарствах, но небольшое число пациентов не позволяет подтвердить разницу между двумя группами больных, получавших иммунотерапию [69]. Для дальнейшей сравнительной оценки эффективности различных способов АСИТ (подкожной АСИТ и СЛИТ) необходимы дополнительные исследования [7]. Установлено, что СЛИТ может менять естественное течение аллергического заболевания [41, 95], но для подтверждения этого нужны дальнейшие клинические исследования.

В настоящее время в России для проведения СЛИТ используются 2 принципиально различные группы препаратов аллергенов: аллергены и алергоиды (табл. 3). Алергоиды представляют собой химически модифицированные аллергены и характеризуются относительно низким уровнем IgE-связывающей способности, что способствует снижению частоты риска побочных эффектов АСИТ.

Иммунологические механизмы АСИТ

Механизмы АСИТ можно понять, изучая те изменения в иммунной системе, которые происходят в процессе лечения и после его завершения. В патогенезе аллергических заболеваний основную роль играет подкласс лимфоцитов Т-хелперов второго типа (Th2), которые характеризуются выработкой таких цитокинов, как IL-4, IL-5, IL-13 и многих других [63, 94, 115]. Th2 и цитокины, ими вырабатываемые, ответственны за вовлечение других эффекторных клеток, наиболее важные из которых — эозинофилы, тучные клетки и базофилы, в процесс аллергического воспаления. Th2-клетки играют основную роль в продукции аллерген-специфических IgE, синтезируемых В-клетками. Основные иммунологические механизмы АСИТ включают в себя умень-

ТАБЛИЦА 3. ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ СЛИТ, ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫХ В РОССИИ

Название, производитель	Аллергены («Сева-Фарма», Чехия)	СТАЛОРАЛЬ, ОРАЛЭЙР («Сталлержен», Франция)	LAIS («Лофарма», Италия)
Структура молекул	Полимер	Полимер	Мономер (аллергоид)
Стандартизация	Содержание белкового азота (характеризует общее содержание белка в препарате)	Индекс реактивности (характеризует мажорный антиген)	Аллергенная единица (характеризует антигенную детерминанту)
Способ применения	Сублингвально (капли)	Сублингвально (капли, таблетки)	Сублингвально (таблетки)

шение эозинофилии [106], подавление ранней фазы аллергической реакции [129, 130], изменение соотношения Т-хелперов (Th1 и Th2). После первого года терапии значительно возрастает доля «наивных» Т-лимфоцитов (Th0). После второго года АСИТ значительно увеличивался уровень Th1-клеток, которые начинают преобладать над Th2 [49, 59, 127, 134]. Т-регуляторные клетки играют центральную роль в реализации иммунологических эффектов при успешной АСИТ [126]. Один из механизмов, с помощью которого аллерген-специфическая иммунотерапия подавляет иммунологический ответ по аллергическому типу, заключается в повышении выработки специфических IgG, в первую очередь подтипа IgG4. Если рассматривать это в контексте IgE-опосредованных аллергических реакций, то повышение антител класса IgG4 обычно ассоциируется с уменьшением клинической симптоматики. Это происходит, вероятно, из-за аллерген-блокирующего эффекта на уровне тучных клеток и/или на уровне антигенпрезентирующих клеток (предотвращает IgE-опосредованную активацию Т-клеток) [1]. Если продукция антител класса IgE против безвредных при обычных условиях антигенов может вызывать аллергические реакции, то продукция IgG, специфичных для того же антигена, может приводить к тому, что аллерген-специфические IgG выступают в роли антагонистов IgE и блокируют развитие вызываемого ими аллергического воспаления. Поэтому смещение баланса между продукцией антител класса IgE и IgG в сторону IgG является принципиально важным для успешной АСИТ. В ряде исследований было выявлено повышение уровня антител подтипа IgG4 у больных бронхиальной астмой с наличием сенсибилизации к плесневым грибам при проведении АСИТ аллергеном альтернативы [98], а также при проведении АСИТ аллергенами трески, коровьего молока, куриного яйца у больных с пищевой аллергией [21, 77, 99].

Различные IgG4-опосредованные иммунологические эффекты обуславливают в клинической практике снижение симптомов заболевания и потребности в медикаментах:

- подавление высвобождения медиаторов, вызванное непосредственным ингибированием взаимодействия с аллерген-специфическими IgE или опосредованно с помощью ингибирования FcγRIIB and FcγRI [68];

- АСИТ индуцирует подавление высвобождения гистамина из базофилов с помощью IgG [138];

- специфические антитела класса IgG уменьшают концентрацию аллерген-специфических антител класса IgE при связывании с эпитопами

на поверхности аллергена, уменьшая, таким образом, антигенпрезентирующую емкость соответствующих типов клеток [128].

Также исследования продемонстрировали корреляцию снижения симптомов заболевания при аллергическом рините со снижением эозинофилии и экспрессии IL-5 в слизистой оболочке носа [134], повышение продукции интерферона-гамма (IFNγ) [48] во время сезона цветения. АСИТ индуцирует выработку IL-12, которая имеет обратную зависимость от продукции IL-4, а также способствует продукции Th1-лимфоцитами IFNγ, который, в свою очередь, стимулирует выработку В-лимфоцитами антител класса IgG [59]. TGF-β также является медиатором Т-регуляторных клеток, выработка которого индуцируется в результате АСИТ [66]. TGF-β вызывает подавление клеточного ответа по Th2-типу, уменьшая продукцию IL-5 и предотвращая индуцированную экспозицией аллергена эозинофилию и аллергическое воспаление [134]. Важная роль Т-регуляторных клеток в иммунологических механизмах АСИТ продемонстрирована в многочисленных исследованиях [4, 65, 96, 109, 116].

Успешная АСИТ ассоциирована с уменьшением тучных клеток, базофилов и эозинофилов в коже, слизистой носа, бронхов, конъюнктив в ответ на провокацию или естественную экспозицию аллергена. АСИТ приводит к изменению гуморального и клеточного ответа на аллерген, подавляет аллергическое воспаление, аллерген-специфическую и неспецифическую тканевую гиперчувствительность.

Особенности иммунологических механизмов сублингвальной АСИТ

В настоящее время механизмы сублингвальной иммунотерапии до конца не изучены, в целом они сходны с механизмами инъекционной АСИТ, но имеются довольно существенные различия. Считается, что контакт аллергена со слизистой ротовой полости и желудочно-кишечного тракта является залогом успешной иммунотерапии. При сублингвальном приеме аллергена создаются условия для максимально длительной стимуляции иммунной системы желудочно-кишечного тракта за счет длительного контакта аллергена алерговакцин со слизистой оболочкой (около 18-20 часов). Примерно 20% применяемого аллергена в течение 20-40 часов сохраняется в слизистой оболочке полости рта и может связываться с дендритными клетками [13]. Форму иммунного ответа при СЛИТ определяет, в первую очередь, презентация антигена (аллергена алерговакцины), поступившего в ЖКТ. Она имеет ряд особенностей. Дендритные

клетки слизистой оболочки полости рта захватывают аллерген, созревают и мигрируют в регионарные лимфатические узлы, где представляют аллерген Т- и В-лимфоцитам. В регионарных лимфоузлах происходит продукция блокирующих антител и активация Т-лимфоцитов, обладающих супрессивной функцией [80]. На своей мембране дендритная клетка экспрессирует молекулы ICAM-1, LFA-3, выполняющие адгезивные функции, и молекулы CD80/B7-1, CD86/B7-2, CD40, выполняющие костимулирующие функции. Установлено, что при атопии имеется высокий уровень экспрессии рецепторов I типа к Fc-фрагменту иммуноглобулина E (IgE), а также костимулирующих молекул и молекул главного комплекса гистосовместимости HLA на дендритных клетках слизистой оболочки ротовой полости и носоглотки [79]. В результате миграции дендритных клеток в лимфоидные структуры слизистых оболочек и регионарные лимфоузлы, происходит их взаимодействие там с «наивными» лимфоцитами (Th0). Этот путь презентации антигена и определяет в каждом конкретном случае развитие толерантности или иммунитета. В презентации аллергена, поступающего в организм пероральным путем, также участвуют антигенпрезентирующие энтероциты, при активации экспрессирующие молекулы HLA II класса. На их поверхности экспрессируются рецепторы для следующих цитокинов: интерферон-гамма (IFN γ), интерлейкин-4 (IL-4) и IL-17. Также эти клетки сами продуцируют такие цитокины, как интерферон-альфа (IFN α), туморнекротический фактор (TNF), интерлейкины (IL-1, IL-6, IL-12, IL-15, IL-17, IL-18), гемопоэтины, хемокины. В результате такой презентации антигена (аллергена аллерговакцины) следует преимущественная стимуляция CD8⁺T-клеток, или вырабатываются растворимые супрессорные факторы.

Существует также путь презентации антигена с участием CD1-системы, ее молекулы экспрессируются на антигенпрезентирующих клетках и эпителиальных клетках желудочно-кишечного тракта [116]. Существуют следующие механизмы иммунологической толерантности к аллергену: анергия, делеция или супрессия аллерген-специфических Т-клеток [65, 120]. То, какой механизм будет задействован в каждом конкретном случае, зависит преимущественно от дозы применяемого аллергена. При сублингвальном введении доз аллергена, в 5-20 раз и более превосходящее парентеральные дозы, происходит развитие анергии или делеции реактивных Т-лимфоцитов. Возникновение анергии происходит при отсутствии костимулирующих молекул CD80 и CD86, необходимых для активации эф-

фекторных Т-лимфоцитов, на антигенпрезентирующих клетках. Возникновение делеции клона наступает при взаимодействии CD95-лиганда антигенпрезентирующей клетки с молекулой CD95 на поверхности антигенспецифических Т-лимфоцитов. При высокой концентрации антигена (аллергена) эпителиальные клетки кишечника, дендроциты и макрофаги собственной пластинки и лимфоидных фолликулов начинают продуцировать IL-18, который совместно с IL-12 стимулирует дифференцировку «наивных» Т-лимфоцитов (Th0) в Т-хелперы первого типа (Th1).

При многократном повторном пероральном введении низких доз аллергена происходит развитие супрессии иммунного ответа, осуществляющейся преимущественно регуляторными Т-клетками (Treg-клетки). Сродство рецептора Treg-клеток к антигену значительно выше, чем у других Т-лимфоцитов, в результате чего доза антигенов, необходимая для их активации, в 10-100 раз меньше, чем доза аллергена, требующаяся для активации эффекторных Т-клеток [119].

Результаты определения уровня аллергенспецифических антител класса IgE на фоне проведения СЛИТ оказались противоречивыми. В ряде исследований обнаружено снижение концентрации этих антител в сыворотке крови на фоне СЛИТ пищевыми аллергенами [99, 117]. В других же исследованиях четкой динамики изменения этого показателя не обнаружено: при пищевой сенсibilизации [21, 37], при пылевой сенсibilизации к злаковым травам [121], при атопическом дерматите с наличием сенсibilизации к клещам домашней пыли — *Dermatophagoides pteronyssinus* или *Dermatophagoides farinae* [27]. Метаанализ 6 исследований СЛИТ с детальным изучением гуморального иммунного ответа, позволил сделать заключение о постоянном увеличении уровня аллерген-специфических IgG4 [80]. В некоторых других исследованиях СЛИТ была показана дозозависимая индукция аллергенспецифических IgA в сыворотке крови больных [80].

В ряде исследований обнаружено снижение кожной сенсibilизации на фоне СЛИТ при бронхиальной астме [28, 37, 118], пищевой аллергии [77, 99], атопическом дерматите [27]. Также обнаружено снижение гиперреактивности бронхов, вызванной воздействием причинного аллергена, у больных бронхиальной астмой при проведении СЛИТ [28, 37, 118]. При этом ряд исследований не показал изменения уровня сенсibilизации у больных с пылевой аллергией на фоне СЛИТ [121].

Установлено, что при лечении бронхиальной астмы в реализации эффекта СЛИТ участвуют неиммунологические механизмы за счет повышения неспецифической абзимной активности иммуноглобулинов. Возможно появление «аллерген-специфических» абзимов [18]. Мукозальная система иммунитета обладает способностью супрессорных Т-лимфоцитов и IgA-плазмочитов мигрировать в лимфоидную ткань, которая ассоциирована со слизистыми оболочками всех локализаций, из кишечника, что определяет формирование толерантности к антигену (как местной, так и системной). Влияние СЛИТ на местный иммунный ответ слизистой желудочно-кишечного тракта на сегодняшний день практически не изучено. В исследованиях были выявлены следующие изменения мукозального иммунитета на фоне СЛИТ: угнетение экспрессии ICAM-1 (молекулы адгезии) на назальном и конъюнктивальном эпителии [79, 91], снижение в слюне и сыворотке крови уровня эозинофильного катионного белка [19, 72], снижение уровней IL-10, TGF- β , IL-13 [6, 23, 79]. Данные результаты не получили однозначной трактовки, необходимо учитывать их при анализе механизмов действия СЛИТ на местную иммунную систему желудочно-кишечного тракта.

Следует особо остановиться на аллергоидах LAIS — единственных доступных на сегодняшний день аллергоидов для сублингвального применения. Это аллергоиды, который получают путем химической модификации экстракта аллергенов циановокислым калием (KCNO), взаимодействующим с радикалами лизина. Эта модификация придает аллергенам особые отличия, тем самым делая их подходящими для сублингвального применения. LAIS-сублингвальная иммунотерапия приводит к следующим иммунологическим изменениям: подавление Th2-ответа, снижение уровней аллерген-специфических IgE и индукция регуляторных Т-клеток, продуцирующих IL-10 и интерферон-гамма (IFN γ). Кроме того, выявлена корреляция СЛИТ аллергоидами LAIS с ускорением индукционных схем. Двойные слепые рандомизированные плацебо-контролируемые клинические исследования показали эффективность применения LAIS, выражавшуюся в следующем: снижение общих и индивидуальных симптомов, а также лекарственной зависимости у пациентов с аллергическим ринитом и/или астмой. В отдельных рандомизированных клинических исследованиях наблюдалось снижение гиперреактивности бронхов. Все результаты клинических исследований коррелируют с противовоспалительными эффектами [83].

Молекулярная аллергодиагностика и прогнозирование эффективности АСИТ

Молекулярная аллергодиагностика (МА) является удобным инструментом для разделения истинной сенсibilизации и перекрестных реакций у полисенсibilизированных пациентов в случае, когда традиционных диагностических тестов и данных истории болезни недостаточно для определения значимых аллергенов для АСИТ. МА — это подход, используемый для молекулярного картирования аллергенной сенсibilизации пациента с применением вместо экстрактов аллергенов очищенных аллергенов натурального происхождения или алергокомпонентов (рекомбинантных алергенных молекул).

С момента внедрения в лабораторную диагностику МА постоянно увеличивает свою долю в ежедневной лабораторной практике — на сегодняшний день более 130 алергенных молекул для алерген-специфического IgE-тестирования *in vitro* (asIgE) доступны для коммерческих заказов. МА позволяет повысить точность диагноза и прогноза при алергии и играет важную роль в трех ключевых аспектах алергодиагностики:

- 1) дифференциации истинной сенсibilизации и перекрестной реактивности у полисенсibilизированных пациентов, что улучшает, таким образом, выявление причинных алергенов;
- 2) оценки, в отдельных случаях, риска развития острых системных реакций вместо слабых и местных при пищевой алергии, что уменьшает, таким образом, необоснованное волнение пациента и необходимость проведения пищевых провокационных тестов,
- 3) выявление пациентов и причинных алергенов для алерген-специфической иммунотерапии (АСИТ).

В настоящее время доступны стандартные продукты для проведения *in vivo* алерготестов, основанные на экстрактах алергенов, представляющих собой природные смеси алергенных и неалергенных молекул, не стандартизованные по составу главных и минорных компонентов. Многие биологические источники содержат высокоактивные кросс-реагирующие алергокомпоненты, например, профилин, который представлен с широкой вариабельностью в пыльце растений и растительных пищевых продуктах. Сенсibilизация вследствие воздействия таких паналергенов служит причиной положительных результатов тестов (серопозитивности) к большому количеству экстрактов алергенов. Решение о назначении АСИТ должно быть основано не только на доступных в настоящее время препаратах экстрактов алергенов, но и верифици-

ровано в тестах со специфическими маркерами — аллергокомпонентами. Не исключено, что уже в ближайшем будущем станет возможным проведение высокоспецифичной иммунотерапии, когда появятся новые терапевтические препараты, основанные на рекомбинантных аллергокомпонентах.

Учитывая, что АСИТ — это дорогостоящее лечение, которое проводится обычно продолжительное время (в течение 3-5 лет), правильный диагноз, выбор действительно подходящих пациентов и определение аллергенов (первичных сенсибилизаторов) являются особенно важными для оптимального и экономичного контроля за состоянием пациента. Парадигмой является «специфичность» иммунотерапии аллергеном — это значит, что иммунотерапия изменяет иммунный ответ против аллергена, которым была проведена вакцинация. В итоге для назначения АСИТ необходим точный этиологический диагноз, при котором аллерген, вызывающий клинические симптомы, должен быть однозначно идентифицирован. В случае некоторых пациентов для определения причинного аллергена достаточно подробной истории болезни и традиционных IgE-тестов на основе экстрактов аллергенов [41]. Такая ситуация справедлива прежде всего для аллергии на растения с четко определенным периодом цветения, который минимально перекрывается с периодами цветения других растений или другими источниками аллергенов. С другой стороны, сложность диагноза возрастает, когда у пациента наблюдается полисенситизация, выявляемая традиционными диагностическими тестами на основе экстрактов аллергенов, а данных истории болезни недостаточно для точного определения природы сенсибилизации. Такая ситуация может наблюдаться у относительно большого количества пациентов [32, 33, 74, 86, 95, 112, 131].

Использование рекомбинантных или очищенных аллергенов поможет разграничить первичную сенсибилизацию и перекрестную реактивность. Более того, большинство коммерческих экстрактов аллергенов для АСИТ стандартизованы по мажорным аллергенам, но содержат лишь минимальные или переменные количества минорных аллергенов [51, 52]. Таким образом, пациенты с сенсибилизацией только к минорным аллергенам с большой долей вероятности не получают достаточное количество аллергена, необходимое для эффективной АСИТ. В недавних исследованиях было показано, что у пациентов, проходивших двухлетний курс АСИТ пылью трав или березы, результат терапии был более удовлетворительным при сенсибилизации к мажорным аллергенам березы или трав по сравнению с пациентами, сенсибилизированными

только минорными, перекрестно реактивными аллергенами [79].

У полисенситизированных пациентов наиболее значимые аллергены, с которыми назначается АСИТ, более точно определяются с помощью МА. В недавних исследованиях было продемонстрировано, что использование МА корректировало назначение АСИТ по сравнению с использованием кожных прик-тестов более чем у 50% пациентов. Такие данные указывают на то, что для полисенситизированных пациентов существует риск назначения некорректной АСИТ.

Заключение

АСИТ — единственный вид терапии аллергических заболеваний, который затрагивает основные патогенетические механизмы их развития и вызывает изменения в иммунной системе, оказывающие положительное влияние на долгосрочный прогноз аллергических заболеваний. АСИТ была предложена в 1911 г. для лечения сезонного аллергического ринита (Noon и Freeman) [91]. За более чем сто лет клинического применения метод стал объектом многочисленных клинических исследований, в которых изучались различные виды и модификации АСИТ. В соответствии с результатами этих исследований АСИТ способна предотвратить развитие бронхиальной астмы у больных с аллергическим ринитом, а также дает возможность уменьшить симптомы бронхиальной астмы и добиться над ней лучшего контроля. АСИТ также позволяет предотвратить развитие сенсибилизации к новым группам аллергенов, что может быть подтверждено как с помощью прик-тестов, так и с помощью определения IgE специфических в сыворотке крови лабораторными методами. Клинические исследования продемонстрировали также, что при длительном наблюдении за больными, получавшими АСИТ современными стандартизированными экстрактами аллергенов, выявлен как долговременный стойкий клинический эффект спустя продолжительное время после прекращения АСИТ, так и превентивный эффект относительно развития бронхиальной астмы у детей с сезонным аллергическим риноконъюнктивитом. Современные достижения молекулярной алергодиагностики позволяют оптимизировать отбор пациентов для АСИТ с помощью картирования аллергенной сенсибилизации на молекулярном уровне и выявления перекрестно-реагирующих аллергокомпонентов, снижающих эффективность АСИТ. В данной области необходимы дальнейшие клинические исследования, так как доказательная база по молекулярной алергодиагностике на сегодняшний день невелика.

Список литературы / References

1. Aalberse R.C., Stapel S.O., Schuurman J., Rispens T. Immunoglobulin G4: an odd antibody. *Clin. Exp. Allergy*, 2009, Vol. 39, pp. 469-477.
2. Abramson M., Puy R., Weiner J. Immunotherapy in asthma: an updated systematic review. *Allergy*, 1999, Vol. 54, no. 10, pp. 1022-1041.
3. Abramson M.J., Puy R.M., Weiner J.M. Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2003, Vol. 4, CD001186.
4. Akdis C.A., Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2011, Vol. 127, no. 1, pp. 18-27.
5. Allergen products (Producta allergenica). European Pharmacopeia, 1997, pp. 1063-1068.
6. Alvarez-Cuesta E., Bousquet J. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *Allergy*, 2006, Vol. 61, Suppl. 82.
7. Alvarez-Cuesta E., Bousquet J., Canonica G.W., Durham S.R., Malling H.J., Valovirta E. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *Allergy*, 2006, Vol. 61, Suppl. 82, pp. 1-20.
8. Ameal A., Vega-Chicote J.M., Fernandez S., Miranda A., Carmona M.J., Rondon M.C. Double-blind and placebo-controlled study to assess efficacy and safety of a modified allergen extract of *Dermatophagoides pteronyssinus* in allergic asthma. *Allergy*, 2005, Vol. 60, no. 9, pp. 43-83.
9. Andre C., Vatrinet C., Galvain S., Carat F., Sicard H. Safety of sublingual-swallow immunotherapy in children and adults. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 2000, Vol. 121, no. 3, pp. 229-234.
10. Antico A., Pagani M., Crema A. Anaphylaxis by latex sublingual immunotherapy. *Allergy*, 2006, Vol. 61, no. 10, pp. 1236-1237.
11. Arvidsson M.B., Lowhagen O., Rak S. Effect of 2-year placebo-controlled immunotherapy on airway symptoms and medication in patients with birch pollen allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2002, Vol. 109, no. 5, pp. 777-783.
12. Bae J.M., Choi Y.Y., Park C.O., Chung K.Y., Lee K.H. Efficacy of allergen-specific immunotherapy for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2013, Vol. 132, no. 1, pp. 110-117.
13. Bagnasco M. Absorption and distribution kinetics of the major *Parietaria judaica* allergen (Par j1) administered by noninjectable routes in healthy human beings. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1997, Vol. 100, no. 1, pp. 122-129.
14. Baldo B.A. Standardization of allergens. Examination of existing procedures and the likely impact of new techniques on the quality control of extracts. *Allergy*, 1983, Vol. 38, no. 8, pp. 535-546.
15. Bodtger U., Poulsen L.K., Jacobi H.H., Malling H.J. The safety and efficacy of subcutaneous birch pollen immunotherapy – a one-year, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Allergy*, 2002, Vol. 57, no. 4, pp. 297-305.
16. Bousquet J., Demoly P. Specific immunotherapy – an optimistic future. *Allergy*, 2006, Vol. 61, no. 10, pp. 1155-1158.
17. Bousquet J., Demoly P., Michel F.B. Specific immunotherapy in rhinitis and asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 2001; Vol. 87, no. 1, Suppl. 1, pp. 38-42.
18. Bousquet J., Lockey R., Malling H. WHO Position Paper. Allergen Immunotherapy: Therapeutic Vaccines for allergic diseases. *Allergy*, 1998, Vol. 53, Suppl. 54.
19. Bousquet J., Van Cauwenberge N., Khaltaev and the Workshop Expert Panel. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA). *Allergy*, 2002, Vol. 57, no. 9, pp. 841-845.
20. Bozek A., Gawlik R., Jarzab J. (2014) The Prevention of New Sensitizations by Specific Immunotherapy: A Long-Term Observational Case Control Study. *J. Allergy Ther.*, Vol. 5, p. 182.
21. Buchanan A.D., Green T.D., Jones S.M. Egg oral immunotherapy in nonanaphylactic children with egg allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2008, Vol. 121, no. 1, pp. 270-271.
22. Calamita Z., Saconato H., Pela A.B., Atallah A.N. Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma: systematic review of randomized-clinical trials using the Cochrane Collaboration method. *Allergy*, 2006, Vol. 61, no. 10, pp. 1162-1172.
23. Calamita Z., Saconato H., Pela A.B., Atallah A.N. Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma: review of randomized-clinical trials using the Cochrane Collaboration method. *Allergy*, 2006, Vol. 61, pp. 1162-1172.
24. Calderon M., Alves B., Jacobson M., Hurwitz B., Sheikh A., Durham S. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2007, Vol. 1, CD001936.
25. Canonica G.W., Baena-Cagnani C.E., Bousquet J., Bousquet P.J., Lockey R.F., Malling H.J. Recommendations for standardization of clinical trials with Allergen Specific Immunotherapy for respiratory allergy. A statement of a World Allergy Organization (WAO) taskforce. *Allergy*, 2007, Vol. 62, no. 3, pp. 317-324.
26. Canonica G.W., Passalacqua G. Noninjection routes for immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2003, Vol. 111, no. 3, pp. 437-448; quiz 49.
27. Choi J.S., Ryu H.R., Yoon C.H., Kim J.H., Baek J.O., Roh J.Y., Lee J.R. Treatment of patients with refractory atopic dermatitis sensitized to house dust mites by using sublingual allergen immunotherapy. *Ann. Dermatol.*, 2015, Vol. 27, no. 1, pp. 82-86.

28. Ciepiela O., Zawadzka-Krajewska A., Kotuła I., Demkow U. The influence of sublingual immunotherapy on several parameters of immunological response in children suffering from atopic asthma and allergic rhinitis depending on asthma features. *Pneumonol. Alergol. Pol.*, 2014, Vol. 82, no. 6, pp. 503-510.
29. Colas C., Monzon S., Venturini M., Lezaun A. Double-blind, placebo-controlled study with a modified therapeutic vaccine of *Salsola kali* (Russian thistle) administered through use of a cluster schedule. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2006, Vol. 117, no. 4, pp. 810-816.
30. Corrigan C.J., Kettner J., Doemer C., Cromwell O., Narkus A. Efficacy and safety of preseasonal-specific immunotherapy with an aluminium-adsorbed six-grass pollen allergoid. *Allergy*, 2005, Vol. 60, no. 6, pp. 801-807.
31. Cox L., Cohn J.R. Duration of allergen immunotherapy in respiratory allergy: when is enough, enough? *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 2007, Vol. 98, no. 5, pp. 416-426.
32. Cox L., Jacobsen L. Comparison of allergen immunotherapy practice patterns in the United States and Europe. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 2009, Vol. 103, pp. 451-459.
33. Cox L., Nelson H., Lockey R. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2011, Vol. 127, pp. 1-55.
34. Cox L.S., Linnemann D.L., Nolte H., Weldon D., Finegold I., Nelson H.S. Sublingual immunotherapy: a comprehensive review. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2006, Vol. 117, no. 5, pp. 1021-1035.
35. Creticos P.S., Schroeder J.T., Hamilton R.G., Balcer-Whaley S.L., Khattignavong A.P., Lindblad R. Immunotherapy with a ragweed-toll-like receptor 9 agonist vaccine for allergic rhinitis. *N. Engl. J. Med.*, 2006, Vol. 355, no. 14, pp. 1445-1455.
36. Creticos P.S., Van-Metre T.E., Mardiney M.R., Rosenberg G.L., Norman P.S., Adkinson N.Jr. Dose response of IgE and IgG antibodies during ragweed immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1984, Vol. 73, no. 1, Pt 1, pp. 94-104.
37. Criado Molina A., Guerra Pasadas F., Daza Munoz J.C. Immunotherapy with an oral *Alternaria* extract in childhood asthma. Clinical safety and efficacy and effects on *in vivo* and *in vitro* parameters. *Allergol. Immunopathol.*, 2002, Vol. 30, no. 6, pp. 319-330.
38. Dahl R., Kapp A., Colombo G., de Monchy J.G., Rak S., Emminger W. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy with grass allergen tablets for seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2006, Vol. 118, no. 2, pp. 434-440.
39. Des-Roches A., Paradis L., Knani J., Hejjaoui A., Dhivert H., Chanez P. Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. V. Duration of efficacy of immunotherapy after its cessation. *Allergy*, 1996, Vol. 51, pp. 430-433.
40. Des-Roches A., Paradis L., Ménardo J.-L., Bouges S., Daurès J.-P., Bousquet J. Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. VI. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1997, Vol. 99, pp. 450-453.
41. Di Rienzo V., Marcucci F., Puccinelli P., Parmiani S., Frati F., Sensi L., et al. Long-lasting effect of sublingual immunotherapy in children with asthma due to house dust mite: a 10-year prospective study. *Clin. Exp. Allergy*, 2003, Vol. 33, no. 2, pp. 206-210.
42. Di Rienzo V., Pagani A., Parmiani S., Passalacqua G., Canonica G.W. Post-marketing surveillance study on the safety of sublingual immunotherapy in pediatric patients. *Allergy*, 1999, Vol. 54, no. 10, pp. 1110-1113.
43. Dreborg S., Frew A. Allergen standardization and skin tests. EAACI Position Paper. *Allergy*, 1993, Vol. 48, Suppl. 14.
44. Dunskey E.H., Goldstein M.F., Dvorin D.J., Belecanech G.A. Anaphylaxis to sublingual immunotherapy. *Allergy*, 2006, Vol. 61, no. 10, p. 1235.
45. Durham S.R., Riis B. Grass allergen tablet immunotherapy relieves individual seasonal eye and nasal symptoms, including nasal blockage. *Allergy*, 2007, Vol. 62, no. 8, pp. 954-957.
46. Durham S.R., Walker S.M., Varga E.M., Jacobson M.R., O'Brien F., Noble W. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N. Engl. J. Med.*, 1999, Vol. 341, no. 7, pp. 468-475.
47. Durham S.R., Yang W.H., Pedersen M.R., Johansen N., Rak S. Sublingual immunotherapy with once-daily grass allergen tablets: a randomized controlled trial in seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2006, Vol. 117, no. 4, pp. 802-809.
48. Durham S.R., Ying S., Varney V.A., Jacobson M.R., Sudderick R.M., Mackay I.S., Kay A.B., Hamid Q.A. Grass pollen immunotherapy inhibits allergen-induced infiltration of CD4⁺ T lymphocytes and eosinophils in the nasal mucosa and increases the number of cells expressing messenger RNA for interferon-gamma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1996, Vol. 97, pp. 1356-1365.
49. Ebner C., Siemann U., Bohle B., Willheim M., Wiedermann U., Schenk S., Klotz F., Ebner H., Kraft D., Scheiner O. Immunological changes during specific immunotherapy of grass pollen allergy: reduced lymphoproliferative responses to allergen and shift from TH2 to TH1 in T-cell clones specific for Phl p 1, a major grass pollen allergen. *Clin. Exp. Allergy*, 1997, Vol. 27, pp. 1007-1015.
50. Ferrer M., Burches E., Pelaez A., Munoz A., Hernandez D., Basomba A. Double-blind, placebo-controlled study of immunotherapy with *Parietaria judaica*: clinical efficacy and tolerance. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.*, 2005, Vol. 15, no. 4, pp. 283-292.
51. Focke M., Marth K., Flicker S., Valenta R. Heterogeneity of commercial timothy grass pollen extracts. *Clin. Exp. Allergy*, 2008, Vol. 38, pp. 1400-1408.

52. Focke M., Marth K., Valenta R. Molecular composition and biological activity of commercial birch pollen allergen extracts. *Eur. J. Clin. Invest.* 2009, Vol. 39, pp. 429-436
53. Francis J.N., James L.K., Paraskevopoulos G., Wong C., Calderon M.A., Durham S.R., Till S.J. Grass pollen immunotherapy: IL-10 induction and suppression of late responses precedes IgG4 inhibitory antibody activity. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2008, Vol. 121, pp. 1120-1125.
54. Frew A.J. Immunotherapy of allergic disease. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2003, Vol. 111, no. 2 Suppl., pp. S712-719.
55. Frew A.J. Injection immunotherapy. British Society for Allergy and Clinical Immunology Working Party. *Bmj.*, 1993, Vol. 307, no. 6909, pp. 919-923.
56. Frew A.J., Powell R.J., Corrigan C.J., Durham S.R. Efficacy and safety of specific immunotherapy with SQ allergen extract in treatment-resistant seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2006, Vol. 117, no. 2, pp. 319-325
57. Global strategy for asthma management and prevention. WHO/NHLBI workshop report: National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute, Publication Number 95-3659; 1995 January 1995
58. Grembale R.D., Camporota L., Naty S., Tranfa C.M., Djukanovic R., Marsico S.A. Effects of specific immunotherapy in allergic rhinitic individuals with bronchial hyperresponsiveness. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 200, Vol. 162, no. 6, pp. 2048-2052.
59. Hamid Q.A., Schotman E., Jacobson M.R., Walker S.M., Durham S.R. Increases in IL-12 messenger RNA + cells accompany inhibition of allergen-induced late skin responses after successful grass pollen immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1997, Vol. 99, pp. 254-260.
60. Hirsch S.R., Kalbfleisch J.H., Golbert T.M., Josephson B.M., McConnell L.H., Scanlon R. Rinkel injection therapy: a multicenter controlled study. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1981, Vol. 68, no. 2, pp. 133-155
61. Incorvaia C., Masieri S., Berto P., Scurati S., Frati F. Specific immunotherapy by the sublingual route for respiratory allergy. *Allergy Asthma Clin. Immunol.*, 2010, Vol. 6, no. 1, p. 29
62. International Consensus Report on Diagnosis and Management of Asthma. International Asthma Management Project. *Allergy*, 1992, Vol. 47, no. 13 Suppl., pp. 1-61.
63. James L.K., Durham S.R. Update on mechanisms of allergen injection immunotherapy. *Clin. Exp. Allergy*, 2008, Vol. 38, pp. 1074-1088.
64. James L.K., Shamji M.H., Walker S.M., Wilson D.R., Wachholz P.A., Francis J.N., Jacobson M.R., Kimber I., Till S.J., Durham S.R. Long-term tolerance after allergen immunotherapy is accompanied by selective persistence of blocking antibodies. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2011, Vol. 127, pp. 509-516.
65. Jutel M., Akdis M., Blaser K., Akdis C.A. Mechanisms of allergen specific immunotherapy – T-cell tolerance and more. *Allergy*, 2006, Vol. 61, pp. 796-807.
66. Jutel M., Akdis M., Budak F., Aebischer-Casaulta C., Wrzyszc M., Blaser K., Akdis C.A. IL-10 and TGF-beta cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy. *Eur. J. Immunol.*, 2003, Vol. 33, pp. 1205-1214.
67. Jutel M., Jaeger L., Suck R., Meyer H., Fiebig H., Cromwell O. Allergen-specific immunotherapy with recombinant grass pollen allergens. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2005, Vol. 116, no. 3, pp. 608-613.
68. Kepley C.L., Cambier J.C., Morel P.A., Lujan D., Ortega E., Wilson B.S., Oliver J.M. Negative regulation of FcepsilonRI signaling by FcgammaRII costimulation in human blood basophils. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2000, Vol. 106, pp. 337-348.
69. Khinchi M.S., Poulsen L.K., Carat F., Andre C., Hansen A.B., Malling H.J. Clinical efficacy of sublingual and subcutaneous birch pollen allergen-specific immunotherapy: a randomized, placebo-controlled, double-blind, double-dummy study. *Allergy*, 2004, Vol. 59, no. 1, pp. 45-53.
70. Kleine-Tebbe J., Ribel M., Herold D.A. Safety of a SQ-standardised grass allergen tablet for sublingual immunotherapy: a randomized, placebo-controlled trial. *Allergy*, 2006, Vol. 61, no. 2, p. 181
71. Lockey R.F., Benedict L.M., Turkeltaub P.C., Bukantz S.C. Fatalities from immunotherapy (IT) and skin testing (ST). *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1987, Vol. 79, no. 4, pp. 660-677
72. Lombardi C., Giargioni S., Melchiorre A., Tiri A., Falagiani P., Canonica G.W. Safety of sublingual immunotherapy with monomeric allergoid in adults: multicenter post-marketing surveillance study. *Allergy*, 2001, Vol. 56, pp. 989-992.
73. Mailling H.J., Weeke B. EAACI immunotherapy position papers. *Allergy*, 1993, Vol. 48, Suppl. 14, pp. 9-35.
74. Marogna M., Massolo A., Berra D. The type of sensitizing allergen can affect the evolution of respiratory allergy. *Allergy*, 2006, Vol. 61, pp. 1209-1215
75. Marogna M., Spadolini I., Massolo A., Canonica G.W., Passalacqua G. Randomized controlled open study of sublingual immunotherapy for respiratory allergy in real-life: clinical efficacy and more. *Allergy*, 2004, Vol. 59, no. 11, pp. 1205-1210
76. McCormack P.L., Wagstaff A.J. Ultra-short-course seasonal allergy vaccine (Pollinex Quattro). *Drugs*, 2006, Vol. 66, no. 7, pp. 931-938.
77. Meglio P., Bartone E., Plantamura M. A protocol for oral desensitization in children with IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergy*, 2004, Vol. 59, pp. 980-987.

78. Mirone C., Albert F., Tosi A., Mocchetti F., Mosca S., Giorgino M. Efficacy and safety of subcutaneous immunotherapy with a biologically standardized extract of *Ambrosia artemisiifolia* pollen: a double-blind, placebo-controlled study. *Clin. Exp. Allergy*, 2004, Vol. 34, no. 9, pp. 1408-1414.
79. Moingeon P., Batard T., Fadel R. et al. Immune mechanisms of allergen-specific sublingual immunotherapy. *Allergy*, 2006, Vol. 61, no. 2, p. 151-165
80. Moingeon P., Batard T., Fadel R., Frati F., Sieber J., Van Overtvelt L. Immune mechanisms of allergen-specific sublingual immunotherapy. *Allergy*, 2006, Vol. 61, no. 2, pp. 151-165
81. Moller C., Dreborg S., Ferdousi H.A., Halken S., Host A., Jacobsen L. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2002, Vol. 109, no. 2, pp. 251-256.
82. Mosbech H., Osterballe O. Does the effect of immunotherapy last after termination of treatment? Follow-up study in patients with grass pollen rhinitis. *Allergy*, 1988, Vol. 43, no. 7, pp. 523-529.
83. Mösges R., Ritter B., Kayoko G., Allekotte S. Carbamylated monomeric allergoids as a therapeutic option for sublingual immunotherapy of dust mite- and grass pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis: a systematic review of published trials with a meta-analysis of treatment using Lais[®] tablets. *Acta Dermatovenerol. Alp. Panonica Adriat.*, 2010, Vol. 19, no. 4, p. 35.
84. Mungan D., Misirligil Z., Gurbuz L. Comparison of the efficacy of subcutaneous and sublingual immunotherapy in mite-sensitive patients with rhinitis and asthma – a placebo controlled study. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 1999, Vol. 82, no. 5, pp. 485-490.
85. Nelson H.S. Advances in upper airway diseases and allergen immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2003, Vol. 111, no. 3 Suppl., pp. S793-798.
86. Nelson H.S. Specific immunotherapy with allergen mixes: what is the evidence? *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.*, 2009, Vol. 9, pp. 549-553.
87. Nelson H.S., Ikle D., Buchmeier A. Studies of allergen extract stability: the effects of dilution and mixing. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1996, Vol. 98, no. 2, pp. 382-388.
88. Nicklas R., Bernstein I., Blessing-Moore J., Fireman S., Gutman A., Lee R. Practice parameters for allergen immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1996, Vol. 6, pp. 1001-1011.
89. Nielsen L., Johnsen C., Mosbech H., Poulsen L., Malling H. Antihistamine premedication in specific cluster immunotherapy: a double-blind, placebo-controlled study. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1996, Vol. 97, pp. 1207-1213.
90. Niggemann B., Jacobsen L., Dreborg S., Ferdousi H.A., Halken S., Host A. Five-year follow-up on the PAT study: specific immunotherapy and long-term prevention of asthma in children. *Allergy*, 2006, Vol. 61, no. 7, pp. 855-859.
91. Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet*. 1911, Vol. I, pp. 1572-1573.
92. Nordic Council on Medicines. Registration of allergenic preparations. Nordic Guidelines. 2nd ed. Uppsala: NLN Publications, 1989, no. 23, pp. 1-34.
93. Nouri-Aria K.T., Wachholz P.A., Francis J.N., Jacobson M.R., Walker S.M., Wilcock L.K., Staple S.Q., Aalberse R.C., Till S.J., Durham S.R. Grass pollen immunotherapy induces mucosal and peripheral IL-10 responses and blocking IgG activity. *J. Immunol.*, 2004, Vol. 172, pp. 3252-3259.
94. Novak N., Bieber T., Allam J.P. Immunological mechanisms of sublingual allergen-specific immunotherapy. *Allergy*, 2011, Vol. 66, no. 6, pp. 733-739
95. Novembre E., Galli E., Landi F., Caffarelli C., Pifferi M., De Marco E. Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2004, Vol. 114, no. 4, pp. 851-857.
96. Ozdemir C., Kucuksezer U.C., Akdis M., Akdis C.A. Specific immunotherapy and turning off the T cell: how does it work? *Ann Allergy Asthma Immunol.*, 2011, Vol. 107, pp. 381-392.
97. Passalacqua G., Durham S.R. Allergic rhinitis and its impact on asthma update: allergen immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2007, Vol. 119, pp. 881-891.
98. Patel P., Salapatek A.M. Pollinex Quattro: a novel and well-tolerated, ultra short-course allergy vaccine. *Expert Rev. Vaccines*, 2006, Vol. 5, no. 5, pp. 617-629.
99. Patriarca G., Nucera E., Roncallo C. Oral desensitizing treatment in food allergy: clinical and immunological results. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2003, Vol. 17, no. 3, pp. 459-465
100. Penagos M., Compalati E., Tarantini F., Baena-Cagnani R., Huerta J., Passalacqua G., Canonica G.W. Efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis in pediatric patients 3 to 18 years of age: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 2006, Vol. 97, no. 2, pp. 141-148.
101. Penagos M., Passalacqua G., Compalati E., Baena-Cagnani C.E., Orozco S., Pedroza A., Canonica G.W. Metaanalysis of the efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic asthma in pediatric patients, 3 to 18 years of age. *Chest.*, 2008, Vol. 133, no. 3, pp. 599-609.
102. Pham-Thi N., de Blic J., Scheinmann P. Sublingual immunotherapy in the treatment of children. *Allergy*, 2006, Vol. 61, Suppl. 81, pp. 7-10
103. Pham-Thi N., Scheinmann P., Fadel R., Combebias A., Andre C. Assessment of sublingual immunotherapy efficacy in children with house dust mite-induced allergic asthma optimally controlled by pharmacologic treatment and mite-avoidance measures. *Pediatr Allergy Immunol.*, 2007, Vol. 18, no. 1, pp. 47-57.

104. Polosa R., Li Gotti F., Mangano G., Mastruzzo C., Pistorio M.P., Crimi N. Monitoring of seasonal variability in bronchial hyper-responsiveness and sputum cell counts in non-asthmatic subjects with rhinitis and effect of specific immunotherapy. *Clin. Exp. Allergy*, 2003, Vol. 33, no. 7, pp. 873-881.
105. Radulovic S., Wilson D., Calderon M., Durham S. Systematic reviews of sublingual immunotherapy (SLIT). *Allergy*, 2011, Vol. 66, no. 6, pp. 740-752.
106. Rak S., Lowhagen O., Venge P. The effect of immunotherapy on bronchial hyperresponsiveness and eosinophil cationic protein in pollen-allergic patients. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1988, Vol. 82, pp. 470-480.
107. Rak S., Yang W.H., Pedersen M.R., Durham S.R. Once-daily sublingual allergen-specific immunotherapy improves quality of life in patients with grass pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis: a double-blind, randomised study. *Qual Life Res.*, 2007, Vol. 16, no. 2, pp. 191-201.
108. Roberts G., Hurley C., Turcanu V., Lack G. Grass pollen immunotherapy as an effective therapy for childhood seasonal allergic asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2006, Vol. 117, no. 2, pp. 263-268.
109. Robinson D.S., Larché M., Durham S. Tregs and allergic disease. *J. Clin. Invest.*, 2004, Vol. 114, pp. 1389-1397.
110. Roder E., Berger M.Y., Hop W.C., Bernsen R.M., de Groot H., Gerth van Wijk R. Sublingual immunotherapy with grass pollen is not effective in symptomatic youngsters in primary care. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2007, Vol. 119, no. 4, pp. 892-898.
111. Ross R.N., Nelson H.S., Finegold I. Effectiveness of specific immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis: an analysis of randomized, prospective, single- or double-blind, placebo-controlled studies. *Clin. Ther.* 2000, Vol. 22, no. 3, pp. 342-350.
112. Santos A., Van Ree R. Profilins: mimickers of allergy or relevant allergens? *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 2011, Vol. 155, pp. 191-204.
113. Savolainen J., Jacobsen L., Valovirta E. Sublingual immunotherapy in children modulates allergen-induced in vitro expression of cytokine mRNA in PBMC. *Allergy*, 2006, Vol. 61, pp. 1184-1190.
114. Schadlich P.K., Brecht J.G. Economic evaluation of specific immunotherapy versus symptomatic treatment of allergic rhinitis in Germany. *Pharmacoeconomics*, 2000, Vol. 17, no. 1, pp. 37-52.
115. Shamji M.H., Durham S.R. Mechanisms of immunotherapy to aeroallergens. *Clin. Exp. Allergy*, 2011, Vol. 41, pp. 1235-1246.
116. Shanahan F. Nutrient Tasting and Signaling Mechanisms in the Gut. Mechanisms of immunologic sensation of intestinal contents. *F. Am. J. Physiol.*, 2000, Vol. 278, pp. 191-196.
117. Staden U., Rolinck-Werninghaus C., Brewe F. Specific oral tolerance induction in food allergy in children: efficacy and clinical patterns of reaction. *Allergy*, 2007, Vol. 62, no. 11, pp. 1261-1269.
118. Suko M., Mori A., Ito K., Okudaira H. Oral immunotherapy may induce T-cell anergy. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 1995, Vol. 107, suppl. 1-3, pp. 278-281.
119. Takahashi T., Kuniyasu Y., Toda M. Immunologic self tolerance maintained by CD25⁺CD4⁺ naturally anergic and suppressive T-cells: induction of autoimmune disease by breaking their anergic/suppressive state. *Int. Immunol.*, 1998, Vol. 10, pp. 1969-1980.
120. Taylor A., Verhagen J., Akdis C.A., Akdis M. T regulatory cells in allergy and health: a question of allergen specificity and balance. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 2004, Vol. 135, no. 1, pp. 73-82.
121. TePas E.C., Hoyte E.G., McIntire J.J., Umetsu D.T. Clinical efficacy of microencapsulated timothy grass pollen extract in grass-allergic individuals. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 2004, Vol. 92, no. 1, pp. 1-2.
122. The current status of allergen immunotherapy (hyposensitisation). Report of a WHO/IUIS working group. *Allergy*, 1989, Vol. 44, no. 6, pp. 369-379.
123. Turkeltaub P.C., Rastogi S.C., Baer H., Anderson M.C., Norman P.S. A standardized quantitative skin-test assay of allergen potency and stability: studies on the allergen dose-response curve and effect of wheal, erythema, and patient selection on assay results. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1982, Vol. 70, no. 5, pp. 343-352.
124. Valenta R., Twaroch T., Swoboda I. Component-resolved diagnosis to optimize allergen-specific immunotherapy in the Mediterranean area. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*, 2007, Vol. 17, Suppl. 1, pp. 36-40.
125. Van-Metre T.E., Adkinson N.Jr., Amodio F.J., Lichtenstein L.M., Mardiney M.R., Norman P.S. A comparative study of the effectiveness of the Rinkel method and the current standard method of immunotherapy for ragweed pollen hay fever. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1980, Vol. 66, no. 6, pp. 500-513.
126. Vidal C., Enrique E., Gonzalo A., Moreno C., Tabar A.I.; Expert Clinical Participants. Diagnosis and allergen immunotherapy treatment of polysensitized patients with respiratory allergy in Spain: an Allergists' Consensus. *Clin. Transl. Allergy*, 2014, no. 4, p. 36.
127. Wachholz P.A., Nouri-Aria K.T., Wilson D.R., Walker S.M., Verhoef A., Till S.J., Durham S.R. Grass pollen immunotherapy for hayfever is associated with increases in local nasal but not peripheral Th1: Th2 cytokine ratios. *Immunology*, 2002, Vol. 105, pp. 56-62.
128. Wachholz P.A., Soni N.K., Till S.J., Durham S.R. Inhibition of allergen-IgE binding to B cells by IgG antibodies after grass pollen immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2003, Vol. 112, pp. 915-922.
129. Walker S.M., Pajno G.B., Lima M.T., Wilson D.R., Durham S.R. Grass pollen immunotherapy for seasonal rhinitis and asthma: a randomized, controlled trial. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2001, Vol. 107, no. 1, pp. 87-93.

130. Walker S.M., Varney V.A., Gaga M., Jacobson M.R., Durham S.R. Grass pollen immunotherapy: efficacy and safety during a 4-year follow-up study. *Allergy*, 1995, Vol. 50, pp. 405-413.
131. Weber R.W. Cross-reactivity of pollen allergens: impact on allergen immunotherapy. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 2007, Vol. 99, pp. 203-211.
132. Wilson D.R., Lima M.T., Durham S.R. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis. *Allergy*, 2005, Vol. 60, pp. 412.
133. Wilson D.R., Lima M.T., Durham S.R. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis. *Allergy*, 2005, Vol. 60, no. 1, pp. 4-12.
134. Wilson D.R., Nouri-Aria K.T., Walker S.M., Pajno G.B., O'Brien F., Jacobson M.R., Mackay I.S., Durham S.R. Grass pollen immunotherapy: symptomatic improvement correlates with reductions in eosinophils and IL-5 mRNA expression in the nasal mucosa during the pollen season. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2001, Vol. 107, pp. 971-976.
135. Wilson D.R., Radulovic, Calderon M.A., Durham S.R. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Allergy*, 2005.
136. Winther L., Malling H.J., Mosbech H. Allergen-specific immunotherapy in birch- and grass-pollen-allergic rhinitis. II. Side-effects. *Allergy*, 2000, Vol. 55, no. 9, pp. 827-835.
137. Winther L., Malling H.J., Moseholm L., Mosbech H. Allergen-specific immunotherapy in birch- and grass-pollen-allergic rhinitis. I. Efficacy estimated by a model reducing the bias of annual differences in pollen counts. *Allergy*, 2000, Vol. 55, no. 9, pp. 818-826.
138. Wurtzen P.A., Lund G., Lund K., Arvidsson M., Rak S., Ipsen H. A double-blind placebo-controlled birch allergy vaccination study II: correlation between inhibition of IgE binding, histamine release and facilitated allergen presentation. *Clin. Exp. Allergy*, 2008, Vol. 38, no. 8, pp. 1290-1301.

Авторы:

Федоров А.С. — врач иммунолог-аллерголог, ГБУЗ «Городская больница № 3» г. Калининграда, аспирант Балтийский федеральный университет имени И. Канта, г. Калининград, Россия

Литвинова Л.С. — д.м.н., заведующая лабораторией иммунологии и клеточных биотехнологий Инновационного парка, профессор кафедры молекулярной физиологии и биофизики, Балтийский федеральный университет имени И. Канта, г. Калининград, Россия

Бут-Гусаим В.И. — к.м.н., врач-пульмонолог, доцент кафедры терапии медицинского института, Балтийский федеральный университет имени И. Канта, г. Калининград, Россия

Литвиненко С.Н. — врач-пульмонолог, Калининградская областная клиническая больница, г. Калининград, Россия

Authors:

Fedorov A.S., Physician (Allergology/ Immunology), Regional Hospital No; Research Fellow, I. Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation

Litvinova L.S., PhD, MD (Medicine), Head, Laboratory of Immunology and Cell Biotechnology, Innovation Park; Professor, Department of Molecular Physiology and Biophysics, I. Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation

But-Gusaim V.I., PhD (Medicine), Physician (Pulmonology), Associate Professor, Department of Therapy, Medical Institute, I. Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation

Litvinenko S.N., Physician (Pulmonology), Kaliningrad Regional Clinical Hospital, Kaliningrad, Russian Federation

Поступила 25.05.2015

Отправлена на доработку 29.06.2015

Принята к печати 14.07.2015

Received 25.05.2015

Revision received 29.06.2015

Accepted 14.07.2015