

Аллергенспецифическая иммунотерапия аллергенами клещей домашней пыли

В.А. Ксенофонтова, В.М. Бержец, Т.Г. Федоскова*

Исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова

* Институт иммунологии, г. Москва, Россия

Allergen specific immunotherapy with house-dust mite allergens

V.A. Ksenofontova, V.M. Berzhets, T.G. Fedoskova*

I.I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera (Russian Acad. Med. Sci.), Moscow, Russia

* Institute of Immunology, Moscow, Russia

Аннотация

Клещи семейства Pyroglyphidae, рода Dermatophagoies, часто обитающие в жилище человека, являются основным аллергизирующим компонентом домашней пыли. На территории Российской Федерации доминируют виды *D. farinae* и *D. pteronyssinus*. Множество людей имеют сенсибилизацию к аллергенам этих клещей, что является причиной огромного количества заболеваний атопического характера и снижения качества жизни пациентов. Аллергенспецифическая иммунотерапия – способ лечения, способный существенно улучшить качество жизни пациентов. Врачи-аллергологи во всем мире накопили большой опыт применения АСИТ аллергенами клещей домашней пыли. Наиболее современным методом АСИТ является сублингвальная аллергенспецифическая иммунотерапия (СлАСИТ). Существует много исследований, сообщающих о высокой эффективности и безопасности применения этого метода по сравнению с другими методами.

Summary

House-dust mite (Fam. Pyroglyphidae Gen. Dermatophagoies) ordinary can be found in human houses. It is the most allergenic component of the house dust. In Russia the dominant species of the house-dust mite are *D. farinae* and *D. pteronyssinus*. A lot of people have a sensitization to this mite. They are a reason of the atopic diseases and Quality of life impaction. Allergen specific immunotherapy (ASIT) can help people to rise their Quality of life level. Allergologists through out the world have a big experience of using ASIT with dust-mite allergens. The most modern way of ASIT is the sublingual immunotherapy (SLIT). A lot of studies showed high efficiency and safety of SLIT in comparison with other methods.

Клещевая аллергия в жилище человека

В последние десятилетия отмечается значительное увеличение распространенности аллергических заболеваний среди детей и взрослого населения в большинстве стран мира [1]. Аллергический ринит, атопическая бронхиальная астма и некоторые другие аллергические заболевания возникают в результате сенсибилизации к аллергенам бытового окружения человека. Тяжесть течения и частота обострения заболевания зависит от концентрации аллергена [2, 3, 4, 5].

Среди аллергенов жилища человека причиной аллергических заболеваний атопического характера чаще всего являются клещи домашней пыли.

Аллергенные клещи принадлежат к двум отрядам: Acariformes и Parasitiformes. Основную массу домашней пыли (до 90%) составляют представители семейства Pyroglyphidae [6], род. Dermatophagoies.

В 1964 г. профессор R.Voorhorst с коллегами и, одновременно с ними, японский исследователь S.Oshima впервые обнаружили в домашней

пыли, собранной с постели больных аллергией, клещей семейства *Ryroglyphidae*, которых впоследствии стали называть «клещами домашней пыли». Эти же ученые в одно и то же время независимо от друга доказали причинно-следственную связь между присутствием в пыли клещей и развитием у пациентов повышенной чувствительности к клещевым аллергенам. В жилых помещениях выявлено более 150 различных видов клещей. На территории Европы и Америки чаще всего встречается сенсibilизация к клещам вида *D. pteronyssinus*, *D. Farinae* [9,10,11,12,37]

Клещи домашней пыли из семейства *Ryroglyphidae* - членистоногие небольших размеров (0.1-03 мм), светло-желтого цвета, почти невидимы невооруженным глазом. Эти клещи не являются паразитами человека. Оптимальные условия для существования клещей: температура около 25 градусов Цельсия и влажность 75-80%. Пищей для них служат слущивающиеся чешуйки эпидермиса человека (перхоть) и микрофлора, развивающаяся на них. Основным местом обитания клещей, служит постель и постельные принадлежности (матрац, подушки, покрывала, одеяла и т.д.) Кроме того, они заселяют мягкую мебель, мягкие игрушки, ковры, паласы- всё пушистое и ворсистое, где можно найти убежище и где скапливается их пища. Клещи домашней пыли продуцируют и выделяют в окружающую среду аллергены (*Der1-Der21*). По природе клещевые аллергены являются пищеварительными ферментами клещей и содержатся в телах, а главным образом, в экскрементах клещей. За сутки клещ продуцирует до 10-20 фекальных шариков, которые быстро накапливаются и долго (около 4 лет) сохраняются в пыли. [11] Известно, что в фекальных шариках клещей концентрация *Der1* в 32 раза превышает содержание *Der2*, который в основном был выделен из тел клещей [12].

Выявлено 10 аллергенов, которые являются гликопротеинами, обладающими аллергенной активностью. Мм клеблется от 14 до 60kD. Среди них 6 проявляют свойства фермента: *Der p 3* (трипсина), *Der p 4* (амилазы) и др. Полипептидная цепь главного аллергена *Der p 1* состоит из 16 аминокислотных остатков с N-концевым треонином. Идентификация клещевых аллергенов в образцах домашней пыли больных БА позволила показать, что уровни численности клещей в квартирах больных достигали 165 мг/г.

Практически во всех квартирах, где живут больные бронхиальной астмой или аллергичес-

ким ринитом в домашней пыли выявлены клещевые аллергены [12].

Отмечена высокая степень распространенности сенсibilизации к клещам домашней пыли в разных регионах России и стран ближнего зарубежья [13,14].

Чихладзе М.В. с соавт. (2011) сообщают о проведенном исследовании на выявление специфических аллергенов в жилищах у лиц с аллергическими заболеваниями в Кутаиси. Обследование включало скрининг 535 школьников в возрасте от 7 до 12 лет с использованием международного опросника ISAAC. Анализ полученных данных выявил наличие риска респираторной аллергии у 23.3% детей. У детей с первично диагностированными аллергическими заболеваниями (10,7%) и детей с ранее диагностированными аллергическими заболеваниями (12,7) было отмечено повышение общего IgE (204,3±67,0 и 239±87.6 МЕ/мл соответственно). У практически здоровых детей (77,6%), у которых по опроснику ISAAC отклонений не было выявлено и этот показатель составил 44,8±28,9 МЕ/мл. В первой и второй группах выявлен высокий уровень IgE-специфически антител на *D. pteronyssinus* и *D. farinae* [15].

Самосновым Н.А., Доценко Э.А. и соавт. (1998) проведена оценка количественной степени сенсibilизации к основным компонентам домашней пыли (клещевым, эпидермальным и грибковым аллергенам) у больных атопической бронхиальной астмой. Известно, что аллергены являются важнейшим триггер-индуктором и ответственны за 60-85% БА. Было обследовано 262 больных атопической бронхиальной астмой (АБА) и 29 здоровых лиц. По данным кожных тестов у больных сенсibilизацию к *D. farinae* выявили в 97,7% случаев, к *D. pteronyssinus* в 95,4%, к домашней пыли – 95,8%. К клещевым аллергенам (*Der.p.* и *Der.f.*) преобладала сочетанная сенсibilизация (95%), моносенсibilизация к *Der.f.* (2,7%), *Der.p.* (0,4%). Сочетанную сенсibilизацию к 2м, 3м, 4м эпидермальным аллергенам обнаружили в 85,7% случаев [16].

Доценко Э.А. и соавт. (2000 год) провели исследование по оценке акарологического пейзажа жилища человека для профилактики обострений БА. Акарологический пейзаж изучен у 28 больных БА, 24 больных аллергическим ринитом с клещевой сенсibilизацией и у 46 здоровых лиц. Установлена высокая частота встречаемости аллергенных клещей у больных БА (64%) и больных ринитом с клещевой сенсibil-

лизацией (63%), у здоровых лиц клещи были обнаружены в 43% случаев. Доминировали клещи *D.pteronyssinus* и *D.farinae* (83-95% клещевой популяции). У больных БА и ринитом средние показатели клещевого загрязнения в два раза выше (*D.pteronyssinus* $97,6 \pm 41,9$ и *D.farinae*, чем у здоровых людей [4].

По данным исследования, проведенного Д.Ш. Мачарадзе в 2004 году было обнаружено, что у детей, больных atopическим дерматитом, особенно с тяжелым и среднетяжелым течением болезни, обнаруживают повышенный уровень аллерген-специфических IgE (acIgE) к клещам домашней пыли, грибковым и эпидермальным аллергенам. Анализ корреляции клинической картины (по шкале SCORAD) и степени сенсибилизации указывает на достоверную линейную связь, причем на раннем и высоком уровне экспозиции пылевых клещей риск возникновения atopии значительно повышается [17].

Количество ингаляционных аллергенов в воздухе жилища зависит от времени года, поэтому течение «бытового» аллергического ринита имеет волнообразный характер и может сопровождаться сезонными вспышками, например, в период активного размножения клещей и/или насекомых, а также грибов. [18]

А.В. Соболев, Т.Г. Федоскова (2012) сообщают о проведенном аллергологическом обследовании 90 детей в возрасте от 2 до 15 лет в сравнении с группой из 118 взрослых в возрасте 20-30 лет. Из 90 детей с ринитом аллергически ринит был выявлен у 55 человек (61,1%). Из 118 взрослых АР был выявлен у 90 человек (76,3%). При анализе степени выраженности повышенной чувствительности к аллергенам были выделены две группы: I – с наличием сенсибилизации (1+ и более) и II – с выраженной сенсибилизацией (2+ и более). Выраженная сенсибилизация у детей к дерматофагоидным клещам составила к *D.farinae* 85,5% (I) и 38,2% (II) и к *D.pteronyssinus* 70,1% и 32,7% соответственно. Сенсибилизация к домашней пыли была 74,5% (I) и 47,3% (II) [19].

А.В. Соболев и О.В. Как сообщают об исследовании, включающем обследование 609 больных ринитом. АР выявлен у 55,9% обследованных, сенсибилизация к домашней пыли присутствовала у 45%, у 29% присутствовала сенсибилизация к дерматофагоидным клещам. У детей, в отличие от взрослых частота сенсибилизации к дерматофагоидным клещам была выше более чем в два раза [20].

Популяционно-генетические исследования, проведенные в США, свидетельствуют о том,

что для пациентов, имеющих белый цвет кожи, основными аллергенами являются клещевые. Тогда как среди афроамериканской части населения наиболее часто выявляют сенсибилизацию к аллергенам тараканов (Chapman et al., 2001) [21].

АСИТ клещевыми аллергенами, клиническая эффективность и безопасность

После описания Bostock сенной лихорадки (1819) Wyman (1936) определил, что причиной аллергического ринита является пыльца растений, а Blackley дал первые рекомендации по аллергенной иммунотерапии (аппликации пыльцы травы на кожу пациентов, страдающих аллергическим ринитом). Curtis (1900) говорил о пользе применения при лечении аллергического ринита и аллергической астмы повторных инъекций экстрактов аллергена пыльцы. Безредка открыл, что повторяющиеся инъекции антигена в прогрессивно возрастающих дозах защищают морских свинок от анафилактики. Нооп же предположил, что предсезонные подкожные инъекции пылевых экстрактов в возрастающих дозах могут быть эффективны для лечения сенной лихорадки. После работ Noop (1910) и Freeman (1914), специфическая гипосенсибилизация или специфическая иммунотерапия стали назначаться при аллергических заболеваниях, обусловленных реакциями немедленного, анафилактического типа. В нашей стране АСИТ разработана и внедрена академиком А.Д. Адо и его сотрудниками [22, 23].

Суть метода заключается в введении постепенно возрастающих количеств аллергена пациенту с IgE- опосредованным аллергическим заболеванием с целью облегчения симптомов, возникающих при последующем контакте с причинным аллергеном [24].

Существует несколько методов АСИТ, различающихся по способу введения аллергена: подкожный, пероральный (сублингвальный), эндоназальный, эндобронхиальный и др. Наиболее распространен подкожный способ АСИТ. Учитывая, что для достижения хорошего эффекта АСИТ подкожным методом требуется проведение около 100 инъекций в течение 3 – 5 лет, данный вид АСИТ используется не так широко, как это должно быть [25].

В течение последних десятилетий учеными всего мира разрабатываются новые направления, которые могут повысить эффективность АСИТ при меньшем количестве инъекций, проводимых в более сжатые сроки, что делает АСИТ более привлекательной.

Стратегии совершенствования АСИТ на современном этапе могут быть разделены на группы:

- использование собственно аллергенов или аллергенных пептидов для снижения аллергенности;
- использование адъювантов для повышения иммуногенности;
- использование моноклональных антител.

Все тенденции развития преследуют цель уменьшения побочных эффектов при увеличении эффективности метода лечения.

Пероральная АСИТ. В настоящее время описаны и применяются несколько неинъекционных методов АСИТ. Наибольшее распространение имеет пероральный вариант АСИТ, широко применяемый в педиатрической практике. Его достоинствами являются хорошая переносимость большими лечебными дозами препаратов, возможность достижения очень высоких курсовых доз аллергена, низкая степень риска развития анафилактических реакций, отсутствие риска переноса опасных для жизни инфекций, существующий при инъекционном введении препаратов. В ряде исследований эффективность этого метода АСИТ оценивается очень высоко [26].

Как вариант перорального рассматривается сублингвальный метод АСИТ (СлАСИТ). Для лечения этим методом используют специальные растворы аллергенов, дозируемые каплями, и таблетированную форму для подъязычного применения. Доказаны высокая эффективность и безопасность данного метода при лечении атопических заболеваний с сенсibilизацией к аллергенам домашней пыли, клещевым и пылевцевым аллергенам.

Достоинствами метода являются:

- Хорошая переносимость большими лечебными дозами препарата
- Возможность достижения весьма высоких курсовых доз
- Низкая степень риска развития анафилактических реакций

Отсутствие риска переноса опасных для жизни инфекций, существующего при инъекционном введении препаратов [24].

Показана эффективность СлАСИТ для профилактики и лечения сезонного и круглогодичного аллергического ринита (АР) у взрослых и детей.

В 1998, 2004, 2006 исследователи Giovane A.L., Canonica G.W., Passalacqua G. изучали эффективность АСИТ оральным и сублингвальным способами в двойном слепом плацебо-контро-

лируемом исследовании. Были использованы водно-солевые экстракты клещевых и пылевцевых аллергенов. Показана большая эффективность и безопасность сублингвального способа по сравнению с оральным. Исследователи рекомендуют сублингвальный метод АСИТ как альтернативу инъекционному [32,33,34].

Встречаются в литературе данные об экспериментальном изучении воздействия на организм человека и животных растворов низкодозовых аллергенов, и аллергенов, приготовленных по гомеопатическим технологиям. В 2002 году Ludwig W. в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании изучал эффективность аллергенов, приготовленных по гомеопатическим технологиям для купирования анафилактических реакций и показал, что высокие разведения аллергенов (10^{-20} и выше) вызывают у пациентов действие, аналогичное аллергенной провокации. Максимальный терапевтический эффект был достигнут при 10^{-4} – 10^{-8} [35].

В 2006 году Петрова Н.С., Бержец В.М. и коллектив соавторов провели исследование разработанной пероральной лекарственной формы препарата. Для изготовления препарата в качестве исходного субстрата был использован стандартный водно-солевой экстракт аллергена из клещей домашней пыли *Dermatophagoides fariae*. Иммунохимические методы показали, что препарат обладает высокой иммуногенностью и сниженной аллергенной активностью [36].

В 2011 году Выхристенко Л.Р. с соавторами провели рандомизированное плацебо-контролируемое исследование безопасности и эффективности пероральных низкодозовых алерговакцин АВ-1П и АВ-2П для лечения БА [38]. Исследование выполнялось на модели экспериментальной БА у мышей. Разовая доза пероральной алерговакцины составляла 0,04 PNU/мышь, курсовая – 0,2 PNU/мышь. Доказана высокая безопасность низкодозовых алерговакцин, специфическая активность и эффективность. Прошли клинические испытания и применяются для лечения астмы и ринитов две таблетизированные алерговакцины, содержащие клещевые аллергены [39].

В мировой клинической практике сублингвальный метод АСИТ уже широко используется. На мировом фармацевтическом рынке сейчас представлены клещевые аллергенные препараты для проведения АСИТ сублингвальным способом. Такие препараты представлены в ассортименте таких зарубежных компаний как

Сталлержен (Франция), Аллергофарма (Германия), Севафарма (Чехия) и др.

К большому сожалению, большинство этих препаратов до сих пор являются недоступными для широкого потребления в связи с тем, что они не зарегистрированы и не разрешены к применению на территории Российской Федерации. На данный момент на территории нашей страны зарегистрированы и разрешены к применению только два зарубежных клещевых аллергенных препарата для проведения АСИТ сублингвальным способом, но применение этих препаратов также ограничено труднодоступностью и весьма высокой ценой.

Серьезной проблемой является то, что клещевых аллергенных препаратов для сублингвального применения отечественно производства на данный момент просто не существует. В ассортименте же российских фармацевтических компаний аналогов аллергенным препаратам для проведения АСИТ сублингвальным способом нет.

На данный момент очевидной является необходимость создания конкурентоспособного отечественного клещевого аллергенного препарата для сублингвальной АСИТ.

Одна из современных альтернативных стратегий перорального аллерген-специфического лечения – это использование инкапсулированных аллергенов в микрогранулах. В этом случае аллергены находятся внутри гранул, диаметр которых не превышает 1 мм. Капсулы с микрогранулами принимаются перорально. Их покрытие предохраняет аллерген от преждевременной дегградации в кислой среде. В проксимальном отделе тонкой кишки с более высоким рН покрытие легко растворяется и аллерген активно высвобождается [27, 28].

АСИТ рекомбинантными аллергенами. По мере появления новых знаний о механизме действия АСИТ прогрессивно развивались направления совершенствования лечебных аллергенов, используемых в клинической практике. Поскольку лечение цельными аллергенами сопровождается хотя и небольшим, но все же имеющим место быть, риском развития системных реакций и, крайне редко, – анафилаксии, изменение аллергенов для лечения ведется в направлении получения вакцин, способных модулировать Т-клеточный ответ, избегая связывания IgE и тучных клеток. Одной из ветвей этой деятельности является создание рекомбинантных, генетически модифицированных белков аллергенов, которые не стимулируют синтез IgE при

сохранении способности воздействовать на Th-клетки. Valenta и соавторы воспроизвели главные белки аллергена пыльцы березы Bet v 1. Эти препараты вызывали незначительную реакцию как в кожных, так и в провокационных назальных тестах у больных поллинозом с сенсибилизацией к пыльце деревьев. В тоже время АСИТ этими препаратами показала высокую терапевтическую эффективность [29].

Кроме того, использование рекомбинантных белков аллергенов для АСИТ позволяет избежать формирования специфической сенсибилизации к другим компонентам, неизбежно входящим в состав цельных аллергенов.

АСИТ аллергенными пептидами. Избежать активации тучных клеток и инициации немедленного ответа можно и другим способом – путем фрагментирования аллергена на мелкие пептиды. Эти пептиды настолько малы, что IgE не способен их распознать. В конечном итоге это предотвращает дегрануляцию тучных клеток. Кроме того, пептиды не связываются с Т-клетками без привлечения антиген-представляющих клеток, в результате чего Т-клетки остаются интактными. Это предотвращает не только немедленные реакции, но и позднюю фазу аллергического ответа.

АСИТ с использованием адъювантов. Используемые в настоящее время лечебные аллергены обладают известной эффективностью. Применение их с адъювантами, активирующими иммунную систему и повышающими иммуногенность, возможно, еще более повысит эффективность АСИТ. Адъюванты представлены цитокинами (IL-12, IL-18), CpG ДНК (содержащие цитидин и гуанозин динуклеотидные последовательности ДНК), термически измененной *Listeria monocytogenes* и синтетическими иммуномодуляторами. Эти адъюванты, в целом, изначально стимулируют иммунную систему, антиген-представляющие клетки, индуцируют защитный тип иммунитета, который блокирует развитие Th2-типа ответа и блокирует эффекты эозинофилов.

АСИТ аллерготропинами. В течение последних двух десятилетий в ГНЦ – Институте иммунологии МЗ РФ разрабатывается принципиально новое направление по созданию и внедрению в клиническую практику иммуномодулирующих препаратов и вакцин на основе полиэлектролитов с контролируемой структурой. Наиболее изученным представителем этой группы является полимерное физиологически активное соединение – полиоксидоний. Конъю-

гированные с полиоксидонием белки молекул аллергенов пыльцы растений получили название аллерготропинов [30].

Аллерготропины на основе пыльцы тимофевки (Тимпол), березы (Берпол) и полыни (Полпол) были исследованы как средства для АСИТ больных респираторными аллергическими заболеваниями с соответствующей сенсibilизацией. Курс АСИТ включал 15 подкожных инъекций в возрастающих дозах с интервалом в 1 неделю. Общая курсовая доза пыльцевого аллергена, введенного одному больному, составляла 4555 PNU. Отмечено снижение интенсивности и длительности симптомов заболевания у больных в период сезонного обо-

стрения, более чем в 2 раза снизилась потребность в фармакотерапии в период обострения. У всех пациентов, получивших лечение аллерготропинами, отмечено снижение кожной и тканевой чувствительности к специфическим пыльцевым аллергенам.

Вакцинные стратегии с моноклональными антителами. Есть несколько других возможных направлений сделать АСИТ более эффективной и более привлекательной для использования. Все они предполагают использование моноклональных антител, как анти-IgE-(их высокая эффективность в блокировании немедленной фазы аллергического ответа была доказана в США [31], так и анти-IL-4 антител.

Литература

1. European Allergy White Paper diseases as public health problem. The UCB Institute of Allergy, 1997.
2. Канчурин А.Х., Вайцкеускайте Р.Л. Аллергия к клещам. Вильнюс, 1982: 91
3. Mite allergy. World-Wide Problem. Bad Kreuznach., 1987
4. Доценко Э.А., Литвенкова И.А., Прищепа И.М., Бержец В.М., Петрова Н.С. Оценка акарологического пейзажа жилища человека для профилактики обострений бронхиальной астмы. Иммунопатология, аллергология, инфектология 2000; №2: 46-50.
5. Т.Н. Суровенко, Л.В. Железнова, Акарологический мониторинг как составляющая лечебной стратегии при клещевой сенсibilизации. Журнал Аллергология 2002; №4, 23-29 с.
6. Желтикова Т.М. Клещи бытовой пыли и аллергозы человека. Автореф. дисс. канд. мед. наук. М., 1986: 17.
7. Дубинина Е.В. Эколого-фаунистические исследования клещей пыли в связи с проблемой аллергии. Пара-зитол. сб. ЗИН АН СССР, 1985, Т. 33: 209-229.
8. Желтикова Т.М., Гервазиева В.Б., Жирова С.П. и др. Амбарные клещи как источник бытовых аллергенов. ЖМЭИ, 1997; № 6: 73-76.
9. Желтикова Т.М. Синантропные клещи (Acariformes: Pyroglyphidae, Acaridae, Glycyphagidae) — источник бытовых аллергенов /Дис. докт. мед. наук. М., 1998, 35 с.
10. Петрова А.Д., Желтикова Т.М. Многолетняя динамика и структурная организация акарокомплекса домашней пыли в г. Москве. Зоол. журнал. 2000, Т. 79; №12: 1402-1408.
11. Аллергия и экология жилых помещений, Т.М. Вострокнутова ГУ НИИВС им. ИИ Мечникова, РАМН, Москва. Лечащий врач 2009; №4, 22-26 с.
12. Желтикова Т.М., Овсянникова И.Г., Гервазиева В.Б. Сравнительное изучение популяции клещей домашней пыли (Acariformes: Pyroglyphidae) и экспозиция клещевых аллергенов в квартирах больных с астмией. Пульмонология 1994; №4: 19-24
13. Федоскова Т.Г., Губернский Ю.Д., Иванов В.Д., Петрова М.А., Цывкина Г.И., Федосеева В.Н. Гигиенические аспекты сенсibilизации человека при воздействии биологических факторов жилой среды. Гигиена и санитария 2006; №2: 132-135.
14. Федоскова Т.Г., Петрова М.А., Цывкина Г.И., Иванов В.Д., Маковецкая А.К. Аллергены насекомых в жилище человека. Гигиена и санитария 2005; №3: 25-28.
15. Чихладзе М.В., Д.Р. Хачапуридзе, С.Л. Гамкрелидзе, Р.И. Сепиашвили. Идентификация специфического аллергена и мониторинг концентрации аэрополлютантов у детей с аллергическими заболеваниями. Аллергология и иммунология 2011, Том 12; №1: 8-10.
16. Самсонов Н.А., Новиков Д.К., Доценко Э.А., Колосова Т.С. Количественная степень сенсibilизации к основным компонентам домашней пыли (клещевым, эпидермальным и грибковым аллергенам) у больных атопической бронхиальной астмой. Клиническая аллергология и иммунология 1998: 103-106.
17. Мачарадзе Д.Ш. Факторы риска развития атопического дерматита у детей с позиции доказательной медицины. Вопросы современной педиатрии 2004; №1: 53-60.
18. Федоскова Т.Г. Применение цетиризина (цетрин) при лечении больных круглогодичным аллергическим ринитом. Рос. аллергол. журн. 2006; №5: 37-41.
19. Соболев А.В., Федоскова Т.Г. Применение деконгестантов в лечении больных аллергическим ринитом. Рос. аллерг. журн. 2012; №2: 55-60.
20. Соболев А.В., Аак О.В. Важность ранней диагностики аллергического ринита в предотвращении его осложнений. Рос. аллерг. журн. 2012; №2: 65-68.
21. Chapman M.D., Tsay A., Vailes L.D. Home allergen monitoring and control — improving clinical practice and patient benefits. Allergy 2001; V. 56: 604-610.
22. Адо А.Д. Общая аллергология. М.: Медицина, 1978, 463 с.
23. Адо А.Д. Частная аллергология. М.: Медицина, 1976, 512 с.
24. Горячкина Л.А. Локальная аллергеспецифическая иммунотерапия. М, 2008: 15.
25. TePas EC, Umetsu DT. Immunotherapy of asthma and allergic diseases. Curr Opin Ped 2000; 12: 574-578.
26. Передкова Е.В. Специфическая иммунотерапия поллинозов пероральным методом. Дисс. канд.мед.наук. Москва, 1987 г., 187 с.

27. Litwin A, Flanagan M, Gottslich G, Esch R, Gartside P, Michael J. Oral immunotherapy with short Ragweed extract in a novel encapsulated preparation: A double-blind study. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 30-38.
28. TePas ES, Hoyte E, McIntire J, Umetsu DT. Clinical efficacy of microencapsulated Timothy grass pollen extract in grass allergic individuals. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 92: 25-51.
29. Valenta R, Vrtala S, Focke-Tejkl M, Tvarozsz A, Swoboda I, Budajski-Schretter A, Spitzauer S, Kraft D. Synthetic and genetically engineered allergen derivatives for specific immunotherapy of type 1 allergy. *Clin Allergy Immunol* 2002; 16: 495-517.
30. Петров Р.В., Хаитов Р.М., Ильина Н.И. и др. Аллерготропины – препараты нового поколения для аллерген-специфической иммунотерапии. *Российский аллергологический журнал* 2004; №2: 13-19.
31. Milgrom H, Fick RBJ, Su JQ, Reimann JD et al. Treatment of allergic asthma with monoclonal anti-IgE antibody. *rhuMAB-E25 Study Group. N Engl J Med* 1999; 341: 1966-1973.
32. Canonica G.W., Passalacqua G. Noninjection routes for immunotherapy. *J. Allerg. Clin. Immunol.* 2003; Mar. 111(3): 437-448.
33. Passalacqua G., Albano M, Fregonese L, Riccio A, Pronzato C, Mela GS, Canonica G.W. Randomised controlled trial of local allergoid immunotherapy on allergic inflammation in mite-induced rhinoconjunctivitis. *Lancet.* 1998; Feb. 28; 351(9103): 629-32.
34. Giovane A.L., Bardare M, Passalacqua G., Ruffoni S, Scordamaglia A, Ghezzi E, Canonica G.W. A three-year double-blind placebo-controlled study with specific oral immunotherapy to *Dermatophagoides*: evidence of safety and efficacy in pediatric patients. *Clin. Exp. Allergy* 1994; Jan. 24(1): 53-59.
35. Ludwig W. Wasser als informationstraeger. *Biol.Med.* 2002; 3: 150-154.
36. Петрова Н.С., Бержец В.М., Жирова С.Н., Бержец А.И., Хлгтян С.В., Коренева Е.А. Пероральный аллерген из клещей домашней пыли для специфической иммунотерапии: экспериментальное исследование. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии* 2006; № 2: 65-69.
37. Бержец В.М., Бержец А.И., Хлгтян С.В., Злобина Ж.М., Пронькина О.В. Клещевая аллергия у детей Тульской области. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии* 2006; № 7: 85-88.
38. Выхристенко Л.Р., Новиков Д.К., Янченко В.В. Исследование безопасности и эффективности пероральных низкодозовых аллерговакцин для лечения бронхиальной астмы. *Имунопатология, аллергология, инфектология* 2011; №2: 70-80.
39. Выхристенко Л.Р., Новиков Д.К. Эффективность и безопасность пероральной низкодозовой аллерговакцины при атопической бронхиальной астме. *Имунопатология, аллергология, инфектология* 2013; №1: 26-40.

Сведения об авторах:

В.А. Ксенофонтова, аспирант

I.I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera (Russian Acad. Med. Sci.), Moscow, Russia
105064, Moscow, Kazenny lane, 5a

Поступила 4.09.2013 г.