

Опыт аллерген-специфической иммунотерапии больных поллинозами и бронхиальной астмой в поликлинической практике

И.В. Манина¹, А.М. Рыжих¹, Л.И. Стась¹, Е.Н. Долгина¹, И.Е. Сластушенская¹, В.Р. Тринько¹, П.Ф. Азизов¹, А.Ю. Сергеев¹, А.В. Караулов²

¹ – Институт аллергологии и клинической иммунологии, г. Москва, Россия

² – Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, г. Москва, Россия

Practice experience of allergen-specific immunotherapy for patients with pollinosis and bronchial asthma

I.V. Manina¹, A.M. Ryzhikh¹, L.I. Stas¹, E.N. Dolgina¹, I.E. Slastushenskaya¹, V.R. Trinko¹, P.F. Azizov¹, A.Yu. Sergeev¹, A.V. Karaulov²

¹ – Institute of Allergology and Clinical Immunology, Moscow, Russia

² – I.M. Sechenov First Moscow Medical State University, Moscow, Russia

Аннотация

Проведен анализ эффективности сублингвальной и инъекционной АСИТ у больных с IgE зависимым типом заболевания в течение 5 лет динамического наблюдения. Обследовано 417 человек обоего пола, средний возраст 24,3±9,8 лет. В качестве причинно-значимого аллергена у 202 человек (48,5% от общей группы) была пыльца деревьев, у 63 пациентов (15% от группы) – пыльца злаковых трав, у 71 пациента (17% от группы) – пыльца полыни, у 81 пациента (19,5% от группы) – клещи домашней пыли. Показана хорошая переносимость и безопасность АСИТ. Эффективность терапии после первого года лечения составила 70% хороших результатов и 14% отличных, а после завершения полного курса достигала 90% отличных результатов.

Ключевые слова

Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ), сублингвальные аллергены, инъекционные аллергены, поллиноз, бронхиальная астма.

Summary

We have made the efficiency analysis sublingual and injection ASIT at patients with IgE-dependent diseases. Within 5 years we surveyed 417 person of both sexes, middle age 24,3±9,8 years. As the basic allergen at 202 persons (48,5% from the general group) was pollen of trees, at 63 patients (15% from group) – pollen of cereal grasses, at 71 patients (17% from group) – wormwood pollen, at 81 patients (19,5% from group) – Dermatofagoidus of a house dust. We have shown good acceptability and safety ASIT. After the first year of treatment efficiency ASIT was 70% of good results and 14% excellent results, and after a complete course treatment has increased to 90% of excellent results.

Key words

Allergen-specific immunotherapy (ASIT), sublingual allergen, injection allergen, pollinosis, bronchial asthma.

Введение

2011 год является юбилейным для метода аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ), который ведет свою историю с 1911 года, когда он был впервые использован Freeman (Англия) для лечения поллиноза [1].

Целью лечения является снижение чувствительности пациента к естественной экспозиции данного аллергена — специфическая гипосенсибилизация [2]. Впервые в России АСИТ проводилась с 1960-х годов под руководством А.Д. Адо [3].

Фармакотерапия аллергических заболеваний проводится в настоящее время несколькими группами противоаллергических лекарственных препаратов, позволяющих эффективно контролировать симптомы заболевания (H1-антигистаминные средства, антилейкотриеновые препараты, стабилизаторы клеток-мишеней аллергии — препараты кромоглициевой кислоты и недокромил натрия, ксантиновые производные, β 2-агонисты, топические и системные кортикостероидные препараты). Проведение АСИТ становится необходимым при невозможности проведения комплекса мероприятий, направленных на исключение или ограничение воздействия аллергенов на пациента [3,4,5].

Международное исследование астмы и аллергии у детей (ISAAC), проведенное в 1995—1996 годах, выявило, что ежегодная средняя распространенность симптомов аллергической астмы у подростков в возрасте 13-14 лет по всей Европе составляет 11,5%. Этот уровень варьируется от 2,6 до 4,4% в Албании, Румынии, Грузии, Греции, и до 29,1-32,2% в Ирландии и Великобритании. Распространенность сезонного аллергического ринита (поллиноза) указывает на определенный географический градиент. Повсеместно у детей поллиноз занимает от 26 до 36% от всех аллергозов. В Восточной Сибири поллиноз выявлен у 5% школьников, а в Москве — у 3%. В целом в России количество зарегистрированных взрослых больных колеблется от 3 до 5% [6].

Проявления аллергии, которые подлежат АСИТ, представлены заболеваниями, связанными с образованием в организме специфических IgE антител. В случае поступления во внутреннюю среду организма аллергена последний фрагментируется в антиген-представляющих клетках до пептидов, которые затем представляются Th2-клетками. характеризуется продукцией клетками таких цитокинов, как интерлейкин (IL)-4, IL-13 и IL-5, но не IL-2 или интерферон (IFN)- γ . Th2-клеточный профиль характеризуется продукцией клетками цитокинов: интерлейкин (IL)-4, IL-13 и IL-5. Th1-клеточный профиль характеризуется продукцией клетками IFN- γ и IL-2. Между Th1- и Th2-клетками существуют реципрокные отношения, и IFN- γ угнетает активность Th2-клеток, необходимых для осуществления IgE-ответа [7].

Образовавшиеся IgE фиксируются на высокоаффинных рецепторах Fc-фрагмента иммуноглобулина E — Fc(RI), расположенных на

тучных клетках слизистых оболочек и соединительной ткани. При повторном поступлении аллерген связывается IgE-антителами, происходит активация тучных клеток, в результате чего из них секретируются медиаторы (гистамин, простагландин D2, лейкотриены C4, D4, E4), фактор активации тромбоцитов — FАТ (триптаза и др.), которые вызывают повышение сосудистой проницаемости и отек ткани, сокращение гладкой мускулатуры, гиперсекрецию слизистых желез, раздражение периферических нервов окончаний. Эти изменения составляют основу быстрой (ранней) фазы аллергической реакции, развивающейся в течение первых минут после действия аллергена. Помимо указанных действий, высвобожденные медиаторы привлекают в зону аллергической реакции базофилы, эозинофилы, моноциты, лимфоциты, нейтрофилы, секретирующие провоспалительные медиаторы. Действие этих клеток и их медиаторов формирует позднюю (или отсроченную) фазу аллергической реакции. Поздняя фаза обуславливает поддержание аллергического воспаления в ткани, хронизацию процесса, формирование и усиление аллерген-неспецифической тканевой гиперреактивности, выражающейся в повышении чувствительности уже не только к конкретному аллергену, но и к неспецифическим раздражающим воздействиям и ирритантам [8].

Механизмы действия АСИТ весьма сложны и продолжают уточняться [1,2,5,6]. Большинство исследователей связывают эффект АСИТ с увеличением концентрации IgG4, IgG1 и уменьшением синтеза IgE.

В результате СИТ происходит смена Th2-клеточного ответа на Th1-клеточный ответ и генерация продукции IL-2 и TGF- β Treg клетками. Th1-клеточный ответ, стимулируя выработку IFN- γ , ингибирует Th2-клеточные реакции. Между Th1- и Th2-клетками существуют реципрокные отношения, и IFN- γ угнетает активность Th2-клеток, необходимых для осуществления IgE-ответа [6,7,8].

На фоне проведения АСИТ угнетаются эффекторное звено аллергического процесса: уменьшается содержание тучных клеток, угнетается накопление клеток воспаления (эозинофилов и нейтрофилов), что, в свою очередь, приводит к угнетению накопления в тканях организма большого количества медиаторов воспаления, высвобождаемых из этих клеток, к уменьшению секреции хемотаксических посредников, инициирующих позднюю фазу аллергического воспа-

ления и неспецифическую тканевую реактивность [9,10].

На настоящее время в клинической практике известны несколько способов проведения АСИТ: инъекционный (подкожно), пероральный (одномоментное проглатывание специально приготовленного аллергена в каплях, капсулах или таблетках); сублингвальный (аллерген удерживается сублингвально в течение 1-2 мин, а затем проглатывается или выплевывается); интраназальный (водная или порошкообразная форма аллергена вводится в нос с помощью специального устройства или пипетки); эндобронхиальный (доставка жидкого или порошкообразного аллергена в бронхи с помощью специального ингалятора) [11,12]. Однако их активно используют только 2 метода: подкожно и сублингвально [13,14].

Клиническая эффективность методов проведения АСИТ (по материалам Международного консенсуса по аллергическому риниту и его влиянию на Астму ARIA 2008 [15]) представлена в табл. 1.

Целью нашей работы являлось проведение оценки эффективности АСИТ пыльцевыми и бытовыми аллергенами у больных с IgE зависимым типом заболевания в течение 5 лет динамического наблюдения.

Материалы и методы

В исследование включены 417 пациентов, которым была проведена АСИТ врачами аллергологами-иммунологами Института аллергологии и клинической иммунологии (г. Москва) за период с января 2005 по август 2011 года.

Для проведения АСИТ отбирали пациентов от 5 до 60 лет без наличия тяжелой сопутствующей патологии. Средний возраст пациентов

составил $24,3 \pm 9,8$ лет, из которых 336 взрослых пациентов от 15 до 60 лет (средний возраст $28,7 \pm 8,7$ лет) и 81 детей от 5 до 14 лет (средний возраст $11,4 \pm 1,7$ лет). Количество пациентов мужского пола – 242 человека, женского – 175 человек.

Отбор пациентов осуществляли в соответствии с международными рекомендациями (по материалам ARIA) [15,16,17]. Показания и противопоказания для проведения АСИТ представлены в табл. 2.

Всем больным проведено клиническое обследование, включавшее сбор анамнеза, физикальный осмотр, лабораторные и инструментальные методы исследования, включавшие: общие клинические анализы крови и мочи, мазок из носа, спирометрию и тест с бронхолитиком, Rg органов грудной клетки, Rg придаточных пазух носа и консультация ЛОР (по показаниям), аллергообследование и исследование иммунной системы, диагностика ВИЧ, гепатита В,С, RW, осмотр гинеколога. Беременным и кормящим женщинам АСИТ не проводили.

Для проведения АСИТ использовали отечественные препараты производства ФГУП НПО «Микроген», а также европейские препараты: «Sevapharma» (Чешская Республика); «Stallergens» (Франция).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакетов программ Statistica 6.0, Microsoft Excel.

Результаты и обсуждение

На основании анализа полученных данных выявлено, что преобладающее количество пациентов (60% от общего количества) имели поллиноз (риноконъюнктивальные проявления). Сезонная или круглогодичная бронхиальная астма выявлялась в два раза реже, а явления

Таблица 1. Уровень доказательности эффективности различных методов АСИТ

	Подкожно	Сублингвально
Эффективность при лечении ринита у взрослых	1b	1a
Эффективность при лечении астмы у взрослых	1a	1a
Эффективность при лечении ринита у детей	1b	1a
Долгосрочная эффективность	1b	11a
Предупреждение развития новой сенсибилизации	1b	11a
Предупреждение развития астмы	1b	1b

1a - Мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований

1b - Анализ, в котором присутствует как минимум одно рандомизированное контролируемое исследование

11a - Анализ, в котором присутствует как минимум одно контролируемое исследование

11b - Анализ на базе исследований, основанных на других экспериментальных схемах

Таблица 2. Показания и противопоказания к проведению АСИТ

Критерии включения пациентов для проведения АСИТ:	Противопоказаниями к проведению АСИТ:
пациенты с аллергическим ринитом (риноконъюнктивитом)	тяжелые иммунопатологические состояния и иммунодефициты, а также активно протекающее злокачественное заболевание
пациенты с легкой и среднетяжелой формой бронхиальной астмы, при показателях FEV1 более 70% от должных величин после адекватной фармакотерапии	наличие в анамнезе анафилактического шока на АСИТ
пациенты, у которых симптомы болезни не контролируются в должной степени после элиминации аллергенов или если полноценная элиминация аллергена невозможна	психические расстройства
пациенты, имеющие как бронхиальные, так и риноконъюнктивальные симптомы или дерматит	невозможность соблюдения пациентом схемы назначенного лечения,
пациенты, отказывающимся от длительного (постоянного) приема фармакологических препаратов, в том числе по религиозным убеждениям	тяжелая форма бронхиальной астмы, не контролируемая фармакотерапией (FEV1 менее 70% после проведения адекватной фармакотерапии),
пациенты, у которых фармакотерапия вызывает грубые побочные эффекты	сердечно-сосудистые заболевания, при которых возможны осложнения при использовании адреналина (эпинефрина) и лечение бета-блокаторами

атопического дерматита отмечены только 5% пациентов, нуждающихся в АСИТ. Суммарный стаж заболевания составил от 1 года до 30 лет, средний срок заболевания составил 9,5±6,9 лет. Пациенты с большим стажем заболевания имели сочетанную патологию.

До начала лечения АСИТ данных за наличие острого воспалительного процесса по результатам общего клинического анализа не получено. Формула крови не превышала допустимых референтных значений: лейкоциты 5,5±1,1 x10⁹ кл/л, эозинофилы 2,1±1,1%, палочкоядерные 1,5±1,1%, сегментоядерные 51,5±6,3%, лимфоциты 41±6,1%, моноциты 4,2±1,1%.

По данным обследования иммунной системы выявлено достоверное увеличение уровня Ig E (268,6±166,3 г/л) и IgG (15,2±1,2 г/л), при нормальных значениях IgA(1,6±1,2 г/л), IgM (1,4±0,2 г/л). Содержание Тлимфоцитов CD3+ составило 1332,6±269,1 кл/мм³ (59,4±4,5 %), CD4+ Тхелперов – 829,9±172,5 кл/ мм³ (37,1±2,9 %), цитотоксических CD8+. Тлимфоцитов 567,1±115,1 кл/мм³ (25,2±1,8%). Иммунорегуляторный индекс не нарушен. Выявлено достоверное увеличение эк-

спрессии альфа-цепи рецептора IL-2 (CD25+) до 372,3±97,8 кл/мм³ (16,9±3,1 %) и пролиферирующих лимфоцитов CD71+ до 289,3±90,1 кл/мм³ (13,3±3,3%). Количество циркулирующих иммунных комплексов достоверно превышало контрольные значения, составило 0,34±0,11 у.е.

По данным обзорной рентгенограммы органов грудной клетки данных за наличие инфильтративных теней не выявлено. По данным Rg придаточных пазух носа в некоторых случаях отмечено утолщение слизистой, искривление носовой перегородки. В результатах мазка из носа выявлена умеренная эозинофилия, лейкоциты не превышали допустимых значений, бактериального роста не получено. Пациенты, имеющие признаки синусита, полипоза носа допускались к проведению АСИТ после лечения ЛОР.

Общий клинический анализ мочи у всех пациентов соответствовал референтным значениям. Инфекционные заболевания (сифилис, гепатит В, гепатит С, ВИЧ-инфекция) не выявлены.

Аллергообследование проводилось путем скарификационных и ргіск кожных тестов с респираторными неинфекционными аллергена-

ми или количественного определения специфических IgE в крови. Тестировались следующие группы аллергенов:

- клещи домашней пыли (*Dermatofagoidus pteronyssinus*, *Dermatofagoidus farinae*),
- пыльца деревьев (береза, ольха, лещина, дуб, ясень),
- пыльца злаковых трав (ежа, овсяница, тимopheевка, рожь, райграсс, мятлик),
- пыльца сорных трав (полынь, амброзия, лебеда, подсолнечник, одуванчик),
- эпидермальные (шерсть и эпителий кошки, шерсть и эпителий собаки),
- грибковые (*Alternaria*, *Aspergillus*, *Penicillium*, *Candida*, *Mucor*, *Cladosporium*).

Лечение проводили пациентам, имевшим как моновалентную, так и поливалентную сенсибилизацию. Для проведения АСИТ использовали причинно-значимые аллергены, подтвержденные анамнестически и диагностически. Наибольшее число пациентов 202 человека (48,5% от общей группы) в качестве основного причинно-значимого аллергена имели аллергены пыльцы деревьев (береза, ольха, лещина), что связано с особенностями географического положения центрального региона РФ и специфической флорой. Лечение аллергенам пыльцы злаковых трав (тимopheевка, овсяница, ежа, мятлик) проведено 63 пациентам (15% от общей группы), а аллергенами полыни (полынь горькая, полынь обыкновенная) 71 пациенту (17% от общей группы). Лечение бытовыми аллергенами (клещи домашней пыли) проведено у 81 пациента (19,5% от общей группы).

На основании проведенных лабораторно-инструментальных методов исследования и физического осмотра общее состояние пациентов оценивалось как стабильное. Со всеми пациентами проводилась беседа о необходимости соблюдения

гипоаллергенной диеты и гипоаллергенного быта. Комплаентность оценивалась как высокая.

АСИТ проводилась двумя способами:

- инъекционно (подкожно) у 356 пациентов (85% от общей группы). Инъекции проводили в процедурном кабинете после осмотра врача, и через 25-30 минут после инъекции для оценки местных реакций.
- сублингвально у 61 пациента (15% от общей группы) в режиме домашнего использования. Осмотр врачом аллергологом проводился в директивные сроки 1-2 раз в месяц.

При наличии двух причинно-значимых аллергенов АСИТ проводили двумя группами аллергенов (23 пациента, 5 % от общего количества), а остальным (394 человека, 95% от общего количества) - одной группой аллергенов.

На основании полученных данных за период 5 летнего наблюдения проведена оценка переносимости АСИТ. Результаты представлены в таблице 2. В качестве критериев учитывали наличие местных и общих реакций, а также влияние АСИТ на качество жизни и общие субъективные ощущения пациентов.

Большинство пациентов переносили АСИТ хорошо, однако отмечены единичные случаи местных реакций в виде инфильтрата более 20 мм, кожного зуда, гиперемии. Указанные проявления купировались приемом антигистаминных средств, не требовали прекращения АСИТ и могли предупреждаться приемом антигистаминных препаратов. Максимальный зарегистрированный размер инфильтрата составил 10 см, держался на коже до 72 часов. Данные о наличии общих и местных реакций представлены в табл.3.

Местные реакции в виде инфильтратов и гиперемии в месте подкожного введения аллергена отмечались практически у всех пациентов. Дан-

Таблица 3. Развитие местных и общих реакций на фоне АСИТ

Местные реакции через 20 минут	Не более 20% случаев за весь период наблюдения
(инфильтрат, гиперемия, зуд)	во всех группах пациентов
Системные реакции	Острая крапивница - 2 случая (0,4% в группе) Риноконъюнктивальный синдром – 7 случаев (1,6% в группе) Бронхообструктивный синдром – не зарегистрировано Анафилактическая реакция – не зарегистрировано
Оценка качества жизни на фоне АСИТ	Качество жизни и социальная активность не нарушались

ный процесс развивался через 12-24 часа после инъекции, свидетельствовали об иммунном ответе в виде реакции по типу ГЗТ. По данным многих авторов установлена корреляция между выраженностью показателей иммунных реакций в периферической крови и реакцией со стороны кожных покровов. Согласно представлениям современных исследователей, основными участниками иммунных реакций в коже являются клетки лимфоидного ряда, макрофаги, эозинофилы [18].

Клинические результаты эффективности АСИТ

Приверженность пациентов терапии в течение курса АСИТ была различной. Как следует из представленного на рис.1, 51% пациентов прекращали курс после первого года терапии по различным причинам. При опросе пациентов выяснилось, что большинство из них удовлетворены хорошим результатом лечения, который позволил минимизировать прием лекарственных средств в период обострения аллергического заболевания. Однако некоторые пациенты прекратили лечение в связи

с отсутствием эффекта (5-7%). Часть пациентов (не более 10-15%) прекратили терапию по социальным причинам, в том числе невозможность соблюдения режима инъекций.

Приверженность терапии на протяжении следующих лет оставалась хорошей: 3-летний курс АСИТ проведен у 20%, 4-летний курс – у 10%, 5-летний полный курс проведен у 7% пациентов. Пациенты прекращали АСИТ, достигая очень хороших и отличных результатов лечения. Шкала оценки эффективности АСИТ (на основании субъективных ощущений в период контакта с аллергеном и необходимости приема лекарственных средств.) представлена в табл.4. Все пациенты находились под динамическим наблюдением врача аллерголога-иммунолога, объем терапии был согласован, учитывая жалобы пациента, а также результаты лабораторных и инструментальных методов исследования.

На рис.2. представлена эффективность проведенной АСИТ после первого года лечения и после полного курса терапии.

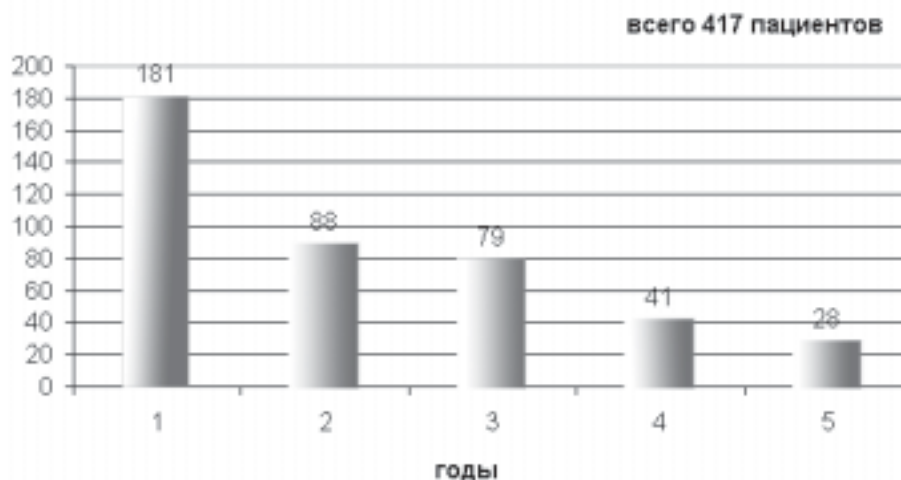


Рис. 1. Приверженность пациентов АСИТ в течение 5 лет динамического наблюдения

Таблица 4. Шкала оценки эффективности АСИТ (по результатам опроса пациентов)

Отлично	Отсутствие клинических проявлений болезни, прием лекарственных средств не требуется
Хорошо	Клинические проявления болезни минимальны, не влияют на качество жизни и могут полностью купироваться приемом минимального количества симптоматических лекарственных средств
Удовлетворительно	Клинические проявления болезни причиняют дискомфорт и влияют на качество жизни. Проявления могут купироваться частично или полностью приемом симптоматических лекарственных средств.

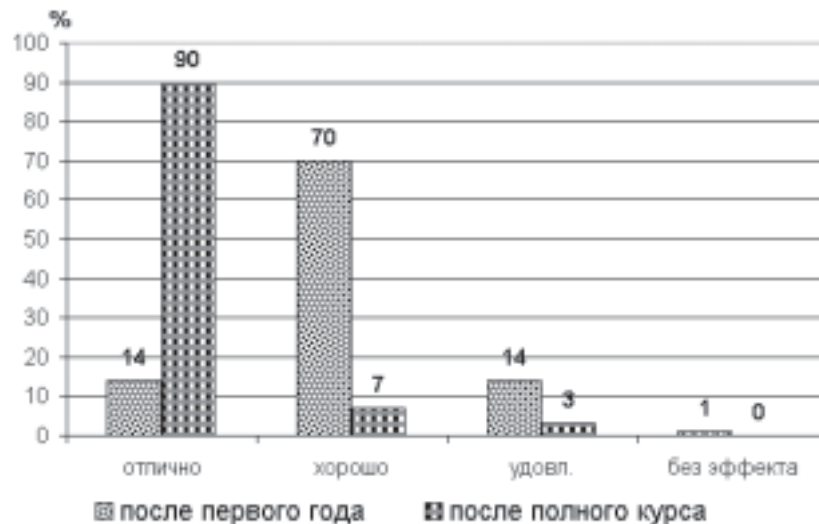


Рис. 2. Эффективность АСИТ (в %) по результатам первого года лечения и после полного курса АСИТ

Эффективность терапии после первого года лечения составила 70% хороших результатов и 14% отличных, а после завершения полного курса достигала 90% отличных результатов.

Период ремиссии по окончании АСИТ современными аллергенами (подкожно) продолжается в среднем 10–12 лет. У некоторых пациентов уже после 1 курса (в течение 3–5 лет) обеспечивается стойкая пожизненная ремиссия. У некоторых симптомы могут возобновиться раньше – через 3–5 лет [19,20]. При возобновлении симптомов возможно повторение курса АСИТ. При повторном курсе АСИТ эффект, как правило, наступает быстрее и является более стойким [2,4,10,11,12].

Заключение

Методы АСИТ имеют высокую эффективность при аллергических заболеваниях, таких как бронхиальная астма, поллиноз, аллергический риноконъюнктивит, дерматит. После первого года лечения эффективность терапии составила 70% хороших результатов, а при выполнении полного курса эффект АСИТ повысился до 90% отличных результатов. Проведение АСИТ в поликлинических условиях безопасно, переносимость терапии хорошая. Однако требуется проведение активной социальной и разъяснительной работы для соблюдения пациентами приверженности терапии.

Исследования выполнены при поддержке Совета по грантам Президента РФ (НШ-757.2012.7)

Литература

1. Ring J., Guterthuth J. 100 years of hyposensitization: history of allergen-specific immunotherapy (ASIT). *Allergy*. 2011 Jun; 66(6):713-24.
2. Ishii Y. Allergen-specific immunotherapy utilizing mechanisms for immune regulation. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*. 2008 Oct; 31(5): 392-8.
3. Горячкина Л.А., Передкова Е.В., Храмова Н.Н. Поллинозы: учебное пособие.- М., 2004. - 28 с.
4. Cox L., Esch R.E., Corbett M., Hankin C., Nelson M., Plunkett G. Allergen immunotherapy practice in the United States: guidelines, measures, and outcomes. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011 Oct; 107(4): 289-99.
5. Hong J., Bielory L. Oralair®: sublingual immunotherapy for the treatment of grass pollen allergic rhinoconjunctiviti. *Expert Rev Clin Immunol*. 2011 Jul; 7(4): 437-44.
6. Луц Л.В., Арипова Т.У., Ильина Н.И., Лыскова И.В. Распространенность симптомов бронхиальной астмы (результаты программы ISAAC). *Астма*; 1(1); 2000: 52-9.
7. Blaser K. Immunological principles of allergen-specific immune therapy. *HNO*. 2008 Aug; 56(8): 759-63.
8. Yousef Taher A, Henricks P.A., van Oosterhout A.J. Allergen-specific subcutaneous immunotherapy in allergic asthma: immunologic mechanisms and improvement. *Libyan J Med*. 2010; Jun 21; 5: 5303.

9. Calderon M.A., Penagos M., Sheikh A. Sublingual immunotherapy for allergic conjunctivitis: Cochrane systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy*. 2011 Sep; 41(9): 1263-72.
10. Savolainen J., Alenius H., Renkonen R. Mechanisms and new innovations in hyposensitization. *Duodecim*. 2011; 127(12): 1289-95.
11. Walker S.M., Durham S.R., Till S.J. Immunotherapy for allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2011 Sep; 41(9): 1177-200.
12. Durham SR. Allergen immunotherapy: 100 years on. *Clin Exp Allergy*. 2011 Sep; 41(9): 1171.
13. Durham S.R. Sustained effects of grass pollen AIT. *Allergy*. 2011 Jul; 66 Suppl 95:50-2.
14. Didier A., Worm M., Horak F., Sussman G., de Beaumont O., Le Gall M., Melac M., Malling HJ. Sustained 3-year efficacy of pre- and coseasonal 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in patients with grass pollen-induced rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Sep; 128(3): 559-66.
15. Отчет по конференции: Аллергический Ринит и его влияние на Астму (ARIA). *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 147-336.
16. White P., Smith H., Baker N., Davis W., Frew A. Symptom control in patients with hay fever in UK general practice: how well are we doing and is there a need for allergen immunotherapy? *Clin Exp Allergy*. 1998 Mar; 28(3): 266-70.
17. Woody J., Wise S.K., Koeppe S., Schlosser R.J. Clinical improvement after escalation for sublingual immunotherapy (SLIT). *Ear Nose Throat J*. 2011 Sep; 90(9): 16-22.
18. Сергеев А.Ю., Караулов А.В., Сергеев Ю.В. Иммунодерматология: иммунологические основы патогенеза воспалительных дерматозов человека. *Имунопатология, аллергия и инфектология*. 2003; 3: 10-23.
19. Bot C.M., Moed H., Berger M.Y., Rцder E., de Groot H., de Jongste J.C., van Wijk R.G., van der Wouden J.C. Randomized double-blind placebo-controlled trial of sublingual immunotherapy in children with house dust mite allergy in primary care: study design and recruitment. *BMC Fam Pract*. 2008 Oct 20; 9: 59.
20. Гущин И.С., Ильина Н.И., Польшнер С.А. Аллергический ринит: Пособие для врачей.- ГНЦ Институт иммунологии, РААКИ.- М., 2002.- 68 с.

Поступила 10.12.2012 г.