

DOI: 10.15690/pf.v13i4.1616

Е.А. Вишнёва¹, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}, А.А. Алексеева^{1, 2}, Л.Р. Селимзянова^{1, 3},
Ю.Г. Левина^{1, 2}, К.Е. Эфендиева^{1, 2}, Е.А. Добрынина¹¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Аллергенспецифическая иммуноterapia у детей: современное состояние вопроса

Контактная информация:

Вишнёва Елена Александровна, кандидат медицинских наук, заместитель директора НИИ педиатрии по научной работе, заведующая отделом стандартизации и клинической фармакологии НЦЗД, врач аллерголог-иммунолог отделения восстановительного лечения детей с аллергическими болезнями и заболеваниями органов дыхания НИИ педиатрии НЦЗД

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-03-92, e-mail: vishneva@nczd.ru

Статья поступила: 18.08.2016 г., принята к печати: 25.08.2016 г.

Статья посвящена аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ) — единственному этиопатогенетическому методу терапии аллергической патологии. Способствуя формированию иммунологической толерантности, АСИТ модифицирует течение болезни, предотвращает возникновение новой или утяжеление имеющейся сенсibilизации, тем самым предупреждая развитие астмы, что особенно актуально для пациентов детского возраста. Авторами представлены основные особенности механизма действия и условия достижения запланированного эффекта. Рассматриваются ключевые противопоказания к назначению АСИТ, принципы выбора соответствующего аллергена для лечения и особенности его введения детям как с моносенсibilизацией, так и чувствительным к группе аллергенов. Обозначены дальнейшие перспективы развития исследований и уже имеющиеся достижения данной медицинской технологии.

Ключевые слова: аллергенспецифическая иммуноterapia, сублингвальная аллергенспецифическая иммуноterapia, патогенетическая терапия аллергии, индукция иммунной толерантности, дети.

(Для цитирования: Вишнёва Е. А., Намазова-Баранова Л. С., Алексеева А. А., Селимзянова Л. Р., Левина Ю. Г., Эфендиева К. Е., Добрынина Е. А. Аллергенспецифическая иммуноterapia у детей: современное состояние вопроса. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13 (4): 404–408. doi: 10.15690/pf.v13i4.1616)

АКТУАЛЬНОСТЬ

Контроль над аллергическими болезнями можно достичь путем применения симптоматических средств и препаратов для экстренной помощи, однако лишь специфическая иммуноterapia обладает действитель-

но лечебным эффектом [1]. Аллергенспецифическая иммуноterapia (АСИТ), опыт использования которой насчитывает уже более века, — единственный патогенетический метод терапии для лечения респираторной аллергии как у детей, так и у взрослых пациентов [2].

Elena A. Vishneva¹, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}, Anna A. Alekseeva^{1, 2}, Lilia R. Selimzyanova^{1, 3},
Julia G. Levina^{1, 2}, Kamilla E. Efendieva^{1, 2}, Elena A. Dobrynina¹¹ Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation² Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Allergen-Specific Child Immunotherapy: Current State of Affairs

The article is devoted to allergen-specific immunotherapy (ASIT) — the only etiopathogenic therapy method for allergic diseases. By promoting the formation of immunological tolerance, ASIT modifies the course of the disease, prevents the occurrence of new or the worsening of existing sensitizations, thereby preventing the development of asthma, which is especially important for pediatric patients. The authors present the mechanism of action and its main features and conditions with regard to achieving the planned effect. Considered are the key contraindications to ASIT, the principles of selecting the appropriate allergen for the treatment and features of its introduction to both children with mono sensitization and children sensitive to the allergen group. Further prospects of research development and existing achievements of this medical technology are mentioned.

Key words: allergen immunotherapy sublingual allergen immunotherapy, allergy pathogenetic therapy, immune tolerance induction and children.

(For citation: Vishneva Elena A., Namazova-Baranova Leyla S., Alekseeva Anna A., Selimzyanova Lilia R., Levina Julia G., Efendieva Kamilla E., Dobrynina Elena A. Allergen-Specific Child Immunotherapy: Current State of Affairs. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2016; 13 (4): 404–408. doi: 10.15690/pf.v13i4.1616)

Являясь, по сути, вакцинацией против определенных аллергических заболеваний, АСИТ может изменить их течение, предотвратив новую сенсibilизацию аллергеном и развитие астмы [1, 3], благодаря выработке иммунологической толерантности.

АЛЛЕРГЕНСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ

Механизм воздействия АСИТ

Уникальное действие АСИТ обусловлено молекулярными и клеточными механизмами, которые были достаточно подробно изучены и описаны в последнее время [3, 4]. Воздействие АСИТ включает индукцию ранней гипосенсibilизации тучных клеток и базофилов, генерацию ответа популяции Т и В регуляторных клеток, модификацию выработки иммуноглобулинов (Immunoglobulin, Ig) E и G4, уменьшение количества эозинофилов и тучных клеток в слизистой оболочке органов-мишеней, снижение активности последних, а также базофилов, циркулирующих в кровяном русле. При этом переключение аллергенспецифических эффекторных Т и В клеток на регуляторный фенотип является ключевым событием в процессе АСИТ и нормализации иммунного ответа на аллергены. Кроме того, индуцируемые интерлейкином 10 регуляторные В клетки, также способствуют развитию толерантности за счет супрессии эффекторных Т клеток и селективной индукции IgG4. Аллергенспецифические регуляторные Т и В клетки — ключевые звенья всей иммунорегулирующей цепи, действие которой направлено на подавление воспалительных цитокинов дендритных клеток; супрессию эффекторных Th1, Th2 и Th17 клеток; уменьшение аллергенспецифических IgE и запуск выработки IgG4, а также подавление миграции тучных клеток, базофилов, эозинофилов и эффекторных Т клеток в ткани. Таким образом, под воздействием АСИТ происходят видоизменение иммунного ответа организма на аллерген и индукция развития толерантности.

Факторы, обуславливающие эффективность АСИТ

Однако, эффективность АСИТ обуславливают множество факторов, важнейшими из которых являются правильная постановка диагноза, отбор пациентов и точно определенный первичный сенсibilизирующий аллерген. Следует помнить, что у пациента может быть как истинная сенсibilизация к конкретному аллергену, так и сенсibilизация вследствие иммунологической перекрестной реактивности к сходным по своему строению аллергенам [5]. Структурное и иммунологическое сходство между аллергенами обусловлено таксономической близостью видов. Одни и те же IgE-антитела могут взаимодействовать со структурно схожими фрагментами аллергенов разного происхождения (общими эпитопами, белками одного семейства), однако некоторые молекулы являются уникальными маркерами специфических аллергенов. При этом одни перекрестно реагирующие молекулы могут обуславливать выраженные клинические проявления, в то время как другие — отсутствие симптоматики.

При помощи молекулярной алергодиагностики можно осуществить дифференцированный поиск истинного сенсibilизирующего аллергена, в том числе исключить либо подтвердить перекрестную реактивность организма [6–8]. Молекулярный метод в настоящее время получает все большее распространение в клинической практике,

его ценность неоспорима в вопросах прогноза развития локальных проявлений, определения риска системной реакции, оценки персистенции клинической симптоматики и проведения специфической иммунотерапии. Важнейшее преимущество молекулярной диагностики — идентификация маркеров, характеризующих перекрестную реактивность [7, 8].

Особенно сложной может показаться ситуация с подбором АСИТ для пациентов с поливалентной сенсibilизацией. Множественные положительные результаты обследований могут быть обусловлены перекрестной реактивностью аллергенов в составе диагностических экстрактов (используемых как при кожных прик-тестах, так и при определении sIgE) [9, 10]. Например, пациент, первично сенсibilизированный к травам, может дать положительную реакцию во время прик-теста с экстрактом березы, который содержит профилин Bet v 2, по своей структуре очень сходный с профилином трав Phl p 12 (timoфеевки луговой). В случае если у такого пациента отсутствуют секреторные (s) IgE Bet v 1 и выявляется положительный титр sIgE к Phl p 1 и Phl p 5, можно сделать заключение о наличии истинной сенсibilизации к травам. В одном из исследований было показано, что использование молекулярной алергодиагностики потребовало изменить АСИТ, подобранную по результатам кожного тестирования (прик-тестов), более чем у 50% пациентов [11].

Таким образом, в случае множественной аллергии молекулярная алергодиагностика дает возможность идентифицировать соответствующий причинно-значимый аллерген для проведения АСИТ.

Согласно клиническим рекомендациям [1, 5], результаты любых диагностических тестов, в том числе методов молекулярной диагностики аллергии, следует анализировать в контексте данных клинического анамнеза, так как подтвержденная лабораторно сенсibilизация к аллергену не всегда сопровождается клиническими проявлениями. В то же время сенсibilизация лишь к определенным аллергенам имеет клиническое значение: сведения анамнеза в некоторых случаях остаются решающими при подборе препарата для специфической иммунотерапии. Именно данный фактор является определяющим в вопросе эффективности АСИТ: правильно выбранный аллерген одинаково эффективен как при моносенсibilизации, так и при чувствительности к группе аллергенов [12].

Безопасность и эффективность АСИТ

Ранее АСИТ осуществлялась только методом подкожного введения аллергена. В течение последних 25 лет широкое распространение получила сублингвальная иммунотерапия [1]. Отчасти это было обусловлено вопросом безопасности подкожной иммунотерапии, что привело к ограничению ее использования в некоторых странах Европы и стимулировало поиск новых, более безопасных методов введения, а также разработку и внедрение стандартизации аллергенов. Кроме того, в клинической практике режим инъекций может быть доступен далеко не всем пациентам. Сублингвальный путь введения при АСИТ используется во всем мире все чаще: на сегодняшний день доказана его безопасность с точки зрения системных побочных эффектов по сравнению с подкожными инъекциями аллергенов [1, 13]. Многолетний опыт

применения свидетельствует о высокой безопасности сублингвальной иммунотерапии: за все время наблюдения не зафиксировано ни одного смертельного исхода, а эпизоды анафилаксии были описаны лишь в исключительных случаях; большинство (> 90%) побочных нежелательных явлений обычно местного значения и ограничены местом введения [13].

Учитывая тот факт, что именно сомнения в безопасности АСИТ могут стать возможной причиной отказа от ее проведения, с целью объективного анализа выраженности и тяжести, а также частоты таких реакций были разработаны клинические классификации оценки побочных реакций при сублингвальной [14] и подкожной АСИТ [15]. Следует отметить, что большинство нежелательных явлений, связанных с сублингвальной иммунотерапией, проявляется через некоторое время от начала лечения и самостоятельно купируется в течение нескольких дней. Разработанная трехуровневая классификация местных реакций при сублингвальной иммунотерапии основана на субъективной оценке пациентов: так, одним из основных факторов, определяющих степень тяжести (3-я степень), является прекращение АСИТ, вызванное местной реакцией.

В исследованиях показано, что местные реакции «не беспокоили» или «только немного беспокоили» около 82% респондентов, получавших подкожную АСИТ, и только 4% готовы были из-за них прекратить терапию [16]. Вместе с тем доказано, что местные реакции не позволяют прогнозировать последующий системный ответ организма на любой из методов АСИТ [1, 17, 18]. При этом ни в одном из наблюдений не было установлено, что увеличение частоты выраженных нежелательных местных реакций при проведении подкожной АСИТ увеличивает риск развития системных побочных явлений [19].

Не менее актуальным остается вопрос эффективности АСИТ, в том числе с экономической точки зрения [20]. В целях стандартизации такого анализа в последнее время рекомендовано использовать системный подход: одновременную балльную оценку тяжести клинических проявлений аллергии и количества используемых лекарственных средств (объем потребности в симптоматической терапии). Однако, в ежедневной практике специалиста данный метод, несмотря на свою простоту, широко не используется, оставаясь пока атрибутом лишь клинических исследований [21]. В практике для повседневного использования может быть полезна визуальная аналоговая шкала оценки симптомов. Это наглядный субъективный метод оценки общего дискомфорта пациента, обусловленного проявлениями аллергической патологии, отражает не только выраженность каждого симптома, но и эффективность проводимой терапии [22].

Однако, в отличие от симптоматической или иной терапии, АСИТ с экстрактами аллергенов зачастую не столь удобна для пациента за счет таких особенностей, как схема лечения (нередко многолетняя), беспокойство и озабоченность по поводу действия, а также продолжительность достигнутого эффекта. Кроме того, несмотря на многочисленные клинические исследования и мета-анализы, свидетельствующие об эффективности АСИТ, этот вариант терапии используется все еще недостаточно широко, а по некоторым данным, менее чем у 10% пациентов с аллергическим ринитом или астмой во всем мире

[1]. Существующие различия между регионами при этом не удается объяснить лишь социальными или экономическими причинами.

Один из основных факторов, обуславливающих ограничения широкого использования АСИТ — недостаточная осведомленность [1]. К сожалению, на сегодняшний день со стороны специалистов отсутствует единое мнение подтвержденной эффективности и экономической целесообразности АСИТ, а разный профессиональный уровень врачей, осуществляющих ведение пациентов с аллергией, несомненно, не повышает качество медицинской помощи таким больным. Отсутствие и разрозненность сведений об аллергии и методах ее лечения как в популяции, так и у отдельных пациентов с аллергией, иногда недоступность данного метода терапии вследствие особенностей режима лечения и высокой стоимости самих препаратов для некоторых слоев населения становятся причиной ограничения контингента больных, у которых АСИТ позволила бы значительно уменьшить проявления болезни и предотвратить развитие новой сенсибилизации.

Показания и противопоказания к АСИТ

Применение АСИТ в комплексном лечении аллергического ринита и астмы (контролируемой) не имеет противоречий в рекомендациях различных аллергологических сообществ мира. Показано значительное снижение выраженности симптомов атопической астмы и аллергического риноконъюнктивита, аллерген-специфической гиперреактивности дыхательных путей, а также уменьшение потребности в использовании лекарственных средств [23, 24]. Особое значение имеет актуальный как для детей, так и для взрослых пациентов потенциальный стероидсберегающий эффект АСИТ, заключающийся в предотвращении возможных нежелательных эффектов ингаляционных глюкокортикостероидов у больных астмой. При использовании обеих техник АСИТ — подкожной и сублингвальной — отмечено снижение дозы базисной терапии ингаляционных глюкокортикостероидов, необходимой для поддержания контроля над астмой [25–27].

Однако, для некоторых аллергических заболеваний показания не определены достаточно четко. Несмотря на то, что результаты последних исследований представляются довольно обнадеживающими для АСИТ как болезньюмодифицирующего метода терапии пищевой аллергии и атопического дерматита, доказательства эффективности ограничены, и проведение такого лечения затруднено высоким риском развития нежелательных побочных явлений. В систематическом обзоре [28], проведенном с целью независимой оценки имеющихся доказательств эффективности и безопасности АСИТ при атопическом дерматите, было проанализировано 12 рандомизированных плацебоконтролируемых клинических исследований стандартизованных аллергенов клещей домашней пыли и пыльцы с участием 733 пациентов. По результатам трех наблюдений, с учетом гетерогенности исследований, существенной динамики состояния после курса АСИТ не отмечено, в двух исследованиях (85 участников) сообщалось о значительном положительном эффекте: при общей оценке симптомов отношение шансов составило 2,85 (95% доверитель-

ный интервал, ДИ, 1,02–7,96); субъективные проявления зуда по 10-балльной шкале снизились на 4,2 балла (95% ДИ 3,69–4,71). Таким образом, по результатам данного метаанализа, вследствие высокой гетерогенности качества исследований и особенностей статистической обработки результатов полученные доказательства недостаточно убедительны для конкретных рекомендаций по использованию АСИТ при atopическом дерматите.

В настоящее время показания к назначению АСИТ являются специфическими и общепринятыми, а клинические ситуации, когда из-за соображений безопасности пациенту не рекомендуется введение экстракта аллергена (т.е. имеются противопоказания: например, вследствие сопутствующих заболеваний или иное), могут слегка отличаться [2, 29]. Терминологически выделяют абсолютные и временные — относительные противопоказания. По согласительному документу Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI), абсолютным противопоказанием для проведения АСИТ являются [2]:

- онкологические заболевания;
- тяжелые иммунопатологические состояния, СПИД;
- неконтролируемая бронхиальная астма тяжелого персистирующего течения;
- беременность.

Относительное противопоказание может определять временной параметр. В таких случаях проведение АСИТ откладывают на определенный период: например, до момента достижения ремиссии основной или сопутствующей патологии, либо купирования проявлений острого инфекционного заболевания, а также в случаях вакцинации [29]. При назначении сублингвальной АСИТ следует помнить о дополнительных клинических состояниях, которые могут отсрочить начало терапии:

- повреждение и раны слизистой оболочки ротовой полости;
- хирургические манипуляции в ротовой полости;
- заболевания пародонта и патология слизистой оболочки ротовой полости.

Во все время использование АСИТ в некоторых клинических ситуациях определяет анализ соотношения относительного риска и ожидаемой пользы от проведенной терапии. Комплексная оценка состояния пациента в таких случаях играет ключевую роль: АСИТ проводят, если эффект терапии превышает любой риск ухудшения состояния пациента. Относительные противопоказания для назначения АСИТ в данных случаях следующие:

- психические расстройства;
- прием ингибиторов моноаминоксидазы в комбинации с симпатомиметиками;
- патология сердечно-сосудистой системы, требующая терапии β-блокаторами, ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента;
- иммунодефицитные состояния, ВИЧ-инфекция;
- частично контролируемая бронхиальная астма.

Важным вопросом остается и возраст начала проведения АСИТ: за рубежом допускается использование данной технологии у пациентов раннего возраста [1, 2, 29]. Исследований эффективности и безопасности как сублингвальной, так и подкожной АСИТ у пациен-

тов в возрасте до 5 лет, не подтверждающих наличия каких-либо негативных последствий, увеличение частоты и тяжести нежелательных явлений или низкую эффективность методик [1, 2], а также доказывающих их преимущество для широкого использования в данной возрастной группе, пока недостаточно. На сегодняшний день в России АСИТ разрешена у детей с возраста 5 лет (возрастразрешенный диапазон для стандартизованных аллергенов, зарегистрированных на территории РФ) [29].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

АСИТ — единственный патогенетический метод терапии, модифицирующий течение аллергической патологии. На сегодняшний день остаются открытыми вопросы возможных нереализованных целей использования АСИТ, например в профилактике дебюта аллергической патологии до выявления маркеров эффективности и предикторов выбора длительности курса лечения. С целью поиска доказательств эффективности АСИТ в профилактике аллергических заболеваний EAACI инициировано проведение метаанализа [30]. Специально сформулированные четкие критерии отбора исследований отражают критический подход к оценке эффективности, рентабельности и безопасности данной медицинской технологии при аллергии. К текущему моменту накоплено много исследований и достаточно гетерогенных по дизайну сообщений об эффективности АСИТ при различных формах аллергии, но только анализ и синтез полученных данных позволит сформировать четкие рекомендации по использованию АСИТ в целях профилактики.

Совершенствование стратегии индукции аллергенспецифической толерантности в целях увеличения безопасности и эффективности активно проводится как за счет разработки новых препаратов аллергенов и адъювантов, так и альтернативных методов введения. Инновационные подходы реализуются с использованием модифицированных пептидов и рекомбинантных антигенов для внутрикожного/накожного применения. В целях повышения иммунного ответа на аллергены при одновременном снижении риска нежелательных явлений, в т.ч. анафилактических реакций, используются различные вспомогательные вещества. Важнейшим направлением улучшения АСИТ-технологии должно стать совершенствование стандартизации аллергенов, выпускаемых различными производителями.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Е.А. Вишнёва <http://orcid.org/0000-0001-7398-0562>

Л.С. Намазова-Баранова <http://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

Л.Р. Селимзянова <http://orcid.org/0000-0002-3678-7939>

А.А. Алексева <http://orcid.org/0000-0001-5665-7835>

Е.А. Добрынина <http://orcid.org/0000-0002-3696-3293>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Jutel M, Agache I, Bonini S, et al. International consensus on allergy immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(3):556–568. doi: 10.1016/j.jaci.2015.04.047.
2. Pitsios C, Demoly P, Bilo MB, et al. Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper. *Allergy*. 2015;70(8):897–909. doi: 10.1111/all.12638.
3. Jutel M, Akdis CA. Immunological mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Allergy*. 2011;66(6):725–732. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02589.x.
4. Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: multiple suppressor factors at work in immune tolerance to allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(3):621–631. doi: 10.1016/j.jaci.2013.12.1088.
5. Canonica GW, Ansotegui IJ, Pawankar R, et al. A WAO — ARIA — GA(2)LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics. *World Allergy Organ J*. 2013;6(1):17. doi: 10.1186/1939-4551-6-17.
6. Sastre J. Molecular diagnosis in allergy. *Clin Exp Allergy*. 2010;40(10):1442–1460. doi: 10.1111/j.1365-2222.2010.03585.x.
7. Borres MP, Ebisawa M, Eigenmann PA. Use of allergen components begins a new era in pediatric allergology. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011;22(5):454–461. doi: 10.1111/j.1399-3038.2011.01197.x.
8. Shreffler WG. Microarrayed recombinant allergens for diagnostic testing. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(4):843–849; quiz 850–841. doi: 10.1016/j.jaci.2011.02.011.
9. Weber RW. Cross-reactivity of pollen allergens: impact on allergen immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007;99(3):203–212. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60654-0.
10. Santos A, Van Ree R. Profilins: mimickers of allergy or relevant allergens? *Int Arch Allergy Immunol*. 2011;155(3):191–204. doi: 10.1159/000321178.
11. Sastre J, Landivar ME, Ruiz-Garcia M, et al. How molecular diagnosis can change allergen-specific immunotherapy prescription in a complex pollen area. *Allergy*. 2012;67(5):709–711. doi: 10.1111/j.1398-9995.2012.02808.x.
12. Calderon MA, Cox L, Casale TB, et al. Multiple-allergen and single-allergen immunotherapy strategies in polysensitized patients: looking at the published evidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(4):929–934. doi: 10.1016/j.jaci.2011.11.019.
13. Passalacqua G, Nowak-Wegrzyn A, Canonica GW. Local side effects of sublingual and oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. Forthcoming 2016. doi: 10.1016/j.jaip.2016.06.020.
14. Passalacqua G, Baena-Cagnani CE, Bousquet J, et al. Grading local side effects of sublingual immunotherapy for respiratory allergy: speaking the same language. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(1):93–98. doi: 10.1016/j.jaci.2013.03.039.
15. Cox L, Larenas-Linnemann D, Lockey RF, Passalacqua G. Speaking the same language: The World Allergy Organization Subcutaneous Immunotherapy Systemic Reaction Grading System. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(3):569–574.e7. doi: 10.1016/j.jaci.2009.10.060.
16. Coop CA, Tankersley MS. Patient perceptions regarding local reactions from allergen immunotherapy injections. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;101(1):96–100. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60841-1.
17. Kelso JM. The rate of systemic reactions to immunotherapy injections is the same whether or not the dose is reduced after a local reaction. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004;92(2):225–227. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61551-7.
18. Tankersley MS, Butler KK, Butler WK, Goetz DW. Local reactions during allergen immunotherapy do not require dose adjustment. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106(5):840–843. doi: 10.1067/mai.2000.110468.
19. Roy SR, Sigmon JR, Olivier J, et al. Increased frequency of large local reactions among systemic reactors during subcutaneous allergen immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007;99(1):82–86. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60626-6.
20. Pfaar O, Demoly P, Gerth van Wijk R, et al. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper. *Allergy*. 2014;69(7):854–867. doi: 10.1111/all.12383.
21. Вишнева Е.А., Намазова-Баранова Л.С., Алексеева А.А. и др. Аллергенспецифическая иммунотерапия у детей. Стандартизация подходов к оценке эффективности // *Педиатрическая фармакология*. — 2015. — Т. 12. — № 2. — С. 173–179. [Vishneva EA, Namazova-Baranova LS, Alekseeva AA, et al. Allergen-specific immunotherapy in children. Standardizing the efficacy evaluation approaches. *Pediatric pharmacology*. 2015;12(2):173–179. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v12i2.1280.
22. Bousquet PJ, Combescure C, Klossek JM, et al. Change in visual analog scale score in a pragmatic randomized cluster trial of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(6):1349–1354. doi: 10.1016/j.jaci.2009.02.033.
23. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; (8):CD001186. doi: 10.1002/14651858.CD001186.pub2.
24. Erekosima N, Suarez-Cuervo C, Ramanathan M, et al. Effectiveness of subcutaneous immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and asthma: a systematic review. *Laryngoscope*. 2014;124(3):616–627. doi: 10.1002/lary.24295.
25. Mosbech H, Deckelmann R, de Blay F, et al. Standardized quality (SQ) house dust mite sublingual immunotherapy tablet (ALK) reduces inhaled corticosteroid use while maintaining asthma control: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(3):568–575.e7. doi: 10.1016/j.jaci.2014.03.019.
26. Marogna M, Braidì C, Bruno ME, et al. The contribution of sublingual immunotherapy to the achievement of control in birch-related mild persistent asthma: a real-life randomised trial. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2013;41(4):216–224. doi: 10.1016/j.aller.2012.07.004.
27. Penagos M, Passalacqua G, Compalati E, et al. Metaanalysis of the efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic asthma in pediatric patients, 3 to 18 years of age. *Chest*. 2008;133(3):599–609. doi: 10.1378/chest.06-1425.
28. Tam HH, Calderon MA, Manikam L, et al. Specific allergen immunotherapy for the treatment of atopic eczema: a Cochrane systematic review. *Allergy*. 2016;71(9):1345–1356. doi: 10.1111/all.12932.
29. Вишнева Е.А., Намазова-Баранова Л.С. Аллергенспецифическая иммунотерапия у детей: перспективы профилактики и лечения // *Педиатрическая фармакология*. — 2015. — Т. 12. — № 5. — С. 532–536. [Vishnyova EA, Namazova-Baranova LS. Allergen-specific immunotherapy in children: prospects of prevention and treatment. *Pediatric pharmacology*. 2015;12(5):532–536. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v12i5.1454.
30. Dhami S, Nurmatov U, Halken S, et al. Allergen immunotherapy for the prevention of allergic disease: protocol for a systematic review. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27(3):236–241. doi: 10.1111/pai.12524.