

АТОПИЧЕСКАЯ БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА: РОЛЬ АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ

Н.М. Ненашева

ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования, г. Москва

Ключевые слова: атопическая бронхиальная астма, аллерген-специфическая иммунотерапия, сублингвальная иммунотерапия

Бронхиальная астма является гетерогенным заболеванием с точки зрения фенотипов, однако большинство пациентов, как детей и подростков, так и взрослых, страдают аллергической IgE-обусловленной (атопической) астмой. Этот вариант бронхиальной астмы наиболее часто сочетается с аллергическим ринитом, что определяет подходы к лечению, диктуя необходимость единой системной терапии. Более полно этому принципу отвечает аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ), метод лечения специфичный не для конкретной нозологии (ринит, астма или атопический дерматит), а для клинических проявлений/заболеваний, вызванных определенным аллергеном или аллергенами. В статье обсуждаются вопросы эпидемиологии и этиологии атопической астмы, роль АСИТ в лечении астмы, эффективность, безопасность и основные механизмы этого метода лечения при бронхиальной астме.

Бронхиальная астма (БА) относится к одному из давно известных (более 3000 лет) и наиболее распространенных заболеваний человека. По оценке ВОЗ, около 300 млн человек в мире в настоящее время страдают БА [1]. Особенно резкий рост заболеваемости астмой наряду с другими аллергическими болезнями произошел во второй половине прошлого века, с начала 60-х годов, что чаще всего объясняют так называемой *гигиенической гипотезой*. Суть этой гипотезы, предложенной Strachan в 1989 г. [2], заключается в том, что контакт с бактериальными агентами, наблюдающийся в период новорожденности, предупреждает последующее развитие аллергии, так как бактериальные токсины индуцируют Th1-иммунный ответ. Ранняя иммунизация, широкое применение антибиотиков, высокий социальный уровень населения развитых стран (так называемый «западный образ жизни») привели к сокращению инфекционных контактов у детей, тем самым создавая условия для девиации в сторону Th2-иммунного ответа, который определяет развитие аллергических реакций.

Эпидемиология и гетерогенность астмы

Результаты эпидемиологических исследований с использованием стандартизованных вопросников и

единой методологии убедительно показали высокую распространенность БА в России среди детей как младшего возраста, так и подростков, сопоставимую с общемировыми показателями и, в частности, северовосточноевропейскими странами. Так, частота текущих признаков БА (свистящее затрудненное дыхание за последние 12 мес) в популяции школьников 13–14 лет составила в среднем 9,7%, варьируя в разных регионах страны более чем в 2 раза [3]. Недавно в РФ было выполнено эпидемиологическое исследование по международному протоколу GARD (Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases – Глобальный Альянс по борьбе с хроническими Респираторными Заболеваниями) [4], в котором использовался специализированный опросник, включающий вопросы о симптомах БА, аллергического ринита (АР) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) у пациентов 18 лет и старше из 12 регионов России (в таких городах, как Казань, Красноярск, Кемерово, Нижний Новгород, Ростов-на-Дону, Санкт-Петербург, Саратов и др.). Цель исследования заключалась в оценке распространенности симптомов хронических респираторных заболеваний у респондентов и частоты основных факторов риска для хронических респираторных заболеваний в России. Распространенность симптомов БА составила 25,7%, аллергического ринита – 18,2% и хронического бронхита – 8,6%. Основываясь на самооценке пациента, диагноз БА имели 6,9%, аллергический ринит – 6,5% и

Адрес для корреспонденции

Н.М. Ненашева

E-mail: 1444031@gmail.com

хронический бронхит – 22,2% респондентов. Распространенность ХОБЛ на основании выполненной спирометрии у пациентов с респираторными симптомами была оценена как 21,8%. Основным выводом исследования заключается в том, что распространенность хронических заболеваний органов дыхания и факторов риска оказалась высокой в России по сравнению с ранее имеющимися данными. Для БА и АР распространенность текущих симптомов оказалась выше, чем самооценка на основании предыдущего диагноза [4].

Довольно давно стало понятно, что БА – гетерогенное заболевание, и уже в начале XX в. Rackemann предложил выделять экзогенную и эндогенную БА [5], основываясь на этиологической концепции, которая и в настоящее время используется для идентификации клинических фенотипов аллергической и неаллергической БА. В соответствии с номенклатурой аллергических болезней, предложенной ЕААСИ [6], БА, опосредованную иммунологическими механизмами, следует называть аллергической БА. Если доказано участие IgE антител в формировании БА, то следует обозначать ее IgE-опосредованной аллергической БА или, с определенным допущением, атопической (атопия более строгое понятие, подразумевающее прежде всего генетическую предрасположенность к синтезу IgE антител). БА, основу патогенеза которой не составляют IgE антитела, является не IgE-обусловленной или неатопической. Объективными различиями этих фенотипов (атопической и неатопической) БА являются положительные результаты кожных и провокационных тестов с аллергенами и связь клинических симптомов атопической БА с контактом с этими аллергенами. Примером неаллергической БА служит аспириновая БА, основу патогенеза которой составляет неаллергическая неиммунная непереносимость аспирина и нестероидных противовоспалительных препаратов.

Атопическая бронхиальная астма: распространенность, этиология, связь с аллергическим ринитом

Отягощенный по атопии семейный анамнез является одним из самых сильных факторов риска БА: наличие атопии увеличивает риск развития аллергического ринита в 5 раз, а риск астмы в 3–4 раза [7]. Несмотря на разнообразие фенотипов БА, аллергическая IgE-обусловленная БА составляет более 80% случаев детской БА и более 50% случаев БА у взрослых. По данным различных эпидемиологических исследований, пропорция атопической БА у взрослых колеблется от 40 до 80% [8]. В российских исследованиях атопический вариант БА у взрослых диагностировали в 68–78% случаев БА [9–11].

Спектр аллергенов, вызывающих БА, колеблется в разных регионах. К наиболее распространенным

внешним аллергенам относятся пыльца растений (деревьев, злаковых и сорных трав) и споры непатогенных плесневых грибов (*Alternaria* и *Cladosporium*). Содержание спор этих грибов в воздухе, равно как и пыльцы, носит строго сезонный характер: с ранней весны до поздней осени. Споры исчезают с первыми морозами и практически отсутствуют в воздухе в зимнее время. К аллергенам помещений, вызывающим атопические заболевания и БА, относятся аллергены домашней пыли, аллергены животных, аллергены тараканов, а также плесневые и дрожжевые грибы (*Aspergillus*, *Penicillium*, *Candida*, *Rizopus*). Несмотря на то что домашняя пыль – многокомпонентный аллерген, основным сенсibilизирующим ее компонентом являются клещи-пироглифиды (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *D. farinae*, *D. microceras*). Надо сказать, что именно клещи являются главными этиологическими факторами атопической БА у подавляющего большинства больных. Среди больных атопической БА сенсibilизация к дерматофагоидным клещам в разных популяциях колеблется от 35 до 86% [9–13]. По данным отечественных авторов, частота клещевой аллергии при БА составляет 46–76% у детей и 53–84% у взрослых. Акарологические исследования, проведенные в Москве, Санкт-Петербурге, Иркутске, Владивостоке, показали, что в абсолютном большинстве квартир больных БА обнаруживаются в большом количестве пироглифидные клещи, среди которых доминируют *Dermatophagoides pteronyssinus*, *D. farinae* [13, 14]. Между численностью клещей и концентрацией их аллергенов в пыли имеется высокая корреляция. В половине московских квартир концентрация главного аллергена Der p I составила от 2 до 10 мкг/г пыли, а в 14% превысила 10 мкг/г, что превышает рекомендуемый ВОЗ предел клинической безопасности концентрации клеща (до 10 мкг/г) [15]. Хорошо известна связь между уровнем экспозиции аллергена, развитием БА и степенью ее тяжести. При содержании в домашней пыли аллергена Der p I выше 10 мкг у 50% детей отмечается сенсibilизация, а к 11-летнему возрасту БА развивается почти в 5 раз чаще, чем в контрольной группе [16]. И наоборот, уменьшение концентрации аллергенов клещей значительно снижает клинические проявления БА и бронхиальной гиперреактивности, что особенно ярко продемонстрировано при наблюдении за детьми с БА в горных альпийских санаториях [17]. Вид сенсibilизации может влиять на тяжесть БА, показано увеличение частоты сенсibilизации к непатогенным плесневым грибам (*Alternaria alternata* и/или *Cladosporium herbarum*) с возрастанием тяжести БА [18]. Сенсibilизация к *Dermatophagoides pteronyssinus* была также взаимосвязана с тяжестью БА. В исследовании Sears M.R. и соавторов [19] сенсibilизация к клещам домашней пыли и кошачьим аллергенам была ассоциирована

с высоким риском развития БА: в 3–4 раза выше по сравнению с пациентами, не имеющими такой сенсibilизации. Аллергены домашних животных, прежде всего кошки и собаки, являются частой причиной сенсibilизации у пациентов с атопической БА. С другой стороны, в последнее время обсуждается защитная роль экспозиции с домашними животными (домашнее содержание кошек и собак) в отношении формирования астмы и ринита. Мета-анализ 32 исследований показал, что домашнее содержание кошек обладает некоторым превентивным влиянием в отношении БА, причем этот эффект более очевиден в когортных исследованиях [20]. Наоборот, домашнее содержание собак, по результатам этого мета-анализа, слегка повышало риск развития БА [20]. Другой систематический обзор лонгитудинальных когортных исследований, выполненных на городской популяции детей, показал, что контакт с домашними животными (домашнее содержание особенно собак) в перинатальный период может уменьшить развитие аллергических заболеваний у ребенка без отягощенного по аллергии наследственного анамнеза [21]. В настоящее время не до конца понятен механизм этой толерантности к аллергенам, однако показано наличие IgG и IgG₄ антител к аллергенам кошки у этих детей [22, 23]. Также ясно, что дети с IgG и IgG₄ антителами, но без IgE антител не развивают БА. В России эпидермальная аллергия при БА является достаточно распространенной и колеблется в пределах 22–58% в зависимости от региона, возраста пациентов, методов диагностики [9, 11]. Отличительными особенностями аллергена кошек являются их длительная персистенция и чрезвычайно широкая распространенность. Показано, что даже после удаления животного из квартиры аллерген Fel d I определяется в ее воздушной среде от нескольких месяцев до нескольких лет. Примечательно, что около половины лиц, имеющих гиперчувствительность к аллергену кошек, никогда не держали их в своих квартирах, что указывает на возможность сенсibilизации вне собственного дома [24].

Следует отметить, что большинство пациентов, страдающих атопической БА, сенсibilизированы к комбинации аллергенов. Исследование, проведенное автором несколько лет назад, показало, что половина взрослых, больных атопической БА, проживающих в московском регионе РФ, имеют сочетанную сенсibilизацию к бытовым, пыльцевым и эпидермальным аллергенам, а моносенсibilизация к одной группе ингаляционных аллергенов была отмечена только у 16% больных [11]. Среди пыльцевых аллергенов доминировала по частоте сенсibilизация к пыльце деревьев. Среди деревьев наибольшей аллергенной активностью обладает пыльца березы, что характерно для средней полосы России, в том числе для московского региона. На рис. 1 представ-

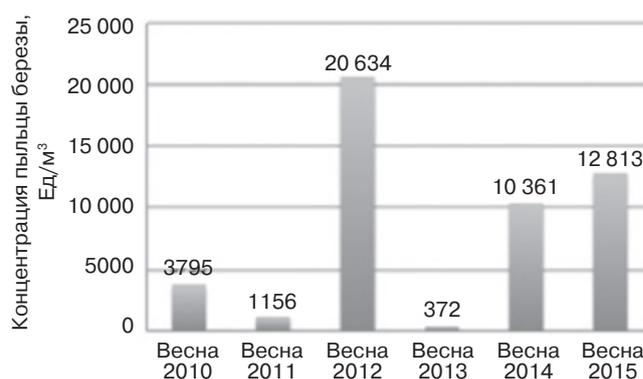


Рис. 1. Максимальная концентрация пыльцы березы в Москве за последние 5 лет, по данным пыльцевого мониторинга (www.allergology.ru)

лена максимальная концентрация пыльцы березы в Москве за последние 5 лет, по данным пыльцевого мониторинга (www.allergology.ru). Как видно из графика, самая высокая концентрация пыльцы березы в Москве наблюдалась в конце апреля 2012 г., когда в течение 3 дней отмечалась экстремально высокая концентрация пыльцы (от 15 066 до 20 634 пыльцевых зерен в м³ воздуха). Жители Москвы оказались свидетелями «пыльцевого шторма» — появлением над городом желто-зеленых облаков, которые оказались скоплением пыльцы. Появление симптомов пыльцевой аллергии (поллиноза) возможно уже при концентрации пыльцы в воздухе от 10 до 50 пыльцевых зерен в м³; закономерно, что, чем выше концентрация пыльцы, тем тяжелее клинические симптомы, поэтому в апреле 2012 г. в Москве отмечалось резкое увеличение обращений пациентов за медицинской помощью и госпитализаций по поводу обострения пыльцевой БА и АР. Говоря о пыльцевой аллергии, нужно понимать, что основное значение имеют ветроопыляемые растения, пыльца которых выделяется в огромных количествах и легко разносится ветром. Размеры ее обычно составляют от 10 до 50 микрон, а содержащиеся в ней ферменты облегчают проникновение через слизистую оболочку глаз и носа. Вместе с тем размер пыльцевых зерен достаточно велик, чтобы проникнуть в нижние дыхательные пути, но именно астматические проявления в сезон цветения приводят к тяжелым осложнениям и госпитализации больных. Как оказалось, увлажнение пыльцы (намокание во время дождя) приводит к высвобождению из пыльцевого зерна мелких субчастиц размером 0,12–5 мкм, содержащих молекулы главных/мажорных аллергенов [25–27], а эти частицы могут легко проникать даже в мелкие бронхи и вызывать тяжелые астматические проявления. Такой феномен был продемонстрирован для пыльцы деревьев, в частности, березы [25, 27] и злаковых трав [26]. Этим феноменом можно объяснить ухудшение состояния больных, наблюдающееся на фоне снижения концентрации пыльцы после дождя,

зачастую коррелирующее с частотой госпитализаций пациентов, страдающих пыльцевой БА, а также тяжелые приступы БА, связанные с грозой во время сезона палинации [28]. Можно предположить, что субмикронные частицы пыльцы, которые легко проникают в нижние дыхательные пути, представляют собой основной источник мажорных аллергенов и собственно являются причиной тяжелой БА, связанной с сезоном пыления. На рис. 2 представлен про-

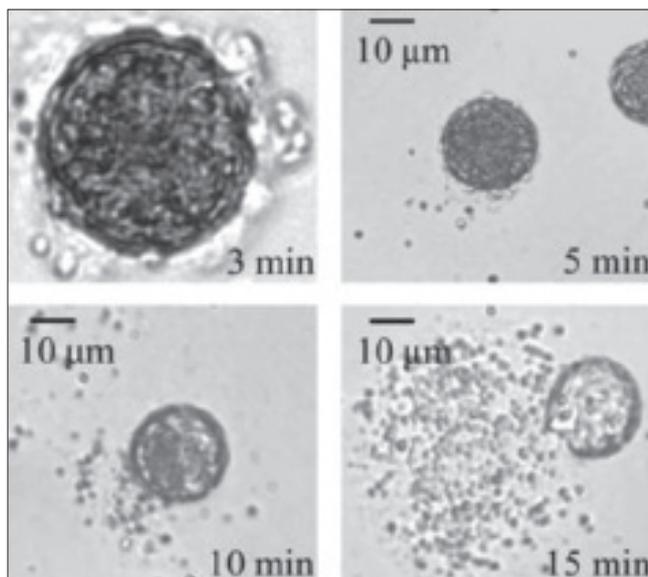


Рис. 2. Процесс образования субчастиц пыльцы из пыльцевого зерна амброзии в результате гидратации в дождевой воде или в 0,05 М растворе Na_2CO_3 , полученный с помощью фазово-контрастной микроскопии Vacsi A., Choudhury B.K., Dharajiy N. et al. [29]

цесс образования субчастиц пыльцы из пыльцевого зерна амброзии в результате гидратации в дождевой воде или в 0,05 М растворе Na_2CO_3 , полученный с помощью фазово-контрастной микроскопии [29]. Авторами этого исследования было отмечено, что примерно 35% из свежесобранных пыльцевых зерен амброзии образуют путем гидратации мелкие субчастицы, оставляя пустую оболочку зерна [29].

Спектр доминирующих пыльцевых аллергенов зависит от географического региона и степени урбанизации. Например, для средней полосы РФ наиболее значимыми сезонными аллергенами являются пыльца деревьев и луговых трав, тогда как для южных регионов — пыльца сорных трав, и прежде всего амброзии и полыни. Хорошо известным фактом является существенно большая распространенность пыльцевой сенсibilизации и БА среди жителей больших городов по сравнению с сельской местностью, что обусловлено воздействием аэрополлютантов: выхлопные газы, озон, оксид азота и диоксид серы, табачный дым [9]. Атмосферные поллютанты могут увеличивать аллергенные свойства пыльцы, нарушать барьерные

функции слизистых дыхательных путей человека и усиливать симптомы аллергического заболевания (АР и БА) путем стимуляции механизмов назальной и бронхиальной реактивности, а некоторые из них, в частности дизельный выхлопной газ, может стимулировать синтез IgE и аллергическое воспаление.

Эпидемиологические исследования последовательно и убедительно демонстрируют сильные связи между АР и БА [30]. Клинические и фундаментальные научные исследования последних лет свидетельствуют, что эти два заболевания имеют общие анатомические, физиологические, иммунопатологические и терапевтические факторы [30]. Важность проблемы АР обусловлена высокой распространенностью заболевания, существенным влиянием на качество жизни пациентов, на профессиональную деятельность и способность к обучению, а также его тесной связью с БА. Большинство пациентов с БА отмечают сопутствующий ринит, подтверждая концепцию «одни дыхательные пути — одна болезнь». По результатам исследований, более 80% больных БА страдают от симптомов АР и от 10 до 40% больных АР имеют БА [30]. Многие пациенты с АР имеют повышенную бронхиальную гиперреактивность, а особенно высокий риск развития БА имеют пациенты с тяжелыми, персистирующими симптомами ринита и синусита. В целом, как показывают исследования, пациенты, страдающие АР, имеют по крайней мере в три раза больше шанс заболеть БА по сравнению со здоровыми лицами, и, как правило, ринит предшествует формированию астмы (у 32–49% больных) [11, 30–32]. Неконтролируемый АР влияет на течение БА. Улучшение симптомов ринита сопровождается улучшением симптомов сопутствующей БА, и наоборот: ухудшение симптомов ринита ассоциировано с утяжелением и персистенцией астматических симптомов. Эта взаимосвязь происходит от единства триггерных и патогенетических факторов АР и БА, особенно если речь идет об атопической природе болезни, а также от внутренних связей, существующих между верхними и нижними дыхательными путями [32]. Взаимосвязь АР и БА определяет подходы к лечению, диктуя необходимость единой системной терапии. Наиболее полно этому принципу отвечает АСИТ — метод лечения, специфичный не для конкретной нозологии (АР, БА или атопический дерматит), а для клинических проявлений/заболеваний, вызванных определенным аллергеном или аллергенами.

Аллерген-специфическая иммунотерапия бронхиальной астмы

Роль АСИТ при БА все еще является предметом дискуссий, и пока нет четких рекомендаций относительно этого метода в международных руководствах по диагностике и лечению БА. Объяснение данного факта заключается в недостаточном количестве

рандомизированных контролируемых клинических исследований эффективности АСИТ именно при БА, ибо абсолютное большинство исследований изучали эффективность и безопасность АСИТ при АР, а БА являлась сопутствующим заболеванием. Вместе с тем во многих исследованиях показана эффективность АСИТ при БА (уменьшение симптомов, бронхиальной гиперреактивности, потребности в противоастматических препаратах). Кроме того, результаты нескольких мета-анализов также оказались в пользу АСИТ, хотя и была отмечена гетерогенность включенных клинических исследований. Наконец, важным преимуществом АСИТ является модифицирующий и профилактический эффект, а также длительность действия после завершения лечения.

Все эти характеристики обуславливают уникальность и перспективность применения АСИТ при атопической БА, особенно в сочетании с АР.

Клиническая эффективность АСИТ при БА

АСИТ применяется больше 100 лет для лечения аллергических заболеваний, и ранее это был преимущественно один классический подкожный метод АСИТ водно-солевыми экстрактами аллергенов. Однако за последние пару десятилетий появились новые формы аллергенов для АСИТ (депонированные аллергены, алергоиды), а также новые методы АСИТ, среди которых наибольшую эффективность и безопасность продемонстрировал сублингвальный метод. Доказательная база эффективности АСИТ при БА составлена и классическими клиническими исследованиями подкожной АСИТ (ПКИТ), и более современными результатами исследований сублингвальной АСИТ (СЛИТ).

Три мета-анализа клинических исследований эффективности ПКИТ при БА были выполнены в 1995 г. (включено 20 клинических исследований) [33], в 2003 г. (включено 75 исследований) [34] и самый большой, включивший 88 клинических исследований, – в 2010 г. [35]. Несмотря на большую гетерогенность и не очень высокое методологическое качество исследований, результаты мета-анализов показали уменьшение симптомов астмы, сокращение потребности в бронхоли-

тической терапии, снижение специфической и неспецифической бронхиальной гиперреактивности в результате ПКИТ по сравнению с плацебо. Согласно мета-анализу 2010 г., значимое влияние ПКИТ проявилось при пылевой БА, особенно в отношении потребности в лекарственных препаратах, тогда как эффект при клещевой БА был не очень выраженным [35]. В еще одном мета-анализе, рассматривающем только исследования ПКИТ лицензированными в США аллергенами и включавшем 15 КИ, в которых изучалось влияние на симптомы БА (790 пациентов), было сделано заключение об эффективности терапии в отношении БА [36]. В табл. 1 приведены мета-анализы СЛИТ при БА [37–40]. Результаты этих мета-анализов были сравнимы с результатами, полученными в мета-анализах клинических исследований ПКИТ. Основные выводы заключались в том, что астматические симптомы уменьшаются значительно у детей и взрослых в результате СЛИТ по сравнению с плацебо и СЛИТ значительно уменьшает потребность в фармакотерапии (оценивалась преимущественно потребность в бронхолитических препаратах) БА у детей и взрослых. Как известно, WAO (World Allergy Organization – Всемирная Организация аллергии) был предложен порог оценки эффективности АСИТ, составляющий 20%, по сравнению с плацебо [41]. В отдельных исследованиях величина улучшения по сравнению с плацебо для ПКИТ и СЛИТ составляет в среднем для оценки симптомов АР и БА 29–37% и использования лекарств – 32–46% [42–44]. По данным мета-анализов, СЛИТ (табл. 1) проявляет преимущественно выраженный эффект по сравнению с плацебо на симптомы БА (–0,81–1,18) и на потребность в фармакотерапии (–0,88–1,63). В том ограниченном числе исследований, в котором измеряли функцию легких, преимущественно не было показано отчетливого влияния ПКИТ на функциональные показатели у больных БА [35], хотя в некоторых исследованиях СЛИТ было отмечено увеличение ОФВ₁ [37]. Вместе с тем во многих исследованиях продемонстрировано влияние ПКИТ на специфическую бронхиальную гиперреактивность (табл. 2) [45]. Как видно из табл. 2, АСИТ клещом

Таблица 1. Мета-анализы СЛИТ при бронхиальной астме

Авторы, год [ссылка]	Популяция больных	Изучали влияние на	Пациенты СЛИТ/плацебо	Результаты: размер эффекта (95% ДИ)
Calamita, 2007 [37]	Дети и взрослые	симптомы лекарства	150/153 133/122	–0,38 (–0,79–0,03) не значимый –0,9 (–1,9 –0,12) значимый
Penagos, 2008 [38]	Дети	симптомы лекарства	232/209 192/174	–1,18 (–2,1 –0,18) значимый –1,63 (–2,8 –0,44) значимый
Compalati, 2009 [39]	Дети и взрослые	симптомы лекарства	243/209 102/100	–0,95 (–1,74 –0,15) значимый –1,48 (–2,70 –0,26) значимый
Lianqin Tao, 2013 [40]	Дети и взрослые	симптомы лекарства	389/333 301/253	–0,81 (–1,36 –0,25) значимый –0,88 (–1,62 –0,14) значимый

Примечания: Размер эффекта (SMD – Standardized mean difference): низкий <–0,20; средний =–0,50; высокий >–0,80.

Таблица 2. Влияние АСИТ на специфическую бронхиальную гиперреактивность (модифицировано из Cox L. et al., 2012)

Аг-специфическая БГР	Число КИ/ пациентов	Размер эффекта (SMD 95% ДИ)
Log PD20 КДП	6/148	-0,98 (-1,39; -0,58)
Log PD20 пыльца	5/202	-0,55 (-0,84; -0,27)
Log PD20 шерсть животных	6/153	-0,61 (-0,95; -0,27)
Log PD20 другие аллергены	2/61	-0,18 (-0,70; -0,33)
Всего	19/564	-0,61 (-0,79; -0,43)

Примечания: Размер эффекта (SMD – Standardized mean difference): низкий <-0,2; средний =-0,5; высокий >-0,8; КДП – клещ домашней пыли; КИ – клиническое исследование; PD20 – пороговая доза, вызывающая снижение ОФВ₁ на 20% от исходного значения.

домашней пыли, пыльцевыми и эпидермальными аллергенами приводит к выраженному снижению специфической бронхиальной гиперреактивности, что может свидетельствовать о противовоспалительном действии иммунотерапии.

Спарринговый эффект АСИТ и ингаляционных кортикостероидов (ИГКС) также доказывает противовоспалительное действие АСИТ при БА. Этот эффект одними из первых продемонстрировали отечественные исследователи Б.А. Черняк, Е.О. Сукманская и И.И. Воржева в рандомизированном плацебо-контролируемом КИ эффективности 3-летней ПКИТ аллергеном клещей домашней пыли больных среднетяжелой атопической БА, сочетающейся с АР [46]. Для достижения контролируемой БА все пациенты получали ИГКС (беклометазона дипропионат 800 мкг/сут), а для контроля симптомов АР – интраназальные ГКС (флутиказона фураат 200 мкг/сут). У 60% больных БА удалось отменить ИГКС в результате ПКИТ КДП на протяжении 36 мес, тогда как в группе плацебо – у 8%, аналогичное влияние ПКИТ проявила и в отношении интраназальных ГКС. Авторами отмечен выраженный клинический эффект ПКИТ, проявившийся редукцией симптомов БА, снижением потребности в агонистах β_2 -адренорецепторов, повышением ОФВ₁ и снижением бронхиальной гиперреактивности. Иммуномодулирующий эффект ПКИТ выражался в повышении уровня специфических IgG₄. Примечательно, что спустя 12 мес после окончания ПКИТ клинический эффект сохранялся, равно как и потребность в ИГКС [46]. Уменьшение дозы ИГКС на 90% после 3 лет ПКИТ аллергеном КДП у больных среднетяжелой персистирующей БА было показано в другом плацебо-контролируемом исследовании (рис. 3) [47]. ПКИТ, проведенная у детей с БА в течение 8 мес, также привела к 50% редукции

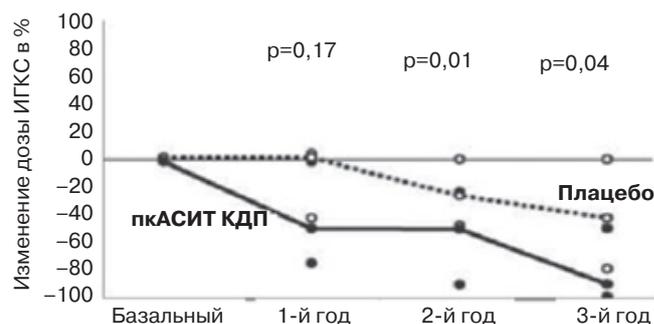


Рис. 3. Снижение дозы ИГКС у больных среднетяжелой БА на фоне пкАСИТ КДП в течение 3 лет [47]

суточной дозы ИГКС по сравнению с плацебо, при этом сохранялся контроль астмы [48].

В нескольких рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях показано уменьшение дозы ИГКС у больных БА, получавших СЛИТ аллергеном клещей домашней пыли [49, 50]. В двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании СЛИТ аллергеном клещей домашней пыли (*Dermatophagoides pteronyssinus* и *Dermatophagoides farinae*) (Сталораль® 300IR), выполненном на большой группе взрослых больных БА (484 пациента), главным критерием эффективности являлся хороший контроль БА по крайней мере к 16-й или к 20-й неделе лечения [50]. Кроме того, оценивался уровень «полного контроля» БА (отсутствие любых симптомов БА и потребности в агонистах β_2 -адренорецепторов), контроль по АСЦ (вопросник по контролю БА) и изменение дозы ИГКС. Исследование продолжалось в течение 12 мес. В группе СЛИТ (n=308) и группе плацебо (n=157) критерий «хорошо контролируемой» БА достигли 85,4 и 81,5% пациентов соответственно (p=0,244). Однако последующий анализ, проведенный в зависимости от степени тяжести БА, выявил значимый клинический эффект у больных среднетяжелой БА (n=175), получавших постоянную терапию ИГКС (401–800 мкг будесонида/день) (рис. 4). Значимо большее число этих пациентов достигли контроля БА в результате СЛИТ, при этом оказалось возможным существенно снизить у них поддерживающую дозу ИГКС. Это исследование также поддерживает концепцию стероид-спаррингового эффекта АСИТ и открывает новые возможности для пациентов со среднетяжелой персистирующей атопической БА, учитывая продемонстрированный в нем профиль безопасности СЛИТ (обсуждается ниже).

Еще одно обширное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование СЛИТ таблетированным аллергеном КДП, проведенное у 604 пациентов (старше 14 лет) с АР и легкой-средней БА, изучило в качестве первичного критерия эффективности снижение дозы ИГКС после года

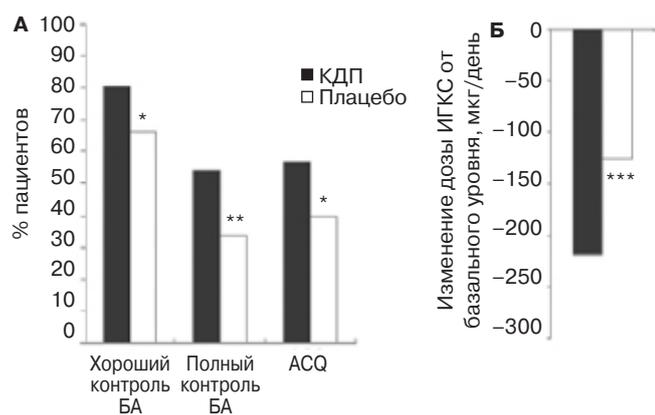


Рис. 4. А) пропорция пациентов со среднетяжелой персистирующей БА, достигших «хорошо контролируемой БА» и «полностью контролируемой БА» к 16-й неделе СЛИТ аллергеном клещей домашней пыли (Сталораль® 300ИР) и АСQ <0,75 к концу исследования; В) изменения в дозе ИГКС (будесонид) к концу лечения у больных среднетяжелой персистирующей БА; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,005$ [50]

терапии [51]. В результате было показано значимое снижение дозы ИГКС на 81 мкг/день у пациентов, получавших самую высокую дозу аллергена (6 SQ-КДП) из трех изучаемых в данном исследовании (1, 3 или 6 SQ-КДП). Авторами сделано заключение, что СЛИТ таблетированным аллергеном клеща домашней пыли (6 SQ-КДП) продемонстрировала эффективность по сравнению с плацебо в отношении значимого уменьшения поддерживающей дозы ИГКС, необходимой для контроля персистирующей легкой и среднетяжелой БА у пациентов.

Как обсуждалось выше, пылевая БА может привести к тяжелым жизнеугрожающим обострениям, которые зачастую развиваются очень быстро. Профилактика таких обострений, по-видимому, возможна с помощью АСИТ. В открытом рандомизированном исследовании сравнили длительную (на протяжении 5 лет) эффективность СЛИТ (луговые травы) и ИГКС (будесонид 800 мкг/день в период палинации) у больных легкой пылевой БА и АР [52]. Оценивали бронхиальные и назальные симптомы, потребность в лекарственных препаратах, БГР и назальную эозинофилию. Астматические симптомы и потребность в бронхолитических препаратах снизились значительно в обеих группах пациентов, но улучшение было более выраженным к 3-му и 5-му годам у пациентов, получавших СЛИТ. Кроме этого, назальные симптомы и потребность в интраназальных ГКС снизились значимо только у пациентов, лечившихся аллергеном. У пациентов, получавших АСИТ, достоверно уменьшились назальная эозинофилия и БГР к 3-му и 5-му годам терапии. Авторами делается вывод, что у пациентов с легкой пылевой БА, обусловленной аллергией к злаковым травам, СЛИТ в отношении астматических симптомов оказалась столь же эффективна, как

и ИГКС, и имела дополнительное положительное влияние на симптомы АР и БГР [52].

Недавнее исследование в реальной клинической практике, проведенное в Германии, оценило влияние СЛИТ таблетированным аллергеном 5 трав (Оралейр®, два года предсезонно-сезонной АСИТ) на выраженность симптомов аллергического риноконъюнктивита и БА (оценивалась по шкале симптомов от 0 до 6 – для АР и от 0 до 7 – для БА), обусловленными аллергией к злаковым травам у детей и подростков ($n=1482$) [53]. В течение сезона, предшествующего СЛИТ, 93/92% детей/подростков пользовались препаратами для купирования симптомов АР и БА. В результате СЛИТ выраженность симптомов БА снизилась с 3,36/3,55 до 1,24/1,51 (1-й год) и до 0,71/1,13 (2-й год) у детей/подростков. Симптомы аллергического риноконъюнктивита также значимо редуцировались с 4,06/4,13 до 1,86/1,82 (1-й год) и до 1,33/1,59 (2-й год). Отмечены общее улучшение состояния здоровья у 96% пациентов, а также хорошая переносимость СЛИТ, в том числе у детей и подростков с БА.

Таким образом, АСИТ, как ПКИТ, так и СЛИТ, совершенно очевидно оказывает положительный клинический эффект на симптомы, потребность в фармакотерапии (как поддерживающей, так и симптоматической), бронхиальную гиперреактивность и контроль атопической БА, обусловленной аллергией к клещам домашней пыли, пылевым и эпидермальным аллергенам.

Профилактическая эффективность АСИТ

Иммуномодулирующий эффект АСИТ сохраняется после окончания лечения и может таким образом предотвращать прогрессирование заболевания, что особенно важно в отношении профилактики развития БА у пациентов с АР. Существует несколько клинических исследований, выполненных на педиатрической популяции пациентов, которые демонстрируют возможность такого действия АСИТ. Одно из наиболее известных и часто цитируемых исследований показало профилактический эффект АСИТ через 10 лет (спустя 7 лет после окончания АСИТ) у детей и подростков с сезонным АР (рис. 5) [54]. 147 пациентов (16–25 лет) с АР, обусловленным аллергией к пыльце березы и трав, были обследованы спустя 10 лет после начала 3-летнего курса ПКИТ: 25% (16 пациентов) развили БА среди получавших ПКИТ по сравнению с 45% (24 пациента) – в контрольной группе, не получавших ПКИТ. Авторы делают заключение о профилактическом влиянии АСИТ в отношении развития БА у детей и подростков с сезонным аллергическим риноконъюнктивитом.

Похожий профилактический эффект в отношении БА был также продемонстрирован в результате СЛИТ в 3-летнем открытом исследовании 113 детей

(5–14 лет), страдающих АР, обусловленным аллергией к пыльце злаковых трав [55]. Это исследование показало, что БА развивалась в 3,8 раза чаще в контрольной группе пациентов, не получавших СЛИТ (см. рис. 5).

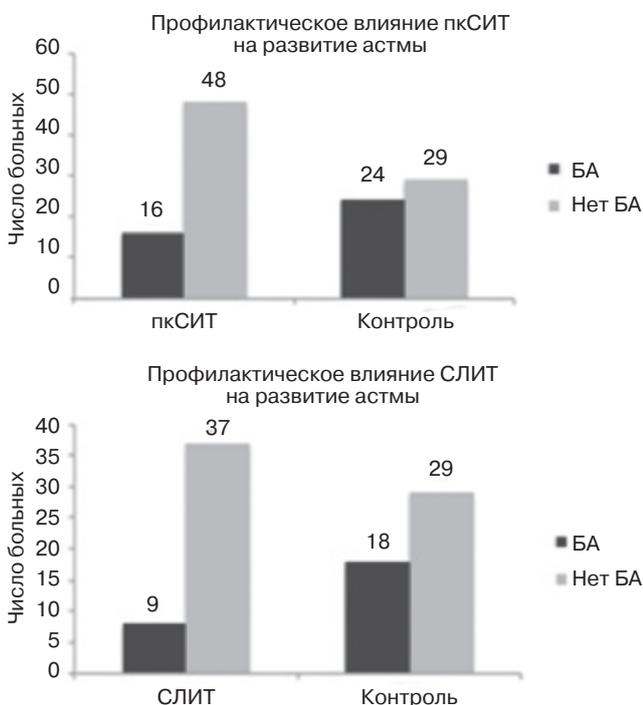


Рис. 5. Профилактический эффект АСИТ в отношении развития БА у детей и подростков с аллергическим риноконъюнктивитом [54, 55]

АСИТ в отличие от фармакотерапии имеет пролонгированный эффект, продолжающийся после ее окончания [56]. В проспективном исследовании Magogna и соавторы [57] оценили длительность клинического эффекта 3-, 4- и 5-летней СЛИТ у пациентов с аллергией к клещу. У пациентов, получивших 3-летний курс СЛИТ, клинический эффект отмечался на протяжении 7 лет, а у тех больных, кто получил 4- и 5-летние курсы СЛИТ аллергеном клеща, длительность клинического эффекта составила 8 лет. Сенсibilизация к новым аллергенам на протяжении 15 лет была отмечена у всех пациентов контрольной группы, не получавших СЛИТ, и менее чем у четверти пациентов, получивших СЛИТ. Авторы делают вывод о целесообразности 4-летнего курса СЛИТ клещом домашней пыли, обеспечивающим продолжительный клинический эффект после окончания лечения.

Совсем недавно опубликованы результаты пролонгированного эффекта СЛИТ таблетированным аллергеном 5 злаковых трав (Оралейр®) [58]. Результаты этого двойного слепого плацебо-контролируемого исследования предсезонно-сезонной СЛИТ на протяжении 3 лет, в котором участвовали и российские центры, убедительно показали быстро

развивающийся и продолжительный эффект СЛИТ у взрослых больных АР без или с легкой БА, обусловленными аллергией к злаковым травам. После окончания СЛИТ клинический эффект продолжается на протяжении 2 лет – период оценки, вошедший в протокол исследования (продолжительность исследования составила 5 лет).

В нескольких исследованиях ПКИТ показано профилактическое влияние в отношении развития сенсibilизации к новым аллергенам. Как правило, моносенсibilизированные пациенты, получающие ПКИТ, значительно реже развивают сенсibilизацию к новым аллергенам по сравнению с контрольной группой больных, не получавших ПКИТ [59–62]. В этих исследованиях пропорция пациентов, развивших новую сенсibilизацию, была 23, 24, 24,7 и 54% среди больных, получавших ПКИТ, тогда как в контрольной группе пациентов по крайней мере в два раза выше: 68, 67, 53,3 и 100%. Относительно недавние исследования СЛИТ показали аналогичные эффекты [57, 63–65]. В 3-летнем открытом исследовании СЛИТ у пациентов с АР и БА (319 получали СЛИТ и 192 – фармакотерапию) 5,9% больных из группы СЛИТ развили новую сенсibilизацию, тогда как в контрольной группе таких пациентов оказалось 38% [65].

Механизм действия АСИТ при БА

Механизм действия АСИТ до сих пор не до конца понятен, однако исследования подтверждают снижение чувствительности органов-мишеней (кожи, конъюнктивы, носа и легких) после АСИТ [66–68], в том числе ингибирование ранней и поздней аллергических реакции. Более того, биопсия кожи после АСИТ показывает сокращение числа Т-лимфоцитов и супрессию эозинофильной, базофильной и нейтрофильной инфильтрации кожи [67, 69].

В ряде исследований показано, что АСИТ может сбалансировать измененный при аллергических заболеваниях иммунный ответ путем переключения с преобладания Th2-реакций в сторону Th1-ответа (рис. 6) [70–72]. Кроме этого, генерация регуляторных Т-клеток (Treg), секретирующих IL-10 и TGFβ, отмечалась при исследовании периферической крови [73, 74], а продукция Th1- и Treg-цитокинов (IL-10, IFN-γ) была подтверждена локально в тканях органов-мишеней после проведения АСИТ [71, 75]. Развитие толерантности Т-клеток в результате АСИТ обусловлено индукцией аллерген-специфических Treg (см. рис. 6) [70]. Эти клетки экспрессируют такие поверхностные протеины, как CD4 и CD25, а также внутриклеточный транскрипционный фактор FOXP3. Основная характеристика этих клеток заключается в способности секретировать IL-10 и TGFβ, являющиеся главными цитокинами в индукции иммунологической толерантности. IL-10 является основным ингибитором пролиферативно-

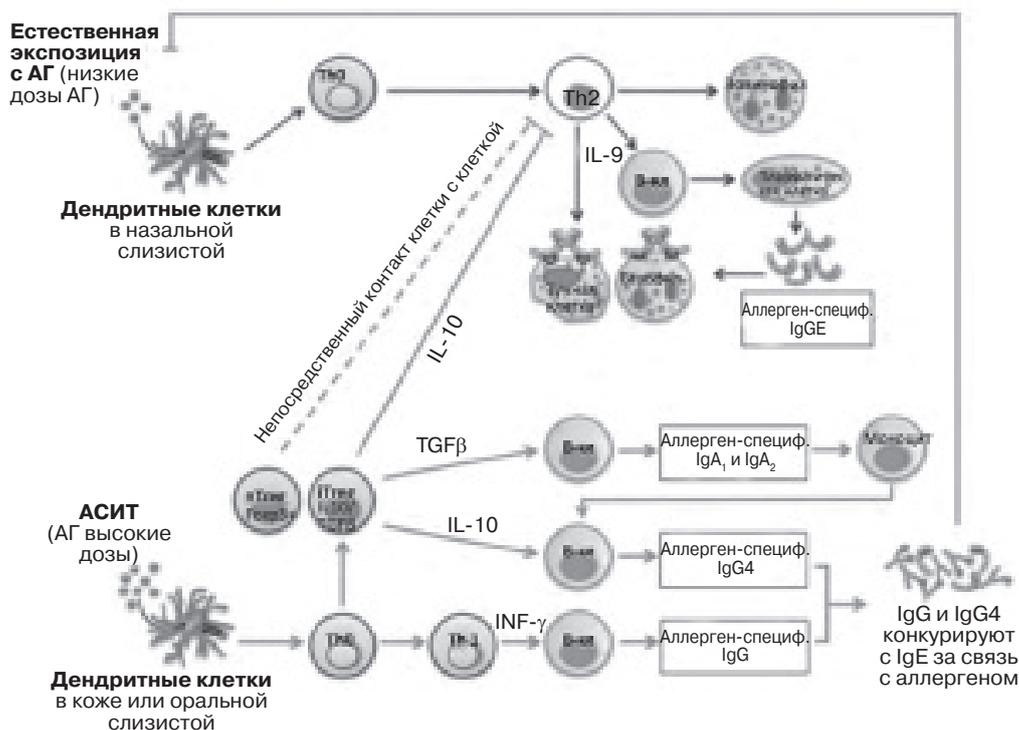


Рис. 6. Схема механизма АСИТ (адаптировано из [70]; IL – интерлейкины, Treg-регуляторные Т-лимфоциты, TGFβ – трансформирующий фактор роста β, INF – интерферон)

го ответа Т-лимфоцитов. Кроме того, IL-10 может ингибировать продукцию Th2-цитокинов (IL-4, IL-5, IL-13) и, соответственно, индуцированное ими аллергическое воспаление. IL-10 продуцируется многими клетками (моноклеарными фагоцитами, клетками-естественными киллерами, В-лимфоцитами, Th1- и Th2-лимфоцитами). Повышенный уровень продукции IL-10 отмечается у пациентов, получающих АСИТ, по сравнению с плацебо [76]. TGFβ представляет собой плеотропный цитокин с различными регуляторными функциями. В частности, он блокирует дифференцировку Th1- и Th2-лимфоцитов, подавляя экспрессию транскрипционных факторов T-BET и GATA-3 соответственно [77, 78]. Таким образом, регулирование как Th1- так и Th2-поляризации может, по крайней мере частично, быть обусловлено эффектами Treg-клеток. Кроме того, было показано, что TGFβ может конвертировать CD4⁺CD25⁻ наивные Т-клетки в CD4⁺CD25⁺ регуляторные Т-клетки, индуцируя экспрессию FOXP3, а также является фактором, переключающим В-клетки на синтез невоспалительных IgA антител в результате АСИТ [79].

Как известно, АСИТ приводит к увеличению аллерген-специфических IgG₁ и IgG₄ антител в сыворотке крови, антител, которые могут индуцировать иммунологическую толерантность, предотвращая активацию базофилов и тучных клеток, за счет конкуренции со специфическими IgE за связь с аллергеном. Другой альтернативный

механизм ингибиторной активности IgG₁ и IgG₄ антител заключается также в конкурентной связи с аллергеном, приводящей к подавлению IgE-обусловленной презентации аллергена В-клетками аллерген-специфическим Т-клеткам, таким образом снижая Т-клеточную активацию, пролиферацию и продукцию Th2-цитокинов [80, 81].

Очевидно, что ПКИТ и СЛИТ имеют общие механизмы действия в отношении переключения Th-клеточного ответа и индукции блокирующих IgG антител. Однако слизистая ротовой полости является особым местом в отношении индукции толерантности и имеет общий лимфатический дренаж со слизистой носа и шейными лимфатическими узлами, что вполне вероятно обуславливает дополнительные локальные механизмы СЛИТ [70].

Слизистая оболочка полости рта принадлежит к сложной сети иммунной системы слизистых оболочек, которая обеспечивает индукцию толерантности по отношению к различным антигенам из синантропных бактерий и питательных продуктов для поддержания локального иммунного баланса [82]. Оральная слизистая демонстрирует отличное заживление ран без развития серьезных рубцов и без острого воспаления, несмотря на высокую бактериальную колонизацию. В отношении СЛИТ толерогенный потенциал слизистой ротовой полости отражается отсутствием воспалительных клеток в ткани слизистой рта после приема аллергена сенсibilизированными пациентами [83].

Кроме того, слизистая ротовой полости проявляет высокую проницаемость для аллергенов, которые, как было показано, сохраняются в ткани ротовой полости до 20 ч [84].

Таким образом, физиология орального иммунного ответа предопределяет контакт большинства аллергенов с верхним слоем слизистой, быстрое поглощение и процессирование аллергена в течение 30–60 мин толерогенными дендритными клетками, то есть прежде, чем аллерген достигает провоспалительных тучных клеток и эозинофилов. Затем происходит миграция этих дендритных клеток в локальные дренируемые лимфатические узлы, значение которых в СЛИТ заключается в приоритетной продукции блокирующих IgG и индукции Т-лимфоцитов с супрессивными свойствами [85]. Отсутствие непосредственного проникновения аллергена в кровотоки, а также редуцированный контакт с провоспалительными клетками, по-видимому, обуславливают большую безопасность СЛИТ по сравнению с ПКИТ.

Безопасность АСИТ при БА

Хорошо известно, что ПКИТ имеет определенный риск развития как локальных, так и системных реакций, но в подавляющем большинстве случаев эти нежелательные реакции разрешаются быстро и полностью, если вовремя диагностируются и правильно лечатся. Частота системных реакций в процессе ПКИТ варьирует от 0,06 до 1,01% среди пациентов, получающих ПКИТ [86], и любые формы лечебных аллергенов могут вызывать эти реакции [87–89]. Факторами риска тяжелых побочных реакций в процессе ПКИТ являются:

- Наличие БА.
- Неконтролируемая БА.
- Наличие тяжелых реакций в процессе АСИТ в анамнезе.
- Неправильный выбор пациента для ПКИТ.
- Ошибки в дозировании аллергена при ПКИТ.
- Переключение между партиями аллергена в процессе ПКИТ, реакция на первую дозу из нового флакона.
- Отсутствие возможности реанимационных мероприятий.
- Задержка/отсутствие применения адреналина при анафилаксии.
- Начало фазы наращивания дозы АГ при ПКИТ в условиях высокой концентрации аллергена (например, сезон палинации).

Действительно, в некоторых исследованиях продемонстрирована несколько большая частота системных реакций, развивающихся в процессе ПКИТ у больных, страдающих АР и сопутствующей БА, по сравнению с пациентами, имеющими только АР [90]. И хотя в другом анализе такой ассоциации найдено не было [91], тем не менее *тяжелая или*

неконтролируемая БА рассматривается как главный независимый фактор риска развития тяжелых системных реакций и является основным противопоказанием для проведения АСИТ, что отмечается во всех международных документах, посвященных специфической иммунотерапии [92].

Данные из обзора 66 исследований СЛИТ, включивших 4378 пациентов и 1 181 000 доз, показали, что локальные реакции со стороны слизистой ротовой полости появляются у 40–85% больных, обычно в начальную фазу наращивания дозы, и, как правило, не требуют уменьшения дозы или прерывания лечения [93]. Частота серьезных нежелательных явлений (СНЯ) составила 1,4 СНЯ на 100 000 доз СЛИТ или 1 СНЯ на 384 года лечения / 285 человек, среди них наиболее часто отмечены астматические реакции (n=7), боли в животе/рвота (n=3), отек языка (n=1) и крапивница. К настоящему моменту не зафиксировано ни одной фатальной системной реакции в результате СЛИТ. 12 нефатальных системных аллергических реакций, расцененных как анафилаксия в результате СЛИТ, были зафиксированы и опубликованы [85, 94]. Однако важно заметить, что практически все случаи анафилаксии не были связаны со стандартной практикой СЛИТ и были обусловлены использованием не стандартизованных смесей аллергенов, применением молниеносных протоколов наращивания доз, передозировкой и применением у пациентов, которым ранее ПКИТ была прервана из-за тяжелых реакций. Существуют рекомендации о назначении СЛИТ пациентам, которые ранее отмечали системные реакции в процессе ПКИТ [95], однако, как показывает практика и результаты клинических исследований, некоторые пациенты могут иметь тот же риск развития системных реакций и в процессе СЛИТ [96]. Описаны случаи анафилактической реакции на первую дозу сублингвального аллергена [97], поэтому обязательно рекомендуется выполнять прием первой дозы аллергена под врачебным контролем и наблюдать за пациентом в течение 30 мин.

В исследовании Dahl и соавторов [98] изучалась безопасность СЛИТ у пациентов с АР и БА, вызванными аллергией к злаковым травам. Специально оценивали нежелательные побочные эффекты, имеющие отношение к БА (кашель и свистящее дыхание). Не было показано разницы в частоте таких реакций в группе пациентов, получающих СЛИТ и получающих плацебо. Равно как не было показано обострений БА, связанных со СЛИТ.

СЛИТ клещевыми аллергенами (Сталораль®) 484 взрослых пациентов с легкой и среднетяжелой персистирующей БА, проводимая на протяжении 12 мес, показала высокий профиль безопасности [50]. Не было отмечено разницы в частоте симптомов АР и БА, а также назофарингита и респираторных инфекций у пациентов, получавших СЛИТ,

по сравнению с больными, получавшими плацебо. Наиболее частыми нежелательными явлениями в группе СЛИТ были локальные реакции (боль в животе, отек языка, зуд и отек в ротовой полости, глоссит, хейлит), которые носили преимущественно легкий характер и не приводили к отмене СЛИТ. Аналогичная безопасность была продемонстрирована и в другом обширном исследовании СЛИТ аллергеном клещей у пациентов с БА [51]. В крупном многоцентровом международном исследовании СЛИТ таблетированным аллергеном 5 злаковых трав (ОралеЙр®) были показаны эффективность и высокая безопасность лечения пациентов с АР, независимо от наличия или отсутствия у них БА, тяжести АР или статуса сенсибилизации (поли- или моносенсибилизация) [99].

Вместе с тем различные заболевания ротоглотки (язвы, гингивит, пародонтит и т. д.) могут быть потенциальными факторами риска развития тяжелых, в том числе системных нежелательных реакций на сублингвальный аллерген и являются противопоказанием (временным или постоянным) для СЛИТ.

Таким образом, АСИТ может быть назначена пациентам с легкой или среднетяжелой **контролируемой** атопической БА (особенно при сочетании БА и АР) при показателях ОФВ₁ более 80% от должных величин после адекватной фармакотерапии, при условии доказанной IgE-обусловленной природы заболевания, клинической значимости аллергена, выполнении элиминационных мероприятий и контроле интеркуррентных заболеваний.

Заключение

АСИТ на сегодняшний день является единственным методом лечения, который способен изменить естественную эволюцию аллергического респираторного заболевания.

Несмотря на недостатки проведенных клинических исследований эффективности АСИТ при БА, большинство результатов, а также данные мета-анализов убедительно демонстрируют эффективность иммунотерапии аллергенами больных астмой, проявляющуюся редукцией симптомов, потребности в фармакотерапии и бронхиальной гиперреактивности.

Стероид-спарринговый эффект АСИТ открывает новые возможности для пациентов с атопической астмой, которым требуются постоянный прием средних или высоких доз ингаляционных ГКС для поддержания контроля заболевания.

АСИТ должна быть рассмотрена для больных астмой в сочетании с аллергическим ринитом, а также для тех пациентов, которые испытывают побочные эффекты фармакотерапии, чтобы уменьшить или избежать их.

Как ПКИТ, так и СЛИТ эффективны у больных БА, однако профиль безопасности СЛИТ более

благополучен. Вместе с тем решение о проведении и выбор метода АСИТ должен быть сугубо индивидуальным для каждого пациента и проводиться с учетом выраженности сенсибилизации, переносимости предыдущего специфического лечения (если таковое проводилось), сопутствующих заболеваний, экспозиции аллергена и предпочтений пациента.

ЛИТЕРАТУРА

1. GINA, 2015 <http://www.ginasthma.org>.
2. Strachan D.P. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ*. 1989, v. 299, p. 1259-1260.
3. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики», IV издание. М., 2012, 182 с.
4. Chuchalin A., Khaltayev N., Antonov N. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *International Journal of COPD*. 2014, p. 963-974.
5. Rackemann F.M. A clinical classification of asthma. *Am. J. Med. Sci.* 1921, v. 12, p. 802-803.
6. Johansson S.G., Hourihane J.O., Bousquet J. et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy*. 2001, v. 56 (9), p. 813-824.
7. Ronmark E., Lundback B., Jonsson E. et al. Incidence of asthma in adults – report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Study. *Allergy*. 1997, v. 52, p. 1071-1078.
8. Pearce N., Pekkanen J., Beasley R. How much asthma is really attributable to atopy? *Thorax*. 1999, v. 54, p. 268-272/
9. Чучалин А.Г., Черняк Б.А., Буйнова С.Н., Тиренкова С.В. Распространенность и клинико-аллергологическая характеристика бронхиальной астмы в Восточной Сибири. *Пульмонология*. 1999, № 1, с. 42-49.
10. Емельянов А.В., Федосеев Г.Б., Сергеева Г.Р. и соавт. Распространенность бронхиальной астмы и аллергического ринита среди взрослого населения Санкт-Петербурга. *Аллергология*. 2002, № 2, с. 10-15.
11. Ненашева Н.М. Клинические фенотипы атопической бронхиальной астмы: диагностика и лечение. *Palmarium Academic Publishing*. 2012, 319 p.
12. Boulet L.P., Turcotte H., Laprise C. et al. Comparative degree and type of sensitization to common indoor and outdoor allergens in subjects with allergic rhinitis and/or asthma. *Clin. Exp. Allergy*. 1997, v. 27, p. 52-59.
13. Суровенко Т.Н., Железнова Л.В. Акарофауна жилья и ее роль в развитии аллергического воспаления дыхательных путей. *Аллергология*. 2003, № 1, с. 11-15.
14. Желтикова Т.М., Овсянникова И.Г., Гервазиева В.Б. Сравнительное изучение популяций клещей домашней пыли и экспозиции клещевых аллергенов (Der I, Der II) в квартирах больных с атопией. *Пульмонология*. 1994, № 4, с. 19-24.
15. Vallance G., McSharry C., Wood S., Thomson N.C. House dust mite control measures in the treatment of asthma. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2006, v. 2, p. 347-354.
16. Sporik R., Holgate S., Platts-Mills T.A.E. Exposure to house dust mite allergen (Der p I) and the development of asthma in childhood. *N. Engl. J. Med.* 1990, v. 323, p. 502-507.
17. Peroni D.G., Boner A.L., Valone G. et al. Effective allergen avoidance at high altitude reduces allergen-induced bronchial hyper-responsiveness. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994, v. 149, p. 1442-1446.
18. Zureik M., Neukirch C., Leynaert B. et al. Sensitisation to airborne moulds and severity of asthma: cross sectional study from European Community respiratory health survey. *BMJ*. 2002, v. 325, p. 411-419.
19. Sears M.R., Greene J.M., Willan A.R. et al. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N. Engl. J. Med.* 2003, v. 349, p. 1414-1422.
20. Takkouche B., González-Barcala F.J., Etminan M., Fitzgerald M. Exposure to furry pets and the risk of asthma and allergic rhinitis: a meta-analysis. *Allergy*. 2008, v. 63, p. 857-864.

21. Lodge C.J., Allen K., Lowe A.J. et al. Perinatal Cat and Dog Exposure and the Risk of Asthma and Allergy in the Urban Environment: A Systematic Review of Longitudinal Studies. *Clinical and Developmental Immunology*. 2012, p. 10.
22. Hesselmar B., Aberg B., Eriksson B. et al. High-dose exposure to cat is associated with clinical tolerance – a modified Th2 immune response? *Clin. Exp. Allergy*. 2003, v. 33, p. 1681-1685.
23. Platts-Mills T., Vaughan J., Squillace S. et al. Sensitisation, asthma, and a modified th2 response in children exposed to cat allergen: A population-based cross-sectional study. *Lancet*. 2001, v. 357, p. 752-756.
24. Berge M., Munir A.K., Dreborg S. Concentrations of cat (Fel d1), dog (Can f1) and mite (Der p1) allergens in the clothing and school environment of Swedish schoolchildren with and without pets at home. *Pediatr. Allergy Immunol.* 1998, v. 9, p. 25-30.
25. Schappi G.F., Taylor P.E., Staff I.A. et al. Immunologic significance of respirable atmospheric starch granules containing major birch allergen Bet v 1. *Allergy*. 1999, v. 54, p. 478-483.
26. Grote M., Vrtala S., Niederberger V. et al. Expulsion of allergen-containing materials from hydrated rye grass (*Lolium perenne*) pollen revealed by using immunogold field emission scanning and transmission electron microscopy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000, v. 105, p. 1140-1145.
27. Taylor P.E., Flagan R.C., Miguel A.G. et al. Birch pollen rupture and the release of aerosols of respirable allergens. *Clin. Exp. Allergy*. 2004, v. 34, p. 1591-1596.
28. Wark P.A., Simpson J., Hensley M.J., Gibson P.G. Airway inflammation in thunderstorm asthma. *Clin. Exp. Allergy*. 2002, v. 32, p. 1750-1756.
29. Bacsi A., Choudhury B.K., Dharajiya N. et al. Subpollen particles: Carriers of allergenic proteins and oxidases. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2006, v. 118, p. 844-850.
30. Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A.A. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA²LEN and AllerGen) *Allergy*. 2008, v. 63, p. 8-160.
31. Spergel J.M. Atopic march: link to upper airways. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2005, v. 5, p. 17-21.
32. Braunstahl G.J., Hellings P.W. Nasobronchial interaction mechanisms in allergic airways disease. *Curr. Opin. Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* 2006, v. 14, p. 176-182.
33. Abramson M.J., Puy R.M., Weiner J.M. Is allergen immunotherapy effective in asthma? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995, v. 151, p. 969-974.
34. Abramson M.J., Puy R.M., Weiner J.M. Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003, v. 4, CD001186.
35. Abramson M.J., Puy R.M., Winer J.M. Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010, v. 8: CD001186.
36. Erekosima N., Suarez-Cuervo C., Ramanathan M. et al. Effectiveness of subcutaneous immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and asthma: A systematic review. *Laryngoscope*. 2013, v. 5, p. 10.
37. Calamita Z., Saconato H., Bronhara Pelá A., Atallah A.N. Efficacy of Sublingual immunotherapy in asthma. Systematic review of randomized clinical trials. *Allergy*. 2006, v. 61, p. 1162-1172.
38. Penagos M., Passalacqua G., Compalati E. et al. Meta-analysis of the efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic asthma in pediatric patients, 3 to 18 years of age. *Chest*. 2008, v. 133, p. 599-609.
39. Compalati E., Passalacqua G., Bonini M., Canonica G.W. The efficacy of sublingual immunotherapy for house dust mites respiratory allergy: results of a GA²LEN meta-analysis. *Allergy*. 2009, v. 64, p. 1570-1579.
40. Lianqin Tao, Baoyu Shi, Guochao Shi, Huanying Wan. Efficacy of sublingual immunotherapy for allergic asthma: retrospective meta-analysis of randomized, double-blind and placebo-controlled trials. *The Clinical Respiratory Journal*. 2014, v. 8, p. 192-205.
41. Canonica G.W., Baena Cagnani C.E., Bousquet J. et al. Recommendations for standardized clinical trials with Allergen Specific Immunotherapy for respiratory allergy. A statement of the World Allergy Organization (WAO) taskforce. *Allergy*. 2007, v. 62, p. 317-324.
42. 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.* 2007, v. 117, p. 319-325.
43. Dahl R., Kapp A., Colombo G. et al. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy with grass allergen tablets for seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006, v. 118, p. 434-440.
44. Didier A., Malling H.J., Worn M. et al. Optimal dose, efficacy and safety of once-daily sublingual immunotherapy with 5-grass pollen tablet for seasonal allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007, v. 120, p. 1338-1345.
45. Cox L., Calderón M., Pfaar O. Subcutaneous allergen immunotherapy for allergic disease: examining efficacy, safety and cost-effectiveness of current and novel formulations. *Immunotherapy*. 2012, v. 4, p. 601-616.
46. Черняк Б.А., Сукманская Е.О., Воржева И.И. Результаты аллерген-специфической иммунотерапии больных бронхиальной астмой. сочетающейся с аллергическим ринитом. *Рос. Аллергол. Журн.* 2004, № 1, с. 22-28.
47. Blumberg G., Groes L., Haugaard L., Dahl R. Steroid-sparing effect of subcutaneous SQ-standardised specific immunotherapy in moderate and severe house dust mite allergic asthmatics. *Allergy*. 2006, v. 61, p. 843-848.
48. Zielen S., Kardos P., Madonini E. Steroid-sparing effects with allergen-specific immunotherapy in children with asthma: a randomized controlled trial. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010, v. 126, p. 942-949.
49. 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, v. 134, p. 568-575.
50. Wang L., Yin J., Fadel R. et al. House dust mite sublingual immunotherapy is safe and appears to be effective in moderate, persistent asthma. *Allergy*. 2014, v. 69, p. 1181-1188.
51. 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, v. 134, p. 568-575.
52. Marogna M., Spadolini I., Massolo A. et al. and Passalacqua G. Long-term comparison of sublingual immunotherapy vs inhaled budesonide in patients with mild persistent asthma due to grass pollen. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2014, v. 102, p. 69-75.
53. Karagiannis E., Shah-Hosseini K., Hadler M., Ralph Mösgeles. Asthmatic children and adolescents treated in daily medical practice – results from a 2-year sublingual allergen immunotherapy (AIT) study with grass pollen tablets. *Clinical and Translational Allergy*. 2014, v. 4, p. 140.
54. Jacobsen L., Niggemann B., Dreborg S. et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy*. 2007, v. 62, p. 943-948.
55. Novembre E., Galli E., Landi F. et al. Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004, v. 114, p. 851-857.
56. Shaikh W.A. Immunotherapy vs inhaled budesonide in bronchial asthma: an open, parallel, comparative trial. *Clin. Exp. Allergy*. 1997, v. 27, p. 1279-1284.
57. Marogna M., Spadolini I., Massolo A. et al. Long-lasting effects of sublingual immunotherapy according to its duration: a 15-year prospective study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010, v. 126, p. 969-975.
58. Didier A., Malling H.J., Worn M. et al. Prolonged efficacy of the 300IR 5-grass pollen tablet up to 2 years after treatment cessation, as measured by a recommended daily combined score. *Clinical and Translational Allergy*. 2015, v. 5, p. 12.
59. Des Roches A., Paradis L., Menardo J.L. et al. Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract.