

Получена: 07 декабря 2019 / Принята: 05 февраля 2020 / Опубликовано online: 30 апреля 2020

DOI 10.34689/SH.2020.22.2.004

УДК 616-008

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

Марина Р. Измайлович¹, <https://orcid.org/0000-0001-8128-4356>

Меруерт А. Газалиева¹,

Наталия Е. Глушкова², <https://orcid.org/0000-0003-1400-8436>

Ольга Ю. Дедова¹, Салтанат Т. Мендибай¹, Анна В. Скворцова¹

¹ НАО «Медицинский университет Караганды», г. Караганда, Республика Казахстан;

² НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

Резюме

Введение: Сезонные аллергические заболевания в настоящее время являются глобальной медико-социальной проблемой. На сегодняшний день наиболее эффективным методом лечения аллергических заболеваний является аллерген-специфическая иммунотерапия. Данный метод лечения воздействует на все патогенетические звенья аллергического процесса и обладает длительным профилактическим эффектом после завершения лечебных курсов.

Цель: Рассмотреть иммунологические механизмы аллерген-специфической иммунотерапии у пациентов с сезонными аллергическими заболеваниями по данным обзора литературы.

Стратегия поиска: Поиск источников был проведен в научных базах данных доказательной медицины (PubMed, Scopus, Ebscohost, Medline, The Cochrane Library, SpringerLink, Web of Science) и в электронных научных библиотеках (Google Академия, сайты периодических медицинских изданий стран СНГ, e-library.ru). Глубина поиска с 2008 по 2020 годы. Данные базы данных позволили выявить большое количество литературных источников, которые отбирались в соответствии с контекстом исследования. Из 119 литературных источников 102 публикации были отобраны. Критерии включения: в качестве аналитического материала для данной статьи были отобраны отчеты о рандомизированных и когортных исследованиях; мета-анализы и систематические обзоры; публикации с полным текстом и в открытом доступе; статьи на русском и английском языках со статистически выверенными выводами. Критериями исключения стали статьи низкого методологического качества, не имеющие доказательной базы.

Результаты: В обзоре проанализированы результаты важнейших клинических исследований и различных схем проведения аллерген-специфической иммунотерапии. Эффект аллерген-специфической иммунотерапии реализуется через следующие основные иммунологические механизмы: инициация и поддержание перехода иммунологического ответа от Т-хелперов 2 типа к Т-хелпам 1 типа; в развитии данного механизма основную роль играют регуляторные Т-клетки, высвобождая иммунодепрессивные цитокины интерлейкин-10 и трансформирующий фактор роста, которые индуцируют выработку иммуноглобулинов G4. В основе данного процесса определяется смещение баланса между иммуноглобулином Е и иммуноглобулином G4 в сторону усиления продукции последнего, что считается принципиально важным условием для успешной аллерген-специфической иммунотерапии и обеспечивает долгосрочную клиническую толерантность.

Выводы: На сегодняшний день аллерген-специфическая иммунотерапия является наиболее эффективным и безопасным методом лечения сезонных аллергических заболеваний. Успешные исследования в области определения биомаркеров аллерген-специфической иммунотерапии дают большие перспективы для активного предотвращения различного спектра аллергических заболеваний и их осложнений.

Ключевые слова: Аллерген-специфическая иммунотерапия, поллиноз, сезонный аллергический ринит, специфический иммуноглобулин Е, специфический иммуноглобулин G4, интерлейкин-10.

Abstract

IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF THE EFFECTIVENESS OF ALLERGEN-SPECIFIC IMMUNOTHERAPY. LITERATURE REVIEW.

Marina R. Izmailovich¹, <https://orcid.org/0000-0001-8128-4356>

Meruert A. Gazalieva¹,

Natalia E. Glushkova², <https://orcid.org/0000-0003-1400-8436>

Olga Yu. Dedova¹, Saltanat T. Mendybay¹, Anna V. Skvortsova¹

¹ NPJSC «Medical University of Karaganda», Karaganda, Republic of Kazakhstan;

² NPJSC «Medical University of Semey», Semey, Republic of Kazakhstan.

Introduction: Seasonal allergic diseases are currently a global medical and social problem. To date, the most effective method of treating allergic diseases is allergen-specific immunotherapy. This treatment method affects all pathogenetic links of the allergic process and has a long preventive effect after completion of treatment courses.

Objective: To consider the immunological mechanisms of allergen-specific immunotherapy in patients with seasonal allergic diseases according to a literature review.

Search strategy: The search for sources was carried out in scientific databases of evidence-based medicine (PubMed, Scopus, Ebscohost, Medline, The Cochrane Library, SpringerLink, Web of Science) and in electronic scientific libraries (Google Academy, websites of medical periodicals of countries CIS, e-library.ru). Depth of search from 2008 to 2020. The database data revealed a large number of literary sources, which selected in accordance with the context of the study. Of the 119 literary sources, 102 publications selected. Inclusion criteria: as an analytical material for this article, reports on randomized and cohort studies were selected; meta-analyses and systematic reviews; full-text and publicly available publications; Articles in Russian and English with statistically verified conclusions. The exclusion criteria were articles of low methodological quality that did not have evidence.

Results: The review analyzed the results of the most important clinical trials and various schemes of allergen-specific immunotherapy. The allergen-specific immunotherapy effect realized through the following main immunological mechanisms: initiation and maintenance of the transition from T-helper 2 to T-helper 1 immunological response, in the development of which regulatory T- cells played the main role, releasing immunosuppressive cytokines interleukin -10 and transforming growth factor, which induce production immunoglobulin G4. The basis of this process is the shift in the balance between immunoglobulin E and immunoglobulin G4 in the direction of enhancing the production of the latter, which considered a fundamentally important condition for successful allergen-specific immunotherapy and provides long-term clinical tolerance.

Conclusions: To date, allergen-specific immunotherapy is the most effective and safe method of treating seasonal allergic diseases. Successful studies in the determination of allergen-specific immunotherapy biomarkers provide great prospects for the active prevention of a wide range of allergic diseases and their complications.

Key words: Allergen-specific immunotherapy, hay fever, seasonal allergic rhinitis, specific immunoglobulin E, specific immunoglobulin G4, interleukin-10.

Түйіндеме

АЛЛЕРГЕНГЕ ТӘН ИММУНОТЕРАПИЯ ТИІМДІЛІГІНІҢ ИММУНОЛОГИЯЛЫҚ АСПЕКТІЛЕРІ. ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

Марина Р. Измаилович¹, <https://orcid.org/0000-0001-8128-4356>

Меруерт А. Газалиева¹,

Наталия Е. Глушкова², <https://orcid.org/0000-0003-1400-8436>

Ольга Ю. Дедова¹, Салтанат Т. Мендибай¹, Анна В. Скворцова¹

¹ «Қарағанды медициналық университеті» КеАҚ, Қарағанды қ., Қазақстан Республикасы;

² «Семей қаласының медициналық университеті» КеАҚ, Семей қ., Қазақстан Республикасы.

Кіріспе: Маусымдық аллергиялық аурулар қазіргі уақытта ғаламдық медициналық және әлеуметтік проблема болып табылады. Бүгінгі күні аллергиялық ауруларды емдеудің ең тиімді әдісі - аллергияға тән иммунотерапия. Бұл емдеу әдісі аллергиялық процестің барлық патогенетикалық байланыстарына әсер етеді және емдеу курстарын аяқтағаннан кейін ұзақ профилактикалық әсерге ие.

Мақсаты: Әдебиеттерге сәйкес маусымдық аллергиялық аурулары бар науқастарда аллергияға тән иммунотерапияның иммунологиялық механизмдерін қарастыру.

Іздеу стратегиясы: Дәлелді медицинаның ғылыми мәліметтер базасында (PubMed, Scopus, Ebscohost, Medline, Сохран кітапханасы, SpringerLink, Web of Science) және электронды ғылыми кітапханаларда (Google академиясы, елдердің медициналық мерзімді басылымдарының веб-сайттары) жүргізілді. ТМД, e-library.ru). 2008 жылдан бастап 2020 жылға дейін іздеу тереңдігі. Деректер базасында зерттеу мәтініне сәйкес таңдалған көптеген әдеби көздер анықталды. 119 әдеби көздің ішінен 102 басылым іріктеліп алынды. Қосу критерийлері: осы мақаланың аналитикалық материалы ретінде рандомизацияланған және когорттық зерттеулер туралы есептер таңдалды; мета-анализдер және жүйелік шолулар; толық мәтінді және көпшілікке қол жетімді басылымдар; Орыс және ағылшын тілдеріндегі статистикалық расталған тұжырымдары бар мақалалар. Шығару критерийлері дәлелдемелері жоқ төмен сапалы әдістемелік мақалалар болды.

Нәтижелер: шолуда ең маңызды клиникалық зерттеулердің нәтижелері және аллергияға тән иммунотерапия әртүрлі схемалары талданды. Аллергияға тән иммунотерапия әсері келесі негізгі иммунологиялық механизмдер арқылы жүзеге асырылады: 2 типті Т-көмекшілерінен иммунологиялық реакцияның 1 типтегі Т-гепаратқа өтуін бастау және қолдау; бұл механизмді дамытуда негізгі рөлді Т клеткалары атқарады, олар имуносупрессивті цитокиндер интерлейкин-10 шығарады және G4 иммуноглобулиндерінің өндірілуіне ықпал ететін өсу факторын өзгертеді. Осы процестің негізінде иммуноглобулин Е мен иммуноглобулин G4 арасындағы тепе-теңдік өзгерісі аллергияға тән иммунотерапияны сәтті өткізудің түбегейлі маңызды шарты болып саналатын және ұзақ мерзімді клиникалық төзімділікті қамтамасыз ететін соңғысының өндірісін арттыру бағытында анықталады.

Қорытындылар: Бүгінгі күні аллергияға тән иммунотерапия - бұл маусымдық аллергиялық ауруларды емдеудің ең тиімді және қауіпсіз әдісі. Аллергияға тән иммунотерапия биомаркерлерін табысты зерттеу аллергиялық аурулардың кең ассортименті мен олардың асқынуларының белсенді алдын-алуға үлкен мүмкіндіктер береді.

Түйінді сөздер: Аллергияға тән иммунотерапия, поллиноз, маусымдық аллергиялық ринит, ерекше иммуноглобулин E, ерекше иммуноглобулин G4, интерлейкин-10.

Библиографическая ссылка:

Измайлович М.Р., Газалиева М.А., Глушкова Н.Е., Дедова О.Ю., Мендыбай С.Т., Скворцова А.В. Иммунологические аспекты эффективности аллерген-специфической иммунотерапии. Обзор литературы // Наука и Здравоохранение. 2020. 2 (Т.22). С. 38-48. doi:10.34689/SH.2020.22.2.004

Izmailovich M.R., Gazaliev M.A., Glushkova N.E., Dedova O.Yu., Mendybay S.T., Skvortsova A.V. Immunological aspects of the effectiveness of allergen-specific immunotherapy. Literature review // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2020, (Vol.22) 2, pp. 38-48. doi:10.34689/SH.2020.22.2.004

Измайлович М.Р., Газалиева М.А., Глушкова Н.Е., Дедова О.Ю., Мендыбай С.Т., Скворцова А.В. Аллергияға тән иммунотерапия тиімділігінің иммунологиялық аспектілері. Әдебиетке шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2020. 2 (Т.22). Б. 38-48. doi:10.34689/SH.2020.22.2.004

Актуальность

Сезонные аллергические заболевания в настоящее время являются глобальной медико-социальной проблемой [6, 95]. Особенностью последнего десятилетия явилась тенденция не только к росту заболеваемости, но и к формированию более тяжелых форм заболевания с расширением спектра сенсibilизации к неродственным аллергенам [49, 49]. Так, у 40–70% больных поллинозом обнаруживают аллергические реакции на пищевые продукты растительного происхождения, в том числе, не относящиеся к перекрестным аллергенам [10].

Среди факторов, влияющих на распространенность пыльцевой аллергии, наиболее значимыми являются климато-географические особенности, экологическая обстановка, уровень социально-экономического развития региона [1]. Семейный аллергоанамнез также существенно связан с развитием аллергического ринита (АР). Например, немецкое когортное исследование в 2015 году показало, что только положительный анамнез по АР и коморбидная ранняя экзема являются предикторами АР в возрасте до 20 лет [40].

Согласно статистическим данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), аллергии страдают около 40% населения нашей планеты [25, 28]. В настоящее время более 500 млн. человек страдают аллергическим ринитом во всем мире [32], в Соединенных штатах Америки в среднем 10–30% населения, в странах Европы – более 30% населения [11], в России 18-38% населения [9]. В Республике Казахстан ситуация с заболеваемостью аллергическим ринитом обстоит следующим образом: среди городских жителей 15-20%, сельских – 10-15% [8]. Причем все эти показатели растут в полном соответствии с мировыми тенденциями.

Пыльцевые аллергические риниты в Республике Казахстан имеют характерную особенность сенсibilизации к причинно-значимым аллергенам. В Республике Казахстан имеется тенденция усиления аллергизации в сторону сорных трав, а особенно полыни. Интенсивность сенсibilизации к данным аллергенам в миллион раз превышает таковую

отмечающуюся в Центральной Европе и Европейской части Российской Федерации [5]. Одним из наиболее распространенных аллергенов пыльцы в Европе и Северной Америке является трава тимотея [16].

Аллергический ринит значительно снижает качество жизни, влияя на посещаемость и успеваемость в школе и на работе [23]. Около 50–80% пациентов с АР сообщают о нарушении сна на фоне заболевания, что приводит к дневной усталости, снижению бдительности, неспособности сосредоточиться, депрессии и раздражительности [92]. На фоне аллергического ринита могут развиваться такие заболевания, как аллергический конъюнктивит, бронхиальная астма, хронические синуситы, евстахииты, полипоз носа, серозный средний отит и другие заболевания дыхательных путей [57]. Самым распространенным осложнением аллергического ринита является бронхиальная астма (БА), ею страдают 10-20% детского и взрослого населения [29]. Наличие в анамнезе у ребенка аллергического ринита увеличивает риск развития бронхиальной астмы в три раза в возрасте 20-40 лет и в 4 раза в возрасте 12-20 лет [7].

В рекомендациях по ведению АР сообщается о подходе, который сочетает в себе обучение пациентов со специфическим исключением аллергенов, симптоматическую фармакотерапию и аллерген-специфическую иммунотерапию (АСИТ) [37]. Хотя медикаментозное лечение может помочь снизить частоту и тяжесть симптомов, АСИТ является единственной доступной в настоящее время терапией, которая может изменить течение заболевания [94].

На сегодняшний день наиболее эффективным методом лечения аллергического ринита, конъюнктивита, бронхиальной астмы и инсектной аллергии к жалящим насекомым является аллерген-специфическая иммунотерапия [1]. Данный метод лечения воздействует на все патогенетические звенья аллергического процесса и обладает длительным профилактическим эффектом после завершения лечебных курсов [39].

Парентеральные методы аллерген-специфической иммунотерапии разрабатывались еще с 1908 года, и

уже получили общепринятое признание во всем мире [44]. Однако использование пероральных методов в течение многих лет подвергалось сомнению в силу применения неочищенных вакцин [28]. И только в последние два десятилетия данные методы получили широкое распространение и использование на территории Европы [38, 41], и лишь последние несколько лет применяются в Казахстане. Тем не менее, подробных клинических исследований и сравнительного изучения эффективности различных методов АСИТ на территории Казахстана проведено незначительное количество и знания в данной области довольно скудные [39].

Цель: Рассмотреть иммунологические механизмы аллерген-специфической иммунотерапии у пациентов с сезонными аллергическими заболеваниями по данным обзора литературы.

Стратегия поиска:

Поиск источников был проведен в научных базах данных доказательной медицины (PubMed, Scopus, Ebscohost, Medline, The Cochrane Library, SpringerLink, Web of Science) и в электронных научных библиотеках (Google Академия, сайты периодических медицинских изданий стран СНГ, e-library.ru). Глубина поиска с 2008 по 2020 годы.

Данные базы данных позволили выявить большое количество литературных источников, которые отбирались в соответствии с контекстом исследования. Из 119 литературных источников 102 публикации были отобраны.

Критерии включения: в качестве аналитического материала для данной статьи были отобраны отчеты о рандомизированных и когортных исследованиях; мета-анализы и систематические обзоры; публикации с полным текстом и в открытом доступе; статьи на русском и английском языках со статистически выверенными выводами.

Критериями исключения стали статьи низкого методологического качества, не имеющие доказательной базы.

Результаты поиска и их обсуждение.

Виды вакцин

На сегодняшний день разработано множество препаратов для аллерген-специфической иммунотерапии: немодифицированные вакцины; модифицированные вакцины – аллергоиды; депо-вакцины (адсорбированные на различных переносчиках); рекомбинантные аллергены [14, 31]. Изучение вакцин началось с использования немодифицированных аллергенов, иммуногенность которых была обусловлена выработкой специфического иммуноглобулина G (IgG), обладающего блокирующей активностью в отношении иммуноглобулина E (Ig E) [88]. Однако, наравне с хорошим терапевтическим ответом, было отмечено частое развитие побочных эффектов в виде аллергических реакций. С 1980 года для аллерген-специфической иммунотерапии стали использоваться химически доработанные аллергоиды с целью уменьшения побочных эффектов. Несмотря на снижение аллергенных свойств, аллергоиды обладают достаточно высокой иммуногенностью [24]. Обсуждалось, что IgG, индуцированные под

воздействием аллергоидов, также обладают блокирующей способностью [70], однако в первоначальных исследованиях их функциональная блокирующая способность не была продемонстрирована. В исследовании *Aasbjerg и соавт.* показано, что IgE-блокировка была максимально индуцирована уже после первых 3 месяцев АСИТ с немодифицированными аллергенами [15]. В исследовании *Reithofer*, в обоих случаях, АСИТ с аллергоидом или с немодифицированными аллергенами IgE-блокировка также присутствовала после 4 месяцев, но пока не достигала своего максимального уровня.

Развитие молекулярной аллергодиагностики переориентировало исследователей на выяснение уникальной роли эффекторных клеток и изучение молекулярных механизмов аллергических процессов, что, в свою очередь, дало силу для разработки новых стратегий терапии [17, 18] и персонализированного подхода к АСИТ [55]. Фактически стали применяться высокодозированные препараты для АСИТ без высокого риска развития серьезных осложнений у пациентов.

В 2016 году было опубликовано первое клиническое исследование вакцины на основе рекомбинантного В-клеточного эпитопа при аллергии на пыльцу трав, демонстрирующее безопасность, эффективность и его иммунологические механизмы [34, 102]. Гипоаллергенные вакцины на основе рекомбинантных В-клеточных эпитопов представляют собой гипоаллергенные белковые структуры, способствующие производству Т-клетками иммуноглобулинов IgG, которые имеют свойство связывать с IgE-эпитопы аллергена [48, 96].

В 2017 году были получены первые данные, свидетельствующие о том, что пассивная иммунизация двумя рекомбинантными человеческими моноклональными IgG4, специфичными для основного аллергена (шерсть кошек) Fel d1, снижает аллергические симптомы аллергии на шерсть кошек [71, 101]. Данные результаты предоставляют важную информацию о механизмах АСИТ, демонстрируя, что аллерген-специфических блокирующих IgG, достаточно для лечения аллергии [34].

Механизм развития АСИТ

АСИТ имеет несколько иммунологических механизмов развития [19, 85]. Механизмы включают в себя индукцию ранней десенсибилизации тучных клеток и базофилов [69, 77]; создание специфических регуляторных Т- и В-клеточных ответов [98]; регулирование аллерген - специфических IgE, IgG4 и IgA [76, 80]; сокращение численности и активности эффекторных клеток в слизистой органов-мишеней, в том числе тучных клеток, базофилов [54], эозинофилов [51], а также уменьшение активности базофилов, циркулирующих в периферическом кровотоке [20]. Понимание механизмов, лежащих в основе индукции и устойчивости иммунологической толерантности, является ключевым моментом для выявления новых, более эффективных стратегий, адаптированных к индивидуальной схеме терапии, а также с целью определения прогностических биомаркеров клинического ответа.

На сегодняшний день, одним из основных известных механизмов, лежащих в основе развития иммунологической толерантности в результате применения АСИТ, является переключение иммунного ответа с продукции специфических иммуноглобулинов Е на выработку специфических иммуноглобулинов G4 [78]. Существует несколько механизмов опосредующих IgG- ответ. Во-первых, аллерген-специфические иммуноглобулины G предотвращают связывание иммуноглобулинов Е с тучными клетками и базофилами, что блокирует немедленное аллергическое воспаление [26]. Во-вторых, АСИТ-индуцированные аллерген-специфические блокирующие иммуноглобулины G мешают IgE-стимулированной презентации аллергена Т-клеткам и, таким образом, уменьшают аллерген-специфическую активацию Т-клеток и выработку воспалительных цитокинов [102]. Таким образом, аллергенспецифический иммуноглобулин G уменьшает опосредованное Т-клетками аллергическое воспаление и, наиболее вероятно, также активацию эозинофилов. В-третьих, было обнаружено, что повышение аллерген-специфической продукции иммуноглобулина Е при контакте с аллергеном снижается у пациентов, которые получали АСИТ и продуцировали аллерген-специфический иммуноглобулин G, и было высказано предположение, что АСИТ-индуцированный аллерген-специфический иммуноглобулин G может предотвращать активацию аллерген-специфической продукции иммуноглобулина Е [67, 102]. Последний механизм может играть важную роль для долгосрочных эффектов АСИТ через несколько лет после отмены, но в этом контексте могут быть важны и устойчивые к аллергену уровни иммуноглобулина G4 [34, 47].

Действительно, ранний воспалительный ответ характеризуется IgE-опосредованным высвобождением гистамина из активированных тучных клеток [41], что приводит к повышению выделения провоспалительных цитокинов и молекул адгезии [29]. Реакция поздней фазы основана на высвобождении иных медиаторов, таких как лейкотриены. К тому же, в крови больных аллергическим ринитом помимо повышения ЛТ, отмечалось увеличение циркулирующих лимфоцитов [101] и даже активация тромбоцитов [71].

АСИТ

Впервые описание клинической эффективности АСИТ было осуществлено Леонардом Нуном уже в 1911 году, который производил подкожные инъекции пациентам с поллинозом, используя натуральные экстракты пыльцы растений [20]. В течение 100 лет применения АСИТ было проведено множество исследований, демонстрирующих эффективность терапии и раскрывающих ключевые моменты механизмов развития иммунологической толерантности. Но и по сей день данный вопрос остается актуальным, и имеет тенденцию к расширению знаний и представлений о маркерах эффективности аллерген-специфической иммунотерапии, детализирующих ключевые иммунологические механизмы, в соответствии с модернизированными технологиями на современном этапе развития науки.

АСИТ состоит в регулярном введении очищенного специфического экстракта аллергена. Это повторное воздействие изменяет иммунный профиль пациента, направляя иммунный ответ на продукцию Т-хелперов 1 типа (Th1) и регуляторных Т-клеточных лимфоцитов (Treg) [91], высвобождая иммунодепрессивные цитокины интерлейкин-10 (ИЛ-10) [50] и трансформирующий фактор роста (TGF) [33], которые индуцируют выработку IgG4 [72], возможного маркера иммуномодуляции в конкуренции с IgE [75]. ИЛ-10 и трансформирующий фактор роста также ингибируют рекрутирование эффекторных клеток (эозинофилов, базофилов), тем самым ограничивая местную воспалительную реакцию [30, 62].

В настоящий момент активно проводятся сравнительные исследования эффективности и безопасности инъекционных и неинъекционных методов аллерген-специфической иммунотерапии. Одни исследования подтверждают преимущество клинической эффективности подкожной АСИТ (ПКИТ) [100], другие же, не представляют достоверных различий между сублингвальной и подкожной АСИТ [42, 53]. Тем не менее, в отношении определенных параметров, сообщалось о некоторых различиях между двумя методами лечения [63].

Инъекционные методы АСИТ

ПКИТ используется для лечения аллергического рино-конъюнктивита (АРК) уже более 100 лет, ее эффективность демонстрируется в уменьшении клинических симптомов и снижении использования симптоматической фармакотерапии у пациентов с АР и АРК [43]. Было предложено сходство в иммунологических изменениях, связанных как с ПКИТ [60], так и с сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапией (СЛИТ), включая увеличение продукции ИЛ-10 и снижение ответов Th2 [21]. Однако различия в дозировке и пути введения могут свидетельствовать о том, что различия в основных механизмах действия могут существовать.

После проведения трехлетнего курса АСИТ, уменьшение клинических симптомов сохранялось в течение ряда лет [58, 41]. Подобные модификации заболевания объясняются последовательными изменениями основного иммунного ответа. Начальный ответ как в ПКИТ [60], так и в СЛИТ, по-видимому, представляет собой увеличение регуляторных Т-клеток с подавлением иммунологических ответов Т-хелперов 1 типа (Th1) и Th2 [53]. При продолжении иммунотерапии наблюдается ослабление регуляторного Т-клеточного ответа и, как предполагалось, усиление Th1-цитокинового ответа на стимуляцию специфическим аллергеном [63].

Исследования биомаркеров эффективности АСИТ показали снижение Th2- иммунного ответа у пациентов после 8-13 месяцев лечения ПКИТ, и лишь после 24 месяцев лечения СЛИТ [82]. Интересно, что в аналогичном исследовании сообщалось о значительном снижении Th2-ответов после лечения СЛИТ, однако это снижение было обнаружено через 21 месяц [93] и не наблюдалось в более ранние моменты времени. Эти данные показывают, что модуляция ответа Th2 наблюдается в более поздние сроки во время лечения

СПИТ по сравнению с ПКИТ. Необходимо отметить, что небольшие различия в иммуномодулирующих механизмах могут лежать в основе эффективности лечения, вероятно, из-за различий в дозировке или методе введения препарата [82].

Необходимо заметить, что после 4 месяцев применения ПКИТ наблюдается не только клиническое улучшение, но и увеличение интерферона-гамма, ИЛ-10, интерлейкина-13 (ИЛ -13), блокирующих IgG4, а также производства трансформирующего ростового фактора бета (TGF- β) уже с 1-го месяца лечения [53]. Между тем, клиническая эффективность СПИТ проявлялась в меньшей степени и приводила к аналогичному увеличению интерферона-гамма, ИЛ-10, ИЛ -13, TGF- β лишь на 4-м месяце, но не влияла на производство блокирующих антител IgG4. Следует отметить важную роль TGF- β , синтезируемого Treg, в формировании иммунологической толерантности во процессе проведения аллерген-специфической иммунотерапии. Основной эффект TGF- β опосредуется через ингибирование В-клеточной пролиферации и дифференцировки [4], аналогично тому как действует ИЛ-10 на Т-клеточный иммунный ответ [30].

Двойные слепые рандомизированные плацебо-контролируемые исследования и мета-анализы показали достаточную эффективность подкожного метода АСИТ в отношении аллергического ринита, аллергической астмы и аллергии на яд перепончатокрылых насекомых [27]. Исследования, изучающие иммунный ответ на воздействие аллергена у здоровых владельцев кошек, а также у пчеловодов, выявили индукцию ИЛ-10-продуцирующих Treg-клеток, которые, как утверждается, вносят важный вклад в исходы АСИТ [17, 19]. Данные, полученные в ходе АСИТ на яд перепончатокрылых насекомых у пациентов с аллергией подтверждают повышение продукции ИЛ-10 [98] и Treg-клеток, что доказывает участие в опосредовании аллерген-специфической толерантности [97].

В Новой Зеландии проведено краткосрочное исследование предсезонной АСИТ подкожным методом с использованием депо-вакцины, адсорбированной на гидроксиде алюминия. Иммунологические изменения клеточного и гуморального звена иммунитета были выявлены уже после первого курса иммунотерапии. Полученные данные продемонстрировали снижение чувствительности базофилов к аллергену и увеличение аллерген-специфических IgG4 [70].

Действительно, многие исследования подтверждают наличие корреляции между клинической эффективностью АСИТ и количеством аллерген-специфического IgG4 в сыворотке крови [88]. Однако, некоторые исследования не подтвердили состоятельность данного факта [66]. Возможно по причине того, что выявлена зависимость уровня IgG4 от времени лечения и дозы препарата [88].

Исследование Aasbjerg 2014 года [15] демонстрирует более выраженные иммунологические изменения у пациентов с аллергическим ринитом к пыльце растений во время проведения ПКИТ, нежели сублингвальной АСИТ. Однако, было отмечено, что с увеличением продолжительности лечения разница в

иммунологических показателях нивелируется. Было обнаружено значительное увеличение IgG4 уже после 3 месяцев лечения, и в группе подкожной, и в группе СПИТ, как показывают и другие исследования [74, 81, 87].

Тем не менее, ПКИТ имеет два существенных недостатка: длительность лечения с многочисленными инъекциями [83] и риск развития потенциально тяжелых и фатальных анафилактических реакций [27]. При этом системные побочные эффекты возможны как при применении стандартизированных экстрактов, так и при применении аллергоидов или рекомбинантных аллергенов [14].

Существуют противоречивые данные в отношении информативности результатов, полученных при исследовании интралимфатического введения препарата АСИТ против аллергического ринита, вызванного пылью травы. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании результаты показали иммунологические признаки толерантности в виде увеличения регуляторных Т-клеток, продукции ИЛ-10 и IgG4, но не продемонстрировали клинического улучшения по сравнению с плацебо [99]. Существует вероятность, что полученные результаты были обусловлены коротким интервалом между инъекциями [56, 45]. Имеются данные, доказывающие отсутствие развития иммунологической толерантности, при замещении 4-недельного интервала введения препарата на 2-недельный интервал [90].

Напротив, *Terese Hylander и соавторы* [46] получили в процессе исследования клиническое улучшение в отсутствие увеличения циркулирующих регуляторных Т-клеток и общего сывороточного IgG4. Тем не менее, было продемонстрировано, что клиническое улучшение было связано и значительно коррелировало с увеличением аллерген-специфического сродства IgG4 [84].

Все исследования [45, 46, 56, 99] показали достаточно безопасный и эффективный профиль лечения. Однако, метод интралимфатической АСИТ нуждается в дополнительной оптимизации режимов лечения. Изучение эффективности, а также иммунологических механизмов требует более масштабных и долгосрочных исследований.

Неинъекционные методы АСИТ

Наравне с инъекционными формами проведения АСИТ, активно применяется сублингвальный метод. В 2009 году в Париже был принят Меморандум Всемирной Организации по Аллергии (World Allergy Organization) по СПИТ [6]. В настоящее время использование СПИТ в странах Европы осуществляется более чем у 50% больных, страдающих пыльцевой и бытовой аллергией [12]. Считается, что СПИТ имеет лучший профиль безопасности [25, 75], чем ПКИТ, так как большинство реакций являются локальными и преходящими, а также не приводят к прерыванию или прекращению лечения [27].

Siebert et al. проанализировали исследования эффективности АСИТ за 2-летний период и обнаружили, что СПИТ показала более стойкую и продолжительную клиническую эффективность, чем ПКИТ [89]. По-видимому, это обусловлено секрецией

иммуноглобулина А, который может вносить значительный вклад в индукцию толерантности [68]. Существенное различие между методами АСИТ выражается в разности дозировок введенного препарата. Так, для достижения аналогичного уровня эффективности для СЛИТ требуется, по меньшей мере, в 50–100 раз больше аллергена, чем для ПКИТ [27].

Иммунная система ротовой полости, по-видимому, «запрограммирована», чтобы вызывать толерантность, а не анафилаксию или другие системные аллергические реакции [68]. Данному утверждению имеется фактическое объяснение с точки зрения взаимодействия аллергена с антиген-презентирующими клетками, которые в основном представлены клетками Лангерганса [59]. Именно антиген-презентирующим клеткам отводится главная роль в развитии толерантности, посредством индукции гамма-интерферона и ИЛ-10, которые продуцируются Th1-клетки и регуляторные Т-клетки [27]. В исследовании *Sørensen A.E.* представлена следующая картина иммунной реакции на воздействие АСИТ. Пациенты вырабатывали больше ИЛ-10 при стимуляции аллергеном, тогда как уровни гамма-интерферона оставались стабильными или снижались [91]. Именно ИЛ-10 ингибирует провоспалительные цитокины и поддерживает дифференцировку регуляторных Т-клеток. Как говорится в этом же исследовании, при оценке эффективности АСИТ в течение 7-месячного периода лечения, не было отмечено четких изменений уровня IgE, однако уровень IgG4 повышался. Однако недавнее исследование с участием более 200 пациентов показало наличие корреляции между клиническими показателями и изменениями IgE / IgG [88].

Воздействие аллергена на слизистые оболочки может запускать дополнительные иммунологические механизмы. *Durham и его коллеги* утверждают, что применение аллергена на слизистой оболочке может индуцировать местные регуляторные механизмы, включающие взаимодействие Т-клеток и В-клеток, что, в свою очередь, способствует образованию большого количества высокоаффинного IgG4, конкурирующего с IgE за связывание с аллергеном [41]. Данные, полученные в ходе многих исследований, подтверждают тот факт, что применение СЛИТ запускает более сложный каскад иммунологических реакций, чем инъекционные методы [79, 86].

Многочисленные двойные-слепые плацебо контролируемые исследования [22, 64] и мета-анализы [35, 63, 65] продемонстрировали высокую эффективность и безопасность ПКИТ и СЛИТ. В дополнение к большому количеству высоковалидных клинических данных, были проведены сравнительные исследования, где не сообщалось о значительных различиях в эффективности между ПКИТ и СЛИТ [27].

Заключение

Аллерген-специфическая иммунотерапия является эффективной для лечения сезонных аллергических заболеваний. Несмотря на довольно длительный и успешный опыт применения ПКИТ, в последнее время отдается предпочтение СЛИТ. Одним из механизмов, объясняющих данный факт, является наличие быстрого захвата антигена местными толерогенными антиген-презентирующими клетками слизистой оболочки

ротовой полости, а также низким количеством тучных клеток. Как следствие, мы имеем превосходный профиль безопасности на фоне высокой эффективности СЛИТ. К тому же низкая встречаемость побочных эффектов и локальность их проявления дает возможность применения терапии на дому, с менее частой периодичностью наблюдения в клинике. Однако, это также требует четкой осведомленности как пациентов, так и врачей, о возможности развития побочных эффектов, их профилактики и мер предотвращения. Таким образом, пациенты должны быть проинструктированы о первых признаках побочной реакции препарата и способах лечения, в соответствии с международными руководствами и письменными инструкциями врача.

Согласно Рекомендациям по аллергическому риниту и его влиянию на астму (ARIA) предполагают, что пациенты, испытывавшие серьезные побочные реакции на ПКИТ, потенциально могут быть переведены на СЛИТ. Однако, данный факт все же остается спорным вопросом, в доказательство чего продолжают проводиться многочисленные рандомизированные исследования и мета-анализы.

На сегодняшний день все еще проводятся исследования, детализирующие механизм переключения иммунного ответа с выработки Т-хелперов 2 типа на Т-хелперы 1 типа, и участие регуляторных Т-клеток, которые ослабляют иммунную реакцию на соответствующие аллергены. При исследовании у пациентов, прошедших соответствующий отбор, аллерген-специфическая иммунотерапия показала себя достаточно безопасным и эффективным методом лечения. Последнее поколение препаратов обладает довольно высокой иммуногенностью и гипоаллергенностью, что позволяет преодолеть проблему побочных эффектов. Исходя из этого, использование таких препаратов позволяет применять высокие дозировки, вызывая сильные аллерген-специфические IgG-ответы без аллергической сенсibilизации и, следовательно, имеет большие перспективы использования для профилактики и лечения аллергии.

Конфликт интересов не заявлен, все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и публикуется впервые.

При проведении данной работы не было финансирования сторонними организациями и медицинскими представительствами.

Литература:

1. Вахнина О.А. Пыльцевая аллергия в Республике Коми: клинко-эпидемиологическое исследование: дис. канд. мед. наук. Москва. 2016. 103 с.
2. Выхристенко Л.Р. Аллерген-специфическая иммунотерапия атопической бронхильной астмы и аллергического ринита пероральными низкодозовыми аллерговакцинами: дис. докт. мед. наук. Витебск. 2014. 265 с.
3. Дербенева М.Л., Гусева А.Л. Аллергический ринит возможности эффективной терапии // Медицинский совет. 2017. №20. С. 76-79.

4. Коровкина Е.С., Воронцова И.М. Возможности оценки эффективности аллерген-специфической иммунотерапии // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2015. №4. С.10-15.
5. Маслова Л.В. Эффективность и механизмы сублингвальной иммунотерапии пациентов с аллергическими заболеваниями дыхательных путей: дис. докт. мед. наук. Минск. 2014. 198 с.
6. Меморандум Всемирной организации по аллергии 2009 // WAO J. Rus. Edit. 2011. № 1(1). С. 15—27.
7. Насунова А.Ю. Эффективность различных методов аллерген-специфической иммунотерапии при бронхиальной астме и аллергическом рините: дис. канд. мед. наук. Москва. 2020. 129 с.
8. Нурпеисов Т.Т. Аллергология Казахстана: успехи и перспективы // Вестник КазНМУ. 2017. №4. С. 416-418.
9. Рахматуллина Н.М., Пастушенко Ю.В., Трофимова О.Р. и другие. Современные методы аллерген-специфической иммунотерапии в лечении аллергического ринита // Казанский медицинский журнал. 2016. № 97 (2). С. 288-294.
10. Сновская М.А., Намазова-Баранова Л.С., Семикина Е.П., Кожевникова О.В. Особенности диагностического обследования пациентов с поливалентной сенсibilизацией перед проведением аллергенспецифической иммунотерапии и оценка ее результатов лабораторными методами // Вестник РАМН. 2014. № 7–8. С. 85–92.
11. Солдатов А.А., Авдеева Ж.И., Медуницын Н.В. Механизмы аллергической реакции немедленного типа, препараты и методы специфической иммунотерапии // Иммунология. 2016. № 37(1). С. 51-60.
12. Татаурщикова Н.С. Антиполлин в рациональной терапии аллергических заболеваний // Фармакотерапия. 2014. №1. С. 37-39.
13. Терехова Е.П. Профилактическая эффективность аллерген-специфической иммунотерапии // Эффективная фармакотерапия. 2016. № 6. С. 30-37.
14. Федоров А.С., Литвинова Л.С., Бут-Гусаим В.И. Аллерген-специфическая иммунотерапия: терапевтические вакцины для аллергических заболеваний // Медицинская иммунология. 2015. Т.17. № 5. С. 407-422.
15. Aasbjerg K., Backer V., Lund G. Immunological comparison of allergen immunotherapy tablet treatment and subcutaneous immunotherapy against grass allergy // Clinical and experimental allergy. 2014. N 44 (3). P. 417-428.
16. Aasbjerg K., Dalhof K. P., Backer V. Adverse events during immunotherapy against grass pollen-induced allergic rhinitis – differences between subcutaneous and sublingual treatment // Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology. 2015. № 117. P. 73–84.
17. Akdis C.A., Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and immune tolerance to allergens // The World Allergy Organization journal. 2015. N 8(1). P. 1-12.
18. Akdis M., Aab A., Altunbulakli C. Interleukins (from IL-1 to IL-38), interferons, transforming growth factor β , and TNF- α : Receptors, functions, and roles in diseases // The Journal of allergy and clinical immunology. 2016. N 138(4). P. 984-1010.
19. Akdis M., Akdis C.A. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: multiple suppressor factors at work in immune tolerance to allergens // The Journal of allergy and clinical immunology. 2014. N 133 (3). P. 621–631.
20. Arasi S., Corsello G., Villani A. The future outlook on allergen immunotherapy in children: 2018 and beyond // Italian Journal of Pediatrics. 2018. N 44 (1). P. 80 – 83.
21. Bahceciler N.N., Cobanoglu N. Subcutaneous versus sublingual immunotherapy for allergic rhinitis and/or asthma // Immunotherapy. 2011. N 3. P. 747–756.
22. Blaiss M., Maloney J., Nolte H. Efficacy and safety of timothy grass allergy immunotherapy tablets in North American children and adolescents // The Journal of allergy and clinical immunology. 2011. N 127. P. 64–71.
23. Bousquet P. J., Demoly P., Devillier P., Mesbah K., Bousquet J. Impact of allergic rhinitis symptoms on quality of life in primary care // International archives of allergy and immunology. 2013. № 160. P. 393–400.
24. Brehler R., Kahlert H., Thum-Oltmer S. Immunological features and their impact on clinical efficacy and safety, exemplary for the allergoids Allergovit, Acaroid, and a folding variant of the recombinant birch pollen major allergen Bet v 1 // Allergo Journal International. 2010. N 19(7). P. 477- 484.
25. Brozek J.L., Bousquet J., Baena-Cagnani C.E. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision // The Journal of allergy and clinical immunology. 2010. N 126. P. 466–476.
26. Burks W.A., Calderon M.A., Casale Th. Update on allergy immunotherapy: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. European Academy of Allergy and Clinical Immunology. PRACTALL consensus report // The Journal of allergy and clinical immunology. 2013. N 131(5). P. 1288-1296.
27. Calderon M.A., Simons F.E., Malling H.J. Sublingual allergen immunotherapy: mode of action and its relationship with the safety profile // Allergy. 2012. N 67. P. 302–311.
28. Calderon M.A., Demoly P., Gerth van Wijk R. EAACI: A European Declaration on Immunotherapy. Designing the future of allergen specific immunotherapy // Clinical and Translational Allergy. 2012. N 2(1). P. 1-8.
29. Canonica G.W., Cox L., Pawankar R. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update // World Allergy Organization Journal. 2014. N 7. P. 1–52.
30. Cardona V., Luengo O., Labrador-Horrillo M. Immunotherapy in allergic rhinitis and lower airway outcomes // Allergy. 2016. N 72 (1). P. 35–42.
31. Chen K.W., Marusciac L., Tamas P.T. Ragweed Pollen Allergy: Burden, Characteristics, and Management of an Imported Allergen Source in Europe // International archives of allergy and immunology. 2018. N 176. P. 163–180.
32. Cox L. Approach to Patients with Allergic Rhinitis: Testing and Treatment // Medical Clinics of North America. 2020. № 104(1). P. 77-94.
33. Cox L., Nelson H., Lockey R. Allergen immunotherapy: A practice parameter third update // The Journal of allergy and clinical immunology. 2011. N 127(1). P. 1-55.
34. Curin M., Khaitov M., Karaulov A. Next-Generation of Allergen-Specific Immunotherapies: Molecular

Approaches // Current Allergy and Asthma Reports. 2018. N 18. P. 5-13.

35. Dhami S., Nurmalatov U., Arasi S. Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: a systematic review and meta-analysis // Allergy. 2017. N 72(11). P. 1597-1631.

36. Di Felice G., Colombo P. Noparticle-allergen complexes for allergen Immunotherapy // International Journal of Nanomedicine. 2017. N 12. P. 4493-4504.

37. Didier A., Bons B. Safety and tolerability of 5-grass pollen tablet sublingual immunotherapy: pooled analysis and clinical review // Expert opinion on drug safety. 2015. № 14(5). P. 777-788.

38. Didier A., Mallin H.J., Worm M. Posttreatment efficacy of discontinuous treatment with 300IR 5-grass pollen sublingual tablet in adults with grass pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis // Clinical and experimental allergy. 2013. N 43. P. 568-577.

39. Dretzke J., Meadows A., Novielli N. Subcutaneous and sublingual immunotherapy for seasonal allergic rhinitis: A systematic review and indirect comparison // The Journal of allergy and clinical immunology. 2013. N 131(5). P. 1361-1366.

40. Dunlop J., Matsui E., Sharma H.P. Allergic Rhinitis: Environmental Determinants // Immunology and Allergy Clinics of North America. 2016. № 36(2). P. 367-377.

41. Durham S.R., Emminger W., Kapp A. SQ-standardized sublingual grass immunotherapy: confirmation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in a randomized trial // The Journal of allergy and clinical immunology. 2012. N 129. P. 717-725.

42. Eifan A.O., Akkoc T., Yildiz A. Clinical efficacy and immunological mechanisms of sublingual and subcutaneous immunotherapy in asthmatic/rhinitis children sensitized to house dust mite: an open randomized controlled trial // Clinical and experimental allergy. 2010. N 40(6). P. 922-932.

43. Ereksom N., Suarez-Cuervo C., Ramanathan M., et al. Effectiveness of subcutaneous immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and asthma: a systematic review // Laryngoscope. 2014. № 124. P. 616-627.

44. Fitzhugh D.J., Lockey R.F. Allergen immunotherapy: a history of the first 100 years // Current opinion in allergy and clinical immunology. 2011. N 11. P. 554-559.

45. Hjalmsdottir A., Wackerle-Men Y., Duda A. Dosing intervals in intralymphatic immunotherapy // Clinical and experimental allergy. 2016. N 46(3). P. 504-507.

46. Hylander T., Larsson O., Petersson-Westin U. Intralymphatic immunotherapy of pollen-induced rhinoconjunctivitis: a double-blind placebo-controlled trial // Respiratory Research. 2016. N 17(10). P. 1-9.

47. James L.K., Shamji M.H., Walker S.M. Long-term tolerance after allergen immunotherapy is accompanied by selective persistence of blocking antibodies // The Journal of allergy and clinical immunology. 2011. N 127 (2). P. 509-516.

48. Jordakieva G., Jensen-Jarolim E. The impact of allergen exposure and specific immunotherapy on circulating blood cells in allergic rhinitis // World Allergy Organization Journal. 2018. N 11. P. 1-13.

49. Jutel M., Agache I., Bonini S. International consensus on allergy immunotherapy II: mechanisms, standardization, and pharmacoeconomics // The Journal of

allergy and clinical immunology. 2016. N 137 (2). P. 358-368.

50. Jutel M., Akdis C.A. Immunological mechanisms of allergen-specific immunotherapy // Allergy. 2011. N 66. P. 725-732.

51. Kappen J.H., Durham S.R., Hans In't Veen Applications and mechanisms of immunotherapy in allergic rhinitis and asthma // Therapeutic Advances in Respiratory Disease. 2017. N 11(1). P. 73-86.

52. Keith P.K., Desrosiers M., Laister T. The burden of allergic rhinitis (AR) in Canada: perspectives of physicians and patients // Allergy, Asthma & Clinical Immunology. 2012. N 8. P. 1-11.

53. Keles S., Karakoc-Aydiner E., Ozen A. A novel approach in allergen-specific immunotherapy: combination of sublingual and subcutaneous routes // The Journal of allergy and clinical immunology. 2011. N 7. P. 808-815.

54. Kouser L., Kappen J., Walton R.P. Update on Biomarkers to Monitor Clinical Efficacy Response During and Post Treatment in Allergen Immunotherapy // Current treatment options in allergy. 2017. N 4. P. 43-53.

55. Kucuksezer U.C., Ozdemir C., Akdis M. Personalized Medicine in Allergic Diseases and Asthma // Archivum immunologiae et therapiae experimentalis. 2018. N 66(6). P. 431-442.

56. Kundig T.M., Johansen P., Bachmann M.F. Intralymphatic immunotherapy: time interval between injections is essential // The Journal of allergy and clinical immunology. 2014. N 133(3). P. 930-931.

57. Lipworth B., Newton J., Ram B., Small I., Schwarze J. An algorithm recommendation for the pharmacological management of allergic rhinitis in the UK: a consensus statement from an expert panel // Primary Care Respiratory Medicine. 2017. № 27 (3). P. 1-8.

58. Marogna M., Spadolini I., Massolo A. Longlasting effects of sublingual immunotherapy according to its duration: a 15-year prospective study // The Journal of allergy and clinical immunology 2010. N 126. P. 969-975.

59. Mascarell L., Lombardi V., Zimmer A. Mapping of the lingual immune system reveals the presence of both regulatory and effect CD4+ T cells // Clinical and experimental allergy 2009. N 39. P. 1910-1919.

60. Mobs C., Ipsen H., Mayer L. Birch pollen immunotherapy results in long-term loss of Bet v 1-specific TH2 responses, transient TR1 activation, and synthesis of IgE-blocking antibodies // The Journal of allergy and clinical immunology. 2012. N 130. P. 1108-1116.

61. Mohapatra S.S., Qazi M., Hellermann G. Immunotherapy for allergies and asthma: present and future // Curr Opin Pharmacol. 2010. N 10 (3). P. 276-288.

62. Mortuaire G., Michel J., Papon J.F. Specific immunotherapy in allergic rhinitis // European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck diseases. 2017. N 134(4). P. 253-258.

63. Nelson H.S. Subcutaneous immunotherapy versus sublingual immunotherapy: which is more effective? // The journal of allergy and clinical immunology. In practice. 2014. N 2. P. 144-149.

64. Nelson H.S., Blaiss M., Nolte H. Efficacy and safety of the SQstandardized grass allergy immunotherapy tablet in mono- and polysensitized subjects // Allergy. 2013. N 68. P. 252-255.

65. Nelson H.S., Cartier S., Allen-Ramey F. Network Meta-analysis Shows Commercialized Subcutaneous and Sublingual Grass Products Have Comparable Efficacy // The journal of allergy and clinical immunology. In practice. 2015. N 3. P. 256–266.
66. Nelson H.S., Nolte H., Creticos P. Efficacy and safety of timothy grass allergy immunotherapy tablet treatment in North American adults // The Journal of allergy and clinical immunology. 2011. N 127(1). P. 72–80.
67. Niederberger V., Neubauer A., Gevaert P. Safety and efficacy of immunotherapy with the recombinant B-cell epitope-based grass pollen vaccine BM32 // The Journal of allergy and clinical immunology. 2018. N 142(2). P. 497–509.
68. Novak N., Bieber T., Allam J.P. Immunological mechanisms of sublingual allergen-specific immunotherapy // Allergy. 2011. N 66. P. 733–739.
69. Novak N., Mete N., Bussmann C. Early suppression of basophil activation during allergen-specific immunotherapy by histamine receptor 2 // The Journal of allergy and clinical immunology. 2012. N 130. P. 1153–1158.
70. Özdemir S.K., Sin A.S., Güloglu D. Short-term preseasonal immunotherapy: is early clinical efficacy related to the basophil response? // International archives of allergy and immunology. 2014. N 164(3). P. 237–245.
71. Page C., Pitchford S. Platelets and allergic inflammation // Clinical and experimental allergy. 2014. N 44(7). P. 901–913.
72. Palomares O., Yaman G., Azkur A.K. Role of Treg in immune regulation of allergic diseases // European journal of immunology. 2010. N 40. P. 1232–1240.
73. Petalas K., Durham S.R. Allergen immunotherapy for allergic rhinitis // Rhinology. 2013. N 51(2). P. 99–110.
74. Pfaar O., Wolf H., Klimek L., Schnitker J. Immunologic effect and tolerability of intra-seasonal subcutaneous immunotherapy with an 8-day up-dosing schedule to 10,000 standardized quality-units: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial // Clinical therapeutics. 2012. N 34. P. 2072–2081.
75. Radulovic S., Wilson D., Calderon M. Systematic reviews of sublingual immunotherapy (SLIT) // Allergy. 2011. N 66 (6). P. 740–752.
76. Renand A., Archila L.D., McGinty J. Chronic cat allergen exposure induces a TH2 cell-dependent IgG4 response related to low sensitization // The Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2015. N 136 (6). P. 1627–1635.
77. Romano A. Diagnosis and management of drug hypersensitivity reactions // The Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2011. N 127 (3). P. 67–73.
78. Rosewich M., Schulze J., Eickmeier O. Tolerance induction after specific immunotherapy with pollen allergoids adjuvanted by monophosphoryl lipid A in children // Clinical and Experimental Immunology. 2010. N 160(3). P. 403–410.
79. Scadding G.W., Durham S.R. Mechanisms of sublingual immunotherapy // Immunology and allergy clinics of North America. 2011. N 31(2). P. 191–209.
80. Scadding G.W., Calderon M.A., Shamji M.H. Effect of 2 years of treatment with sublingual grass pollen immunotherapy on nasal response to allergen challenge at 3 years among patients with moderate to severe seasonal allergic rhinitis: the GRASS randomized clinical trial // JAMA. 2017. N 317 (6). P. 615–625.
81. Scadding G.W., Shamji M.H., Jacobson M.R. Sublingual grass pollen immunotherapy is associated with increases in sublingual Foxp3-expressing cells and elevated allergen-specific immunoglobulin G4, immunoglobulin A and serum inhibitory activity for immunoglobulin E-facilitated allergen binding to B cells // Clinical & Experimental Allergy. 2010. N 40. P. 598–606.
82. Schulten V., Tripple V., Aasbjerg K. Distinct modulation of allergic T cell responses by subcutaneous versus sublingual allergen-specific immunotherapy // Clinical and experimental allergy. 2016. N 46(3). P. 439–448.
83. Senti G.S., Von Moos F., Tay N. Determinants of efficacy and safety in epicutaneous allergen immunotherapy: summary of three clinical trials // Allergy. 2015. N 70. P. 707–710.
84. Senti G., Johansen P., Kündig T.M. Intralymphatic immunotherapy // Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology. 2009. N 9(6). P. 537–543.
85. Shamji M.H., Durham S.R. Mechanisms of allergen immunotherapy for inhaled allergens and predictive biomarkers // The Journal of allergy and clinical immunology. 2017. N 140 (6). P. 1485–1498.
86. Shamji M.H., Durham S.R. Mechanisms of immunotherapy to aeroallergens // Clinical & Experimental Allergy. 2011. N 41. P. 1235–1246.
87. Shamji M.H., James L.K., Durham S.R. Serum immunologic markers for monitoring allergen-specific immunotherapy // Immunology and Allergy Clinics of North America. 2011. N 31. P. 311–323.
88. Shamji M.H., Ljorring C., Francis J.N. Functional rather than immunoreactive levels of IgG4 correlate closely with clinical response to grass pollen immunotherapy // Allergy. 2012. N 67. P. 217–226.
89. Sieber J., De Geest S., Shah-Hosseini K. Medication persistence with long-term, specific grass pollen immunotherapy measured by prescription renewal rates // Current Medical Research and Opinion. 2011. N 27. P. 855–861.
90. Siegrist C.A. Vaccine Immunology // Vaccines. 2013. N 6. P. 14–32.
91. Sørensen A.E., Johnsen C.R., Dalgaard L.T. Human Leukocyte Antigen-G and Regulatory T Cells during Specific Immunotherapy for Pollen Allergy // International archives of allergy and immunology. 2013. N 162. P. 237–252.
92. Storms W. Allergic rhinitis-induced nasal congestion: its impact on sleep quality // Primary care respiratory journal. 2008. № 17. P. 7–18.
93. Suarez-Fueyo A., Ramos T., Galan A. Grass tablet sublingual immunotherapy downregulates the TH2 cytokine response followed by regulatory T-cell generation // The Journal of allergy and clinical immunology. 2014. N 133. P. 130–138.
94. Sur D.K., Scandale S. Treatment of allergic rhinitis // American family physician. 2010. № 81. P. 1440–1446.
95. Tsabouri S., Tseretopoulou X., Priftis K. Omalizumab for the treatment of inadequately controlled allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials // The Journal of allergy and clinical immunology. In practice. 2014. N 2(3). P. 332–340.
96. Valenta R., Campana R., Niederberger V. Recombinant allergy vaccines based on allergen-derived B cell epitopes // Immunology letters. 2017. N 189. P. 19–26.

97. Van de Veen W., Stanic B., Wirz O.F. Role of regulatory B cells in immune tolerance to allergens and beyond // *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2016. N 138(3). P. 654-665.

98. Van de Veen W., Stanic B., Yaman G. IgG4 production is confined to human IL-10-producing regulatory B cells that suppress antigen-specific immune responses // *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2013. N 131(4). P. 1204-1212.

99. Witten M., Malling H.J., Blom L. Is intralymphatic immunotherapy ready for clinical use in patients with grass pollen allergy? // *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2013. N 132. P. 1248-1252.

100. Yuxselen A., Kendirli S., Yilmaz M. Effect of One-Year Subcutaneous and Sublingual Immunotherapy on Clinical and Laboratory Parameters in Children with Rhinitis and Asthma: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Double-Dummy Study // *International archives of allergy and immunology*. 2012. N 157. P. 288-298.

101. Zhang H., Cardell L.O., Bjorkander J. Comprehensive profiling of peripheral immune cells and subsets in patients with intermittent allergic rhinitis compared to healthy controls and after treatment with glucocorticoids // *Inflammation*. 2013. N 36 (4). P. 821-829.

102. Ziegelmayer P., Focke-Tejkl M., Schmutz R. Mechanisms, safety and efficacy of a B cell epitope-based vaccine for immunotherapy of grass pollen allergy // *EBioMedicine*. 2016. N 11. P. 43-57.

References:

1. Vahnina O.A. *Pyl'tsevaya allergiya v Respublike Komi: kliniko-epidemiologicheskoe issledovanie: dis. kand. med. nauk.* [Pollen allergy in the Komi Republic: clinical and epidemiological study]. Moskva. 2016. 103 p. [in Russian]

2. Vyhrstenko L.R. *Allergen-spetsificheskaya immunoterapiya atopicheskoy bronkhial'noi astmy i allergicheskogo rinita peroral'nymi nizkodozovymi allergovaktsinami: dis. dokt. med. nauk.* [Allergen-specific immunotherapy of atopic bronchial asthma and allergic rhinitis with oral low-dose allergy vaccines: dis. doctor of medical sciences]. Vitebsk. 2014. 265 p. [in Russian]

3. Derbeneva M.L., Guseva A.L. Allergicheskii rinit vozmozhnosti effektivnoi terapii [Allergic rhinitis of the possibility of effective therapy]. *Meditsinskii sovet* [Medical Council]. 2017. №20. P. 76-79. [in Russian]

4. Korovkina E.S., Voroncova I.M. Vozmozhnosti otsenki effektivnosti allergen-spetsificheskoi immunoterapii [Opportunities for evaluating the effectiveness of allergen-specific immunotherapy]. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya* [Immunopathology, allergology, infectology]. 2015. №4. P. 10-15. [in Russian]

5. Maslova L.V. *Effektivnost' i mekhanizmy sublingval'noi immunoterapii patsientov s allergicheskimi zabolevaniyami dykhatel'nykh putei: dis. dokt. med. nauk* [Efficiency and mechanisms of sublingual immunotherapy of

patients with allergic respiratory diseases: dis. doctor of medical sciences]. Minsk. 2014. 198 p. [in Russian]

6. Memorandum Vsemirnoi organizatsii po allergii 2009 [World Allergy Organization Memorandum 2009]. WAO J. Rus. Edit. [WAO J. Rus. Edit.]. 2011. № 1(1). P. 15-27. [in Russian]

7. Nasunova A.Ju. *Effektivnost' razlichnykh metodov allergen-spetsificheskoi immunoterapii pri bronkhial'noi astme i allergicheskoi rinite: dis. kand. med. nauk.* [The effectiveness of various methods of allergen-specific immunotherapy for bronchial asthma and allergic rhinitis]. Moskva. 2020. 129 s. [in Russian]

8. Nurpeisov T.T. Allergologiya Kazakhstana: uspekhi i perspektivy [Allergology of Kazakhstan: successes and prospects]. *Vestnik KazNMU* [Bulletin of KazNMU]. 2017. №4. pp. 416-418. [in Russian]

9. Rahmatullina N.M., Pastushenko Ju.V., Trofimova O.R. i drugie. Sovremennye metody allergen-spetsificheskoi immunoterapii v lechenii allergicheskogo rinita [Modern methods of allergen-specific immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis]. *Kazanskii meditsinskii zhurnal* [Kazan Medical Journal]. 2016. № 97 (2). pp. 288-294. [in Russian]

10. Snovskaya M.A., Namazova-Baranova L.S., Semikina E.L., Kozhevnikova O.V. Osobennosti diagnosticheskogo obsledovaniya patsientov s polivalentnoi sensibilizatsiei pered provedeniem allergenspetsificheskoi immunoterapii i otsenka ee rezul'tatov laboratornymi metodami [Features of a diagnostic examination of patients with polyvalent sensitization before allergen-specific immunotherapy and evaluation of its results by laboratory methods]. *Vestnik RAMN* [Bulletin of the RAMS]. 2014. № 7-8. pp. 85-92. [in Russian]

11. Soldatov A.A., Avdeeva Zh.I., Medunicyn N.V. Mekhanizmy allergicheskoi reaktsii nemedlennogo tipa, preparaty i metody spetsificheskoi immunoterapii [The mechanisms of an allergic reaction of an immediate type, drugs and methods of specific immunotherapy]. *Immunologiya* [Immunology]. 2016. № 37(1). pp. 51-60. [in Russian]

12. Tataurshhikova N.S. Antipollin v ratsional'noi terapii allergicheskikh zabolevanii [Antipollin in the rational treatment of allergic diseases]. *Farmakoterapiya* [Pharmacotherapy]. 2014. №1. pp. 37-39. [in Russian]

13. Terehova E.P. Profilakticheskaya effektivnost' allergen-spetsificheskoi immunoterapii [Prophylactic efficacy of allergen-specific immunotherapy]. *Effektivnaya farmakoterapiya* [Effective pharmacotherapy]. 2016. № 6. P. 30-37. [in Russian]

14. Fedorov A.S., Litvinova L.S., But-Gusaim V.I. Allergen-spetsificheskaya immunoterapiya: terapevticheskie vaktsiny dlya allergicheskikh zabolevanii [Allergen-specific immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases]. *Meditsinskaya immunologiya* [Medical immunology]. 2015. T. 17. № 5. P. 407-422. [in Russian]

Контактная информация:

Измайлович Марина Рашидовна – докторант по специальности «Медицина» НАО «Медицинский университет Караганда», г. Караганда, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, г. Караганда, 100024/ M00M4H, мкр. Степной-4, д.19, кв.63.

E-mail: marisha_i88@mail.ru

Телефон: 87089773886