

Е.А. Вишнёва¹, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}¹ Научный центр здоровья детей Минздрава России, Москва, Российская Федерация² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Аллергенспецифическая иммунотерапия у детей: перспективы профилактики и лечения

Контактная информация:

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

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

Статья поступила: 24.04.2015 г., принята к печати: 07.09.2015 г.

Повсеместный рост распространенности аллергических болезней является серьезным бременем для бюджета здравоохранения не только ведущих стран мира, но и развивающихся. Изнуряющие симптомы значительно снижают качество жизни как самих пациентов, так и членов их семей; поэтому аллергия является одной из важнейших медико-социальных проблем. Согласно современным представлениям, для достижения контроля над аллергическими болезнями необходим комплексный подход, при этом единственным патогенетическим методом лечения и профилактики новых проявлений аллергии выступает аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ). Накопленный опыт применения данной технологии свидетельствует о клинико-экономических преимуществах метода, при этом продолжающиеся исследования доказали не только лечебное, но и профилактическое воздействие АСИТ.

Ключевые слова: аллергенспецифическая иммунотерапия, этиопатогенетическая терапия аллергии, АСИТ, аллергический ринит, бронхиальная астма, дети.

(Для цитирования: Вишнёва Е.А., Намазова-Баранова Л.С. Аллергенспецифическая иммунотерапия у детей: перспективы профилактики и лечения. *Педиатрическая фармакология*. 2015; 12 (5): 532–536. doi: 10.15690/pf.v12i5.1454)

ВВЕДЕНИЕ

Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения, в настоящее время аллергия занимает 4-е место в мире среди основных хронических заболеваний. За последний период времени заболеваемость респираторной аллергией удваивалась каждые

10 лет, и на сегодняшний день более 300 млн человек в мире страдают астмой, свыше 500 млн — аллергическим ринитом, при этом у 15–20% заболевание протекает в тяжелой форме [1].

Аллергические болезни, распространенность которых продолжает увеличиваться, представляют собой

Е.А. Vishnyova¹, L.S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}¹ Scientific Center of Children's Health of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russian Federation² Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation³ Pirogov Russian National Medical Research University, Moscow, Russian Federation

Allergen-Specific Immunotherapy in Children: Prospects of Prevention and Treatment

Global spread of allergic diseases due to both environmental degradation, uncontrolled drug use and dietary changes, appearance of new allergens is a severe burden for the healthcare budget not only of the developing, but also of the advanced countries. Devastating symptoms considerably reduce quality of life both of patients and of their family members; allergy is one of the most significant medical/social issues. The contemporary understanding is that a complex approach is required to achieve control over allergic diseases; at the same time, the only pathogenetic method of treating and preventing new allergy manifestations is allergen-specific immunotherapy. The accumulated experience of using this technology indicates clinical/economic advantages of the method; moreover, on-going studies have proved not only therapeutic, but also preventive action of ASIT.

Key words: allergen-specific immunotherapy, etiopathogenetic antiallergic therapy, ASIT, allergic rhinitis, bronchial asthma, children.

(For citation: E. A. Vishnyova, L. S. Namazova-Baranova. Allergen-Specific Immunotherapy in Children: Prospects of Prevention and Treatment. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2015; 12 (5): 532–536. doi: 10.15690/pf.v12i5.1454)

глобальную проблему для здравоохранения во всем мире. Причины увеличения заболеваемости респираторной аллергией различны и обусловлены как ухудшением экологии и бесконтрольным применением лекарственных препаратов, так и изменением характера питания и появлением все новых аллергенов [1–3].

Аллергический ринит, аллергический конъюнктивит и бронхиальная астма широко распространены среди детей и подростков, обуславливают значительное социально-экономическое бремя и отрицательно влияют на качество жизни как самих пациентов, так и членов их семей [1, 2, 4, 5].

Вопросы лечения аллергии много лет остаются актуальными и привлекают внимание как ученых, так и практикующих специалистов [6].

В настоящее время комплексный подход к терапии любого аллергического заболевания включает:

- ограничение контакта с патогенетически значимыми аллергенами;
- лекарственную терапию;
- специфическую иммунотерапию;
- обучение.

Основная цель лечения — достижение контроля над болезнью, но это невозможно без соблюдения следующих принципов:

- регулярной диагностики состояния пациента и приверженности лечению;
- своевременной коррекции терапии и модификации факторов риска обострения;
- регулярного контроля ответа на назначенное лечение (включающего как фиксацию всех нежелательных побочных явлений, так и обострений болезни).

АЛЛЕРГЕНСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ

Однако, весь арсенал лекарственных препаратов, широко используемый сегодня для достижения контроля над аллергией, не может повлиять на течение болезни. Исключительное преимущество отличает такой метод терапевтического воздействия, как аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) [2, 6–8]. Это патогенетическое лечение IgE-опосредованного аллергического заболевания, при котором аллерген (аллергенный препарат), к которому выявлена повышенная чувствительность и который ответственен за клинические проявления заболевания, вводится в организм пациента по схеме постепенного увеличения дозы. Основная цель АСИТ — снижение чувствительности к данному аллергену и, как следствие, уменьшение симптомов, ассоциированных с последующей экспозицией (воздействием) причинного аллергена [6–9].

Результаты многочисленных исследований использования АСИТ как у взрослых, так и у детей дают возможность ведущим международным сообществам аллергологов и клинических иммунологов [Всемирная организация аллергии (World Allergy Organization, WAO), рабочая группа Американской академии аллергии, астмы и иммунологии (American Academy of Allergy Asthma and Immunology, AAAAI), Американская коллегия аллергии, астмы и иммунологии (American College of Allergy, Asthma and Immunology, ACAAI), Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии (European Academy of Allergy, Asthma and Clinical Immunology, EAACI)] разрабатывать и своевременно пересматривать согласительные документы по терминологии, механизмам дозирования, схемам терапии, эффективности, безопас-

ности и будущим направлениям развития специфической иммунотерапии [9, 10].

Механизм действия АСИТ

АСИТ — единственный метод этиопатогенетической терапии аллергических заболеваний, который воздействует непосредственно на причину и механизм болезни, вызывает развитие толерантности к аллергену и снижает выраженность симптомов аллергии. В исследованиях было показано, что специфическая гипосенсибилизация связана со снижением уровня специфических иммуноглобулинов (Immunoglobulin, Ig) E и повышением содержания аллергенспецифических IgG, преимущественно класса G₄ (снижение соотношения IgE/IgG). Антигенспецифические IgG работают как антагонисты IgE, их продукция блокирует каскад реакций аллергического воспаления, возникающего при контакте IgE с аллергеном [8, 9, 11].

Угнетение активности клеток-участников аллергической реакции после АСИТ показано и на примере торможения дегрануляции базофилов и цитотоксических тромбоцитов. Изменение ответа Т-клеток на аллерген наблюдается при достижении клинического положительного эффекта от АСИТ и включает уменьшение пролиферативного ответа Т-клеток и образования интерлейкина (Interleukin, IL) 4 с одновременным увеличением продукции IL 10 и трансформирующего ростового фактора (Transforming Growth Factor, TGF) β. Отмечается повышение экспрессии рецепторов для IL 2 (CD25), HLA-DR (антигенпрезентирующие клетки) и увеличение содержания IL 12, за счет чего обеспечивается поддержка Th1-зависимого клеточного ответа. Более чем у половины пациентов после проведения АСИТ было выявлено значительное увеличение экспрессии матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) IL 2 и интерферона γ (маркеров Th1-клеток, участвующих в запуске и поддержании продукции IgG, которые относятся к блокирующим антителам).

Таким образом, проведение АСИТ приводит к переключению иммунного ответа с IgE на IgG ответ и вырабатывает толерантность Т-лимфоцитов. АСИТ влияет на все этапы развития аллергического ответа, в том числе на иммунологическую фазу, что приводит к переключению иммунного ответа с Th2 на Th1, тормозя как раннюю, так и позднюю фазу аллергического ответа [8, 9, 11].

Преимущества АСИТ

Уникальные преимущества АСИТ заключаются в терапевтическом воздействии, которое распространяется на все звенья аллергического ответа и обуславливает [6, 8, 9]:

- снижение органной (тканевой) чувствительности к аллергенной экспозиции;
- снижение неспецифической тканевой гиперреактивности;
- угнетение признаков аллергического воспаления — купирование симптомов аллергического воспаления и достижение ремиссии;
- уменьшение потребности в симптоматических препаратах;
- профилактический эффект (своевременно проведенная эффективная АСИТ предупреждает переход более легких форм бронхиальной астмы в более тяжелые и трансформацию аллергического ринита в бронхиальную астму);

- длительное действие (в отличие от всех существующих методов лечения atopических заболеваний, положительный эффект АСИТ сохраняется на длительный период — в течение нескольких лет) [9, 12, 13].

Клинически лечебное действие АСИТ достигается по завершении 3–5 повторных курсов лечения, но может наступить и после 1-го курса. При этом чем в более раннем возрасте и на более ранних стадиях заболевания проведена АСИТ, тем выше лечебное действие [6, 7, 9, 11, 13].

АСИТ — это единственная патогенетическая этиотропная общедоступная иммуномодулирующая терапия для пациентов, страдающих аллергическими заболеваниями, обусловленными IgE-опосредованным иммунным воспалением [6–11].

АСИТ назначается при наличии четких доказательств связи между экспозицией аллергена, симптомами болезни и IgE-зависимым механизмом (результаты кожных тестов и/или уровень специфических IgE 2-го класса реакции и выше), при соблюдении всех элиминационных мероприятий, вне обострения сопутствующей патологии [7].

АСИТ может быть предсезонной, предсезонно-сезонной, круглогодичной.

Особенности проведения АСИТ

В настоящее время используются инъекционные (подкожный, когда аллерген вводится подкожно в область плеча) и неинъекционные (сублингвальный, когда аллерген рассасывается в подязычной области, или пероральный, когда аллерген проглатывается) методы АСИТ [7, 9, 11].

Протокол проведения АСИТ включает в себя 2 этапа:

- 1) достижение максимальной терапевтической дозы (фаза наращивания дозы);
- 2) поддерживающую терапию (фаза основной терапии).

Противопоказания, как абсолютные, так и относительные, на сегодняшний день остаются одним из самых актуальных аспектов данной медицинской технологии: продолжают обсуждаться и формулируются по мере поступления новых доказательных данных с учетом возможных рисков развития нежелательных побочных эффектов [9, 10].

По согласительному документу EAACI, абсолютным противопоказанием для проведения АСИТ являются [10]:

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

Относительные противопоказания для назначения АСИТ (в данных случаях необходимо тщательно взвешивать и анализировать индивидуальное соотношение возможной пользы/относительного риска) следующие:

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

Несмотря на то, что за рубежом допускается возможность использования данной технологии в терапии пациентов раннего возраста, на сегодняшний день в России проведение АСИТ разрешено у детей только с возраста 5 лет [4, 6, 7].

Временными противопоказаниями для проведения АСИТ являются:

- обострение основного заболевания;
- обострение любого сопутствующего заболевания;
- любые интеркуррентные заболевания в стадии обострения;
- вакцинация.

Вопрос активной иммунизации в условиях длительной терапии АСИТ для пациентов детской возрастной категории особенно актуален. Конечно, желательно провести плановую вакцинацию за 1 мес до начала АСИТ или, при наличии такой возможности, после окончания терапии [7].

При наличии показаний вакцинацию проводят на этапе поддерживающей (основной) терапии при соблюдении следующих условий:

- не ранее чем через 7–10 дней после инъекции аллергена;
- очередную инъекцию аллергена осуществляют не ранее чем через 3 нед после вакцинации.

В случае проведения АСИТ инъекционным методом в период наращивания дозы вакцинация не проводится. При неинъекционной (сублингвальной) АСИТ для осуществления активной иммунизации прием аллергенного препарата временно прерывают: за 3 дня до предполагаемой вакцинации, в день введения вакцины и в течение 10–14 дней после профилактической прививки.

При проведении АСИТ сублингвальным методом следует помнить о дополнительных временных противопоказаниях, которыми являются [7]:

- повреждения и раны слизистой оболочки ротовой полости;
- персистирующие язвы и эрозии;
- заболевания пародонта;
- недавняя экстракция зуба, другие хирургические манипуляции в полости рта;
- тяжелые воспалительные заболевания слизистой оболочки ротовой полости (красный плоский лишай, микозы и др.).

Однако, следует учесть тот факт, что достижение запланированного эффекта при использовании любой медицинской технологии зависит сразу от нескольких немаловажных факторов. Для успешной АСИТ — это:

- доступность аллергенного препарата;
- ожидаемая эффективность;
- риск возможных нежелательных побочных явлений применения;
- предпочтения пациента и приверженность лечению [14].

Приверженность лечению

Длительность терапии, соблюдение режима и техники приема препарата может обусловить проблему низкой приверженности лечению, что в свою очередь станет причиной снижения эффекта. Это подтверждено целым рядом исследований: около 50% больных, получавших аллергенспецифическую иммунотерапию, продолжили лечение на 2-й год, и еще меньше, порядка 30%, — на 3-й [15–17].

Исследование приверженности назначенной сублингвальной АСИТ у детей младше 6 лет, включившее 150 детей (из них 86 мальчиков: 76% использовали в лечении капли, 24% — таблетки; 89,4% получали препарат аллергена клещей домашней пыли), показало, что 46% пациентов не закончили курс лечения [18]. При этом для пациентов, прекративших АСИТ в первый год лече-

ния, была выявлена четкая корреляция с возрастом: наибольшее число случаев отказа от лечения наблюдалось в группе младших дошкольников.

Проведенный анализ причин прекращения АСИТ среди прочих показал следующие:

- отсутствие видимого эффекта;
- отказ ребенка/местные нежелательные явления (особенно для детей младшего возраста — неприятный вкус, неудобство использования таблетированной формы);
- системные нежелательные явления (18,6% случаев отказа от АСИТ);
- неудобство (нехватка времени и пр.);
- семейные проблемы.

Наиболее часто прекращение АСИТ было зафиксировано в первые 3 мес терапии.

Несомненно, что повышение приверженности терапии с учетом всех возможных проблем длительной схемы лечения является основной из задач, решение которой позволит в каждом индивидуальном случае выйти на оптимальный уровень эффективности АСИТ [15].

Персонализированный подход в каждом индивидуальном случае может предполагать как назначение дополнительного визита, так и телефонный контакт. При этом наличие индивидуального плана, включающего рекомендации по купированию нежелательных явлений, подбор препарата с учетом предпочтений и возраста пациента, информирование о болезни и методах лечения, мероприятий элиминационного режима, являются одинаково важными слагаемыми успешной терапии [15, 18].

В настоящее время предсезонно-сезонная схема лечения (минимальный период 4 мес) в течение не менее трех сезонов подряд с использованием стандартизованного препарата пыльцевых аллергенов является наиболее оптимальной: ее эффективность, безопасность и фармакоэкономический профиль доказаны достаточным количеством исследований [19, 20].

Использование препаратов стандартизованных аллергенов рекомендуется для проведения АСИТ ведущими мировыми сообществами (WAO, Европейским медицинским агентством), так как именно они обеспечивают постоянство концентрации и активности аллергена, а, значит, прогнозируемость реакции пациента и уверенность в безопасности и эффективности [21, 22]. Длительность применения и многочисленные исследования подтверждают переносимость и эффективность таких препаратов.

Однако, несмотря на имеющиеся доказательства, на сегодняшний день остается проблема неназначения АСИТ. Такая «выжидательная» тактика особенно часто, и при этом не всегда обоснованно, встречается по отношению к пациентам детской возрастной категории [23]. Так, в наблюдении, проведенном в Испании, включившем 260 детей в возрасте от 5 до 17 лет (из них 56,2% — мальчики) с сенсibilизацией к клещам домашней пыли (61,9%) и пыльцевым аллергенам (38,1%), с диагнозами аллергического ринита и бронхиальной астмы (55 пациентов), симптоматическая терапия была назначена в 98,5% случаев, и отсутствие контроля над болезнью установлено у 57,3% детей. При этом АСИТ была назначена в 56,9% случаев: почти 2/3 врачей предпочитали наблюдение, назначая АСИТ лишь в случаях ухудшения симптоматики или при развитии у ребенка бронхиальной астмы [23].

В обзоре, посвященном профилактическим возможностям АСИТ, обсуждается проведение терапии детям с отягощенной семейной наследственностью (по аллергическому риниту) и с выявленным положительным титром специфических антител класса IgE к пыльце при отсутствии клинических проявлений сезонного аллергического ринита в целях предупреждения возникновения в дальнейшем поллиноза и астмы [24].

Любая выжидательная позиция специалиста, неназначение необходимого лечения должно быть четко обосновано наличием доказанных противопоказаний к использованию того или иного метода лечения, иначе подобное бездействие может быть расценено как некачественное оказание медицинской помощи.

Однако, для подавляющего большинства пациентов, которые встречаются нам в клинической практике, характерно наличие множественной аллергии. В реальной жизни поливалентная сенсibilизация может выступать в самых различных вариантах и сочетаниях причинно-значимых аллергенов у одного пациента, при этом множественная аллергия зачастую сопровождается более выраженными клиническими проявлениями болезни. К сожалению, на сегодняшний день имеется крайне ограниченное количество публикаций результатов исследований, касающихся одновременного проведения АСИТ несколькими аллергенами (аллергенными препаратами), что объясняет отсутствие четких рекомендаций касательно оптимального выбора аллергенного препарата или же возможного сочетания применения нескольких АСИТ-средств [25]. Убедительно достоверным является рекомендация проведения АСИТ аллергеном (аллергенным препаратом), к которому выявлена повышенная чувствительность, обуславливающая клинические проявления болезни. Выбор тактики ведения пациентов с множественной аллергией остается за специалистом врачом аллергологом-иммунологом и основывается на результатах обследования и сведениях анамнеза, выраженности клинических проявлений болезни и влиянии на качество жизни пациента и членов его семьи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, АСИТ — единственный этиопатогенетический метод терапии аллергических болезней — назначается при наличии четких доказательств связи между экспозицией аллергена, симптомами болезни и IgE-зависимым механизмом. АСИТ индуцирует клиническую и иммунологическую толерантность, имеет продолжительную эффективность и может предотвращать прогрессирование аллергических болезней: уменьшает вероятность формирования бронхиальной астмы у больных аллергическим ринитом и конъюнктивитом и расширения спектра сенсibilизации. Показано положительное влияние АСИТ на качество жизни пациента и членов его семьи.

Аллергенспецифическую иммунотерапию должен проводить специалист аллерголог-иммунолог. Лечение проводится только в специализированных аллергологических кабинетах амбулаторно-поликлинических учреждений и аллергологических отделениях стационаров/дневных стационаров. Длительность терапии, как правило, — 3–5 лет. Подбор препарата и пути введения осуществляются специалистом индивидуально. Сублингвальная АСИТ более предпочтительна для детей: она безболезненна, удобна с позиции пути введения и имеет более благоприятный профиль безопасности по сравне-

нию с подкожным методом. Премедикация антигистаминными препаратами второго поколения или антагонистами антилейкотриеновых рецепторов может снизить распространенность и выраженность нежелательных эффектов.

Противопоказаниями к проведению аллергенспецифической иммунотерапии являются тяжелые сопутствующие состояния: онкологические заболевания, тяжелые иммунопатологические процессы и СПИД, неконтролируемая тяжелая персистирующая бронхиальная астма. При этом во всех остальных случаях индивидуальный риск и возможная польза лечения

должны быть тщательно взвешены и проанализированы специалистом.

Фармакоэкономические модели, основанные на данных клинических исследований и метаанализов, указывают на то, что АСИТ является экономически эффективной технологией лечения и профилактики аллергических болезней [3, 19].

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Global atlas of allergy. Editors: Cezmi A. Akdis, Ioana Agache. Published by the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. 2014. 388 p.
2. Аллергия у детей: от теории — к практике. Под ред. Л. С. Намазовой-Барановой. М.: Союз педиатров России. 2010–2011. 668 с.
3. Roberts G, Xatzipsalti M, Borrego LM, Custovic A, Halken S, Hellings PW, Papadopoulos NG, Rotiroli G, Scadding G, Timmermans F, Valovirta E. Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2013;68:1102–1116.
4. Вишнева ЕА, Намазова-Баранова ЛС, Алексеева АА, Эфендиева КЕ, Левина ЮГ, Вознесенская НИ, Томилова АЮ, Мурадова ОИ, Селимзянова ЛР, Промыслова ЕА. Современные принципы терапии аллергического ринита у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2014;11(1):6–14.
5. Вишнева ЕА, Намазова-Баранова ЛС, Алексеева АА, Эфендиева КЕ, Левина ЮГ, Вознесенская НИ, Томилова АЮ, Селимзянова ЛР, Промыслова ЕА. Детская астма: ключевые принципы достижения контроля на современном этапе. *Педиатрическая фармакология*. 2013;10(4):60–72.
6. Павлова КС, Курбачева ОМ. Патогенетическая терапия аллергических заболеваний: возможности АСИТ в России. Эффективная фармакотерапия. *Аллергология и иммунология*. 2012;2.
7. Вишнева ЕА, Намазова-Баранова ЛС, Алексеева АА, Эфендиева КЕ, Левина ЮГ, Томилова АЮ. и др. Аллергенспецифическая иммунотерапия у детей. Стандартизация подходов к оценке эффективности. *Педиатрическая фармакология*. 2015;12(2):173–179.
8. Wesley Burks A. et al. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131:1288–96.
9. Burks W., Calderon M.A., Casale T., Cox L., Demoly P., Jutel M., Nelson H., Akdis Cezmi A. Update on allergy immunotherapy: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/European Academy of Allergy and Clinical Immunology/PRACTALL consensus report. *Allergy Clin Immunol*. 2013;131:1288–96.
10. Pitsios C, Demoly P, Bilo MB, Gerth van Wijk R, Pfaar O, Sturm GJ, Rodriguez del Rio P, Tsoumani M, Gawlik R, Paraskevopoulos G, Rueff F, Valovirta E, Papadopoulos NG, Calderon MA. Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper. *Allergy*. 2015;70:897–909.
11. Гуцин И. С., Курбачева О. М. Аллергия и аллергенспецифическая иммунотерапия. М.: Фармарус Принт Медиа. 2010. 228 с.
12. Marogna M, Bruno M, Massolo A, Falagiani P. Long-lasting effects of sublingual immunotherapy for house dust mites in allergic rhinitis with bronchial hyperreactivity: a long-term (13-year) retrospective study in real life. *Int Arch Allergy Immunol*. 2007;142:70–78.
13. Jacobsen L, Wahn U, Bilo BM. Allergen-specific immunotherapy provides immediate, long-term and preventive clinical effects in children and adults: the effects of immunotherapy can be categorized by level of benefit — the centenary of allergen specific subcutaneous immunotherapy. *Clin Translat Allergy*. 2012;2:8.
14. Davila I, Navarro A, Dominguez-Ortega J, Alonso A, Antolin-Amerigo D, Dieguez MC, Gonzalez-Mancebo E, Martin C, Martinez C, Nunez B, Prior N, Rech M, A Rosado, Ruiz-Hornillos J, Sansosti A, Torrecillas M, Jerez MJ. QUASAR Group (Quality in the Administration of SLIT in Allergic Rhinitis). SLIT: indications, follow-up, and management. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2014;24(Suppl. 1):1–35.
15. Астафьева Н. Г., Ильина Н. И., Курбачева О. М., Намазова-Баранова Л. С., Ненашева Н. М. Проблема аллергии — решаем вместе! *ПАЖ*. 2014.
16. Sieber J, De Geest S, Shah-Hosseini K, Mosges R. Medication persistence with long-term, specific grass pollen immunotherapy measured by prescription renewal rates. *Curr Med Res Opin*. Apr, 2011;27:855–861.
17. Trebuchon F, David M, Demoly P. Medical management and sublingual immunotherapy practices in patients with house dust mite-induced respiratory allergy: a retrospective, observational study. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2012;25:193–206.
18. Pajno GB, Caminiti L, Crisafulli G. et al. Adherence to sublingual immunotherapy in preschool children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012;23:688–689.
19. Demoly P, Calderon MA, Casale TB, Mallin H-J, Wahn U. The value of pre- and co-seasonal sublingual immunotherapy in pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis. *Clin Translat Allergy*. 2015;5:18.
20. Didier A, Bons B. Safety and tolerability of 5-grass pollen tablet sublingual immunotherapy: pooled analysis and clinical review. *Expert Opin Drug Saf*. 2015;14(5).
21. Canonica GW, Baena-Cagnani CE, Bousquet J, Bousquet PJ, Lockey RF, Mallin HJ, Passalacqua G, Potter P, Valovirta E. Recommendations for standardization of clinical trials with Allergen Specific Immunotherapy for respiratory allergy. A statement of a World Allergy Organization (WAO) taskforce. *Allergy*. 2007;62:317–324.
22. European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Guideline on the Clinical Development of products for specific Immunotherapy for the Treatment of Allergic Diseases. London, 20 November 2008. EMA/CHMP/BWP/304831/2007.
23. Ibero M. et al. Diagnosis and treatment of allergic rhinitis in children: Results of the PETRA study. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2011. doi:10.1016/j.aller.2010.12.010.
24. Matricardi PM. Allergen-specific immunoprophylaxis: Toward secondary prevention of allergic rhinitis? *Pediatr Allergy Immunol*. 2014;25:15–18.
25. Bahceciler NN, Galip N, Cobanoglu N. Multiallergen-specific immunotherapy in polysensitized patients: where are we? *Immunotherapy*. 2013;5(2):183–190.