

УДК 616.211-002.193-085.37
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-2-168-174>

Аллерген-специфическая иммунотерапия при аллергическом рините

Климов В.В., Кошкарлова Н.С., Свиридова В.С., Климов А.В.

*Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2*

РЕЗЮМЕ

Настоящий обзор фокусируется на аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ), методе лечения атопических болезней, включающих аллергический ринит. Рассматриваются теоретические и практические основы, перспективы развития, показания и противопоказания к АСИТ, особенности выполнения процедур АСИТ при аллергическом рините и толерогенные эффекты иммунотерапии. Отмечены преимущества и недостатки каждого из двух предпочтительных методов введения аллергенов, подкожного и подязычного. Главной целью дальнейшего усовершенствования АСИТ является укорочение продолжительности протоколов лечения без существенной потери эффективности, создание более надежного профиля безопасности и распространение АСИТ в развивающихся странах.

Ключевые слова: аллерген-специфическая иммунотерапия, пути введения аллергенов, аллергический ринит, толерантность к аллергенам

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Для цитирования: Климов В.В., Кошкарлова Н.С., Свиридова В.С., Климов А.В. Аллерген-специфическая иммунотерапия при аллергическом рините. *Бюллетень сибирской медицины*. 2022;21(2):168–174. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-2-168-174>.

Allergen-specific immunotherapy in allergic rhinitis

Klimov V.V., Koshkarova N.S., Sviridova V.S., Klimov A.V.

*Siberian State Medical University
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation*

ABSTRACT

The review focuses on allergen-specific immunotherapy (AIT), a treatment method for atopic diseases, including allergic rhinitis. The theoretical and practical basics, development prospects, indications and contraindications to AIT, peculiarities of AIT execution in allergic rhinitis, and tolerogenic effects of immunotherapy are considered. Advantages and disadvantages of each of the two preferable routes of allergen administration in AIT, subcutaneous and sublingual, are described. The main goals of further AIT advancement include shortening of treatment protocols with no significant loss of efficacy, creation of a safer adverse effect profile, and distribution of AIT in developing countries.

✉ *Климов Владимир Васильевич, klimov@mail.tomsknet.ru*

Keywords: allergen-specific immunotherapy, allergen administration routes, allergic rhinitis, allergen tolerance

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

For citation: Klimov V.V., Koshkarova N.S., Sviridova V.S., Klimov A.V. Allergen-specific immunotherapy in allergic rhinitis. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2022;21(2):168–174. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-2-168-174>.

ВВЕДЕНИЕ

Аллерген-специфическую иммунотерапию (АСИТ) изобрел выдающийся британский исследователь Леонард Нун (Leonard Noon) (рис. 1), который опубликовал свою революционную статью «Профилактическая иммунизация против сенной лихорадки» в журнале *Lancet* в 1911 г. [1]. Всю свою короткую жизнь Л. Нун чувствовал сладость исследовательской работы, не покидая лабораторию до глубокой ночи, часто работая по 3–4 ч ранним утром и иногда до рассвета. Умирая от туберкулеза, он продолжал думать о своем замечательном изобретении задолго до появления противоаллергической фармакотерапии [2].

АСИТ используется в здравоохранении более 100 лет, помогая миллионам людей с atopическими болезнями, детям, женщинам и мужчинам и создавая новые неожиданные тенденции в медицине. В наши дни эффективность и безопасность АСИТ продемонстрирована в двойных слепых, многоцентровых, плацебо-контролируемых исследованиях, а протоколы проведения АСИТ и клинические комментарии к ним были утверждены в международных согласительных документах [3]. АСИТ, единственный модифицирующий болезнь метод лечения atopических болезней, классифицирован как метод с самым высоким уровнем доказательной медицины с преимуществами, превышающими фармакотерапию. В частности, АСИТ может остановить аллергический марш у больных с аллергическим ринитом [4–6].

ОСНОВЫ И БУДУЩИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ

Существует по крайней мере пять способов введения аллергенов при АСИТ: подкожный [7–9], подъязычный [10–12], оральный [13–15], эпикутанный [16, 17] и внутрилимфатический [18, 19]. В настоящее время документировано и апробировано два пути введения аллергенов для применения в практике: подкожный [7] и подъязычный [10]. Третий путь, оральная, находится в разработке.

Главными показаниями для АСИТ являются atopические болезни: аллергический ринит, аллергическая астма, atopический дерматит. Дополнительные уточняющие показания [20]: невозможность эффективного контроля за симптомами болезни с помощью фармакотерапии; серьезные побочные эффекты при фармакотерапии; неготовность пациентов к продолжительной фармакотерапии.

АСИТ противопоказана при рецидивах atopических болезней, неконтролируемой тяжелой астме, тяжелых кардиоваскулярных расстройствах, психозах, злокачественных опухолях, тяжелых системных аутоиммунных болезнях, беременности в начале иммунотерапии и острых инфекциях [21]. Побочные реакции в ходе АСИТ разделяются на две группы: системные и локальные. Системные реакции встречаются исключительно редко и мониторируются Всемирной аллергологической организацией [22, 23].

Рекомендуемый возраст начала АСИТ варьирует в разных странах от 3 до 5 лет [7, 20]. Эффективность АСИТ и польза для пациентов доказаны [24].



Рис. 1. Leonard Noon (1877–1913)

К сожалению, среди некоторых детей и их родителей наблюдается низкий уровень сотрудничества, что приводит к нарушению проводимого протокола АСИТ и достижению низкой эффективности лечения.

Подкожная иммунотерапия [7–9] является классическим методом лечения атопических болезней, используемым в течение многих лет. Но имеется большой потенциал дальнейшего усовершенствования этого пути введения аллергенов, комбинаций аллергенов и аллергоидов с биологическими молекулами типа омализумаб и множеством адъювантов (рекомбинантных аллергенов, гипоаллергенных и конформационных субстанций, мутантов, фрагментов и олигомеров аллергенов, а также гибридных и мозаичных антигенов) [25]. Хотя клинические разработки были ранее главным образом сфокусированы на подъязычной АСИТ, внимание к развитию подкожного метода вновь повысилось в последние 10 лет. Однако необходимость повторных инъекций и риск серьезных побочных эффектов, ассоциированных с подкожной АСИТ, лимитируют перспективу ее широкого распространения в практике. По мнению некоторых исследователей, будущее АСИТ может принадлежать подъязычному пути введения аллергенов [26].

Подъязычная АСИТ распространена в настоящее время очень широко. Форма вводимых аллергенов существует в таблетках и каплях. Таблетки и капли вводятся под язык и держатся до проглатывания или выплевываются. Потенциал подъязычной АСИТ обусловлен безопасностью и низким риском системных побочных реакций, достижением долгосрочного клинического эффекта и отсутствием необходимости частого посещения медицинского учреждения и консультирования у аллерголога [10, 11]. Поэтому лечение может быстро претерпевать изменения в составе аллергенов, если это потребуются.

Оральная АСИТ для терапии пищевой аллергии в настоящее время находится на пике актуальности, однако пока не доказано, действительно ли она приводит к десенсибилизации к пищевым аллергенам. Метод заключается в регулярном приеме небольших, постоянно нарастающих доз пищевых аллергенов. Мягкие побочные реакции встречаются часто, например зуд во рту и глотке и боль в животе. В настоящее время проведена стандартизация только для арахиса [13–15], но предварительные клинические испытания показали значительную пользу также при лечении пищевой аллергии на коровье молоко и куриное яйцо.

Эпикутанная иммунотерапия основана на высокой плотности профессиональных антиген-представляющих клеток Лангерганса в эпидермисе, которые вводятся вместе с аллергеном, чтобы воздействовать на иммунную систему. Одновременно представляет-

ся возможность применять толерогенные адъюванты [16]. Другая модификация метода заключается в аппликации кожных сменных патчей для ежедневной поддерживающей дозы аллергенов [17]. Поскольку эпидермис не васкуляризован, риск системных побочных реакций существенно ниже, чем при других путях введения аллергенов. Эпикутанная АСИТ продемонстрировала более продолжительный клинический эффект при пищевой аллергии.

Внутрилимфатическая иммунотерапия включает три инъекции бытовых, эпидермальных и пыльцевых аллергенов под контролем ультразвука в паховые лимфатические узлы с интервалом 4 нед, что позволяет получать один курс лечения за 2 мес. Но в целом для полного курса АСИТ требуется 3 года [19]. Постоянно увеличивается число публикаций, посвященных внутрилимфатической АСИТ, что является многообещающим знаком, но пока недостаточным для получения доказательств, необходимых для рутинного использования этого метода в практике [27].

Перед началом курса АСИТ аллерголог определяет состав аллергенов, путь введения и график. Опытная медсестра выполняет подкожные инъекции в процедурном кабинете [28]. После инъекции пациент должен находиться под наблюдением по крайней мере 30 мин. Ежемесячные посещения медицинского учреждения пациентом для очередной инъекции являются обязательными. При подъязычной АСИТ прием аллергенов осуществляется пациентом дома самостоятельно и ежедневно. В случае побочных эффектов необходимо информировать о них аллерголога.

Будущие перспективы АСИТ включают разработку альтернативных способов введения аллергенов, иммуномодулирующих адъювантов, аллергоидов [29, 30], рекомбинантных вакцин [18, 31–33], контейнеров для аллергенов типа вирусоподобных частиц и липосом. Главная цель усовершенствования АСИТ заключается в укорочении существующих протоколов без потери эффективности иммунотерапии, создании лучшего профиля побочных реакций и распространение АСИТ в развивающихся странах [3].

АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ В РАЗНЫХ ПОПУЛЯЦИЯХ БОЛЬНЫХ АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ

При аллергическом рините АСИТ используется более 100 лет, показав высокую эффективность. Подъязычная иммунотерапия рекомендована для лечения сезонного и круглогодичного ринита у взрослых и детей, с некоторым ограничением при кругло-

годовой форме болезни из-за аллергенов домашнего клеща (HDM) [34]. Но в связи с гетерогенностью аллергенов, разными подходами к публикации отчетов и отсутствием установленной дозы стандартизация подъязычной АСИТ у сенсibilизированных HDM пациентов пока на утверждении. Исследование [35] продемонстрировало долговременные эффекты до 7 лет после двухлетнего курса подъязычной АСИТ у моно- и полисенсibilизированных детей. При моновалентной сенсibilизации отмечен более устойчивый эффект.

В другом исследовании [36] эффективность и безопасность HDM-таблеток с индексом реактивности 300 у детей в возрасте 5–16 лет с аллергическим ринитом были оценены в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании. HDM-таблетки значительно нивелировали симптомы круглогодичного ринита, вызывали необходимый иммунный ответ; профиль безопасности у детей был высоким, сопоставимым со взрослыми, без каких-либо эксцессов.

Проведено изучение эффективности подъязычной АСИТ у взрослых, сенсibilизированных HDM, которые страдали от круглогодичного ринита и других сопутствующих атопий (астмы, конъюнктивита, атопического дерматита) [37]. Продemonстрировано благоприятное влияние иммунотерапии не только на исходы аллергического ринита, но и на преморбидную патологию. Пролонгированный позитивный эффект после трехлетней подъязычной АСИТ наблюдался у пожилых пациентов с аллергическим ринитом при сенсibilизации HDM [38]. В другом исследовании [39] 41,9% пожилых пациентов, сенсibilизированных HDM и страдающих аллергическим ринитом, прерывали лечение в ходе двухлетней подъязычной АСИТ, при этом наиболее частыми причинами были недоступность лекарств и сохраняющиеся симптомы болезни.

В исследовании [40] большинство больных с аллергическим ринитом в среднем возрасте 27,3 лет были удовлетворены результатами трехлетней подъязычной АСИТ, которая редуцировала тяжесть симптомов и улучшала качество жизни. Не отмечено достоверной разницы в эффективности между подкожной и подъязычной АСИТ в недавно проведенных метаанализах, но подъязычная иммунотерапия имела больше локальных и меньше системных побочных реакций [41]. Анализ минимизации стоимости показал, что HDM-таблетки были снижающей стоимостью альтернативой по отношению к подкожной АСИТ с экстрактами HDM при рассмотрении в социальной перспективе [42]. При лечении персистирующего среднетяжелого к тяжелому аллергиче-

ского ринита HDM-таблетки, в дополнении к фармакотерапии, имели стоимостную эффективность 2 276 евро в 9-летнем временном горизонте по сравнению со стоимостью фармакотерапии и плацебо, которая составляла 7 519 евро. Кроме того, персистирующий среднетяжелый к тяжелому аллергический ринит плохо контролировался противоаллергической фармакотерапией [43].

Клиническая и иммунологическая эффективность АСИТ при локальном аллергическом рините еще не документирована, и международные рекомендации по этому вопросу пока не утверждены. Было проведено двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование (фаза II) пациентов с локальным аллергическим ринитом, сенсibilизированных *D. pteronyssinus*, которым осуществлялась подкожная АСИТ [44]. Первоначальные маркеры включали симптомы, расчет фармакотерапии, число дней, свободных от фармакотерапии, а вторичные маркеры учитывали кожные аллерготесты, уровень специфических сывороточных иммуноглобулинов (Ig) E и IgG₄, назальный аллерген-провокационный тест и побочные реакции. АСИТ вызвала достоверное улучшение в обеих группах маркеров по сравнению с плацебо. После 12 мес иммунотерапии отмечено становление аллерген-толерантности с негативным назальным аллерген-провокационным тестом у половины пациентов и достоверное повышение специфических сывороточных IgG₄. Иммунотерапия была толерогенной без системных побочных реакций. Исследование продемонстрировало безопасность и клиническую эффективность подкожной АСИТ при локальном аллергическом рините, подтвердив, что эта форма патологии является новым показанием для АСИТ [44].

ТОЛЕРОГЕННЫЕ ЭФФЕКТЫ АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ

АСИТ выполняется путем введения постепенно нарастающих доз причинного аллергена до поддерживающей дозы с тем, чтобы достигнуть долгосрочной аллергенной толерантности к этому аллергену [45]. АСИТ включает толерогенный ответ иммунной системы к виновному аллергену, приводя к толерантности хелперных Т-клеток 2-го типа (Th2) и поляризации хелперных Т-клеток 1-го типа (Th1). Соответственно, аллергические антитела IgE переключаются на блокирующие антитела IgG₄ и IgA₂ [46, 47] и формируются аллерген-специфические клетки памяти: memTreg, memТ-клетки и memВ-клетки [48]. Полный спектр протолерогенных клеток и молекул постепенно начинает включаться к середине года [49–52], вызывая стимуляцию Th1 в части контроля

за переключением изотипа антител. У отвечающих на АСИТ пациентов уровень IgE сначала повышается, но затем к концу первого года иммунотерапии и позже снижается. Содержание IgG₄ увеличивается, но это повышение стабилизируется после двух лет иммунотерапии [51] (рис. 2).

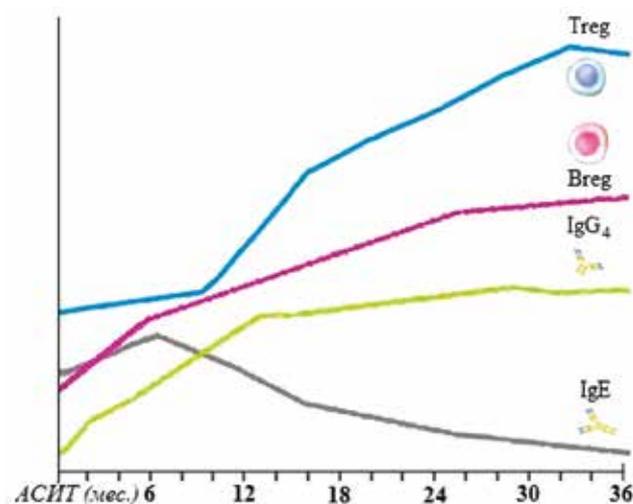


Рис. 2. Последовательность изменения иммунологических показателей при АСИТ: блокирующие антитела IgG₄ увеличивались к 12 мес и стабилизировались после 2-го года, в то время как антитела IgE первоначально повышались и уменьшались после 1-го года. Регуляторные В-клетки (Bregs) достигали высокого уровня к концу 2-го года, но регуляторные Т-клетки (pTregs) увеличивались после 30 нед терапии, затем нарастали, слегка отклоняясь к концу 3-го года. В соответствии с [51]

К концу первого года и позже увеличиваются иммуносупрессивные цитокины интерлейкин (IL) 10, трансформирующий фактор роста бета, IL-27, IL-35, IL-10-секретирующие регуляторные В-клетки (Bregs), которые ингибируют Th2, Tfh, Th17, Th22 и ILC2. Примечательно, что Bregs повышаются раньше, чем Tregs [53], достигая максимума после второго года [51]. Однако средний уровень Tregs регистрируется после 30 нед иммунотерапии, затем они продолжают увеличиваться, слегка отклоняясь к концу третьего года АСИТ [51].

Регуляторные клетки (Tregs и Bregs) играют важную роль в формировании клеток памяти: memTregs, memB-клетки и memT-клетки, которые необходимы для обеспечения долгосрочной эффективности АСИТ [48, 50, 52, 54].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Аллерген-специфическая иммунотерапия является модифицирующим болезнью методом лечения атопических болезней, который имеет самый высокий

уровень доказательной медицины с преимуществами перед фармакотерапией. Существенным является то, что этот вид иммунотерапии может останавливать атопический марш у больных аллергическим ринитом [4–6]. АСИТ имеет более чем 100-летнюю историю, начиная с того, как Leonard Noon изобрел этот метод. В наши дни проходит процесс улучшения качества аллергенов, становление их новых комбинаций и протоколов введения, расширяются масштабы научных исследований аллергенной толерантности вследствие АСИТ и накапливается клинический опыт.

АСИТ показала высокую эффективность при аллергическом рините и продемонстрировала возможность использования при новой форме патологии – локальном аллергическом рините [44]. Среди путей введения аллергенов сублингвальный метод признается предпочтительным благодаря лучшему профилю безопасности и сравнимой с подкожным способом эффективностью. АСИТ может сочетаться с противоаллергической фармакотерапией, включая биолоджики, что придает методу еще более высокую перспективу для аллергологии [3].

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Noon L., Cantab B.C. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet*. 1911;177(1): 4580:1572–1573. DOI: 10.1016/s0140-6736(00)78276-6.
2. Freeman J. Leonard Noon. *Int. Arch. Allergy*. 1953;4:282–284.
3. Breiteneder H., Diamant Z., Eiwegger T., Fokkens W.J., Traidl-Hoffmann C., Nadeau K. et al. Future research trends in understanding the mechanisms underlying allergic diseases for improved patient care. *Allergy*. 2019;74:2293–2311. DOI: 10.1111/all.13851.
4. Tang R.B. House dust mite-specific immunotherapy alters the natural course of atopic march. *J. Chin. Med. Assoc.* 2020;83(2):109–112. DOI:10.1097/JCMA.0000000000000231.
5. Ciprandi G., Tosca M.A. House dust mites-driven allergic rhinitis: could its natural history be modified? *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2021;17(2):109–114. DOI: 10.1080/1744666X.2021.1879642.
6. Zielen S., Devillier P., Heinrich J., Richter H., Wahn U. Sublingual immunotherapy provides long-term relief in allergic rhinitis and reduces the risk of asthma: A retrospective, real-world database analysis. *Allergy*. 2018;73(1):165–177. DOI: 10.1111/all.13213.
7. Klimek L., Brehler R., Hamelmann E., Kopp M., Ring J., Treudler R. et al. Development of subcutaneous allergen immunotherapy (part 2): preventive aspects and innovations. *Allergo. J. Int.* 2019;28:107–119. DOI: 10.1007/s40629-019-0097-z.
8. Vogelberg C., Brueggenjuergen B., Richter H., Jutel M. Impact of subcutaneous allergoid AIT on patients with allergic rhinitis and/or asthma: A retrospective real-life, long-term cohort analysis. *Eur. Resp. J.* 2020;56:243. DOI: 10.1183/13993003.congress-2020.243.

9. Castro-Almarales R.L., Ronquillo-Díaz M., Álvarez-Castelló M., Rodríguez-Canosa J., González-León M., Enríquez-Domínguez I. et al. A. Subcutaneous allergen immunotherapy for asthma: A randomized, double-blind, placebo-controlled study with a standardized *Blomia tropicalis* vaccine. *WAO J.* 2020;13:10098. DOI: 10.1016/j.waojou.2020.100098.
10. Ohashi-Doi K., Lund K., Mitobe Y., Okamiya K. State of the art: development of a sublingual allergy immunotherapy tablet for allergic rhinitis in Japan. *Biol. Pharm. Bull.* 2020;43(1):41–48.
11. Caffarelli C., Mastroianni C., Procaccianti M., Santoro A. Use of sublingual immunotherapy for aeroallergens in children with asthma. *J. Clin. Med.* 2020;9:3381. DOI: 10.3390/jcm9103381.
12. Lin S.Y., Erekosima N., Kim J.M., Ramanathan M., Suarez-Cuervo Y., Yohalakshmi C. et al. Sublingual immunotherapy for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and asthma: A systematic review. *JAMA.* 2013;309(12):1278–1288. DOI: 10.1001/jama.2013.2049.
13. Głobińska A., Boonpiyathad T., Satitsuksanoa P., Kleuskens M., van der Veen W., Sokolowska M. et al. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. Diverse mechanisms of immune tolerance to allergens. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2018;121:306–312. DOI: 10.1016/j.anai.2018.06.026.
14. Mäntylä J., Thomander T., Hakulinen A., Kukkonen K., Palo-suo K., Voutilainen H. et al. The effect of oral immunotherapy treatment in severe IgE mediated milk, peanut, and egg allergy in adults. *Immun Inflamm Dis.* 2018;6(2):307–311. DOI: 10.1002/iid3.218.
15. Nagakura K.-I., Sato S., Yanagida N., Nishino M., Asaumi T., Ogura K. et al. Oral immunotherapy in Japanese children with anaphylactic peanut allergy. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2018;175(3):181–188. DOI: 10.1159/000486310.
16. Wang Y., Kong Y., Wu M.X. Innovative systems to deliver allergen powder for epicutaneous immunotherapy. *Front Immunol.* 2021;12:647954. DOI: 10.3389/fimmu.2021.647954.
17. Liu G., Liu M., Wang J., Mou Y., Che H. The role of regulatory T cells in epicutaneous immunotherapy for food allergy. *Front Immunol.* 2021;12:660974. DOI: 10.3389/fimmu.2021.660974.
18. Pfaar O., Lou H., Zhang Y., Klimek L., Zhang L. Recent developments and highlights in allergen immunotherapy. *Allergy.* 2018;73:2274–2289. DOI: 10.1111/all/13652.
19. Senti G., Freiburghaus A., Larenas-Linnemann D., Hoffmann H.J., Patterson A.M., Klimek L. et al. Intralymphatic immunotherapy: update and unmet needs. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2019;178:141–149. DOI: 10.1159/000493647.
20. Bao Y., Chen J., Cheng L., Guo Y., Hong S., Kong W. et al. Chinese guideline on allergen immunotherapy for allergic rhinitis. *J. Thorac. Dis.* 2017;9(11):4607–4650. DOI: 10.21037/jtd.2017.10.112.
21. Klimov V.V. Allergen-specific immunotherapy. In: From basic to clinical immunology. Cham: Springer, 2019:347–358. DOI: 10.1007/978-3-030-03323-1_11.
22. Epstein T.G., Calabria C., Cox L.S., Dreborg S. Current evidence on safety and practical considerations for administration of sublingual allergen immunotherapy (SLIT) in the United States. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2017;5(1):34–40.e2. DOI: 10.1016/j.jaip.2016.09.017.
23. Huang Y., Wang C., Wang X., Zhang L., Lou H. Efficacy and safety of subcutaneous immunotherapy with house dust mite for allergic rhinitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Allergy.* 2019;74(1):189–192. DOI: 10.1111/all.13583.
24. Blome C., Hadler M., Karagiannis E., Kirsch J., Neht C., Kressel N. et al. Relevant patient benefit of sublingual immunotherapy with birch pollen allergen extract in allergic rhinitis: An Open, prospective, non-interventional study. *Adv. Ther.* 2020;37:2932–2945. DOI: 10.6084/m9.figshare.12091017.
25. Tonti E., Larché M. Concepts and perspectives on peptide-based immunotherapy in allergy. *Allergo J. Int.* 2016;25:144–153. DOI: 10.1007/s40629-016-0121-5.
26. Karthikeyan P., Pulimootil D.T., Sankar R. Long-term effects of allergen-specific subcutaneous immunotherapy for house dust mite induced allergic rhinitis. *J. Laryngol. Otol.* 2018;132(7):665. DOI: 10.1017/S0022215118000683.
27. Lee S.P., Choi S.J., Joe E., Lee S.M., Lee M.W., Shim J.W. et al. A pilot study of intralymphatic immunotherapy for house dust mite, cat, and dog allergies. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2017;9:272–277. DOI: 10.4168/air.2017.9.3.272.
28. Wise S.K., Lin S.Y., Toskala E., Orlandi R.R., Akdis C.A., Alt J.A. et al. International consensus statement on allergy and rhinology: Allergic rhinitis. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2018;8(2):108–352. DOI: 10.1002/alar.22073.
29. Oliver C.E. The use of allergoids and adjuvants in allergen immunotherapy. *Arch. Asthma Allergy Immunol.* 2017;1:40–60. DOI: 10.29328/journal.haard.1001006.
30. Klimek L., Fox G.C., Thum-Oltmer S. SCIT with a high-dose house dust mite allergoid is well tolerated: safety data from pooled clinical trials and more than 10 years of daily practice analyzed in different subgroups. *Allergo J. Int.* 2018;27(5):131–139. DOI: 10.1007/s40629-018-0059-x.
31. Gunawardana N.C., Durham S.R. New approaches to allergen immunotherapy. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2018;121:293–305. DOI: 10.1016/j.anai.2018.07.014.
32. Machado O.L.T., Campos-Mesquita D.M., Pacheco-Soares T. Chapter 4. Antihistaminic treatment, allergen-specific immunotherapy, and blockade of IgE as alternative allergy treatments. In: Athari S.S., ed. Allergen. London: IntechOpen;2017:67–75. DOI: 10.5772/intechopen.69912.
33. Jensen-Jarolim E., Roth-Walter F., Jordakieva G., Pali-Schöll I. Allergens and adjuvants in allergen immunotherapy for immune activation, tolerance, and resilience. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2021;9(5):1780–1789. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.12.008.
34. Cho S.-W., Han D.H., Kim J.-W., Kim D.-Y., Rhee C.-S. House dust mite sublingual immunotherapy in allergic rhinitis. *Immunotherapy.* 2018;10(7):567–578. DOI: 10.2217/imt-2018-0013.
35. Cui L., Li J., Li Y., Xia Z. Long-term efficacy of sublingual mite immunotherapy in monosensitized and polysensitized children with allergic rhinitis: A 7-Year prospective study. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2019;180(2):144–149. DOI: 10.1159/000500524.
36. Okamoto Y., Fujieda S., Okano M., Hida H., Kakudo S., Masuyama K. Efficacy of house dust mite sublingual tablet in the treatment of allergic rhinoconjunctivitis: A randomized trial in a pediatric population. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2019;30(1):66–73. DOI: 10.1111/pai.12984.

37. Chan A.W., Luk W.P., Fung L.H., Lee T.H. The effectiveness of sublingual immunotherapy for house dust mite-induced allergic rhinitis and its co-morbid conditions. *Immunotherapy*. 2019;11(16):1387–1397. DOI: 10.2217/imt-2019-0093.
38. Bozek A., Starczewska-Dymek L., Jarzab J. Prolonged effect of allergen sublingual immunotherapy for house dust mites in elderly patients. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2017;119(1):77–82. DOI: 10.1016/j.anai.2017.05.012.
39. Chen H., Chen Y., Lin B., Huang S., Liu Q., Zheng H. et al. Efficacy and adherence of sublingual immunotherapy in patients aged 60 to 75 years old with house dust mite-induced allergic rhinitis. *Am. J. Otolaryngol.* 2020;41(4):102538. DOI: 10.1016/j.amjoto.2020.102538.
40. Novakova S. Determinants and factors of satisfaction with sublingual immunotherapy in patients with allergic rhinitis. *Folia Med. (Plovdiv)*. 2020;62(2):385–390. DOI: 10.3897/folmed.62.e47000.
41. Field K., Blaiss M.S. Sublingual versus subcutaneous immunotherapy for allergic rhinitis: What are the important therapeutic and real-world considerations? *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2020;20(9):45. DOI: 10.1007/s11882-020-00934-4.
42. Ellis A.K., Gagnon R., Hammerby E., Lau A. Sublingual immunotherapy tablet for the treatment of house dust mite allergic rhinitis in Canada: an alternative to minimize treatment costs? *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2019;15:27. DOI: 10.1186/s13223-019-0344-3.
43. Green W., Kleine-Tebbe J., Klimek L., Hahn-Pedersen J., Norgaard Andreasen J., Taylor M. Cost-effectiveness of SQ HDM SLIT-tablet in addition to pharmacotherapy for the treatment of house dust mite allergic rhinitis in Germany. *ClinicoEcon. Outcomes Res.* 2017;9:77–84. DOI: 10.2147/CEOR.S115931.
44. Rondón C., Campo P., Salas M., Aranda A., Molina A., González M. et al. Efficacy and safety of *D. pteronyssinus* immunotherapy in local allergic rhinitis: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Allergy*. 2016;71(7):1057–1061. DOI: 10.1111/all.12889.
45. Matsuoka T., Shaji M.H., Durham S.R. Allergen immunotherapy and tolerance. *Allergol. Int.* 2013;62:403–413. DOI: 10.2332/allergolint.13-RAI-0650.
46. Huber S., Lang R., Steiner M., Aglas L., Ferreira F., Wallner M. et al. Does clinical outcome of birch pollen immunotherapy relate to induction of blocking antibodies preventing IgE from allergen binding? A pilot study monitoring responses during first year of AIT. *Clin. Transl. Allergy*. 2018;8:39. DOI: 10.1186/s13601-018-0226-7.
47. Hoh R.A., Joshi S.A., Liu Y., Wang C., Roskin K.M., Lee J.-Y. et al. Single B-cell deconvolution of peanut-specific antibody responses in allergic patients. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016;137(1):157–167. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.05.029.
48. Gratz I.K., Campbell D.J. Organ-specific and memory Treg cells: specificity, development, function, and maintenance. *Front Immunol.* 2014;5:333. 10.3389/fimmu.2014.00333.
49. Steveling-Klein E.H. Allergen-specific immunotherapy. *Eur. Med. J.* 2016;1(4):78–87.
50. Kucuksezer U.C., Ozdemir C., Cevhertas L., Ogulur I., Akdis M., Akdis C.A. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and allergen tolerance. *Allergol. Int.* 2020;69(4):549–560. DOI: 10.1016/j.alit.2020.08.002.
51. Drazdauskaitė G., Layhadi J.A., Shamji M.H. Mechanisms of allergen immunotherapy in allergic rhinitis. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2021;21:2. DOI: 10.1007/s11882-020-00977-7.
52. Van de Veen W., Akdis M. Tolerance mechanisms of allergen immunotherapy. *Allergy*. 2019;75(5):1017–1018. DOI: 10.1111/all.14126.
53. Zissler U.M., Schmidt-Weber C.B. Predicting success of allergen-specific immunotherapy. *Front Immunol.* 2020;11:1826. DOI: ht10.3389/fimmu.2020.01826.
54. Calzada D., Baos S., Cremades-Jimeno L., Cardaba B. Immunological mechanisms in allergic diseases and allergen tolerance: The role of Treg cells. *J. Immunol. Res.* 2018;6012053:1–10. DOI: 1155/2018/6012053.

Информация об авторах

Климов Владимир Васильевич – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой иммунологии и аллергологии, СибГМУ, г. Томск, klimov@mail.tomsknet.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6673-7556>

Кошкарлова Наталья Сергеевна – канд. мед. наук, доцент, кафедра иммунологии и аллергологии, СибГМУ, г. Томск, kasy@list.ru, <http://orcid.org/0000-0002-6032-2402>

Свиридова Валентина Сергеевна – канд. мед. наук, доцент, кафедра иммунологии и аллергологии, СибГМУ, г. Томск, VSSviridova@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7594-6800>

Климов Андрей Владимирович – канд. мед. наук, ассистент, кафедра оториноларингологии; доцент, кафедра иммунологии и аллергологии, СибГМУ, г. Томск, klimov.lor@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2776-5834>

(✉) **Климов Владимир Васильевич**, klimov@mail.tomsknet.ru

Поступила в редакцию 28.07.2021;
одобрена после рецензирования 27.08.2021;
принята к публикации 05.10.2021