
Обзоры литературы

УДК 615.37:576.8.097.2(048.8)

Н.В. Воронина¹, Н.Н. Жолондзь^{1,2}, Т.П. Мамровская^{1,2}, Т.Ф. Лавицкая¹

АЛЛЕРГЕНСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ АТОПИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

¹Дальневосточный государственный медицинский университет, 680000,
ул. Муравьева-Амурского, 35, тел. 8-(4212)-76-13-96, e-mail: nauka@mail.fesmu.ru;

²301 Военный клинический госпиталь, 680028, ул. Серышева, 1,
тел. 8-(4212)-39-56-00, г. Хабаровск

Резюме

Аллерген-специфическая иммунотерапия является единственным способом лечения аллергии, воздействующим на причину и все звенья патогенеза заболевания. Введение в организм пациента возрастающих доз причинно-значимого аллергена приводит к индукции специфической толерантности. Клинические результаты успешной АСИТ проявляются в поддержании длительной ремиссии болезни, снижении или исчезновении потребности в фармакотерапии, профилактике расширения спектра сенсибилизации. В настоящем обзоре анализируется насчитывающий столетнюю историю опыт клинического применения АСИТ, отражается современное состояние проблемы.

Ключевые слова: Аллерген-специфическая иммунотерапия, сенсибилизация, атопический, аллерген.

N.V. Voronina¹, N.N. Zholondz^{1,2}, T.P. Mamrovskaya^{1,2}, T.F. Lavitskaya¹

ALLERGEN SPECIFIC IMMUNOTHERAPY IN THE TREATMENT OF ATOPIC DISEASES

¹Far Eastern State Medical University;
²301 Military Clinical Hospital, Khabarovsk

Summary

Allergen specific immunotherapy is the only method of treatment for allergy that affect the cause and all stages of the disease pathogenesis. Introduction into the patient increasing doses of cause significant allergen leads to the induction of specific tolerance. Clinical results of successful ASIT are manifested by maintaining a long-term remission of the disease, decrease or disappearance of the pharmacotherapy need, prevention of sensibilization spectrum widening. In this review, a hundred-year-old history experience of ASIT clinical application is analyzed, the status of the problem is described.

Key words: allergen specific immunotherapy, sensibilization, atopy, allergen, tolerance.

В настоящее время заболеваемость аллергическими болезнями в развитых странах демонстрирует высокие темпы роста, удваиваясь каждые 10 лет [5]. Фармакологические методы контроля симптомов аллергии постоянно совершенствуются, но единственным способом лечения, воздействующим на причину болезни, остается аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ). Сущность метода АСИТ состоит во введении в организм пациента возрастающих доз аллергена, «виновного» в симптомах заболевания [6]. Результатом лечения является модуляция иммунологической реактивности, уменьшение специфической гиперчувствительности к аллергену и, соответственно, симптомов болезни. Метод насчитывает 100-летнюю историю, но именно благодаря влиянию на патогенез атопии в последние годы вновь стал предметом многочисленных научных клинических исследований и публикаций.

Разработка АСИТ относится к концу XIX – началу XX века и связана с накоплением знаний о патогенезе аллергических заболеваний. В 1819 г. в работе английского врача J. Bostock описана полная клиническая картина сенной лихорадки, в конце XIX века М. Wuman установил связь заболевания с пылью растений [3]. Успешная попытка специфической гипосенсибилизации проведена Ch. Blackley в 1880 г., который наносил пыльцу трав на участки кожи с поврежденным эпидермисом, продемонстрировал угнетение кожной чувствительности после процедуры. В 1900 г. Н. Curtis сообщил о благоприятном влиянии инъекций экстрактов пыльцы на пациентов с пыльцевым насморком и астмой [22]. В начале XX века благодаря работам P. Portier, C. Richet, H. Meltzer, M. Otto активно развивалось учение об анафилаксии. Особое значение имеет открытие А.М. Безредка в 1907 г., разработавшего

го принцип введения возрастающих, но переносимых доз антигена, предохраняющее от развития анафилаксии [3]. Это наблюдение позволило британским ученым L. Noon и J. Freeman предположить, что предсезонные подкожные инъекции пыльцевых экстрактов в возрастающих дозах могут быть эффективны для лечения сенной лихорадки. В 1911 г. появились их первые публикации об успешно выполненной специфической гипосенсибилизации для лечения поллиноза [31]. С этого времени именно под таким названием метод вошел в клиническую практику. Накопление сведений о том, что в основе лечебного действия данного приема лежат иммунологические механизмы, привело к появлению современного названия – специфическая (аллерген-специфическая) иммунотерапия – АСИТ. Только через 50 лет после начала клинического применения F.Lowell и W.Franklin провели первое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности АСИТ [31]. В настоящее время опубликованы результаты многих контролируемых исследований, достоверно доказавшие эффективность данного вида лечения при аллергическом риноконъюнктивите, атопической бронхиальной астме, аллергии к ядам жалящих насекомых [4, 14, 20].

Механизм лечебного действия АСИТ

Несмотря на более чем столетний опыт применения в клинической практике, продолжается изучение иммунологических механизмов эффективности АСИТ. Это связано с очевидными и принципиальными преимуществами специфической гипосенсибилизации перед другими видами противоаллергического лечения, состоящими в видоизменении самого характера реакции организма на аллерген, воздействия на все патогенетические звенья аллергического процесса.

Классические проявления атопии, которые подлежат АСИТ, связаны с интенсивной аллергенспецифической активацией CD4+Th-лимфоцитов 2-го типа, что приводит к увеличению продукции цитокинов, образованию антител класса IgE. При повторном поступлении аллерген связывается с уже выработанными IgE-антителами, происходит активация тучных клеток, в результате чего в них секретируются медиаторы (гистамин, простагландины, лейкотриены, хемотаксические факторы и др.), вызывающие повышение сосудистой проницаемости и отек ткани, сокращение гладкой мускулатуры, гиперсекрецию слизистых желез, раздражение периферических нервных окончаний. Эти изменения составляют основу ранней фазы аллергической реакции, развивающейся в течение первых минут после действия аллергена. Помимо указанных эффектов, высвобождаемые медиаторы привлекают в зону аллергической реакции другие клетки: базофилы, эозинофилы, моноциты, лимфоциты, нейтрофилы. Активируясь в зоне реакции, эти клетки секретируют провоспалительные медиаторы и формируют позднюю фазу аллергической реакции, обуславливающую поддержание аллергического воспаления в ткани, хронизацию процесса, формирование и усиление неспецифической тканевой гиперреактивности, выражающейся в повышении чувствительности к разнообразным раздражающим воздействиям [12].

Успешно проведенная специфическая иммунотерапия приводит к угнетению морфологических и функциональных признаков аллергического воспаления, снижению гиперчувствительности к аллергену, как при естественной экспозиции, так и при проведении провокационных тестов, а также к уменьшению неспецифической тканевой гиперреактивности, в частности к медиаторам аллергии. Указанные эффекты АСИТ достигаются целым рядом изменений в иммунной системе пациента: изменением продукции антител, угнетением аллерген-зависимой пролиферации Т-лимфоцитов и перестройкой их цитокинного профиля, влиянием на клетки-эффекторы поздней фазы аллергического ответа [15].

В последнее время наиболее популярна точка зрения, что ключевым звеном эффективности АСИТ является изменение реактивности Т-лимфоцитов [8, 16, 24]. При введении в организм пациента доз аллергена, многократно превышающих естественную экспозицию, происходит индукция аллерген-специфических регуляторных Т-лимфоцитов (T reg), которые вырабатывают IL-10 и ростовой фактор TGF- β [28]. В результате действия этих медиаторов происходит угнетение пролиферации Т-лимфоцитов, снижение продукции цитокинов Th 2-го типа. Еще одним возможным результатом действия высоких доз аллергена является индукция апоптоза Т-лимфоцитов, причем преимущественно субпопуляции Th-2 [24]. Это подтверждается известными данными о том, что происходит уменьшение образования цитокинов Th 2-го профиля (IL-4, IL-5, IL-13), а также уменьшение отношения IL-4 или IL-5 к IFN- γ и приближение его к показателям здоровых лиц [29]. Помимо указанных выше, IL-10 имеет широкий спектр противоаллергических эффектов: перевод В-лимфоцитов с образования IgE на антитела других изотипов, торможение IgE-зависимой пролиферации тучных клеток, угнетение продукции цитокинов эозинофилами [28].

Действие АСИТ на синтез антител выражается в повышении содержания в сыворотке крови аллергенспецифических IgG и IgG4. В тоже время отмечается уменьшение сезонного пика уровня специфических IgE. Принятое толкование этих изменений объясняет блокирующую роль антител изотипов G4, конкуренцию с IgE за связывание с аллергеном [33]. Показано также возрастание в сыворотке крови уровня аллергенспецифических IgA1 и IgA2 после лечения пыльцевыми аллергенами, более выраженное при сублингвальной АСИТ [29]. Кроме того, при успешно выполненной АСИТ отмечено угнетение эффекторных клеток поздней фазы аллергической реакции. Продемонстрировано торможение трансэпителиальной миграции эозинофилов и в меньшей степени тучных клеток в слизистой оболочке носа у больных аллергическим ринитом, совпадающее с клинической эффективностью иммунотерапии [32].

Клинические результаты эффективной специфической гипосенсибилизации проявляются в сохранении длительной ремиссии заболевания после завершения лечения; предупреждении расширения спектра сенсибилизации; профилактики утяжеления течения аллергического заболевания (например, перехода аллерги-

ческого ринита в бронхиальную астму); уменьшении или исчезновении потребности в противоаллергических лекарственных препаратах [2, 7, 20-21, 27]. По данным многочисленных исследований, в том числе проведенных в нашей стране, положительный терапевтический эффект АСИТ достигается в 70-90 % случаев и более [1, 7, 13].

Общими показаниями для проведения аллерген-специфической иммунотерапии являются подтвержденные IgE-зависимые респираторные аллергические заболевания при невозможности полной элиминации аллергена: сезонный и круглогодичный аллергический ринит и рино-конъюнктивит среднетяжелого и тяжелого течения, бронхиальная астма легкой, средней тяжести (ОФВ₁ > 70 % от должной), а также системные аллергические реакции на яд жалящих насекомых (в РФ недоступно из-за отсутствия лечебных аллергенов) [11, 17, 25, 30]. Необходимыми условиями успеха лечения являются ограниченное число аллергенов, которые имеют значение в клинической симптоматике заболевания у данного пациента, а также формирование психологического настроя на проведение длительного или повторных курсов лечения [1, 5, 6].

При оценке безопасности специфической иммунотерапии в первую очередь принимается во внимание риск развития тяжелых системных реакций на лечебные аллергены (анафилактический шок, тяжелый бронхоспазм, отек верхних дыхательных путей). По сравнению с многомиллионным числом инъекций аллергенов, осуществляемым ежегодно, частота системных реакций является низкой [23]. По данным Businco, et al. на 12 286 инъекций (1 056 пациентов) зарегистрировано 10 (0,07 %) системных реакций и 1 случай (0,01 %) анафилактического шока [19]. Наблюдения отечественных исследователей свидетельствуют, что за 30-летний опыт работы Саратовского аллергологического центра на 146 010 инъекций ВСЭ аллергенов зарегистрирована 1 анафилактическая реакция [1]. Из 498 ускоренных курсов АСИТ, выполненных специалистами ГНЦ «Институт иммунологии», на 18 714 инъекций отмечалось 48 (0,26 %) системных реакций легкой и средней тяжести, случаев анафилактического шока не зарегистрировано [7]. Проведены работы по фармакоэкономическому анализу современных схем АСИТ, доказавшие ее экономическую эффективность [9].

Лечебные аллергены и методы АСИТ

По существу, проведение АСИТ направлено на повышение силы антигенного воздействия, следовательно, успех лечения напрямую зависит от общей (курсовой) дозы аллергена, при этом необходимо снизить вероятность развития аллергической реакции на лечебные аллергены.

Длительное время применялся классический подкожный метод АСИТ естественными водно-солевыми экстрактами (ВСЭ) аллергенов, полученными из природного сырья. Сгладить природные вариации биологической активности экстрактов помогает процесс стандартизации, гарантирующий стабильность препарата, предсказуемость реакции пациента и эффективность терапии. В настоящее время в мире не существует единой системы стандартизации лечебных

аллергенов [18]. В нашей стране препараты стандартизованы по содержанию единиц белкового азота (PNU). Более современным методом стандартизации является используемый ведущими европейскими производителями индекс реактивности (ИР) – получаемый при использовании референтного эталонного стандарта, калиброванного *in vivo*.

Помимо варибельности иммунобиологической активности серьезным недостатком ВСЭ аллергенов является необходимость их ручного разведения перед курсом иммунотерапии и титрование дозы в зависимости от индивидуальной чувствительности пациента. Указанные обстоятельства, а также значительное число инъекций (около 40-50) на курс, объясняют необходимость совершенствования методов иммунотерапии, направленного на модификацию лечебных аллергенов и способов их введения в организм для более удобного и безопасного применения [2].

В настоящее время для специфической иммунотерапии наряду с ВСЭ все большую популярность приобретают химически модифицированные аллергены (аллергоиды), а также адьювантные (депонированные) аллерговакцины. Данные модификации позволяют снизить риск развития побочных реакций, обеспечить постепенное освобождение аллергена из места введения и снизить количество инъекций на курс лечения [10].

Основным методом введения аллергенов является парентеральный (подкожный). Лечение проводится в два этапа: наращивание дозы до максимально переносимой и поддерживающий курс. Существуют предсезонные и круглогодичные протоколы аллергенспецифической иммунотерапии, а также классические (длительные) и ускоренные (доступны только для ВСЭ в условиях аллергологического стационара) схемы лечения [13]. Помимо подкожной АСИТ активно развиваются альтернативные способы введения аллергенов в организм. Результатами клинических исследований подтверждена эффективность сублингвальной и пероральной схем терапии [8, 17, 35]. Согласно позиционирующему документу международной организации аллергологов, опубликованному в 2009 году, сублингвальный метод демонстрирует лучший профиль безопасности [34].

С появлением в конце прошлого века на фармацевтическом рынке множества эффективных и достаточно безопасных противоаллергических препаратов несколько сместились акценты клинической аллергологии на медикаментозный контроль симптомов заболевания. Этому способствовали трудоемкость и потенциальная реактогенность АСИТ ВСЭ аллергенов. Создание модифицированных и депонированных аллерговакцин, а также внедрение сублингвального и перорального методов специфической гипосенсибилизации, уточнение и стандартизация протоколов лечения способствовали значительному повышению безопасности и упрощению схем иммунотерапии. На основании анализа контролируемых исследований за 50 лет эффективность АСИТ подтверждается с высоким уровнем доказательности [4, 14, 20, 34]. Приводимое в некоторых международных рекомендациях предложение проводить АСИТ только при неэффективности медикаментозной терапии не может быть принято [26].

Это следует из того, что ни одно фармакологическое средство не обладает полифункциональным действием на иммунологические звенья ранней и поздней фаз аллергической реакции. Поэтому в отечественной ал-

лергологии давно сложилось мнение о необходимости как можно более раннего начала аллерген-специфического лечения, обеспечивающего профилактику обострений заболевания.

Литература

1. Астафьева Н.Г. Роль мотивации пациента в проведении специфической вакцинации аллергии // Пульмонология. – 2004. – № 1. – С. 99-104.
2. Балаболкин И.И., Рылеева И.В., Юхтина Н.В. и др. Аллерген-специфическая иммунотерапия детей с аллергическими заболеваниями и возможности повышения ее эффективности // Педиатрия. – 2006. – № 2. – С. 81-85.
3. Воробьева О.В., Гущин И.С. Исторические предпосылки создания метода аллерген-специфической иммунотерапии (К 100-летию открытия) // Российский аллергологический журнал. – 2010. – № 5. – С. 17-28.
4. Воробьева О.В., Гущин И.С. Контролируемые исследования эффективности и безопасности аллерген-специфической иммунотерапии: исторический аспект // Российский аллергологический журнал. – 2011. – № 4. – С. 3-14.
5. Гущин И.С., Курбачева О.М. Аллергия и аллергенспецифическая иммунотерапия. – М.: Фармарус Принт-Медиа, 2010. – 228 с.
6. Клинические рекомендации. Аллергология / под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С. 193-206. – Серия «Клинические рекомендации РААКИ».
7. Курбачева О.М. Клинические, патогенетические и экономические аспекты применения аллерген-специфической иммунотерапии: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – М., 2007. – 47 с.
8. Курбачева О.М. Сублингвальная аллергенспецифическая иммунотерапия – метод системного лечения атопических заболеваний // Российский аллергологический журнал. – 2006. – № 6. – С. 3-9.
9. Курбачева О.М. Фармакоэкономический анализ аллерген-специфической иммунотерапии // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2007. – № 3. – С. 5-9.
10. Лусс Л.В. Пути совершенствования аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ). Аллерготропины – препараты нового поколения для АСИТ // Физиология и патология иммунной системы. – 2004. – Т. 8. – № 2. – С. 26-34.
11. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика. – М.: Издательский дом «Атмосфера», 2008. – 108 с.
12. Хаитов Р.М., Гущин И.С., Ильина Л.И. и др. Клиническая аллергология: Рук-во для практических врачей / под ред. Р.М. Хаитова. – М.: МЕДпресс-информ, 2002. – 624 с.
13. Хутуева С.Х., Федосеева В.Н. Аллергенспецифическая иммунотерапия бронхиальной астмы. – М.: Эксмо, 2000. – 252 с.
14. Abramson M.J., Puy R.M., Weiner J.M. Injection allergen immunotherapy for asthma // Cockrane Database Syst. Rev. 2010; (8): CD001186.
15. Akdis C.A., Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy // J. Allergy Clin. Immunol. – 2011. – Vol. 127 (1). – P. 18-27.
16. Akkoc T., Akdis M., Akdis C.A. Update in the mechanisms of allergen-specific immunotherapy // Allergy Asthma Immunol. Res. – 2011. – Vol. 3 (1). – P. 11-20.
17. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2010 Revision. – Режим доступа: www.wheo.org/Documents&Resources.php (дата обращения 03.09.2014).
18. Bousquet J., Lockey R., Malling H.J., et al. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases // Ann Allergy Asthma Immunol. – 1998. – Vol. 81. – P. 401-5.
19. Businco L., Zannino L., Cantani A., et al. Systemic reactions to specific immunotherapy in children with respiratory allergy: a prospective study // Pediatric Allergy Immunol. – 1995. – Vol. 6. – P. 44-47.
20. Calderon M.A., Casale Th.B., Togias A., et al. Allergen-specific immunotherapy for respiratory allergies: From meta-analysis to regulation and beyond // J. Allergy Clin. Immunol. – 2011. – Vol. 127. – P. 30-38.
21. Canonica G.W., Bousquet J., Casale T., Lockey R.F., et al. Sub-lingual immunotherapy: World Allergy Organization Position Paper 2009 // Allergy. – 2009. – Vol. 64 – Suppl., № 1. – P. 1-59.
22. Cohen S.G., Evans R. Allergen immunotherapy in historical perspective. In: Allergens and Allergen Immunotherapy. Forth Edition / Ed. by Lockey R.F., D.K. – NY: «Marcel Dekker, Inc.», 2008. – P. 1-30.
23. Cox L., Larenas-Linnemann D., Lockey R. et al. Speaking a Common Language in Grading Subcutaneous Immunotherapy Systemic Reactions: World Allergy Organization Subcutaneous Immunotherapy Systemic Reaction Grading System // J. Allergy Clin. Immunol. – 2010. – Vol. 125. – P. 569-574.
24. Cox L., Nelson H., Lockey R., et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update // J. Allergy Clin. Immunol. – 2011. – Vol. 127. – P. 1-55.
25. Incorvaia C., Riario-Sforza G.G., Incorvaia S., Frati F. Sublingual immunotherapy in allergic asthma: Current evidence and needs to meet // Ann. Thorac. Med. – 2010. – Vol. 5 (3). – P. 128-132.
26. GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. – August 2014. – Режим доступа: <http://www.ginasthma.org/documents/4> (дата обращения 04.09.2014).
27. Jacobsen L., Niggemann B., Dreborg S., et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study // Allergy. – 2007. – Vol. 62 (8). – P. 943-8.
28. Jutel M., Akdis C.A. Immunological mechanisms of allergen-specific immunotherapy // Allergy. – 2011. – Vol. 65 (6). – P. 725-732.
29. Novak N., Bieber T., Allam J.P. Immunological mechanisms of sublingual allergen-specific immunotherapy // Allergy. – 2011. – Vol. 65 (6). – P. 733-739.
30. Passalacqua G., Ledford D., Cox L., et al. Allergen-specific immunotherapy // In: WAO white book on allergy. – P. 110-115. – Режим доступа: <http://>

www.worldallergy.org/publications (Дата обращения 26.08.2014).

31. Ring J., Gutermuth J. 100 years of hyposensitization: history of allergen specific immunotherapy (ASIT) // *Allergy*. – 2011. – Vol. 66, № 6. – P. 713-724.

32. Rolland J.M., Gardner L.M., O’Hehir R.E. Allergen-related approaches to immunotherapy // *Pharmacol. Therap.* – 2009. – Vol. 121. – P. 249-253.

33. Shamji M.H., Ljorring C., Francis J.N., et al. Functional rather than immunoreactive levels of IgG4 correlate

closely with clinical response to grass pollen immunotherapy // *Allergy*. – 2012. – Vol. 67. – P. 217-226.

34. Sub-lingual immunotherapy: World Allergy Organization Position Paper 2009 // *Allergy*. – Vol. 64 (91). – P. 1-59.

35. Wilson D.R., Torres Lima M., et al. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: Systemic review and meta-analysis // *Allergy*. – 2005. – Vol. 60. – P. 4-12.

Literature

1. Astafieva N.G. The role of patients motivation in management of allergen-specific vaccination // *Pulmonology*. – 2004. – № 1. – P. 99-104.

2. Balabolkin I.I., Rileeva I.V., Yukhtina N.V. and others. Allergen-specific immunotherapy in children with allergic diseases and ways of improving it efficiency // *Pediatrics*. – 2006. – № 2. – P. 81-85.

3. Vorobyeva O.V., Gushin I.S. Historical background of allergen-specific immunotherapy method discovery (100-th anniversary of discovery) // *Russian allergological journal*. – 2010. – № 5. – P. 17-28.

4. Vorobyeva O.V., Gushin I.S. Efficiency and safety of allergen-specific immunotherapy control: historical aspect // *Russian allergological journal*. – 2011. – № 4. – P. 3-14.

5. Gushin I.S., Kurbacheva O.M. Allergy and allergen-specific therapy. – M.: Farmus Print-Media, 2010. – P. 228.

6. Clinical recommendations. Allergology / ed. by R.M. Khaitov, N.I. Ilina. – M.: GEOTAR – Media, 2008. – P. 193-206.

7. Kurbacheva O.M. Clinical, pathologic and economical aspects of allergen-specific immunotherapy administration: author’s abstract of Doctor of Medicine. – M., 2007. – P. 47.

8. Kurbacheva O.M. Sublingual allergen-specific therapy – method of systemic treatment in patients with atopic disorders // *Russian allergological journal*. – 2006. – № 6. – P. 3-9.

9. Kurbacheva O.M. Pharmaceutical and economic analysis of allergen-specific immunotherapy // *Problems of standardization in health care*. – 2007. – № 3. – P. 5-9.

10. Luss L.V. Ways of elaboration of allergen-specific immunotherapy (ASI). Allergotropins – new generation drugs for ASI // *Pharmacology and pathology of immune system*. – 2004. – Vol. 8. – № 2. – P. 26-34.

11. National program: Bronchial asthma in children. Strategy of treatment and prophylaxis. – M.: Atmosphere publishing house, 2008. – P. 108.

12. Khaitov R.M., Guchin I.S., Ilina L.I. and others: Clinical allergology. Practical guidance for physicians // ed. by R.M. Khaitov. – M.: MEDpress – inform, 2002. – P. 624.

13. Khutueva S.X., Fedoseeva B.N. Allergen-specific immunotherapy of bronchial asthma. – M.: Eksmo, 2000. – P. 252.

14. Abramson M.J., Puy R.M., Weiner J.M. Injection allergen immunotherapy for asthma // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010; (8): CD001186.

15. Akdis C.A., Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2011. – Vol. 127 (1). – P. 18-27.

16. Akkoc T., Akdis M., Akdis C.A. Update in the mechanisms of allergen-specific immunotherapy // *Allergy Asthma Immunol. Res.* – 2011. – Vol. 3 (1). – P. 11-20.

17. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2010 Revision. – www.wheai.org/Documents&Resources.php (03.09.2014).

18. Bousquet J., Lockey R., Malling H.J., et al. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases // *Ann Allergy Asthma Immunol.* – 1998. – Vol. 81. – P. 401-5.

19. Businco L., Zannino L., Cantani A., et al. Systemic reactions to specific immunotherapy in children with respiratory allergy: a prospective study // *Pediatric Allergy Immunol.* – 1995. – Vol. 6. – P. 44-47.

20. Calderon M.A., Casale Th.B., Togias A., et al. Allergen-specific immunotherapy for respiratory allergies: From meta-analysis to regulation and beyond // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2011. – Vol. 127. – P. 30-38.

21. Canonica G.W., Bousquet J., Casale T., Lockey R.F., et al. Sub-lingual immunotherapy: World Allergy Organization Position Paper 2009 // *Allergy*. – 2009. – Vol. 64 – Suppl., № 1. – P. 1-59.

22. Cohen S.G., Evans R. Allergen immunotherapy in historical perspective. In: *Allergens and Allergen Immunotherapy*. Forth Edition / Ed. by Lockey R.F., Ledford D.K. – NY: «Marcel Dekker, Inc.», 2008. – P. 1-30.

23. Cox L., Larenas-Linnemann D., Lockey R., et al. Speaking a Common Language in Grading Subcutaneous Immunotherapy Systemic Reactions: World Allergy Organization Subcutaneous Immunotherapy Systemic Reaction Grading System // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2010. – Vol. 125. – P. 569-574.

24. Cox L., Nelson H., Lockey R., et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2011. – Vol. 127. – P. 1-55.

25. Incorvaia C., Riario-Sforza G.G., Incorvaia S., Frati F. Sublingual immunotherapy in allergic asthma: Current evidence and needs to meet // *Ann. Thorac. Med.* – 2010. – Vol. 5 (3). – P. 128-132.

26. GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. – August 2014. – <http://www.ginasthma.org/documents/4> (04.09.2014).

27. Jacobsen L., Niggemann B., Dreborg S., et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study // *Allergy*. – 2007. – Vol. 62 (8). – P. 943-8.

28. Jutel M., Akdis C.A. Immunological mechanisms of allergen-specific immunotherapy // *Allergy*. – 2011. – Vol. 65 (6). – P. 725-732.

29. Novak N., Bieber T., Allam J.P. Immunological mechanisms of sublingual allergen-specific immunotherapy // *Allergy*. – 2011. – Vol. 65 (6). – P. 733-739.

30. Passalacqua G., Ledford D., Cox L., et al. Allergen-specific immunotherapy // In: WAO white book on allergy. – P. 110-115. – <http://www.worldallergy.org/publications> (26.08.2014).

31. Ring J., Gutermuth J. 100 years of hyposensitization: history of allergen specific immunotherapy (ASIT) // *Allergy*. – 2011. – Vol. 66, № 6. – P. 713-724.

32. Rolland J.M., Gardner L.M., O’Hehir R.E. Allergen-related approaches to immunotherapy // *Pharmacol. Therap.* – 2009. – Vol. 121. – P. 249-253.

33. Shamji M.H., Ljorring C., Francis J.N., et al. Functional rather than immunoreactive levels of IgG4 correlate closely with clinical response to grass pollen immunotherapy // *Allergy*. – 2012. – Vol. 67. – P. 217-226.

34. Sub-lingual immunotherapy: World Allergy Organization Position Paper 2009 // *Allergy*. – Vol. 64 (91). – P. 1-59.

35. Wilson D.R., Torres Lima M., et al. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: Systemic review and meta-analysis // *Allergy*. – 2005. – Vol. 60. – P. 4-12.

Координаты для связи с авторами: Воронина Наталья Владимировна – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой терапии ФПК и ППС с курсами функциональной и лучевой диагностики ДВГМУ, тел. +7-924-403-00-32, e-mail: mdvoronina@yandex.ru; Жолондзь Наталья Николаевна – канд. мед. наук, доцент кафедры терапии с курсами функциональной и лучевой диагностики ДВГМУ, зав. аллергологическим кабинетом 301-го ВКГ, тел. +7-924-214-20-13, e-mail: tata231050@list.ru; Мамровская Татьяна Петровна – канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом фтизиатрии ДВГМУ, врач аллерголог-иммунолог КДП 301-го ВКГ, тел. +7-924-203-66-15, e-mail: combox.tm@yandex.ru; Лавицкая Татьяна Федоровна – клинический ординатор кафедры терапии с курсами функциональной и лучевой диагностики ДВГМУ, тел. +7-924-109-54-26, e-mail: Lavtatiana1@yandex.ru.



УДК 618.146-006.5-037:[616-018:001.4](048.8)

И.И. Курунова¹, Т.Ф. Боровская², Л.П. Ковальская²

ТЕРМИНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ КЛАССИФИКАЦИЙ ПРИ ДИСПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ ЭПИТЕЛИЯ ШЕЙКИ МАТКИ

¹Дорожная клиническая больница на ст. Хабаровск-1 ОАО «РЖД», 680022, ул. Воронежская, 49,
тел. 8-(4212)-98-05-39;

²Дальневосточный государственный медицинский университет, 680000, ул. Муравьева Амурского, 35,
тел. 8-(4212)-98-05-39, г. Хабаровск

Резюме

Представлен обзор литературы по существующим гистологическим классификациям предраковых изменений эпителия шейки матки, этапы их возникновения, преимущества и недостатки. Основой классификации с использованием термина CIN является классическая концепция канцерогенеза с последовательной сменой неоплазий с постепенным увеличением их степени. Преимуществом современной классификации с понятием SIL является обоснованность биологического отличия и потенциала прогрессии в рак, согласование цитологической и гистологической классификаций и попытка унификации понятий. Выбор единой классификации, опирающейся на биологические основы дисплазий шейки матки, является необходимым условием для стандартизации гистологических заключений.

Ключевые слова: дисплазия шейки матки, терминология, классификация.

I.I. Kurunova¹, T.F. Borovskaya², L.P. Kovalskaya²

TERMINOLOGY ASPECTS OF HISTOLOGICAL CLASSIFICATIONS IN DISPLASTIC PROCESS OF UTERUS CERVIX EPITHELIUM

¹Railroad hospital;

²Far Eastern State Medical University, Khabarovsk

Summary

The authors present the review of literature on histological classifications of precancerous changes of the cervix uteri, stages of their development, their advantages and disadvantages. The authors described morphological criteria and princi-