

*На правах рукописи*

**ЕМЕЛИНА ЮЛИЯ НИКОЛАЕВНА**

**АЛЛЕРГЕНСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ  
ПЫЛЬЦЕВЫМИ АЛЛЕРГЕНАМИ У ДЕТЕЙ С СОЧЕТАННЫМИ  
ФОРМАМИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Екатеринбург – 2016

Работа выполнена на базе Свердловской областной детской клинической больницы № 1 и лаборатории иммунологии воспаления Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук.

### Научные руководители:

доктор медицинских наук,  
профессор

Александр Владимирович Зурочка

доктор медицинских наук,  
профессор

Ирина Александровна Тузанкина

### Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор,  
директор ФГУП «Государственный  
научно-исследовательский институт  
особо чистых биопрепаратов» ФМБА  
России

Андрей Семенович Симбирцев

Доктор медицинских наук, профессор  
кафедры пропедевтики внутренних  
болезней ФГБОУ ВО «Южно-Уральский  
государственный университет»  
Минздрава России

Лиана Валентиновна Рябова

**Ведущая организация** - Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук (г. Пермь)

Защита состоится " \_\_ " \_\_\_\_\_ 2016 года в 10-00 часов на заседании Совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени кандидата наук Д 004.027.02 на базе ИИФ УрО РАН (620049, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, 106)

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в Центральной научной библиотеке УрО РАН и на сайте ИИФ УрО РАН - <http://iip.uran.ru>, с авторефератом – на сайте ВАК РФ <http://vak2.ed.gov.ru>.

Автореферат разослан « \_\_ » \_\_\_\_\_ 2016 года

Ученый секретарь Совета Д 004.027.02  
на базе ИИФ УрО РАН  
доктор медицинских наук, профессор



И.А. Тузанкина

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность.** Высокая распространенность сочетанных форм респираторной аллергии, устойчивых к фармакотерапевтическому воздействию и существенно нарушающих качество жизни детей (Архипов В.В., 2014; Буйнова С.Н. и др., 2012; Стасий Е.Д. и др., 2015; Джумагазиев А.А. и др., 2009; Чучалин А.Г. и др., 2003; Горячкина Л.А. и др., 2006; Деркач В.В. и др., 2006; Елисеева Т.И. и др., 2015; Емельянов А.В. и др., 2013; Ильина Н.И. и др., 2013; Митин Ю.А. и др., 2005; Огородова Л.М. и др., 2006; Белоус Т.М. и др., 2015; Павлова К.С. и др., 2015; Садчикова Т.Л. и др., 2016; Фассахов Р.С. и др., 2010; Геппе Н.А. и др., 2007; Семенова Н.И. и др., 2016; Тихонова Р.З., 2015) делает актуальной проблему выбора наиболее оптимального способа терапевтического воздействия при лечении данной патологии.

Наиболее эффективным среди существующих в настоящее время методов лечения аллергических болезней органов дыхания является аллергенспецифическая иммунотерапия (Воронина Н.В. и др., 2015; Гуцин И.С. и др., 2010; Курбачева О.М. и др., 2015; Ненашева Н.М., 2015; Хаитов Р.М. и др., 2009; Abramson M.J. et al., 2010; Cox L. et al., 2011; Calderon M.A. et al., 2007; Kim J.M. et al., 2013; Adamia N. et al., 2015; Seidman M.D. et al., 2015; Erekosima N. et al., 2014; Tao L. et al., 2014; Penagos M. et al., 2008; Normansell R. et al., 2015; Plescovic N. et al., 2014; Poddighe D. et al., 2016; Canonica G.W. et al., 2014; Valenta R. et al., 2016; Yukselen A., 2016).

При этом остаются нерешенными следующие вопросы:

- определение наиболее эффективного и безопасного метода аллергенспецифической иммунотерапии при сочетанной респираторной аллергии, вызванной пылью деревьев, в том числе у детей с полисенсibiliзацией и коморбидной патологией;

- выбор оптимальных режимов дозирования, схем введения препаратов и продолжительности лечения для выработки иммунологической толерантности и достижения стойкого клинического эффекта у детей с сочетанными формами поллиноза (Calderon M.A. et al., 2011; Pfaar O. et al., 2014; Plescovic N. et al., 2014).

- отсутствие стандартизированных методов оценки эффективности аллергенспецифической иммунотерапии;

- поиск информативных биологических маркеров для оценки стадии заболевания и прогноза эффективности терапевтических мероприятий при сочетанных формах респираторной аллергии у детей (Pinto L.A. et al., 2008; Fujimura T. et al., 2010; Fujita H. et al., 2012).

Все вышеизложенное обусловило актуальность проведения нашего исследования.

**Цель исследования** – оценка эффективности различных видов и методов специфической иммунотерапии у детей с сочетанными формами респираторной пыльцевой аллергии.

Для достижения поставленной цели были определены следующие **задачи**:

1. Охарактеризовать детей с респираторной пыльцевой аллергией по клиническим и лабораторным иммунологическим параметрам.
2. Оценить спектр специфической сенсибилизации по результатам скарификационных кожных проб и уровню аллергенспецифических иммуноглобулинов Е в сыворотке крови у детей с респираторной пыльцевой аллергией до и после проведения аллергенспецифической иммунотерапии.
3. Оценить эффективность различных методов аллергенспецифической иммунотерапии у детей с сочетанными формами респираторной пыльцевой аллергии по клиническим и лабораторным иммунологическим параметрам.
4. Выявить наиболее эффективный метод аллергенспецифической иммунотерапии у детей с сочетанными формами респираторной пыльцевой аллергии.
5. Выделить наиболее информативные тесты для контроля эффективности аллергенспецифической иммунотерапии у детей.

**Положения, выносимые на защиту:**

1. Поллиноз на пыльцу деревьев у детей в Свердловской области протекает в виде сочетанных форм респираторной аллергии, сопровождающихся развитием поливалентной сенсибилизации и дисбалансом в системе цитокинов, что приводит к низкому контролю над симптомами аллергического заболевания в периоде цветения причинно-значимых растений и неэффективности фармакологического воздействия.
2. У детей с сочетанными формами поллиноза в периоде ремиссии аллергического заболевания в условиях отсутствия специфической аллергенной стимуляции выявляются признаки персистирующего неспецифического воспалительного процесса с нарушением иммунного ответа за счет увеличения синтеза про- и снижения продукции противовоспалительных цитокинов в назальном секрете.
3. Применение стандартизированных препаратов для проведения аллергенспецифической иммунотерапии приводит к быстрому уменьшению выраженности симптомов респираторной аллергии, улучшению качества жизни детей, контролируемому течению бронхиальной астмы в периоде цветения причинно-значимых растений, а также снижает секрецию провоспалительных

цитокинов уже после проведения первого курса специфической иммунотерапии у детей с сочетанными формами поллиноза.

**Научная новизна.** Проведено исследование, сопоставимое с исследованиями Российского и мирового уровней, и впервые получены следующие результаты, а именно:

- выявлен сочетанный характер респираторной аллергии у детей в Свердловской области во всех случаях поллиноза на пыльцу деревьев;

- проведен сравнительный анализ эффективности и безопасности различных методов аллергенспецифической иммунотерапии пыльцой деревьев у детей с сочетанными формами респираторной аллергии;

- выделен и обоснован результатами проведенных исследований метод применения стандартизированных аллергенных препаратов у детей с сочетанными формами поллиноза;

- выделен препарат, применение которого обеспечивает наилучший уровень контроля над симптомами бронхиальной астмы у детей с сочетанными формами респираторной пыльцевой аллергии;

- проведен анализ информативности исследования системных и топических уровней цитокинов при применении различных методов аллергенспецифической иммунотерапии у детей с сочетанными формами аллергических болезней органов дыхания;

- проведена оценка цитокиновой регуляции развития иммунологической толерантности к этиологически значимым аллергенам у детей с сочетанными формами респираторной аллергии иммунофлуориметрическим методом с использованием мультиплексного анализа при использовании различных методов специфической иммунотерапии;

- доказана обоснованность определения IL-1 $\beta$ , MIP-1 $\beta$ , MCP-1, G-CSF, GM-CSF в назальном секрете у детей с сочетанными формами респираторной аллергии в качестве критериев эффективности специфической иммунотерапии;

- доказана целесообразность определения уровней IL-4, INF- $\gamma$  и IL-17 в сыворотке крови в качестве критерия эффективности аллергенспецифической иммунотерапии у детей с поллинозом, но не несет информативной значимости при исследовании в назальном секрете.

- обоснована неинформативность применения скарификационных кожных проб и определения уровней общего и специфических иммуноглобулинов E (IgE) для оценки эффективности специфической иммунотерапии у детей с сочетанными формами респираторной пыльцевой аллергии.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Впервые выявлен дисбаланс в сторону увеличения широкого спектра провоспалительных ЦК, в первую очередь, IL-1 $\beta$ , IL-7 и IL-13, хемокинов IL-8 и MIP-1 $\beta$ , а также ростовых факторов IL-5, G-CSF и GM-CSF в назальном секрете у детей с сочетанными формами респираторной пылевой аллергии. Это является свидетельством персистирующего воспаления, поддерживаемого универсальными общепатологическими механизмами цитокиновой регуляции, не имеющими аллергологической специфичности.

Впервые доказано участие общих иммунных механизмов в реализации толерогенного эффекта при проведении аллергенспецифической иммунотерапии за счет снижения исходно повышенных провоспалительных IL-4, IFN- $\gamma$  и IL-17 в сыворотке крови и снижения уровней IL-1 $\beta$ , MIP-1 $\beta$ , MCP-1, G-CSF, GM-CSF в назальном секрете.

Обоснован спектр иммунологических тестов, позволяющих оценить эффективность аллергенспецифической иммунотерапии.

Рекомендованы наиболее эффективные методы специфической иммунотерапии, способные купировать аллергическое воспаление у детей с сочетанными формами респираторной аллергии.

Доказана нецелесообразность проведения скарификационных кожных проб и определения уровней общего и аллергенспецифических специфических иммуноглобулинов E методом иммуноферментного анализа (ИФА) для оценки эффективности специфической иммунотерапии у детей с респираторной аллергией.

Определен комплекс целесообразных методов оценки эффективности аллергенспецифической иммунотерапии.

**Апробация работы.** Материалы диссертационной работы были представлены и обсуждены на Евразийском конгрессе с международным участием «Медицина, фармация и общественное здоровье-2013» (г. Екатеринбург, 2013), Объединенном иммунологическом форуме (Нижний Новгород, 2013), межрегиональной научно-практической конференции «Лечение, профилактика и диспансеризация аллергических и бронхолегочных заболеваний населения промышленного мегаполиса» (Екатеринбург, 2014), III конгрессе педиатров Урала «Актуальные проблемы педиатрии» (Екатеринбург, 2014), Международном форуме «Клиническая иммунология и аллергология – междисциплинарные проблемы» (Казань, 2014), научно-практической конференции «Современные проблемы иммунофармакологии, биотехнологии и цитокиновой регуляции» (Санкт-Петербург, 2014), конференциях иммунологов Урала (Тюмень, 2012; Сыктывкар 2013; Екатеринбург, 2014; Пермь 2015), The compilation of European Respiratory

Society International Congress (Munich, Germany 2014), Российском научном форуме с международным участием «Актуальные вопросы фундаментальной медицины» (Екатеринбург, 2014), VIII и XI Всероссийских конференциях с международным участием «Иммунологические чтения в г. Челябинске» (Челябинск 2013, 2016), XIII Международном конгрессе «Современные проблемы иммунологии, аллергологии и иммунофармакологии» (Москва 2015), областной научно-практической конференции «Современные проблемы диагностики и лечения первичных иммунодефицитов и аллергических заболеваний» (Екатеринбург, 2015), научно-практической конференции «Болезни органов дыхания и аллергические заболевания у детей» (Екатеринбург, 2015).

**Публикации.** По результатам проведенного исследования соискатель имеет 21 опубликованную работу, все по теме диссертации, в том числе 12 публикаций (5 статей, 7 кратких научных сообщения) в научных журналах и изданиях, включенных в перечень российских рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 231 страницах текста, состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы», трех глав с результатами собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 321 источник, из них 176 иностранных и 145 отечественных. Работа иллюстрирована 84 таблицами и 9 рисунками.

**Внедрение результатов исследования в практику.** Результаты исследования были внедрены в практику аллергологического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Свердловской области Свердловская детская больница восстановительного лечения «Научно-практический центр детской дерматологии и аллергологии», консультативно-диагностической поликлиники и педиатрического отделения № 5 Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Свердловской области «Областная детская клиническая больница № 1». Разработанные рекомендации используются при обследовании и диспансерном наблюдении детей с поллинозом, получающими аллергенспецифическую иммунотерапию. Материалы диссертации используются в учебном процессе на циклах усовершенствования врачей аллергологов-иммунологов. Результаты исследования внедрены в научно-исследовательскую работу лаборатории иммунологии воспаления Института иммунологии и физиологии УрО РАН, г. Екатеринбург.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Материалы и методы исследования.** В исследовании участвовало 2 группы детей: группу 1 составил 141 ребенок с сезонными проявлениями поллиноза в апреле-мае в возрасте 5-17 лет (средний возраст -  $10,0 \pm 0,3$  лет), группу 2 – составил 41 условно-здоровый ребенок в возрасте 7-17 лет (средний возраст -  $12,6 \pm 0,5$  лет) без аллергических и аутоиммунных заболеваний. На первом этапе нашей работы для характеристики течения поллиноза на пыльцу деревьев применялись клинико-anamnestический, инструментально-диагностические и лабораторные иммунологические методы исследования.

На втором этапе нашей работы для исследования клинико-иммунологической эффективности и безопасности различных методов аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ) у детей с сочетанными формами респираторной аллергии слепым рандомизированным методом были сформированы четыре группы детей:

- в группе 1.1 (n=23) дети получили подкожную иммунотерапию препаратом Фосталь «Аллерген пыльцы деревьев» по круглогодичной схеме с перерывом на период палинации;

- в группе 1.2 (n=23) дети получили сублингвальную иммунотерапию препаратом Сталораль «Аллерген пыльцы березы» по предсезонно-сезонной схеме;

- в группе 1.3 (n=23) дети получили подкожную иммунотерапию водно-солевым экстрактом (ВСЭ) микст-аллергенов пыльцы деревьев производства Ставропольского института вакцин и сывороток по предсезонной схеме;

- группу 1.4 составили 16 детей с сочетанными формами респираторной аллергии на пыльцу деревьев, получивших в периоде палинации деревьев (с середины апреля до конца мая) комплексную фармакотерапию с использованием интраназального стероидного препарата (мометазона фууроат 100 мкг/сутки), перорального антигистаминного препарата (цетиризин 10 мг/сутки), местного антигистаминного препарата (глазные капли 0,1% р-ра олопатадина гидрохлорида) и базисную терапию БА в соответствии со степенью тяжести заболевания (монтелукаст или ингаляционный ГКС), но не получивших АСИТ.

Выраженность симптомов аллергического риноконъюнктивита (ринореи, чихания, зуда в носу, заложенности носа, зуда глаз и зуда носоглотки) оценивали в периоде палинации деревьев с помощью визуально-аналоговой шкалы (Rhinoconjunctivitis Total Symptom Score, RTSS) с подсчетом индивидуального суммарного балла – Average Rhinoconjunctivitis Total Symptom Score (ARTSS), индивидуальных и средних показателей ( $M \pm m$ ) каждого симптома исходно и после каждого курса иммунотерапии.



Влияние симптомов аллергического риноконъюнктивита на качество жизни детей оценивалось с помощью переведенной версии вопросника «Качество жизни детей с риноконъюнктивитом» (Paediatric Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire, PRQLQ) исходно и после каждого курса ИТ в периоде цветения деревьев.

Уровень контроля над симптомами БА оценивался с помощью стандартизированных вопросников АСТ (Asthma Control Test) у детей старше 12 лет и С-АСТ (Childhood Asthma Control Test) у детей 5-11 лет.

На третьем этапе нашей работы мы провели исследование уровня 17 цитокинов (G-CSF, GM-CSF, IL-10, IL-12p70, IFN- $\gamma$ , IL-13, IL-17A, IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, TNF- $\alpha$ , IL-8, MCP-1, MIP-1 $\beta$ ) в назальном секрете методом проточной флюориметрии на приборе MAGPIX-100 (USA) с использованием стандартизированных систем мультиплексного анализа Bio-Plex компании Bio-Rad (USA) у детей с сочетанными формами респираторной пыльцевой аллергии, получивших три курса аллергенспецифической иммунотерапии различными методами.

Обработка полученных данных проводилась с помощью пакета «Statistica 6.0» компании «Statsoft Inc.» и «Epi INo 7». При обработке результатов проводился подсчет средней арифметической (M) и ошибки средней арифметической ( $\pm m$ ). Учитывались результаты с достоверным уровнем различия  $p < 0,05$  и менее. Применялись также методы непараметрической статистики с расчетом показателя отношения шансов (OR), разности рисков (RD) и доверительных интервалов (ДИ 95%). Результаты, полученные при исследовании ЦК в назальном секрете, обработаны непараметрическими методами с помощью критерия Манна-Уитни с вычислением средней арифметической и ее ошибки ( $M \pm m$ ). Различия между группами считались достоверными при  $p < 0,05$ .

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

При выполнении нашей работы было выявлено, что у всех детей Свердловской области поллиноз протекал в виде сочетанных форм респираторной аллергии (рисунок 1). У всех детей симптомы аллергического заболевания плохо контролировались в периоде палинации деревьев, несмотря на применение комбинированной фармакотерапии, и существенно нарушали качество жизни детей, что и послужило основанием для решения вопроса о возможности проведения аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ) пылью деревьев для снижения медикаментозной нагрузки и уменьшения выраженности сезонных обострений на следующем этапе нашей работы.

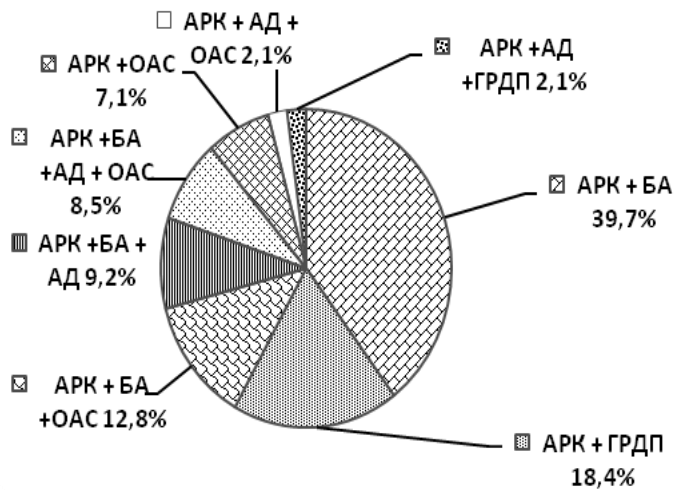


Рисунок 1 – Клинические варианты течения поллиноза у обследованных детей.

*Примечание:* АРК – аллергический риноконъюнктивит, АД – атопический дерматит, БА – бронхиальная астма, ГРДП – гиперреактивность дыхательных путей, ОАС – оральный аллергический синдром.

Почти у всех детей с поллинозом (99,3%) выявлена поливалентная сенсibilизация к неродственным аллергенам, половина детей была сенсibilизирована ко всем четырем группам аллергенов.

У детей с поллинозом выявлен значительный иммунный дисбаланс за счет достоверного повышения уровней общего и аллергенспецифических IgE к пыльцевым аллергенам, а также уровней провоспалительных IL-4, IL-17 и IFN- $\gamma$  в сыворотке крови, что косвенно свидетельствует о повышении активности Th-2, Th-17 и Th-1-лимфоцитов при реализации иммунного ответа у детей с сочетанными формами респираторной пыльцевой аллергии в периоде ремиссии аллергических заболеваний (АЗ).

При оценке уровня эозинофилов в периферической крови и в мазке со слизистой оболочки носа эозинофилия наблюдалась лишь у небольшой части обследованных детей с поллинозом (9,9%), уровень эозинофилов достоверно не различался с показателем условно-здоровых детей. Таким образом, исследование количества эозинофилов в периферической крови и в назальном секрете не может использоваться в качестве маркера активности специфического аллергического воспаления у детей с сочетанными формами респираторной пыльцевой аллергии ввиду низкой информативности.

Проведение первого курса аллергенспецифической иммунотерапии пыльцевыми аллергенами у детей с сочетанными формами респираторной аллергии повышало вероятность снижения выраженности выделений из носа на 48,0%, заложенности носа – на 45,1%, зуда глаз – на 40,8%, зуда носоглотки – на 30,6% (рисунок 2), а также повышало вероятность достижения полного контроля над симптомами БА в периоде цветения причинно-значимых растений на 61,2% и

снижало вероятность неконтролируемого течения БА в 17,6 раз в сравнении с детьми, не получившими аллергенспецифической иммунотерапии.

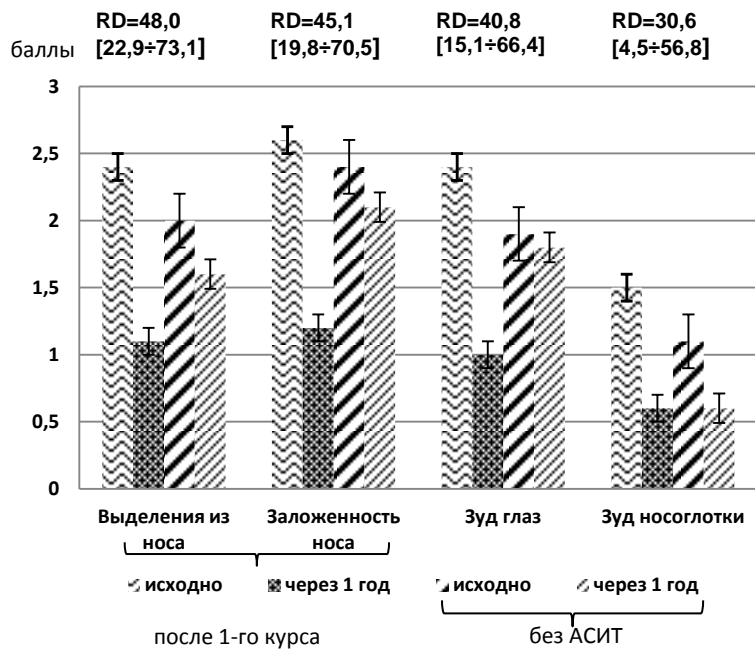


Рисунок 2 – Симптомы аллергического риноконъюнктивита после 1-го курса аллергенспецифической иммунотерапии  
Примечание: RD – разность рисков

После первого курса сублингвальной иммунотерапии препаратом Сталораль «Пыльца березы» выявлена наилучшая эффективность в виде наиболее значимого снижения проявлений аллергического риноконъюнктивита, лучшего уровня качества жизни и лучшего контроля над симптомами бронхиальной астмы (рисунок 3), чем после подкожной иммунотерапии препаратом Фосталь и водно-солевым экстрактом пыльцы деревьев. Достигнутый клинический эффект был нестойким и на фоне увеличения пыльцевой нагрузки после второго года наблюдения выраженность проявлений аллергического риноконъюнктивита и уровень нарушения качества жизни детей несколько увеличились во всех наблюдаемых группах в сравнении с показателями, определяемыми после первого года наблюдения, но были достоверно ниже исходных значений.

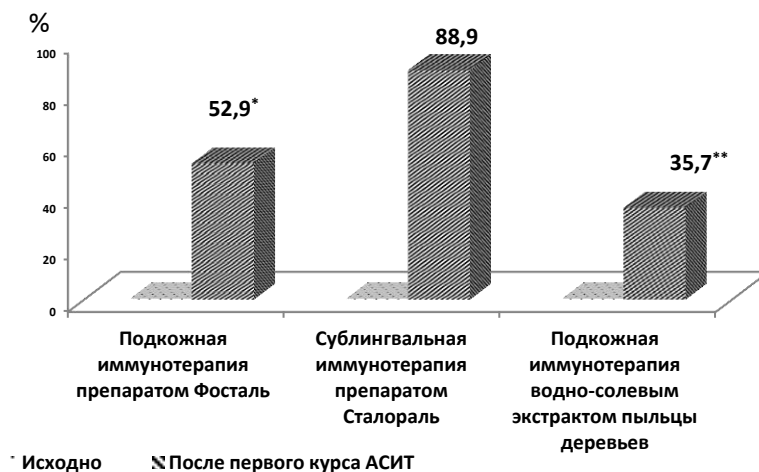


Рисунок 3 – Количество детей с контролируемым течением бронхиальной астмы после 1-го курса аллергенспецифической иммунотерапии в исследуемых группах  
Примечание: \* -  $p < 0,05$  в сравнении с группой Сталораль  
\*\* -  $p < 0,01$  в сравнении с группой Сталораль

После трех курсов специфической иммунотерапии у детей с сочетанными формами респираторной аллергии отмечен стойкий клинический эффект от терапии и, несмотря на высокую концентрацию пыльцы березы в воздухе, выраженность проявлений аллергического риноконъюнктивита уменьшилась в сравнении с предыдущим годом и была достоверно ниже исходных значений. У детей, получивших иммунотерапию стандартизированными препаратами Фосталь «Аллерген пыльцы деревьев» и Сталораль «Пыльца березы» выраженность проявлений аллергического риноконъюнктивита в периоде палинации была значительно меньше, чем после проведения трех курсов водно-солевым экстрактом микст-аллергена пыльцы деревьев, не стандартизированным по содержанию аллергена.

Наилучший клинический эффект в виде наиболее значимого повышения уровня контроля над симптомами БА у наибольшего количества детей отмечен уже после первого курса сублингвальной иммунотерапии препаратом Сталораль «Пыльца березы» и сохранился на протяжении всего периода наблюдения.

При проведении скарификационных кожных проб (СКП) после первого курса специфической иммунотерапии выявлено уменьшение среднего размера волдыря на пыльцу ольхи у детей, получивших ИТ, и на пыльцу лещины – в группе детей без АСИТ, значимой динамики размера волдыря на пыльцу других деревьев не отмечено. После трех курсов аллергенспецифической иммунотерапии наблюдалось уменьшение выраженности волдырной реакции на пыльцу ольхи в сравнении с исходным значением (рисунок 4), достоверных различий между исследуемыми группами по выраженности волдырной реакции на пыльцу деревьев не выявлено.

Снижение уровня общего и аллергенспецифических IgE к пыльцевым аллергенам в сыворотке крови, по сравнению с исходными значениями, наблюдалось только после проведения второго курса иммунотерапии, после проведения трех курсов АСИТ пыльцевыми аллергенами указанные показатели были достоверно ниже исходных, но выше нормативных значений.

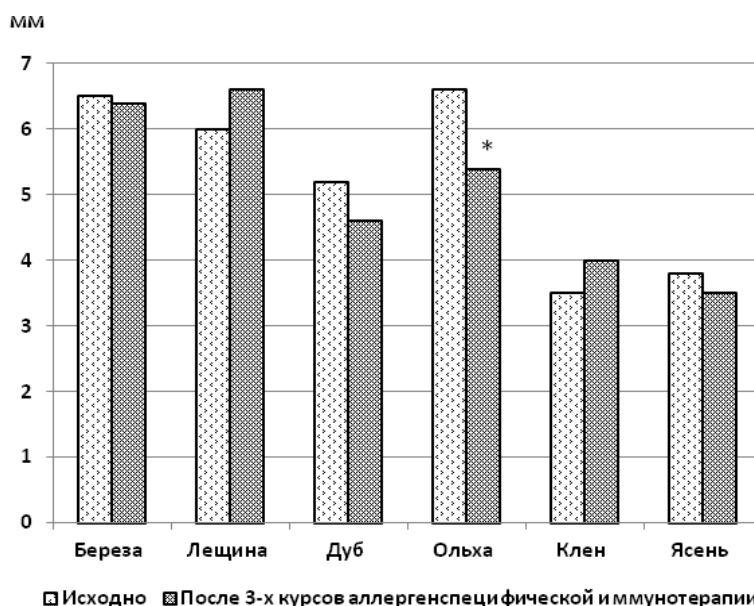


Рисунок 4 – Выраженность волдырной реакции до и после проведения 3-х курсов аллергенспецифической иммунотерапии  
Примечание: \*-  $p < 0,05$  в сравнении с исходным значением

Резюмируя вышеизложенное, следует отметить низкую информативность определения количества эозинофилов в назальном секрете, результатов скарификационных кожных проб с пыльцевыми аллергенами, а также исследования сывороточной концентрации общего и аллергенспецифических иммуноглобулинов Е к пыльцевым аллергенам при использовании их в качестве критериев эффективности аллергенспецифической иммунотерапии (рисунок 5).

Проведение первого курса аллергенспецифической иммунотерапии приводило к повышению вероятности нормализации уровня IL-4 в сыворотке крови у детей с сочетанными формами респираторной пыльцевой аллергии на 51,7%, а уровня IFN- $\gamma$  только на 16,2% по сравнению с детьми, не получавшими АСИТ. Проведение одного курса подкожной иммунотерапии препаратом Фосталь «Аллерген пыльцы деревьев» повышало вероятность нормализации уровня IL-4 на 52,4%, а уровня IFN- $\gamma$  – на 24,9%. Проведение сублингвальной иммунотерапии препаратом Сталораль «Пыльца березы» повышало вероятность нормализации уровня IL-4 – на 62,5%, а IFN- $\gamma$  – на 33,6%, а проведение подкожной иммунотерапии водно-солевым экстрактом микст-аллергена пыльцы деревьев повышало вероятность нормализации уровня IL-4 – на 43,5% и не влияло на нормализацию уровня IFN- $\gamma$ .

После проведения двух курсов аллергенспецифической иммунотерапии отмечена тенденция к увеличению уровня IFN- $\gamma$  во всех наблюдаемых группах, и уровня IL-4 в группах детей, получивших подкожную иммунотерапию препаратом Фосталь и водно-солевым экстрактом пыльцы деревьев. В группе детей, получивших два курса сублингвальной иммунотерапии препаратом Сталораль, уровень IL-4 несколько уменьшился по сравнению с показателем предыдущего года. Количество детей с повышенными уровнями IL-4 и IFN- $\gamma$  в сыворотке крови в группе детей, получивших лечение препаратом Сталораль «Пыльца березы», после второго года наблюдения было значительно меньше, чем в группе детей, получивших лечение водно-солевым экстрактом пыльцы деревьев.

После проведения трех курсов АСИТ стандартизированными препаратами Фосталь «Аллерген пыльцы деревьев» и Сталораль «Пыльца березы» отмечена наибольшая иммунологическая эффективность в виде нормализации уровня IL-4 у 100% детей и нормализации уровня IFN- $\gamma$  – у 2/3 наблюдаемых детей.

У детей с сочетанными формами респираторной пыльцевой аллергии после проведения трех курсов АСИТ пыльцевыми аллергенами выявлено достоверное увеличение индекса соотношения IL-4/IFN- $\gamma$  в сравнении с исходными значениями за счет более выраженного снижения уровня IFN- $\gamma$ , исходно более высокого у обследуемых детей.

После первого курса аллергенспецифической иммунотерапии у 80% обследованных детей наблюдалась нормализация исходно повышенного уровня IL-17 в сыворотке крови. После проведения второго и третьего курсов иммунотерапии нормальный уровень IL-17 в сыворотке крови сохранялся у 75% обследованных детей.

При исследовании частоты и выраженности нежелательных реакций при проведении трех курсов АСИТ у детей с сочетанными формами респираторной аллергии не было зафиксировано тяжелых системных реакций. Отмечена хорошая переносимость данного вида терапевтического воздействия, частота возникновения нежелательных реакций не превышала таковую в представленных другими исследователями публикациях при проведении АСИТ у пациентов с изолированными формами АБ органов дыхания (Курбачева О.М. и др., 2009; Мокроносова М.А. и др., 2010; Шахова Н.В. и др., 2011; Khinchi M.C. et al., 2004; Nathan R.A. et al., 2004).

На третьем этапе нашего исследования мы оценили уровень 17 цитокинов в назальном секрете иммунофлуориметрическим методом с использованием мультиплексного анализа у детей, получивших три курса клинически эффективной АСИТ разными методами (n=60), в возрасте от 6 до 17 лет и детей с сочетанными формами поллиноза без ИТ (n=20) в возрасте от 6 до 16 лет, контрольную группу составили 20 детей условно-здоровых детей (без аллергических заболеваний) в возрасте от 7 до 17 лет.

При исследовании взаимодействия про- и противовоспалительных цитокинов были выявлены изменения, свидетельствующие о том, что дети с сочетанными формами поллиноза в периоде ремиссии АБ при отсутствии клинических проявлений в условиях отсутствия специфической аллергенной стимуляции имели признаки персистирующего неспецифического воспалительного процесса с нарушением иммунного ответа за счет увеличения синтеза провоспалительных (IL-1 $\beta$ , IL-7, IL-13, IL-8, MIP-1 $\beta$ , IL-5, G-CSF и GM-CSF) и снижения продукции противовоспалительного IL-10 в слизистой респираторного тракта.

После проведения трех курсов клинически эффективной аллергенспецифической иммунотерапии пыльцевыми аллергенами у детей с сочетанными формами поллиноза выявлено уменьшение иммунного дисбаланса за счет снижения активности систем, регулирующих выраженность воспалительного процесса и выработку провоспалительных цитокинов (снижение уровней IL-1 $\beta$ , MIP-1 $\beta$ , MCP-1, G-CSF, GM-CSF).

Отмечены различные изменения соотношения цитокинов при подкожном и

сублингвальном введении аллергена при проведении аллергенспецифической иммунотерапии: после проведения подкожной иммунотерапии выявлено снижение индексов соотношения IL-1 $\beta$ /IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ /IL-4, IL-1 $\beta$ /IL-12 и MIP-1 $\beta$ /IL-12, а после проведения сублингвальной иммунотерапии наблюдалось снижение индексов соотношения IL-17A/IFN- $\gamma$ , MIP-1 $\beta$ /IL-4 и MIP-1 $\beta$ /IL-12 на фоне повышения IL-8/IL-4 и IL-8/IL-12.

Выявлены различные изменения уровней цитокинов в назальном секрете после проведения подкожной иммунотерапии препаратом Фосталь «Аллерген пыльцы деревьев» (снижение уровней IL-4, IL-12, IFN- $\gamma$  и IL-10 на фоне повышения IL-5) и водно-солевым экстрактом микст-аллергена пыльцы деревьев (снижение уровня IL-6, IL-17A и IL-8 на фоне повышение уровня IL-13, а также снижение индексов соотношения MIP-1 $\beta$ /IFN- $\gamma$ , MIP-1 $\beta$ /IL-4, MIP-1 $\beta$ /IL-10, IL-8/IL-4 до уровня, сопоставимого с группой детей без АЗ, и снижение индексов IL-8/IFN- $\gamma$ , IL-8/IL-10 и IL-1 $\beta$ /IL-10 – до уровня, значительно сниженного по сравнению с условно-здоровыми детьми (рисунок 5).



Рисунок 5 – Различные методы диагностики при оценке эффективности аллергенспецифической иммунотерапии

Таким образом, толерогенный эффект при проведении разных видов специфической иммунотерапии был связан, в первую очередь, со снижением секреции провоспалительных ЦК в слизистой носа, выявленным в наших исследованиях. Этот факт может учитываться при определении критериев

эффективности данного вида терапевтического воздействия у детей с сочетанными формами респираторной аллергии. Эффективность метода АСИТ не зависела от способа введения и режима дозирования используемого аллергена, но имела некоторые особенности. В частности, проведение АСИТ препаратами Фосталь «Аллерген пыльцы деревьев» и Сталораль «Пыльца березы», стандартизированными по содержанию аллергена Vet v1, приводило к более быстрому снижению уровня провоспалительных ЦК на начальном этапе лечения, а использование водно-солевого экстракта микст-аллергена пыльцы деревьев - в более поздние сроки. По-видимому, это объясняет выраженную клиническую эффективность в виде более значимого снижения симптомов аллергического риноконъюнктивита, улучшения качества жизни и лучшего контроля над симптомами БА после проведения трех курсов АСИТ стандартизированными препаратами Фосталь и Сталораль по сравнению с детьми, получившими нестандартизированный водно-солевой экстракт микст-аллергена пыльцы деревьев.

Полученные результаты позволили сделать следующие **ВЫВОДЫ**:

1. У всех детей с поллинозом на пыльцу деревьев заболевание протекало в виде сочетания нескольких нозологических форм аллергопатологии, сопровождалось развитием иммунного дисбаланса за счет повышения общего и аллергенспецифических иммуноглобулинов Е к пыльцевым аллергенам, повышения уровней провоспалительных цитокинов в сыворотке крови (IL-4, IL-17 и IFN- $\gamma$ ) и в назальном секрете (IL-1 $\beta$ , IL-7, IL-13, IL-8, MIP-1 $\beta$ , IL-5, G-CSF и GM-CSF) на фоне снижения в нем противовоспалительного IL-10.

2. Все дети с сочетанными формами респираторной пыльцевой аллергии полисенсibilизированы к пыльцевым и непыльцевым аллергенам (99,3% от группы), половина детей сенсibilизирована ко всем четырем группам аллергенов (пищевым, бытовым, эпидермальным и пыльцевым).

3. Проведение аллергенспецифической иммунотерапии у детей с сочетанными формами поллиноза приводило к улучшению клинических параметров в виде: уменьшения симптомов аллергического риноконъюнктивита, улучшения качества жизни, повышения контроля над симптомами бронхиальной астмы в периоде цветения причинно-значимых растений, и улучшению иммунологических параметров за счет уменьшения выраженности иммунного дисбаланса в виде снижения концентраций провоспалительных цитокинов в сыворотке крови (IL-4, IL-17 и IFN- $\gamma$ ) и назальном секрете (IL-1 $\beta$ , MIP-1 $\beta$ , MCP-1, G-CSF, GM-CSF).



4. Проведение трех курсов аллергенспецифической иммунотерапии приводило к стойкому положительному эффекту в виде улучшения клинических и иммунологических параметров, проведение меньшего количества курсов приводило к нестойкому эффекту.

5. Наименьший положительный эффект при всех формах сочетанной респираторной аллергии имел метод подкожной иммунотерапии водно-солевым экстрактом микст-аллергена пыльцы деревьев; наилучший клинический эффект над симптомами бронхиальной астмы обеспечивал метод сублингвальной иммунотерапии препаратом Сталораль «Пыльца березы».

6. Для контроля эффективности аллергенспецифической иммунотерапии наиболее информативными тестами являются определение цитокинов в назальном секрете иммунофлуориметрическим методом (IL-1 $\beta$ , IL-5, IL-7, IL-8, IL-13, MIP-1 $\beta$ , MCP-1, G-CSF, GM-CSF) и определение IL-4, IFN- $\gamma$  и IL-17 в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа.

7. Исследование уровней аллергенспецифических IgE в сыворотке крови, проведение скарификационных кожных проб – информативные методы для первичной диагностики аллергии, но они не могут служить критерием эффективности аллергенспецифической иммунотерапии, т.к. не имеют отличий при различных вариантах течения респираторной пыльцевой аллергии и не зависят от применяемых методов аллергенспецифической иммунотерапии.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:**

1. У детей с сочетанными формами респираторной аллергии нужно как можно раньше применять аллергенспецифическую иммунотерапию для повышения контроля над симптомами поллиноза и улучшения качества жизни детей.

2. Перед началом проведения иммунотерапии необходимо:

- провести тщательный сбор анамнеза и жалоб (обращать внимание на приступообразный кашель, кашель и одышку при физ. нагрузке, ночной кашель, свистящее дыхание), исследовать функцию внешнего дыхания с бронхолитическим тестом для выявления признаков бронхиальной обструкции и скрытого бронхоспазма, сопровождающих симптомы аллергического риноконъюнктивита во время цветения причинно-значимых растений, и/или на фоне ОРВИ;

- исследовать спектр сенсibilизации у детей с помощью скарификационных кожных проб с различными группами аллергенов для

выявления антигенных факторов, способных индуцировать обострение аллергических болезней во время проведения специфической иммунотерапии;

- при расхождении результатов скарификационных кожных проб и данных анамнеза для подтверждения причинной значимости аллергенов при решении вопроса о возможности проведения аллергенспецифической иммунотерапии, целесообразно исследовать уровни аллергенспецифических IgE к пыльцевым аллергенам в сыворотке крови;

- привлекать врачей смежных специальностей при наличии коморбидной патологии со стороны желудочно-кишечного тракта с целью достижения компенсированного течения хронической патологии и снижения риска побочных реакций при проведении аллергенспецифической иммунотерапии;

- контролировать частоту ОРВИ у детей, получающих аллергенспецифическую иммунотерапию водно-солевым экстрактом микст-аллергена пыльцы деревьев, с учетом выявленных иммунологических изменений в назальном секрете.

3. Предпочтительными препаратами для проведения аллергенспецифической иммунотерапии при поллинозе на пыльцу деревьев у детей являются стандартизированные препараты Фосталь «Аллерген пыльцы деревьев» и Сталораль «Пыльца березы» ввиду их большей клинической эффективности, у детей с бронхиальной астмой необходимо применять сублингвальную иммунотерапию препаратом Сталораль «Пыльца березы» для достижения наилучшего контроля над симптомами заболевания.

4. Для оценки клинической эффективности аллергенспецифической иммунотерапии у всех детей с поллинозом исходно и после каждого курса иммунотерапии необходимо использовать стандартизированные опросники:

- визуально-аналоговую шкалу (Rhinconjunctivitis Total Symptom Score, RTSS) с подсчетом суммарного балла (Average Rhinconjunctivitis Total Symptom Score, ARTSS) и индивидуальных показателей выраженности ринореи, чихания, зуда в носу, заложенности носа, зуда глаз и зуда носоглотки;

- тест по контролю над астмой (АСТ-тест, Asthma Control Test) - у детей старше 12 лет и С-АСТ (Childhood Asthma Control Test) у детей 5-11 лет – у всех детей с БА исходно и на протяжении АСИТ.

5. Нецелесообразно проводить скарификационные кожные пробы и исследовать уровень общего и специфических IgE в сыворотке крови ежегодно во время проведения аллергенспецифической иммунотерапии в качестве показателей эффективности данного метода лечебного воздействия.

6. При проведении аллергенспецифической иммунотерапии у детей с сочетанными формами поллиноза необходимо исследовать уровень контроля над симптомами бронхиальной астмы до начала лечения и на протяжении всего курса иммунотерапии.

7. Для предотвращения обострения поллиноза в периоде цветения причинно-значимых растений у детей с сочетанными формами респираторной пыльцевой аллергии необходимо проводить больше трех курсов специфической иммунотерапии. При этом, уже после первого курса специфической иммунотерапии стандартизированными аллерговакцинами следует ожидать выраженный клинический эффект в виде уменьшения симптомов респираторной аллергии и значительного улучшения качества жизни детей в периоде цветения причинно-значимых растений.

## СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ

### *Публикации в изданиях, рекомендованных ВАК*

1. Емелина Ю.Н. Влияние анте- и постнатальных факторов на формирование респираторной пыльцевой аллергии у детей / Ю.Н. Емелина, И.А. Тузанкина, И.В. Вахлова // Российский иммунологический журнал. 2015. Т.9 (18), № 3 (1). С. 70-72. (РИНЦ – 0,447).

2. Емелина Ю.Н. Клиническая эффективность аллерген-специфической иммунотерапии у детей с сочетанными формами респираторной аллергии, вызванной пылью деревьев / Ю.Н. Емелина, И.А. Тузанкина, А.В. Зурочка // Рос. аллергол. журн. 2016. № 3. С. 41-48.

3. Емелина Ю.Н. Сравнительная оценка уровней цитокинов в назальном секрете у детей с сочетанными формами респираторной пыльцевой аллергии после проведения трех курсов подкожной и сублингвальной аллергенспецифической иммунотерапии // Российский иммунологический журнал. 2015. Т.10 (19), № 3. С. 255-259. (РИНЦ – 0,447).

4. Емелина Ю.Н., Вахлова И.В. Динамика иммунологических показателей у детей на фоне проведения иммунотерапии пыльцевыми аллергенами // Российский иммунологический журнал. 2013. Т.7(16), № 2-3. С.217 (РИНЦ – 0,447).

5. Емелина Ю.Н., Вахлова И.В. Динамика уровней интерлейкина-4 и интерферона- $\gamma$  у детей на фоне 1 курса иммунотерапии пыльцевыми аллергенами // Цитокины и воспаление. 2014. Т.13. № 1. С.94.

6. Емелина Ю.Н., Вахлова И.В. Особенности дисбаланса цитокинов у детей с поллинозом, вызванном пылью деревьев // Медицинская иммунология. 2015. Т.17. С.66. (РИНЦ – 0,411).

7. Емелина Ю.Н., Вахлова И.В. Особенности течения поллиноза, вызванного пылью деревьев, у детей, проживающих на территории Свердловской области // Российский иммунологический журнал. 2014. Т.8 (17), № 2(1). С. 54-56. (РИНЦ – 0,447).

8. Емелина Ю.Н., Вахлова И.В. Оценка эффективности АСИТ у детей с поллинозом, вызванным пылью деревьев // Российский иммунологический журнал. 2013. Т.7 (16), № 2-3. С.217-218 (РИНЦ – 0,447).

9. Емелина Ю.Н., Вахлова И.В. Сравнительная оценка динамики уровня интерлейкина-4 и интерферона- $\gamma$  на фоне иммунотерапии пыльцевыми аллергенами у детей с респираторной аллергией на пыльцу деревьев // Цитокины и воспаление. 2014. Т.13, № 3. С.59-65. (РИНЦ – 0,450).

10. Емелина Ю.Н., Вахлова И.В. Сравнительная оценка переносимости лечения и динамики проявлений риноконъюнктивита и бронхиальной астмы у детей, получивших 1 курс иммунотерапии аллергенными препаратами пыльцы деревьев // Российский иммунологический журнал. 2014. Т.8 (17), № 3. С. 670-673. (РИНЦ – 0,447).

11. Емелина Ю.Н., Зурочка А.В. Содержание цитокинов в назальном секрете у детей с сочетанными формами респираторной пыльцевой аллергии до и после 3 курсов сублингвальной аллергенспецифической иммунотерапии // Медицинская иммунология. 2016. Т. 18, № 5. С. 443-450. (РИНЦ – 0,411).

12. Емелина Ю.Н., Зурочка А.В. Характер цитокинового профиля назального секрета у детей с сочетанными формами поллиноза // Цитокины и воспаление. 2016. № 1.

#### ***Публикации в других изданиях***

13. Анализ связи между содержанием свинца в крови и формированием аллергической патологии у детей, проживающих на экологически неблагоприятных территориях / Ю.Н. Емелина, И.В. Вахлова, И.А. Плотникова, И.Н. Платонова // Аллергические заболевания населения промышленного мегаполиса: сб. материалов науч.-практ. конф. с междунар. участием, посв. 10-летию Свердл. обл. отд-ния Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов. 2010. № 2. С. 45-48.

14. Емелина Ю.Н. Сравнительная оценка переносимости лечения и динамики проявлений риноконъюнктивита и бронхиальной астмы у детей, получивших иммунотерапию аллергенными препаратами пыльцы деревьев // Актуальные вопросы акушерства, детской хирургии, педиатрии: сб. ГБУЗ ОДКБ № 1, посв. 50-летию Обл. детской консультативно-диагност. поликлиники. 2014. С.218-225.

15. Емелина Ю.Н. Эффективность АСИТ при сочетанных формах респираторной пыльцевой аллергии у детей // Материалы XXV Национального конгресса по болезням органов дыхания. 2015. С. 81.

16. Емелина Ю.Н., Вахлова И.В. Влияние иммунотерапии на выраженность проявлений риноконъюнктивита и бронхиальной астмы у детей с поллинозом к пыльце деревьев [электр. текст] // Сборник трудов XXIV Национального Конгресса по болезням органов дыхания. 2014. С. 96-97.

17. Емелина Ю.Н., Вахлова И.В. Динамика уровней иммуноглобулина Е, интерлейкина-4 и интерферона-γ у детей на фоне 1 курса иммунотерапии пыльцевыми аллергенами // Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии: материалы XIII Рос. конгресса. 2014. С. 26.

18. Емелина Ю.Н., Вахлова И.В. Интерферон-гамма, интерлейкины 4 и 17 у детей с поллинозом до и после аллерген-специфической иммунотерапии // Новости «Вектор-Бест». 2015. № 2 (76). С. 7-9.

19. Емелина Ю.Н., Вахлова И.В. Клинико-иммунологическая характеристика детей, имеющих проявления поллиноза, вызванного пыльцой деревьев [электр.] // Клиническая иммунология и аллергология – междисциплинарные проблемы: материалы Междунар. форума. 2014. С.79-80.

20. Емелина Ю.Н., Вахлова И.В. Клиническая эффективность 3 курсов аллерген-специфической иммунотерапии пыльцой деревьев у детей с поллинозом [электр. текст] // Современные проблемы иммунологии, аллергологии и иммунофармакологии: материалы XIII Междунар. конгресса. 2015. С.40-42.

21. Emelina J., Vachlova I. Changes of levels interleukin-4 and interferon-gamma during allergen specific immunotherapy pollen trees in children with respiratory allergy // The compilation of European Respiratory Society, 2014 International Congress, Munich, Germany (6-9<sup>th</sup> of September, 2014). P.1035.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБ	аллергические болезни
АБТ	антибактериальная терапия

АД	атопический дерматит
АЗ	аллергические заболевания
АК	аллергический конъюнктивит
АР	аллергический ринит
АРК	аллергический риноконъюнктивит
АСИТ	аллергенспецифическая иммунотерапия
БА	бронхиальная астма
БОС	бронхообструктивный синдром
ВПС	врожденный порок сердца
ВСД	вегетососудистая дистония
ВСЭ	водно-солевой экстракт
ГРДП	гиперреактивность дыхательных путей
ИППП	инфекции, передающиеся половым путем
ИР	индекс реактивности
ИТ	иммунотерапия
ИФА	иммуноферментный анализ
КЖ	качество жизни
МКБ	Международная классификация болезней
ОАС	оральный аллергический синдром
ОРЗ	острое респираторное заболевание
ОФВ1 (FEV 1)	объем форсированного выдоха за первую секунду
ПКИТ	подкожная иммунотерапия
ПСВ	пиковая скорость выдоха
РКС	риноконъюнктивальный синдром
РЦОН	резидуальная церебральная органическая недостаточность
СЛИТ	сублингвальная иммунотерапия
ФВД	функция внешнего дыхания
АСТ	Asthma Control Test (вопросник для оценки контроля над бронхиальной астмой у детей старше 12 лет)
ARIA	Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (согласительный документ)
ARTSS	Average Rhinoconjunctivitis Total Symptom Score – индивидуальный суммарный балл выраженности симптомов аллергического риноконъюнктивита
В - reg	В-регуляторные лимфоциты
С-АСТ	Childhood Asthma Control Test (вопросник для оценки контроля над бронхиальной астмой у детей младше 12 лет)
G-CSF	гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
GINA	Global Initiative for Asthma (согласительный документ)
GM-CSF	гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
	HLA, МНС – главный комплекс гистосовместимости
IgA, M, G, E	иммуноглобулины А, М, G, E

IL	интерлейкины
IL-1 $\beta$	интерлейкин 1 бета
IL-2	интерлейкин 3
IL-4	интерлейкин 4
IL-5	интерлейкин 5
IL-6	интерлейкин 6
IL-7	интерлейкин 7
IL-8	интерлейкин 8
IL-10	интерлейкин 10
IL-12p70	интерлейкин 12p70
IL-13	интерлейкин 13
IL-17A	интерлейкин 17 A
IFN- $\gamma$	интерферон гамма
MCP-1	моноцитарный хемоаттрактантный протеин 1
MIP-1 $\beta$	макрофагальный воспалительный белок 1 бета
NK	натуральные киллеры
PNU	единицы белкового азота
PRQLQ	Paediatric Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (вопросник «Качество жизни детей с риноконъюнктивитом»)
rBet v1	мажорного антигена пыльцы березы
RTSS	Rhinoconjunctivitis Total Symptom Score (визуально-аналоговая шкала для оценки симптомов риноконъюнктивита)
Th1	T-хелперные лимфоциты 1 типа
Th2	T-хелперные лимфоциты 2 типа
Th17	T-хелперные лимфоциты 17 типа
TNF- $\alpha$	фактор некроза опухоли альфа
T-reg	T-регуляторные лимфоциты
WAO	World Allergy Organization – Мировая аллергологическая организация

Емелина Юлия Николаевна

**АЛЛЕРГЕНСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ  
ПЫЛЬЦЕВЫМИ АЛЛЕРГЕНАМИ У ДЕТЕЙ С СОЧЕТАННЫМИ  
ФОРМАМИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Отпечатано 27.09.2016 Формат 60×90/16.  
в типографии «Печатное поле»  
г. Екатеринбург, ул. Тургенева, 7  
Тираж 120 экз. Заказ № 165