

ЕФЕКТИВНІСТЬ СУБЛІНГВАЛЬНОЇ АЛЕРГЕН-СПЕЦИФІЧНОЇ ІМУНОТЕРАПІЇ У ДІТЕЙ З ВЕСНЯНИМ ПОЛІНОЗОМ ТА ПИЛКОВО-ХАРЧОВИМ СИНДРОМОМ

С. Ю. Матвєєва,

Т. Р. Уманець, д. м. н.

Україна, Київ, Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені академіка О. М. Лук'янової НАМН України», відділення захворювань органів дихання та респіраторних алергозів у дітей, група проблем алергії та імунореабілітації дітей.

DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/31032019/6409

ARTICLE INFO

Received: 20 January 2019

Accepted: 27 March 2019

Published: 31 March 2019

KEYWORDS

children, pollen-food syndrome, polinosis, sublingual allergen-specific immunotherapy.

ABSTRACT

The article presents the results of the study on the effectiveness and safety of sublingual allergen-specific immunotherapy in children at the age from 4 to 17 years old with spring polinosis and birch-pollen allergy syndrome, which were assessed using visual analogue and combination scales, provocative tests and the results of component resolved diagnosis.

Citation: Матвєєва С. Ю., Уманець Т. Р. (2019) Efektyvnist Sublinhvalnoi Alerhen-Spetsyfnhoi Imunoterapii u Ditei z Vesnianym Polinozom ta Pylkovo-Kharchovym Syndromom. *World Science*. 3(43), Vol.2. doi: 10.31435/rsglobal_ws/31032019/6409

Copyright: © 2019 С. Ю. Матвєєва, Т. Р. Уманець. This is an open-access article distributed under the terms of the **Creative Commons Attribution License (CC BY)**. The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Вступ. Поліноз – класичне atopічне захворювання, в лікуванні якого провідна роль належить алерген-специфічній імунотерапії (АСІТ), яка здатна індукувати клінічну та імунологічну толерантність до причинно-значущого алергену, має пролонговану ефективність, може запобігти прогресуванню алергічної патології, зменшує вірогідність розширення спектру сенсibilізації, а також покращує контроль перебігу захворювання, знижує потребу в базисній медикаментозній терапії [1, 2, 3]. Відмічений позитивний вплив АСІТ на якість життя пацієнтів та членів їх родин [4]. Сублінгвальна алерген-специфічна імунотерапія (СЛІТ) добре переноситься, у більшості випадків побічні ефекти обмежуються локальним свербінням і набряком у ротовій порожнині та горлі [5, 6]. СЛІТ має високий профіль безпеки, хоча й існують клінічні випадки розвитку системних реакцій, однак жодного разу не повідомлялося про смерть пацієнта [6].

Існують різні методологічні підходи оцінки результатів ефективності СЛІТ: шкали аналізу симптомів, опитувальники оцінки якості життя, анкети використання медикаментозних препаратів [7]. Існують суперечливі джерела щодо ефективності СЛІТ у дітей з перехресною харчовою алергією, а саме: з березо-пилковим синдромом (БПС).

Мета роботи. Оцінити ефективність та безпеку застосування сублінгвальної алерген-специфічної імунотерапії у дітей з весняним полінозом та березо-пилковим синдромом.

Матеріали та методи. Дослідження було проведено в алергологічному центрі та дитячих клініках ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», яке тривало 3 роки з жовтня 2015 року до грудня 2018 року.

Обстежено 43 дитини з весняним полінозом та пилюково-харчовим синдромом (ПХС). Критерії включення: вік 4-17 років; клінічна історія сезонного персистуючого алергічного риніту/ринокон'юнктивіту середньо-важкого перебігу протягом двох попередніх сезонів; позитивні результати шкірних прик-тестів (ШПТ) з комерційними екстрактами пилюку берези. Обстеження проводилися поза сезоном цвітіння дерев.

Критерії виключення: пацієнти з сенсibiliзацією до інших видів алергенів, з цілорічним алергічним ринітом, деформацією носової перетинки, будь-якими аномаліями розвитку ЛОР-органів, системними та імунологічними захворюваннями, неврологічними та психічними розладами, загостреннями супутньої патології; діти, які раніше вже отримували алерген-специфічну імунотерапію.

Батьки всіх учасників надали письмову згоду на клінічні дослідження. Дизайн дослідження та процедури були затверджені локальним етичним комітетом.

Діагноз САР встановлений згідно міжнародних критерій ARIA (2016)[1]. Клінічний моніторинг проводився на початку лікування - візит 1, через 6 місяців, через 1, 2 та 3 роки.

Обстежені діти були розподілені на 2 групи: 25 дітей – перша група, які отримували елімінаційні заходи та сублінгвальну алерген-специфічну імунотерапію зі спреєм «Береза» Діатер, Іспанія (1 група). Друга група - 18 дітей, які були включені в якості групи контролю та отримували тільки елімінаційні заходи та симптоматичну медикаментозну терапію (2 група).

Всім дітям проведено анкетування, загально-клінічне та алергологічне обстеження (шкірні прик-тести з комерційними пилюковими алергенами, прик-прик тести зі свіжими фруктами та горіхами).

Клінічні симптоми полінозу оцінювалися залежно від інтенсивності проявів (відсутні – 0, легкі – 1, середньої важкості – 2, тяжкі – 3) з обчисленням загальної суми балів відповідно до міжнародної бальної оцінки CSMS (Combined Symptom Medication Score) та із застосуванням візуальної аналогової шкали (VAS)[8, 9, 10].

Шкірні прик-тести були виконані з комерційними екстрактами пилюку берези (Diatер, Іспанія). Шкірні прик-прик тести були виконані зі свіжим яблуком, персиком та фундуком. Методика виконання та оцінювання результатів виконувались згідно інструкції.

Аналізи IgE виконували для визначення загального IgE і специфічних IgE антитіл до білків rBet v 1, rBet v 2, rBet v 4, rCor a 1, rMal d 1, rPru p 1 за допомогою ImmunoCAP (ThermoScientific, Упсала, Швеція). Результати, що дорівнювали або перевищували 0,35 kU/l, вважали позитивними.

Провокаційні проби проводилися з причинно-значущими харчовими алергенами для визначення толерантності.

Сублінгвальна алерген-специфічна імунотерапія проводилася у перед-ко-сезонному режимі, тривалістю 6 місяців щорічного курсу – протягом 3 років.

Статистично значущим вважалось значення $p < 0,05$. Змінні були представлені як середнє±стандартна помилка середнього ($M \pm m$), медіана (Me) і міжквартильний діапазон (різниця між третім і першим квартилями - 75 (Q3) і 25 (Q1) квартилями) та/або як частота і відсоток. Для оцінки відмінностей між середнім, діапазонами та відсотками використовували t-тест Стьюдента, тест Манна-Уїтні (U), Уїлкоксона (W), хі-квадрат (χ^2).

Результати дослідження та їх обговорення.

До участі в дослідженні було включено 43 пацієнта з весняним полінозом у поєднанні з березо-пилюковим синдромом (БПС)(26 хлопчиків та 17 дівчат).

В таблиці 1 наведена клінічна та демографічна характеристика обстежених хворих.

Таблиця 1. Клінічна та демографічна характеристика пацієнтів з весняним полінозом

| Показник | Група 1 (n=25) | Група 2 (n=18) | P |
|---|----------------|----------------|------------|
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| Середній вік ($M \pm m$), роки | 12,1±0,74 | 11,7±0,96 | $p > 0,05$ |
| Початок захворювання, ($M \pm m$), роки | 5,6±0,67 | 6,2±0,85 | $p > 0,05$ |
| Стать, n (%): | | | |
| хлопчики | 15 (60,0) | 11 (61,1) | $p > 0,05$ |
| дівчата | 10 (40,0) | 7 (38,9) | $p > 0,05$ |

Продовження таблиці 1.

| 1 | 2 | 3 | 4 |
|---|--|--|--|
| Клінічні симптоми, n (%): ринокон'юнктивіт риніт | 18 (72,0) 7 (28,0) | 13 (72,2) 5 (27,8) | p>0,05 p>0,05 |
| Перебіг захворювання, n (%): інтермітуючий середньо-важкий персистуючий середньо-важкий | 8 (32,0) 17 (68,0) | 13 (72,2) 5 (27,8) | p>0,05 p>0,05 |
| Супутня алергічна патологія, n (%): оральний алергічний синдром атопічний дерматит кропив'янка ангіонабряки | 25 (100,0) 11 (44,0) 9 (36,0) 4 (16,0) | 18 (100,0) 9 (50,0) 9 (50,0) 3 (16,7) | p>0,05 p>0,05 p>0,05 p>0,05 |
| Результати ШПТ (береза): діаметр папули, (M±m), мм | 7,2±0,73 | 6,8±0,59 | p>0,05 |
| Харчові тригери, n (%): яблука фундук персики | 17 (68,0) 18 (72,0) 10 (40,0) | 11 (61,1) 13 (72,2) 8 (44,4) | p>0,05 p>0,05 p>0,05 |
| Рекомбінантні алергени, n (%): rBet v 1 rBet v 2, rBet v 4 rCor a 1 rMal d 1 rPru p 1 | 25 (100,0) - 22 (88,0) 20 (80,0) 12 (48,0) | 18 (100,0) 6 (33,3) * 14 (77,8) 13 (72,2) 9 (50,0) | p>0,05 p<0,05 p>0,05 p>0,05 p>0,05 |

За результатами отриманих даних встановлено, що хлопчиків було вірогідно більше в обох групах, ніж дівчат (p<0,05). Дебют захворювання спостерігався вже в дошкільному віці в обох групах.

У 100% пацієнтів в період палінації весняних дерев відмічався скарги на утруднення носового дихання, ринорею, набряк і свербіж у носовій порожнині, чхання. У 70 % дітей носові симптоми поєднувались з кон'юнктивітом в двох групах спостереження. Всі хворі чітко відмічали посилення клінічної симптоматики на початку весни (кінець лютого–початок березня) з полегшенням стану в кінці травня.

Також 100 % дітей скаржились на відчуття дискомфорту у ротовій порожнині (набряк чи свербіж язика, губ, піднебіння тощо) після вживання свіжих яблук, персиків та горіхів у вигляді орального алергічного синдрому (ОАС) в обох групах.

Діти обох груп мали позитивні результати прик-тестів з комерційним алергеном берези у 100,0 % випадків. 9 (36 %) дітей мали моносенсибілізацію тільки до пилку берези в 1 групі, інші діти мали полісенсибілізацію до двох або більше видів пилку з різних ботанічних груп. В 2 групі 5 (27,8 %) дітей мали моносенсибілізацію, інші були полісенсибілізовані. Виявлена полісенсибілізація у дітей не мала клінічного значення в обох групах.

Встановлено, що діаметр папули при проведенні оцінки шкірних тестів в 1 групі з пилковим алергеном берези був більшого розміру, ніж в 2 групі, але не мав статистичної різниці (p>0,05).

В теперішній час можна оцінювати клінічні результати проведення АСІТ за допомогою різних критеріїв: загальна оцінка клінічних симптомів (TSS), оцінка використання фармакологічних препаратів (TMS), комбінована клініко-фармакотерапевтична оцінка (CSMS) якості життя на тлі проведення АСІТ, тяжкості симптомів за візуально-аналоговою шкалою (VAS)[7, 11].

В табл. 2 наведені отримані результати оцінки клінічних проявів за допомогою візуально-аналогової шкали.

Таблиця 2. Результати оцінки симптомів за шкалою VAS, бал

| Показник | Група 1, n=25 | Група 2, n=18 |
|--------------------------------|---------------|--------------------------|
| VAS – назальні симптоми | | |
| до лікування | 5,17±0,19 | 5,51±0,24 |
| через 0,5 року | (4,32±0,16)* | (5,62±0,23) ⁰ |
| через 1 рік | (3,36±0,16)* | (5,69±0,22) ⁰ |
| через 2 роки | (2,95±0,14)* | (5,71±0,20) ⁰ |
| через 3 роки | (1,99±0,13)* | (5,78±0,12) ⁰ |
| VAS – очні симптоми | | |
| до лікування | 4,11±0,22 | 4,0±0,30 |
| через 0,5 року | (3,17±0,21)* | (4,28±0,28) ⁰ |
| через 1 рік | (2,07±0,23)* | (4,24±0,26) ⁰ |
| через 2 роки | (1,56±0,12)* | (4,32±0,25) ⁰ |
| через 3 роки | (0,93±0,07)* | (4,41±0,24) ⁰ |

Примітки: * статистична різниця відносно показника «до лікування», $p < 0,05$;

⁰ статистична різниця відносно показників 1 групи, $p < 0,05$

Отримані результати свідчать про чітке та значне поліпшення перебігу хвороби та зміну показників VAS назальних та очних симптомів. Спостерігалось значне покращення протягом всього періоду спостереження в 1 групі, серед дітей, які отримували СЛІТ та елімінаційні заходи.

При аналізі показників очних симптомів знижується відсоток дітей з неконтрольованим перебігом захворювання вже через 0,5 року. Кількість дітей з контрольованим перебігом складає близько 60,0 %, поступово цей показник збільшується до 92 % (через 3 роки лікування СЛІТ, $p < 0,05$). Показники назальних симптомів мають контрольований перебіг через 3 роки у більшості пацієнтів 1 групи (80,0 % дітей, $p < 0,05$), і наведені на рис.1.

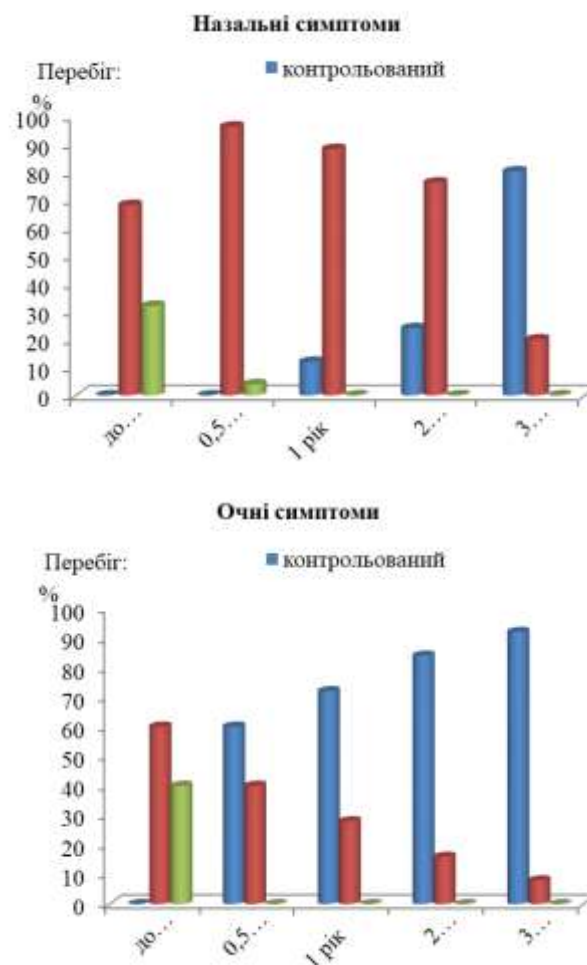


Рис. 1. Результати оцінки симптомів за шкалою VAS в групі 1 залежно від перебігу захворювання, %

У дітей 2 групи, які отримували лише медикаментозну базисну терапію, виявлено поступове погіршення всіх показників з кожним роком.

На момент першого візиту дітей обох груп найбільше турбували такі симптоми: закладеність та свербіж носа, виділення з носа та чхання (табл. 3).

Таблиця 3. Результати оцінки симптомів за шкалою CSMS, бал

| Симптоми | До лікування | Лікування в динаміці | | |
|--|------------------|----------------------|---------------------|---------------------|
| | Візит 1 | 1 рік | 2 роки | 3 роки |
| Група 1 (n=25) | | | | |
| свербіж носу | 1,78±0,08 | 1,68±0,09 | (1,24±0,13)* | (0,89±0,19)* |
| чхання | 1,73±0,11 | 1,59±0,1 | (1,24±0,14)* | (1,03±0,19)* |
| нежить | 2,49±0,10 | 2,46±0,11 | (1,76±0,13)* | (1,92±0,20)* |
| закладеність носу | 2,65±0,1 | 2,41±0,11 | (1,78±0,13)* | (1,76±0,17)* |
| червоні очі/свербіж | 1,76±0,25 | 1,78±0,23 | (1,57±0,24)* | (1,14±0,28)* |
| сльозотеча | 1,68±0,24 | 1,70±0,23 | (1,27±0,16)* | (0,84±0,21)* |
| антигістамінні препарати | 2,46±0,1 | 2,41±0,11 | (1,86±0,21) | (1,46±0,27)* |
| назальні глюкокортикостероїди | 2,59±0,1 | 2,49±0,12 | (1,97±0,19) | (1,38±0,27)* |
| оральні кортикостероїди+ антигістамінні препарати+ назальні глюкокортикостероїди | 0±0 | 0±0 | 0±0 | 0±0 |
| Загальний бал | 3,65±0,16 | 3,61±0,17 | (2,76±0,24)* | (2,21±0,34)* |
| Група 2 (n=18) | | | | |
| свербіж носу | 1,69±0,11 | 1,89±0,11 | 1,97±0,19 | 2,39±0,1 |
| чхання | 1,69±0,11 | 1,91±0,12 | 1,97±0,11 | 1,98±0,11 |
| нежить | 2,31±0,11 | 2,51±0,11 | 2,71±0,13 | 2,83±0,15 |
| закладеність носу | 2,15±0,09 | 2,41±0,12 | 2,53±0,11 | 2,65±0,1 |
| червоні очі/свербіж | 1,62±0,26 | 1,59±0,26 | 1,65±0,26 | 1,72±0,26 |
| сльозотеча | 1,46±0,23 | 1,52±0,26 | 1,62±0,26 | 1,67±0,26 |
| антигістамінні препарати | 2,38±0,12 | 2,48±0,12 | 2,38±0,12 | 2,38±0,12 |
| назальні глюкокортикостероїди | 2,62±0,12 | 2,38±0,12 | 2,38±0,12 | 2,38±0,12 |
| оральні кортикостероїди+ антигістамінні препарати+ назальні глюкокортикостероїди | 0±0 | 0±0 | 0±0 | 0±0 |
| Загальний бал | 3,41±0,14 | 3,51±0,16 | 3,62±0,17 | 3,69±0,19 |

Примітка. * Статистична різниця відносно показника «до лікування», $p < 0,05$

Провідними симптомами, які більш за все турбували пацієнтів в обох групах спостереження були закладеність носа та нежить (більше двох балів) та спостерігалася потреба в препаратах базисної терапії (близька 2,5 балів) на початку спостереження.

В 1 групі через рік лікування в сезон палінації не зареєстровано значних змін в клінічній картині захворювання та зменшенні об'єму базисної медикаментозної терапії. Загальний бал клінічних симптомів на другий рік лікування знизився на 24,9±6,7 % (-0,49±0,16 балів, $p < 0,05$), через три роки лікування – на 36,1±9,2 % (-0,71±0,24 балів, $p < 0,05$). Загальний бал медикаментозного навантаження через 2 роки лікування знизився на 23,8±8,2 % відносно бальної оцінки до лікування (-0,41±0,17 балів, $p < 0,05$), через 3 роки – на 43,5±5,2 % (-0,74±0,21 балів, $p < 0,05$). Загальний бал оцінки за комбінованою шкалою CSMS знизився через 2 роки лікування на 24,4±6,1% (-0,9±0,32 балів, $p < 0,05$), через три роки – на 39,2±6,7% (-1,45±0,43 балів, $p < 0,05$) (рис.2).

Загалом в 1 групі через 3 роки лікування отримано покращення клінічних симптомів на 1-2,5 бали у 60 % дітей, використання медикаментів на 1,5-2 бали у 68 % дітей, загальний бал за шкалою CSMS – на 1,5-4 бали у 56 % дітей. В 1 групі після лікування відбулась достовірна регресія симптомів сезонної алергії ($p < 0,05$), водночас в 2 групі динаміка симптомів була негативна. В 2 групі обсяг медикаментозного навантаження підвищувався з кожним роком.

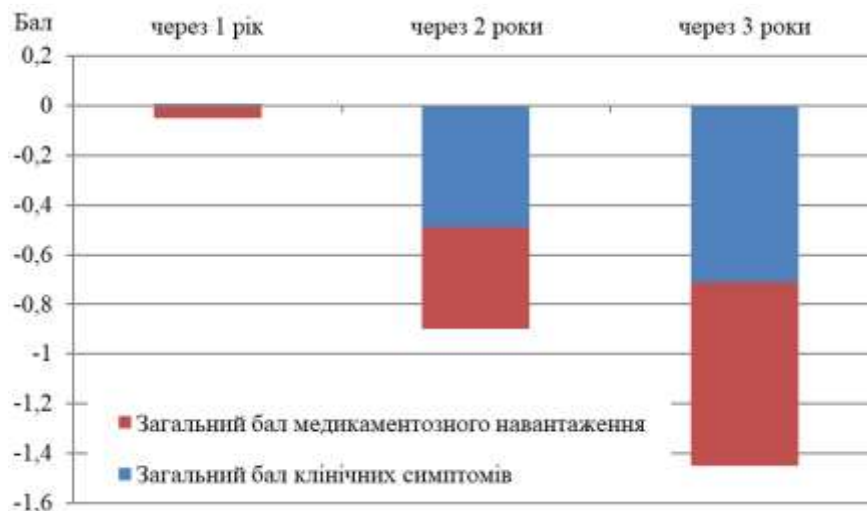


Рис 2. Динаміка змін клінічних симптомів та медикаментозного навантаження в групі 1, бал

При порівнянні результатів опитувальників в обох групах через 3 роки дослідження отримано суттєве покращення за всіма параметрами опитувальників в 1 групі.

Для проведення імунологічного моніторингу ефективності СЛІТ всім дітям проводили в динаміці визначення загального IgE та специфічних IgE антитіл до білків rBet v 1, rBet v 2, rBet v 4, rCor a 1, rMal d 1, rPru p 1.

В таблиці 4 представлені показники загального IgE, які були вище референтних значень у більшості дітей, у 40,0 % дітей вони перевищували нормативні показники у 1,5 рази і склали в середньому 201 ± 20 МО/мл, у 28 % – зареєстровано підвищення в 2-4 рази, що складало 318 ± 28 МО /мл, а у 32 % (8 дітей) отримані результати перевищували норму в 10 разів, що в середньому склало 979 ± 122 МО/мл.

Таблиця 4. Показники загального IgE в динаміці в обох групах спостереження

| | До лікування | | Після лікування | |
|-----------------------|--------------|---------------|-----------------|----------------|
| | абс.ч (%) | M±m | абс.ч (%) | M±m |
| Група 1, n=25 | | | | |
| В межах вікової норми | - | - | 21 (84,0)* | $64 \pm 4,4^*$ |
| Вище в 1,5 раза | 10 (40,0) | 201 ± 20 | 4 (16,0)* | 137 ± 19 |
| Вище в 2-4 рази | 7 (28,0) | 318 ± 28 | - | - |
| Вище в 5-10 разів | 8 (32,0) | 979 ± 122 | - | - |
| Група 2, n=18 | | | | |
| В межах вікової норми | - | - | - | - |
| Вище в 1,5 раза | 7 (39,0) | 180 ± 24 | - | - |
| Вище в 2-4 рази | 5 (27,7) | 325 ± 32 | 9 (50,0) | 434 ± 49 |
| Вище в 5-10 разів | 6 (33,3) | 876 ± 123 | 9 (50,0) | 855 ± 129 |

Примітка. * Статистична різниця відносно показника «до лікування», $p < 0,05$

Після лікування в 1 групі рівень загального IgE склав $64 \pm 4,4$ МО/мл, що підтверджує суттєве зниження даного показника в результаті СЛІТ терапії ($p < 0,05$) і дорівнює норми референтних значень. Водночас в 2 групі показники загального IgE зростали і через 3 роки спостереження склав в середньому 543 ± 150 МО/мл.

На рис. 3 відображені отримані результати компонентної молекулярної алергодіагностики серед обстежених дітей на початку спостереження та в динаміці через 3 роки.

Концентрації в сироватці крові специфічних IgE (rBet v 1, rBet v 2, rBet v 4, rCor a 1, rMal d 1, rPru p 1) у всіх дітей 1 групи знизилися, на відміну від 2 групи, де показники зросли у декілька разів.

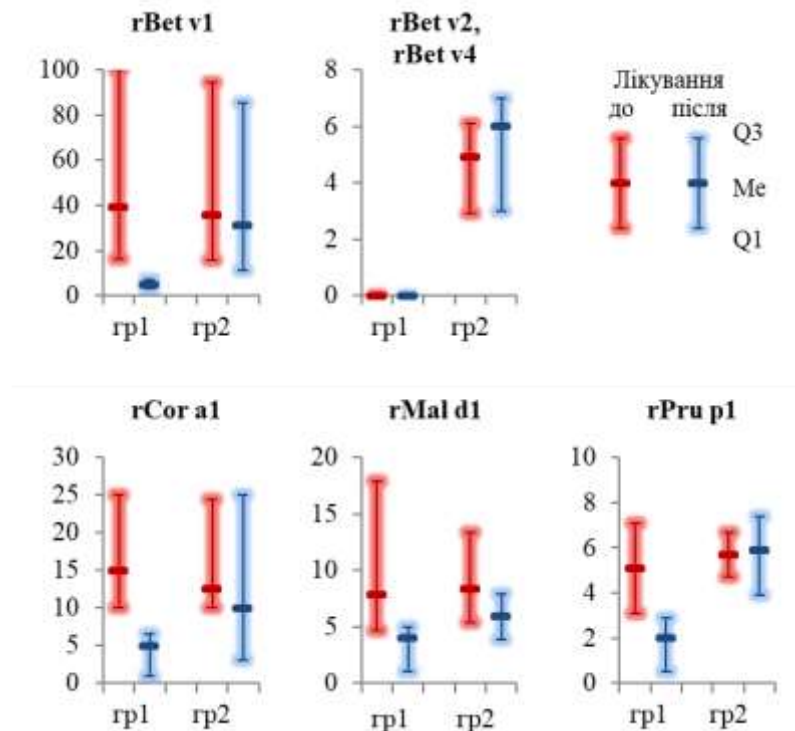


Рис.3. Динаміка змін показників рекомбінантних білків в обох групах спостереження

Всі пацієнти переносили СЛІТ добре, під час її проведення не спостерігалось жодної важкої системної реакції на введення алергену. Місцеві реакції зареєстровані у 19 (76 %) пацієнтів і проявлялися у вигляді місцевих реакцій з боку слизових оболонок – свербіж язика, піднебіння, які розцінювались як безпечні для хворого. У 6 (24,0 %) дітей відмічались короточасні болі у животі, які через 30 хвилин зникали самостійно.

Толерантність до свіжих яблук сформувалась у 48 % дітей через 2 роки лікування СЛІТ та свіжих персиків 52 %, через 3 роки – до яблук у 80,0 % дітей і відповідно до персиків – 68 %. До фундука толерували 28 % через 2 роки та 3 роки відповідно – 48 %. 19 (76 %) дітей почали вживати в їжу свіжі яблука та персики через 3 роки. З'ясовано, що толерантність до горіхів формується дещо повільніше у дітей з полінозом та БПС. При порівнянні результатів провокаційних тестів та концентрації в сироватці крові специфічних IgE (rCor a 1, rMal d 1, rPru p 1) отримані дані у більшості дітей співпадали зі зниженням концентрації білків і негативними провокаційними тестами. В 2 групі клінічні прояви після вживання причинно-значущих харчових алергенів зберігалися в повному обсязі.

Висновки.

1. Сублінгвальна алерген-специфічна імунотерапія є ефективною, що доведено зменшенням важкості симптомів полінозу з березо-пилковим синдромом у 60% дітей та зниженням об'єму базисного лікування у 68 % дітей, які отримували елімінаційні заходи та СЛІТ.

2. Толерантність до свіжих фруктів сформувалась у 76 % дітей, до фундука у 48 % через 3 роки тільки в групі дітей, які отримували елімінаційні заходи та СЛІТ. Толерантність до горіхів формується дещо повільніше у дітей з полінозом та БПС.

3. Сублінгвальна алерген-специфічна імунотерапія є безпечною: всі діти її добре переносили і під час проведення не спостерігалось жодної важкої системної реакції на введення алергену, зареєстровані тільки місцеві реакції у 19 (76 %) пацієнтів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Brożek J. L., Bousquet J., Agache I. et. al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA). The Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2017 Oct, Vol. 140, Issue 4, P. 950–958.
2. Barr G., Al-Reefy H, Fox A.T., Hopkins C. Allergic rhinitis in children. BMJ, 2014 July; 349.
3. Penagos M., Eifan A. O, Durham S.R., Scadding G. W. Duration of Allergen Immunotherapy for Long-Term Efficacy in Allergic Rhinoconjunctivitis. Current Treatment Options in Allergy, 2018 Aug, Vol. 5(3), P. 275–290.

4. Treatments for Seasonal Allergic Rhinitis. Source: <https://effectivehealthcare.ahrq.gov/topics/asthma-immunotherapy-2010/research-protocol>.
5. Durham S.R., Penagos M. Sublingual or subcutaneous immunotherapy for allergic rhinitis? *J Allergy Clin Immunol*, 2016 Feb, Vol. 139 (2), P. 339-349.
6. James C., Bernstein D.I. Allergen immunotherapy: an updated review of safety. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2017 Feb, Vol. 17 (1), P. 55–59.
7. Pfaar O., Demoly P., Gerth van Wijk R., Bonini S. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper. *Allergy*. 2014 Jul, Vol. 69 (7), P. 854-867.
8. Christiansen E. S., Kjaer H. F., Eller E., Bindslev-Jensen C., Høst A., Mortz C. G., Halken S. Early childhood risk factors for rhinoconjunctivitis in adolescence: a prospective birth cohort study. *Clin Transl Allergy*, 2017 Apr, Vol. 7, P. 1-9.
9. Demoly P., Bousquet P.J., Mesbah K., Bousquet J., Devillier P. Visual analogue scale in patients treated for allergic rhinitis: an observational prospective study in primary care: asthma and rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2013 Aug, 43 (8). P. 881-888.
10. Pfaar O., Bachert C., Bufe A. et.al. Guideline on allergen-specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases. *Allergo J Int*, 2014 Dec, Vol. 23 (8), P. 282–319.
11. Clark J., Schall R. Assessment of combined symptom and medication scores for rhinoconjunctivitis immunotherapy clinical trials. *Allergy*, 2007 Sep, Vol. 62 (9), P. 1023-1028.