

Внутрикожная аллергенспецифическая иммунотерапия при атопической бронхиальной астме

Л.Р. Выхристенко

Витебский государственный медицинский университет, г. Витебск, Беларусь

Intradermal allergen immunotherapy in atopic bronchial asthma

L.R. Vykhristsenka

Vitebsk Medical University, Vitebsk, Belarus

Аннотация

Цель исследования - сравнительная оценка эффективности и безопасности внутрикожного ускоренного и подкожного метода аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ) у пациентов с атопической бронхиальной астмой (АБА).

Методы: проведено рандомизированное открытое проспективное исследование в параллельных группах. В исследовании участвовало 105 пациентов. 1-я группа (54) получала внутрикожную АСИТ стандартизированным аллергеном домашней пыли по ускоренной схеме (период набора дозы аллергена - 14 дней), 2-я группа (51) получала подкожную АСИТ. Продолжительность АСИТ - 3 года. Оценивали частоту симптомов астмы, эффективность лечения по мнению врача и пациента, динамику кожной сенсибилизации, безопасность.

Результаты: 3-х летний курс внутрикожной АСИТ отличался большей эффективностью по сравнению с подкожной АСИТ, что подтверждалось снижением частоты симптомов астмы на 34,4%, тогда как, при подкожной АСИТ - на 29% ($p_{1,2} < 0,05$), большим числом отличных ($p_{1,2} = 0,02$) и меньшим числом удовлетворительных результатов ($p_{1,2} = 0,03$). Легкие системные побочные реакции при внутрикожной АСИТ отмечены у 29% (16/54) пациентов, при подкожной - у 41% (21/51) пациентов ($p > 0,05$), продолжительность системных реакций была большей при подкожной АСИТ ($p_{1,2} < 0,05$). В группе внутрикожной АСИТ отмечалась большая приверженность пациентов к лечению.

Выводы: внутрикожная ускоренная АСИТ эффективна и безопасна, лучшие результаты по сравнению с подкожной АСИТ достигаются при ее применении в течение 3-х лет.

Ключевые слова

Атопическая бронхиальная астма, внутрикожная аллергенспецифическая иммунотерапия, эффективность, безопасность.

Summary

The purpose of research - a comparative evaluation of the efficacy and safety of accelerated intradermal or subcutaneous allergen immunotherapy method (ASIT) in patients with atopic asthma (ABA).

Methods: A randomized, open, prospective study of parallel groups. The study involved 105 patients. 1st group (54) received intradermal ASIT of standardized house dust allergen accelerated scheme (a set period of allergen dose - 14 days), group 2 (51) received subcutaneous ASIT. ASIT duration - 3 years. Evaluated the frequency of asthma symptoms, the effectiveness of treatment by the physician and the patient, the dynamics of skin sensitization, safety.

Results: 3-year course of intradermal ASIT is more efficient compared with subcutaneous ASIT, which was confirmed by a decrease in the frequency of asthma symptoms by 34.4%, whereas in subcutaneous ASIT - 29% ($p_{1,2} < 0.05$), greater than the number ($p_{1,2} = 0.02$) and a smaller number of satisfactory results ($p_{1,2} = 0.03$). Mild systemic side effects of intradermal ASIT observed in 29% (16/54) of patients, for subcutaneous ASIT - 41% (21/51) patients ($p > 0,05$), the duration was more systemic reactions for subcutaneous ASIT ($p_{1,2} < 0.05$). Under intradermal ASIT revealed a higher patient compliance to treatment.

Conclusions: intradermal express ASIT is effective and safe, the best results compared with subcutaneous ASIT achieved when it is used for 3 years.

Keywords

Atopic bronchial asthma, efficacy, safety.

Наиболее эффективным методом лечения и профилактики рецидивов атопических заболеваний является аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ), единственный метод, влияющий на иммунологическую стадию аллергической реакции, и потому имеющий преимущества перед стандартной фармакотерапией [1, 2]. Приоритетное значение при проведении АСИТ имеет безопасность лечения. Традиционным методом АСИТ, широко используемым аллергологами во всем мире, является подкожный метод [1, 3]. При его проведении пациент получает многочисленные инъекции аллергена, что ограничивает возможность его перемещения, а длительный период достижения поддерживающей дозы аллергена не позволяет быстро сократить объем фармакотерапии. Данное обстоятельство привело к разработке и апробации более коротких и менее трудоемких схем подкожной АСИТ, однако частота и тяжесть побочных реакций при этом возрастают [4].

Другие парентеральные методы АСИТ, такие как, внутрикожный, эпикутанный, метод «кожных квадратов» по Бламуатге применяются реже, хотя имеются сообщения о более высокой их безопасности, что связывают с невозможностью попадания аллергена непосредственно в кровоток, а также с визуализацией местной реакции на введение аллергена, позволяющей при чрезмерной ее выраженности корректировать дозу аллергена [5, 6].

Исследования, посвященные изучению физиологии системы иммунитета кожи, убедительно доказывают целесообразность применения внутрикожного введения аллергена. Кожа, как орган системы иммунитета, более приспособлена для введения аллергена, чем подкожная клетчатка, поскольку в клетчатке отсутствуют антигенпредставляющие клетки, представленные в эпидермисе в большом количестве [7, 8]. Основными антигенпрезентирующими клетками кожи являются дендритные клетки Лангерганса, которые находятся в базальном и супрабазальном слое эпидермиса кожи, и дермальные дендритные клетки. Дендритные клетки отличаются высокой плотностью антигенпредставляющих молекул МНС I и II классов, и, благодаря наличию на их поверхности хемокиновых рецепторов, способностью к быстрому перемещению в участок поступления аллергена. После поглощения и процессирования аллергена дендритные клетки кожи мигрируют по афферентным лимфатическим сосудам в регионарные лимфатические узлы и инициируют ответ Т- и В-лимфоцитов.

Учитывая особенности функционирования системы иммунитета кожи, положительные результаты использования других парентеральных методов АСИТ, отличных от классического подкожного, нами разработан внутрикожный ускоренный метод введения бытовых аллергенов, позволяющий сократить период набора дозы аллергена до 14 дней [9].

Цель исследования – сравнительная оценка эффективности и безопасности ускоренного внутрикожного и подкожного метода АСИТ у пациентов с атопической бронхиальной астмой (АБА).

Материалы и методы

Дизайн исследования – рандомизированное открытое проспективное исследование в параллельных группах. Длительность исследования – 3 года. Программа исследования одобрена комитетом по этике Витебской областной клинической больницы.

Критерии включения: пациенты с персистирующей АБА легкой и средней степени тяжести (диагноз и степень тяжести установлены согласно критериям GINA, 2011 г. [10]), с подтвержденной сенсibilизацией к аллергену домашней пыли, возраст пациентов – 18-55 лет, получение информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии не включения: наличие противопоказаний для АСИТ: период обострения и тяжелое течение астмы; обострения сопутствующих тяжелых заболеваний, злокачественные новообразования, острые инфекционные заболевания и обострение хронической инфекции; период беременности и лактации.

Рандомизация. В зависимости от способа введения аллергена пациенты были разделены на 2 группы методом случайной выборки.

Характеристика испытуемых. В исследовании приняли участие 105 пациентов (мужчины – 42; женщины – 63) с АБА, с выявленной сенсibilизацией к бытовым аллергенам. Средний возраст пациентов составил 34,2 лет. Продолжительность заболевания АБА составила 9,3 года (12 месяцев – 31 год).

1-я группа (54 пациента, мужчины – 22, женщины – 32) получала внутрикожную АСИТ стандартным водно-солевым раствором аллергена домашней пыли (производитель ОАО «Биомед», Россия) по ускоренной схеме. Аллерген вводился паравертебрально в биологически активные точки меридиана VII [11], а также в область плеча. Объем вводимого в одну точку аллергена не превышал 0,2 мл, для введения большей дозы

использовали 2-5 точек. Лечение начинали с 10^{-3} разведения аллергена 1 раз в сутки, начиная с 10^{-1} разведения - выполняли 2 инъекции в сутки (таблица 1). Продолжительность курса лечения в стационаре составила 14 дней, средняя доза полученного аллергена за этот период - 5650 PNU. Поддерживающую дозу алерговакцины (1000 PNU) вводили 2 раза в месяц в течение года. Суммарная доза алерговакцины в течение года составила 30600 PNU.

2-я группа (51 пациент, мужчины - 20, женщины - 31) получала подкожную АСИТ водно-солевым раствором аллергена домашней пыли по классической схеме в модифицированном для стационара ускоренном варианте. Нарастивание дозы аллергена проводили в стационарном режиме в течение 23 дней, начиная с введения аллергена в разведении 10^{-6} 1-2 раза в день до достижения разведения 10^{-2} , далее инъекции выполнялись ежедневно, конечная доза аллергена составляла - 0,8-1,0 мл 10^{-1} разведения, суммарная доза аллергена за этот период составила 4000 PNU. Поддерживающие дозы аллергена (1000 PNU) вводили 1 раз в месяц, общая курсовая доза аллергена за год - 15000 PNU.

Распределение пациентов по полу, возрасту, длительности и степени тяжести астмы между группами не различалось.

Всего 89 пациентов закончили исследование, число выбывших пациентов составило 15,2% (16/105). Из обеих групп через год были исключены 11 пациентов в связи с неудовлетворительными результатами АСИТ (4 пациента из 1-й и 7 из 2-й группы), прекратили участие в исследовании 5 пациентов из 2-й группы (подкожная АСИТ), из них 4 пациента - по личным обстоятельствам, 1 пациент - вследствие плохой переносимости лечения.

Сопутствующая медикаментозная терапия. До включения в клиническое испытание и при его проведении любым из методов АСИТ допу-

скалось использование стандартной фармакотерапии астмы [10].

Сравнительную оценку эффективности различных методов АСИТ проводили:

- по частоте симптомов АБА, для учета которой использована 5-ти балльная шкала опросника Asthma Control Test (АСТ, [12]). Частоту симптомов астмы оценивали за 4-х недельный период, предшествующий визиту к врачу для введения ежемесячной поддерживающей дозы, рассчитывая клинический индекс, характеризующий среднее значение симптомов АБА исходно, за 1 год и 3 года лечения. Самый высокий показатель, подтверждающий отсутствие приступов астмы за 4 недели равен 5 баллам, приступы 1 раз в день - 2 балла; от 3 до 6 раз в неделю - 3 балла; 1 или 2 раза в неделю - 4 балла; чаще, чем раз в день - 1 балл.
- по мнению врача и пациента через 1 и 3 года лечения, используя 4-х балльную шкалу: 0 - неудовлетворительный эффект - состояние пациента не изменилось или ухудшилось; 1 - удовлетворительный эффект, симптомы заболевания уменьшились незначительно; 2 - хороший эффект, симптомы заболевания уменьшились значительно; 3 - отличный эффект, симптомы заболевания полностью отсутствуют или имеются незначительные симптомы;
- по изменению результатов внутривоздушных тестов с аллергеном (до лечения, через 1 год и после завершения 3-х летнего курса АСИТ), проведенных по стандартной методике [13].

Безопасность АСИТ оценивали в соответствии с международными критериями [2, 14, 15]. Учитывали частоту (в днях) и выраженность побочных реакций (в баллах) при введении лечебных аллергенов по дневнику самонаблюдения. Анализировали данные ежедневного протоколирования побочных реакций в период набора дозы аллергена и далее в течение всего периода

Таблица 1. Схема внутривоздушной АСИТ

День лечения	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Разведение аллергена	10^{-3}	10^{-3}	10^{-3}	10^{-2}	10^{-2}	10^{-2}	10^{-2}	10^{-1}	10^{-1}	10^{-1}	10^{-1}	10^{-1}	10^{-1}	10^{-1}
Доза, мл	0,2	0,4	0,8	0,2	0,4	0,6	0,8	$\frac{0,1}{0,2}$	$\frac{0,3}{0,4}$	$\frac{0,5}{0,6}$	0,7	0,8	0,9	1
Доза, PNU	2	4	8	20	40	60	80	100	300	500	700	800	900	1000

наблюдения (3 года) при введении поддерживающих доз аллергена.

Статистический анализ данных выполнен с помощью программ «Statistica 6,0». Проверка гипотез о виде распределения осуществляли с помощью критерия Шапиро-Уилка. К количественным признакам, имеющим нормальное распределение (критерий Шапиро-Уилка $p > 0,05$), применяли параметрические методы и использовали t-критерий Стьюдента. К количественным признакам, имеющим распределение, отличное от нормального, а также к качественным (порядковым и номинальным) признакам применяли непараметрические методы, для анализа различий по количественному признаку в двух зависимых группах использовали критерий Вилкоксона, в двух независимых группах - критерий Манна-Уитни. Данные исследований представляются в виде среднего значения, стандартного отклонения (M, SD) для значений признаков, подчиняющихся нормальному распределению, и медианы, интерквартильной широты (Me, 25%;75%) - для не подчиняющихся нормальному распределению значений. Различия считали достоверными при вероятности $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Динамика симптомов астмы. Сравнительная оценка частоты симптомов АБА у пациентов отражена на рисунке 1.

В обеих группах после 1-го курса АСИТ отмечалось улучшение состояния пациентов. Клинический индекс в 1-й группе (внутрикожная АСИТ) составил $4,1 \pm 0,7$ балла по сравнению с исходным - $3,2 \pm 0,6$ балла ($p < 0,01$), то есть снизился

на 28,1%. Во 2-й группе (подкожная АСИТ) через год клинический индекс составил $3,9 \pm 0,7$ балла против $3,1 \pm 0,5$ балла исходно ($p < 0,05$), частота симптомов астмы снизилась на 25,8%.

Через 3 года проведения внутрикожной АСИТ клинический индекс максимально снизился и составил $4,3 \pm 0,4$ балла, симптомы астмы уменьшились по сравнению с исходными показателями на 34,4% ($p < 0,01$). У пациентов, получавших подкожную АСИТ, получены несколько худшие результаты - к концу периода наблюдения клинический индекс составил $4,0 \pm 0,5$ балла ($p < 0,01$), то есть снизился на 29%, различия между 1-й и 2-й группами достоверны ($p_{1-2} < 0,05$). Утяжеления течения астмы не было отмечено ни в одной из групп.

Эффективность АСИТ по 4-х балльной шкале. Эффективность лечения по мнению врача и пациента в нашем исследовании не различалась (рисунок 2).

Через год после начала иммунотерапии положительные результаты отметили большинство пациентов обеих групп: 93% ($n=50$) - после внутрикожной АСИТ и 86% ($n=44$) - после подкожного введения аллергена, неудовлетворительные результаты в группах составили 7% ($n=4$) и 14% ($n=7$) соответственно. На этом этапе наблюдения выявлены различия между 1-2-й группами по числу отличных результатов, которых достигли после внутрикожной АСИТ 19% ($n=9$) пациентов, тогда как после подкожной АСИТ - только 2% ($n=1$), ($p_{1-2} = 0,02$). По числу хороших, удовлетворительных и неудовлетворительных результатов различий между 1-2-й группами не выявлено. В дальнейшем пациентам обеих групп,

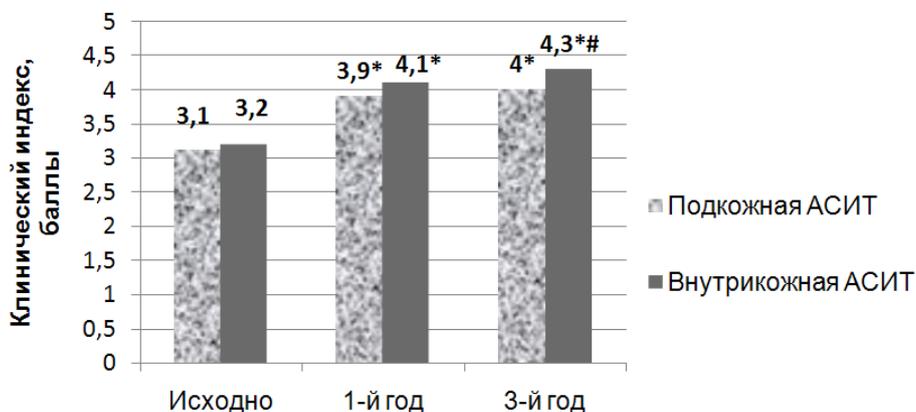


Рис. 1. Динамика частоты симптомов астмы при различных методах АСИТ

*- $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными; # - $p < 0,05$ - достоверность различий между группами

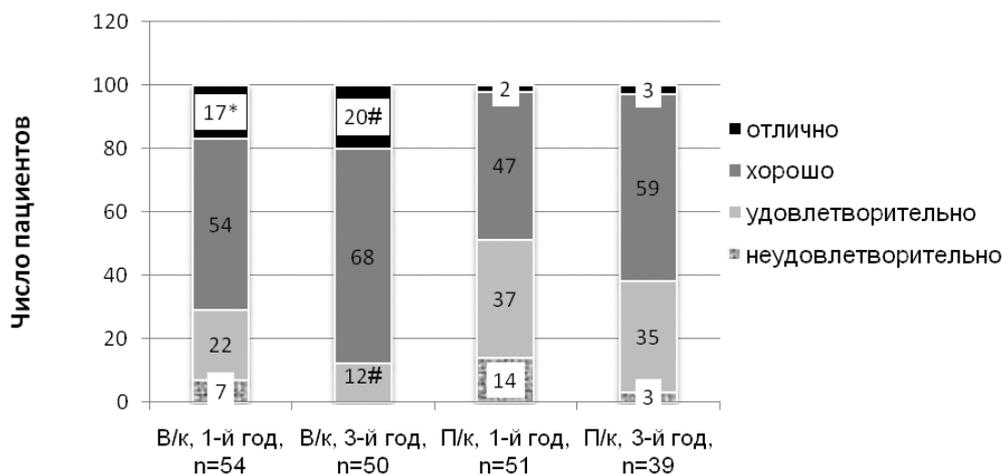


Рис. 2. Эффективность лечения пациентов с atopической бронхиальной астмой различными методами АСИТ

* - $p < 0,05$ - достоверность различий между группами в 1-й год проведения АСИТ; # - $p < 0,05$ - достоверность различий между группами через 3 года проведения АСИТ, n - число пациентов.

имеющим неудовлетворительные результаты ($n=4$ в 1-й группе и $n=7$ во 2-й группе), АСИТ не проводилась.

Через 3 года лечения в группе, получавшей аллерген внутривожно, у всех пациентов ($n=51$) результаты лечения оценены как положительные, из них у 20% ($n=10$) - отличные, у 68% ($n=34$) - хорошие, у 12% ($n=6$) - удовлетворительные. После окончания подкожной АСИТ отличных результатов лечения было меньше - 3% ($n=1$) в сравнении с внутривожным методом ($p_{1,2}=0,02$), а удовлетворительных, напротив, больше - 35% ($n=14$), ($p_{1,2}=0,03$), у 1-го пациента (3%) эффекта от подкожной АСИТ не наблюдалось. Таким образом, по данной оценочной шкале наиболее успешной оказалась внутривожная АСИТ.

Следует отметить, что в группе, получавшей аллергены внутривожно, отмечалась большая приверженность к лечению, так как все пациенты завершили 3-х летний курс АСИТ. В группе подкожной АСИТ лечение прервали 5 пациентов (10%) по причине неудобства продолжительного пребывания в стационаре в период наращивания дозы аллергена (4 пациента) или плохой переносимости лечения (1 пациент).

Изменение кожной сенсibilизации к аллергену домашней пыли у пациентов с АБА после АСИТ. Повторно (через 1 и 3 года) кожные пробы проведены 47 пациентам 1-й группы и 33 пациентам 2-й группы. Степень выраженности кожной сенсibilизации к аллергену домашней пыли оценивали по шкале от 1 «+» до 4 «+», учитывали

в динамике уменьшение внутривожной пробы не менее, чем на 1 «+». Результаты тестирования представлены на рисунке 3.

Через 1 год у 26% (21/80) пациентов, получавших АСИТ, наблюдалось снижение кожной сенсibilизации к аллергену домашней пыли: у 34% (16/47) пациентов после внутривожной АСИТ и у 15% (5/33) после подкожной АСИТ без существенных различий между группами ($p > 0,05$).

Через 3 года после АСИТ положительная динамика специфической кожной реактивности отмечена уже у 44% (35/80) пациентов обеих групп. После внутривожной АСИТ снижение сенсibilизации аллергену отмечено у 57% (27/47) пациентов, причем у 30% (14/47) наблюдалось уменьшение как ранней, так и поздней кожной реакции на аллерген. После подкожной АСИТ кожные тесты с аллергеном уменьшились у 24% (8/33) пациентов, при этом, существенной динамики отсроченных и поздних реакций на аллерген не выявлено. Внутривожное введение аллергенов оказывало более существенное влияние на снижение специфической кожной гиперчувствительности у пациентов с АБА по сравнению с подкожным ($p_{1,2}=0,04$).

Безопасность АСИТ. Результаты анализа побочных реакций при проведении внутривожной и подкожной АСИТ отражены в таблице 2.

Местная реакция при внутривожном введении аллергена наблюдалась у всех пациентов вследствие имеющейся сенсibilизации, аналогично, как и при внутривожной пробе на

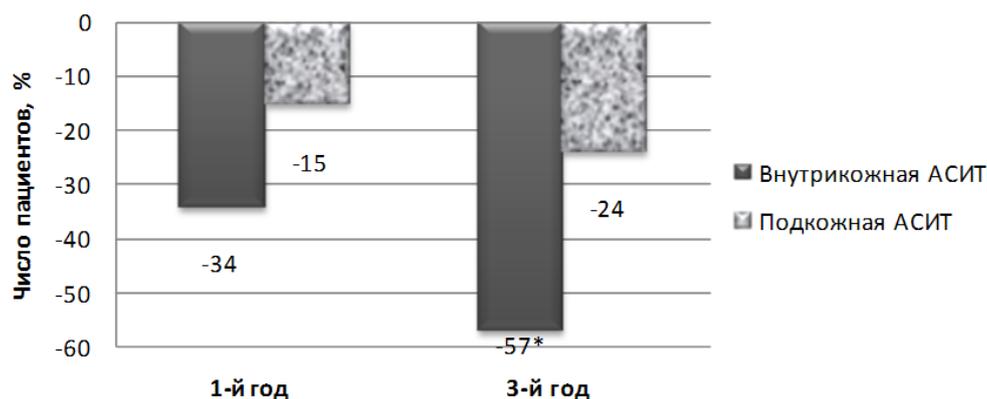


Рис. 3. Снижение кожной сенсibilизации у пациентов с астмой после 1-го и 3-го года проведения АСИТ

* $p < 0,05$ - различия между группами

Таблица 2. Побочные реакции при проведении АСИТ пациентам с АБА

Метод АСИТ, группы, число пациентов	Местная реакция, n, %	Системная реакция, n, %	Интенсивность системной реакции, баллы (Me, 25; 75%)	Продолжительность побочных реакций, дни (Me, 25; 75%)
Внутрикожный, 1-я, n=54	54 (100%)	16 (29%)	1,5 (1,0; 2,0)	2,0 (1,0; 3,0)
Подкожный, 2-я, n=51	18 (35%)	21 (41%)	1,5 (1,0; 2,0)	3,0 (3,0; 4,0)*

Примечание – * - $p < 0,05$ – различия между 1-2-й группами.

меньшую дозу аллергена. Выраженность и длительность местной реакции зависела от степени кожной сенсibilизации и от наличия у пациента поздней реакции на аллерген. Так, при выраженности кожной пробы на 1-2 «+» гиперемия, зуд и волдырь, возникающие в месте введения лечебной дозы аллергена, сохранялись в течение 20-30 минут, при пробе в 2,5-3 «+» и более они наблюдались в течение 1,5-2-х часов, а у пациентов с поздней реакцией - в течение 12-24 часов. С течением времени местная реакция, развивающаяся на введение поддерживающих доз аллергена, уменьшалась, и к концу наблюдения (спустя 3 года) у части 57% (27/47) пациентов снизилась, как и кожная сенсibilизация к аллергену.

При подкожной АСИТ местная реакция в виде гиперемии, зуда, отека, наблюдалась у 35% (18/51), не зависела от выраженности немедленной кожной реакции на аллерген, но была более продолжительной у пациентов, имеющих позднюю реакцию на аллерген.

Коррекция схемы АСИТ при выраженной местной реакции заключалась в дробном введении дозы аллергена и более медленном ее наращивании с целью предупреждения возможной нежелательной системной реакции. Следует отметить, что в нашем исследовании степень выраженности местной реакции не имела прогностического значения для последующего возникновения системных реакций, о чем также имеются сообщения в обзорах, посвященных АСИТ [2, 4, 14]. Только у 7,6% пациентов (8/105) при выраженных местных реакциях были отмечены симптомы аллергического ринита.

Системные побочные эффекты при внутрикожной АСИТ отмечены у 29% (16/54) пациентов, при подкожной – у 41% (21/51) пациентов, частота возникновения реакций между группами не различалась. Профиль системных побочных эффектов в группах также был сходным. В группе внутрикожной АСИТ у 17% (9/54) наблюдался ринит, у 7% (4/54) – кашель и/или затруднение

дыхания, у 11% (6/54) - сочетание симптомов ринита и астмы. При подкожном введении аллергена симптомы ринита наблюдались у 16% (8/51), симптомы астмы - у 12% (6/51), сочетание симптомов ринита и астмы - у 12% (6/51) пациентов.

Согласно международным стандартам [2, 14, 15] системные реакции в обеих группах относились к категории легких, как правило, проходили самостоятельно или под действием симптоматической терапии.

Продолжительность системных реакций была большей при подкожной АСИТ ($p_{1-2} < 0,05$). По этой причине в 14% случаев (7/51) потребовалось кратковременное прерывание введения аллергена и последующая коррекция схемы подкожной АСИТ.

Таким образом, проведенный нами 3-х летний курс внутрикожной АСИТ отличался большей эффективностью по сравнению с подкожной АСИТ, что подтверждалось снижением частоты симптомов астмы на 34,4%, тогда как, при подкожной АСИТ - на 29% ($p_{1-2} < 0,05$), большим числом отличных ($p_{1-2} = 0,02$) и меньшим числом удовлетворительных результатов ($p_{1-2} = 0,03$).

Сокращение периода наращивания дозы аллергена при внутрикожной АСИТ не повышало риск развития наиболее опасных для пациента системных тяжелых реакций, легкие системные побочные реакции встречались у 29% пациентов. По данным литературы при подкожном введении аллергена наблюдается максимальная частота

побочных реакций - местные реакции возникают у 26-82% пациентов, тяжелые системные - у 1%-34%, сообщается о летальных исходах вследствие анафилаксии с частотой 1 случай на 2-2,5 млн. инъекций [2, 16].

Дополнительным преимуществом ускоренного курса внутрикожной АСИТ является сокращение стационарного периода лечения на 7-8 дней, что сэкономило средства государственного бюджета и повышало приверженность пациентов к данному виду иммунотерапии.

Результаты проведенного нами исследования явились основанием для широкого внедрения внутрикожной АСИТ в клиническую практику. Данные по применению внутрикожной АСИТ в 2011-2013 гг. в аллергологическом отделении Витебской областной клинической больницы представлены на рис. 4.

Диагноз АБА и АР в 2011 г. установлен 651 пациенту, из них внутрикожная АСИТ бытовыми аллергенами проведена 401 (61,6%) пациенту, в 2012 г. - 365 пациентам из 587 (62,2%), в 2013 г. - 177 из 636 пациентов (27,8%). В 2013 г. кроме внутрикожной АСИТ 95 пациентов (14,9%) получили пероральную АСИТ новыми низкодозовыми аллерговакцинами АВ-1П или АВ-2П, разработанными нами совместно с ЧУП «Диалек» (РБ), которые являются достойной альтернативой парентеральным методам АСИТ при бытовой и эпидермальной аллергии [17, 18].

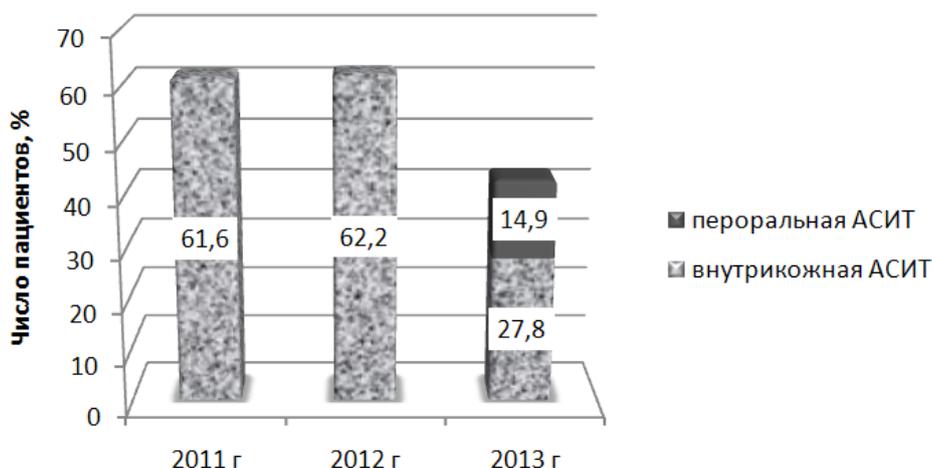


Рис. 4. Применение ускоренной внутрикожной АСИТ в аллергологическом отделении Витебской областной клинической больницы в 2011-2013 гг.

Заключение

Наше исследование подтверждает данные Всемирной организации по аллергии (WAO), что для достижения максимальной эффективности АСИТ должна проводиться в течение минимум 3-х лет [2, 4, 14]. Необходимым условием для выполнения

пациентом такого продолжительного курса лечения является его высокая эффективность, безопасность и удобство для применения. Использование внутрикожного ускоренного метода АСИТ успешно решает эти задачи и, тем самым, предупреждает прогрессирование аллергического заболевания.

Литература

1. Белая книга WAO по аллергии 2011–2012: резюме. Под ред. Р.И. Сепиашвили, Т.А. Славянской. М.: Медицина-Здоровье, 2011, 12 с.
2. Bousquet J. et al. World Allergy Organization Position Paper. Sublingual immunotherapy. WAO Journal 2009: 233–281.
3. Melam H. Principles of immunologic management of antigens. Allergic Diseases. Ed. R. Patterson. Philadelphia, 1980: 326–339.
4. Bousquet J., Lockey R., Malling H.J. World Health Organization Position Paper. Allergen immunotherapy: therapeutical vaccines for allergic diseases. Allergy 1998; Vol. 53: 1–42.
5. Senti G. et al. Epicutaneous allergen administration as a novel method of allergen-specific immunotherapy. J Allergy Clin Immunol. 2009; Vol. 124: 997–1002.
6. Eichenberger H., Storck H. Co-seasonal desensitization of pollinosis with the scarification-method of blamoutier. Allergy 1966; 21: 261–267.
7. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология. Пер. с англ. М.: Мир, 2000.
8. Ярилин, А.А. Кожа как часть иммунной системы. *Materia medica* 1994; № 2: 7–36.
9. Новиков Д.К., Выхристенко Л.Р., Новиков П.Д., Смирнова О.В., Янченко В.В. Оценка эффективности комбинированных методов иммунотерапии больных атопической астмой. *Аллергология и иммунология* 2007; Т. 8, № 2: 196–198.
10. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2011 (update). The GINA reports are [Electronic resource]. Mode of access : www.ginasthma.org, 106 p.
11. Табеева Д.М. Руководство по иглорефлексотерапии. М.: Медицина, 1982, 560 с.
12. Nathan R.A. et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; Vol. 113, №1: 59–65.
13. Lieberman P.L., Crawford L.V., Rosenberg E.W. Management of the allergic patient: a text for the primary care physician. New York : Appleton-Century-Crofts, 1982, 385 p.
14. Cox L., Nelson H., Lockey R. Allergen immunotherapy: A practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; Vol. 127, Is 1, Suppl.: 1–55.
15. Canonica G.W. et al. Recommendations for standardization of clinical trials with Allergen Specific Immunotherapy for respiratory allergy. A statement of a World Allergy Organization (WAO) taskforce. *Allergy* 2007; Vol. 62, № 3: 317–324.
16. Bernstein D.I. et al. Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing: 1990–2001. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; Vol. 113: 1129–36.
17. Выхристенко Л.Р., Новиков Д.К. Эффективность и безопасность пероральной низкодозовой алерговакцины при атопической бронхиальной астме. *Иммунопатология, аллергология, инфектология* 2013; № 1: 26–40.
18. Выхристенко Л.Р., Огризко С.В., Лапорович В.Б., Соболенко Т.М., Щурок И.Н. Эффективность и безопасность пероральной низкодозовой алерговакцины АВ-2П у пациентов с атопической бронхиальной астмой. *Мед. новости* 2013; № 10: 81–85.

Сведения об авторах:

Выхристенко Людмила Ростиславна

210602 Беларусь, Витебск, пр-т Фрунзе, 27

Витебский государственный медицинский университет

Тел.: (80212) 575-380; факс (80212) 372107. E-mail: all-vgmu@mail.ru.

Поступила 11.03.2014 г.