Алергоспецифічна імунотерапія, покази та протипокази

Зміст

Вступ

1. Сучасні погляди на механізми АСІТ
2. Механізми АСІТ
3. Ефективність АСІТ
4. Методи АСІТ
5. Побічні ефекти АСІТ
6. Показання до АСІТ
7. Протипоказання до АСІТ

Висновок

Список використаної літератури

Вступ

За даними WAO (2013) у всьому світі спостерігається стійке зростання поширеності алергії. На сьогодні у 20-40% населення різних країн виявляють одне або декілька алергічних захворювань (АЗ). При цьому значну частку пацієнтів складають діти та підлітки, в міру дорослішання яких поширеність алергії продовжуватиме збільшуватися. Все частіше зустрічається множинна сенсибілізація до алергенів (АГ), а алергія стає полі органною. При цьому висока захворюваність на АЗ ще більше підвищує навантаження на служби охорони здоров'я.

Всесвітня організація алергії у своїй «Білій книзі» (2011) зазначає, що в багатьох країнах світу відзначається явний дефіцит доступних епідеміологічних даних про поширеність алергії і конкретних алергічних захворювань.

Згідно з існуючими прогнозами, масштаби алергії будуть поширюватися й далі внаслідок забрудненості повітря і глобального потепління. Ці зміни в навколишньому середовищі вплинуть на вміст пилку, чисельність популяції жалючих комах і цвілевих грибів, які є частою причиною розвитку АЗ. У більшості країн світу боротьба з алергією носить варіабельний і фрагментарний характер, що призводить до зниження якості життя хворих, підвищення захворюваності та смертності, значним фінансовим витратам тощо.

Як підкреслює прийнята у 2011 році Декларація ЕААСІ (Европейської Академії алергології і клінічної імунології [4 ], «знаковою сферою лікування алергії сьогодні є алерген-специфічна імунотерапія (СІТ), на даний момент, єдиний метод медичного втручання, що може потенційно впливати на природний перебіг АЗ. Роки клінічних випробувань, досліджень і мета-аналізу переконливо продемонстрували, що СІТ може досягти обнадійливих результатів для пацієнтів і суспільства, поліпшуючи якість життя хворих на АЗ, знижуючи довгострокові витрати і тягар алергії, а також змінюючи хід захворювання. СІТ не тільки ефективно полегшує симптоми алергії, а й надає тривалий вплив після завершення лікування і може запобігти прогресуванню АЗ.

Тим не менш, імунотерапії до сих пір не приділяється належної уваги з боку європейських інституцій, в тому числі з боку науково-дослідних установ, питань фінансування, незважаючи на те, що імунотерапія могла б стати найбільш виправданою сферою з точки зору прибутку, трансляційної цінності та європейської інтеграції, а також сферою, в якій Європа визнана світовим лідером. Оцінки і спостереження за витратами, пов'язаними з АЗ, як і раніше відсутні або значно послаблені в різних системах охорони здоров'я в Європі. Крім того, населення в цілому отримає значну користь від розширення поінформованості про використання СІТ та її потенціалу».

Оптимальним, але, найчастіше, майже нездійсненим методом лікування більшості АЗ на стадії, коли вони ще є алергозалежними (тобто, ще не розвинулася неспецифічна гіперреактивність), є елімінація АГ чи відсторонення хворого від контакту з ними [ ]. В певній мірі санацію довкілля також можна розглядати як часткову елімінацію АГ [ ]. Але, оскільки в реальному житті “розвести” хворого і АГ майже ніколи не вдається, основним методом специфічного лікування АЗ, є саме СІТ.

1. Сучасні погляди на механізми АСІТ

Протягом останніх років з’явилося багато публікацій, присвячених різним аспектам традиційних і новітніх методів алерген-специфічної імунотерапії (АСІТ) алергійних захворювань (АЗ). Це свідчить про велику увагу науковців і лікарів-алергологів до даного методу терапії АЗ [2, 15]. Оскільки принципи АСІТ уперше були сформульовані близько 100 років тому, в її історії спостерігали періоди як підйому, так і спаду.

Ще 20 років тому АСІТ не вважали єдиним патогенетичним засобом лікування АЗ. Революційний розвиток фармакотерапії, зокрема протизапальних лікарських препаратів, який відбувся у середині 80-х років минулого сторіччя, включаючи топічні глюкокортикоїди, антигістамінні препарати ІІ покоління, антилейкотрієнові препарати, суттєво підвищив ефективність медикаментозного лікування респіраторних форм АЗ. У той самий час з’явилися публікації про фатальні наслідки, пов’язані із застосуванням АСІТ. У зв’язку із цим даному методу не приділяли належної уваги, а зелене світло було включено для фармакотерапії АЗ.

Але бажання пацієнтів, які хворіють на АЗ, виходили за межі лише полегшення симптомів, якого досягали завдяки якісній фармакотерапії. Хворі хотіли досягти стану ремісії, яка зберігалася тривало, не потребувала постійного фармакологічного контролю, і навіть повного видужання від алергії.

Крім того, краще розуміння механізмів розвитку ІgE-залежних захворювань сприяло тому, що науковці визнали: кінцевою метою лікування має бути вплив на захворювання в цілому, а не боротьба з його місцевими проявами. Таким чином, увага медичної спільноти знову була прикута до АСІТ.

Метод АСІТ ґрунтується на здатності імунної системи людини переключати інтенсивну, неадекватну відповідь на алерген на толерантну, адекватну реакцію. АСІТ проводять при АЗ, які пов’язані з утворенням в організмі людини антитіл (АТ) класу IgE [3]. Лікувальні алергени – це очищені водно-сольові екстракти алергенів або виділені з цілих алергенних речовин окремі алергенні компоненти. Для проведення АСІТ, з огляду на формальні підстави (державна реєстрація в Україні) та на специфічність, мають бути застосовані лише препарати алергенів, створені українськими виробниками з місцевої сировини [8]. Нині в Україні зареєстровані та дозволені для медичного застосування лікарські форми пилкових, побутових, кліщових алергенів (усього понад 180 найменувань).

1. Механізми АСІТ

АСІТ відрізняється від фармакотерапії тим, що впливає саме на патогенез АЗ, змінює характер реагування організму на алерген, зменшує вираженість клінічної симптоматики захворювання та потребу у фармакологічних препаратах або сприяє їх повній відміні, призупиняє прогресування процесу, знижує неспецифічну гіперреактивність тканин до прозапальних медіаторів, зменшує ознаки алергійного запалення [5]. Усі ці ефекти АСІТ можуть зберігатися роками. Доведено, що після повторних курсів такого лікування відбувається зменшення рівня специфічних IgE-АТ порівняно з початковим [11]. Важливу роль відіграє продукція так званих блокуючих IgG4-АТ. Є відомості про те, що утворення анти-IgЕ-АТ також бере участь у механізмі АСІТ. Роль блокуючих АТ можуть виконувати і секреторні IgА. При локальній пероральній АСІТ завдяки тривалому контакту алергену з дендритними клітинами слизової оболонки відбувається максимальна стимуляція продукції IgА, секреторного IgA [12]. У процесі лікування алергенами зменшується кількість опасистих клітин і базофілів слизових оболонок, знижується викид прозапальних медіаторів, пригнічується накопичення в тканинах еозинофілів і нейтрофілів [4].

Після успішної АСІТ відмічено пригнічення сезонного приросту еозинофільного катіонного протеїну в периферичній крові та бронхоальвеолярній рідині. Крім того, спостерігають зниження специфічної та неспецифічної гіперреактивності бронхів. Завдяки проведенню такої терапії відбувається переключення Th2- на Th1-відповідь, що зумовлює запуск і підтримку продукції IgG-АТ, формування Т-лімфоцитарної толерантності [13].

Таким чином, АСІТ діє практично на всі патогенетично значущі ланки алергійного запалення, гальмує клітинний і медіаторний його компоненти, пригнічує ранню та пізню фази IgE-залежної алергії, що є значною перевагою порівняно навіть із найсучаснішими фармакологічними препаратами

Механізми дії АСІТ багатогранні та залежать від якісної характеристики самого алергену, режимів дозування та способів його уведення.

1. Ефективність АСІТ

Багаторічний досвід застосування даного методу терапії свідчить про його високу ефективність.

Згідно з Декларацією ЕААСІ (2011):

• знаковою сферою лікування алергії сьогодні є АСІТ – єдиний метод медичного втручання, який може потенційно впливати на природний перебіг захворювання;

• АСІТ не лише ефективно полегшує симптоми алергії, а й зумовлює тривалу дію після завершення лікування, запобігає прогресуванню АЗ.

Слід пам’ятати, що ефективність АСІТ залежить від дотримання низки умов, а саме:

• лікування алергенами слід проводити лише хворим із встановленим IgE-залежним механізмом АЗ;

• для лікування потрібно застосовувати лише стандартизовані алергени;

• у лікувальну суміш має входити не більше 5 найменувань алергенів, до яких сенсибілізований хворий;

• необхідно визначення повного спектра алергенів у пацієнта;

• вік хворого має становити від 5 до 50 років;

• АСІТ бажано розпочинати в ранній стадії захворювання;

• необхідна згода пацієнта на проведення цього виду терапії.

Крім того, на клінічну ефективність лікування впливає вид сенсибілізації (ефективність АСІТ дещо вища при пилковій сенсибілізації порівняно з побутовою та грибковою сенсибілізацією) та кумулятивна доза (загальна кількість PNU, яку отримує пацієнт). Доведено, що низькодозова АСІТ менш ефективна, ніж високодозова [16].

Оптимальною для хворого є доза алергенної вакцини, яка зумовлює клінічний ефект, не провокуючи при цьому виникнення побічних реакцій за достатньої тривалості курсів лікування. Клінічна ефективність АСІТ зберігається після припинення лікування тривало – до десяти років.

Деякі закордонні дослідники рекомендують проводити АСІТ у разі неефективності медикаментозної терапії. Українська та російська школи алергологів вважають, що така тактика зумовлює формування тяжчих форм АЗ. Тому АСІТ потрібно розпочинати в ранні періоди захворювання, коли ще не відбулося значного розширення спектра алергенів, не сформувалися вторинні патологічні зміни [9].

1. Методи АСІТ

Залежно від способу введення алергену розрізняють:

• ін’єкційні методи АСІТ: підшкірний, внутрішньошкірний, аплікаційний, метод шкірних квадратів;

• неін’єкційні методи АСІТ: пероральний, під’язиковий, інтраназальний, інгаляційний.

Залежно від тривалості курсів розрізняють:

• цілорічну АСІТ;

• передсезонну АСІТ;

• сезонну АСІТ.

Вибір методу визначається етіологією АЗ і формою алергену. На сьогоднішній день алергологи України надають перевагу двом способам уведення алергенів: підшкірному та пероральному.

Підшкірний метод АСІТ

Історія застосування АСІТ, її розвиток пов’язані з іменем академіка А.Д. Адо та його школи. Класична схема АСІТ була впроваджена в клінічну практику в 1961 р. співробітниками науково-дослідної лабораторії. Підшкірні ін’єкції алергенів виконують у нижню третину плеча. Алерген у концентрації від 0,01 PNU до 1 PNU в 1 мл уводять щоденно або через день, потім – з інтервалом у 7–10 днів до досягнення підтримувальної дози. Надалі АСІТ у цій дозі повторюють з інтервалом у 14 днів протягом 3–5 років.

Згідно з наявними рекомендаціями, до складу лікувальних сумішей алергенів слід включати всі алергени, які дають позитивні шкірні проби та належать до однієї групи.

Якщо причиною захворювання є алергени різних груп (наприклад пилкові, побутові алергени), їх рекомендують уводити окремо: паралельно (у різні дні) або послідовно (лікування наступним алергеном розпочинають після закінчення основного курсу попереднім алергеном).

У разі встановлення полісенсибілізації до споріднених видів пилку (наприклад різних представників злаків чи бур’янів) зазвичай у лікувальну суміш включають ті алергени, які дають найвираженіші результати при шкірному тестуванні. Наприклад, до пилку тимофіївки шкірна проба різко позитивна, до пилку костриці та інших злаків шкірні проби слабко позитивні. У цьому випадку слабко позитивну реакцію можна розцінювати як реакцію, пов’язану зі спільними антигенними властивостями споріднених видів пилку

Якщо різко позитивна реакція поєднується з позитивною реакцією, спричиненою неспорідненими алергенами, то в лікувальну суміш слід включати обидва види алергенів. У лікувальній суміші має бути однакова кількість усіх алергенів. Також можна розпочинати лікування алергеном, який дав різко позитивну реакцію (наприклад 1:10–7), довести його введення до розведення 1:10–5 та додати в лікувальну суміш до алергенів, які дали позитивні шкірні проби.

Власний досвід свідчить про те, що практично неможливо провести лікування чітко в межах класичної схеми. Воно завжди індивідуальне.

Ефективність АСІТ тим вища, а ремісія тим довша, чим більше наближаються до «субшокових» дози застосовуваних алергенів.

«Субшокові» дози – це дози алергенів, які зумовлюють розвиток загальних реакцій і провокують загострення АЗ, так звані післяін’єкційні кризи. На думку багатьох авторів, вони допустимі за умови нормального артеріального тиску у хворого.

Крім класичного методу введення алергенів широко використовують прискорені схеми АСІТ, коли підшкірні ін’єкції препаратів проводять 2–3 рази на добу з інтервалом у 2 год упродовж 10 днів в умовах стаціонару, після чого 1 раз у 2–3 тижні застосовують підтримувальні дози алергенів.

Перевагою прискорених схем є швидке досягнення підтримувальної дози алергенів. Суттєвий недолік – велика частка побічних реакцій порівняно з традиційними схемами.

АСІТ може бути проведена депонованими або модифікованими екстрактами алергенів, у яких алергени зв’язані з алюмінієм, солями кальцію або тирозином. У цих випадках алергени всмоктуються з місця ін’єкції повільно, що сприяє легшому перебігу системних алергійних реакцій. Крім того, за даними Б.Н. Райкіса (1987), застосування в клініці алергоїдів дало змогу зменшити кількість ін’єкцій удвічі. Але ці методи введення алергенів поряд з перевагами мають низку недоліків, у зв’язку із чим в Україні не отримали широкого застосування.

Дискусійним було й залишається на сьогоднішній день питання про тривалість проведення АСІТ. На думку вчених, максимальний ефект АСІТ розвивається через 12–24 міс після досягнення підтримувальної дози, тому АСІТ рекомендують проводити протягом 3–5 років.

У разі клінічної неефективності АСІТ протягом 2 років її припиняють.

Методи місцевого застосування АСІТ:

• пероральний метод, який передбачає проковтування спеціально виготовленого алергену в дозах, що послідовно збільшуються (у драже, краплях, таблетках);

• сублінгвальниий метод, при якому алерген утримують 1–2 хв під язиком, а потім проковтують або випльовують;

• назальний метод, при якому алерген у водній або порошкоподібній формі вводять у ніс;

• інгаляційний метод, при якому алерген у рідкій або порошкоподібній формі вводять у бронхи за допомогою інгалятора.

Таким чином, є різноманітні методи АСІТ, але їх ефективність та безпечність, чіткі показання до застосування того чи того варіанта АСІТ потребують подальшого вивчення.

В Україні професор Б.М. Пухлик розробив унікальну форму алергенів для перорального застосування у вигляді драже, що містять суміші побутових кліщів і пилкових алергенів із різними разовими дозами (від 0,02 до 1 000 PNU).

Переваги пероральної АСІТ:

• безпечніша;

• безболісна;

• краще сприймається хворими;

• зручніша;

• можливе більш швидке нарощування дози алергену;

• отримання більших сумарних доз.

Лікування методом «драже» можна вважати «елегантною тактикою», що є ефективною, добре переноситься, а також має економічні переваги.

1. Побічні ефекти АСІТ

У процесі проведення АСІТ у відповідь на введення алергенів можуть розвиватися побічні ефекти у вигляді місцевих чи системних реакцій.

Місцеві реакції – це реакції, що виникають у місці введення алергену та характеризується місцевою гіперемією, набряком, інколи – відчуттям свербежу в місці ін’єкції. Ці реакції спостерігають переважно в перші 30 хв, хоча можливі і через кілька годин після ін’єкції алергену.

Системні реакції виникають поза місцем уведення алергену:

• неспецифічні (дискомфорт, головний біль, артралгії та ін.);

• легкі системні реакції (загострення алергійного риніту і/або бронхіальної астми (ПОШвид. >60% від належного);

• системні реакції, що не загрожують життю (кропив’янка, набряк Квінке, тяжке загострення бронхіальної астми (ПОШвид. <60% від належного);

• анафілактичний шок.

Слід пам’ятати, що вираженість місцевої реакції не є надійним індикатором розвитку системної реакції. Час розвитку системних реакцій корелює з їх тяжкістю (що раніше виникає системна реакція, то тяжчий її перебіг). Ризик розвитку системних реакцій при проведенні АСІТ збільшується в разі переривання схеми лікування та відхилення від загальноприйнятих правил проведення.

У колишньому СРСР та в Україні впродовж 70 років застосування АСІТ не було зафіксовано жодного випадку фатальних анафілактичних реакцій. Більше того, побічні ефекти спостерігали менше ніж у 15% хворих, і в більшої частини пацієнтів вони проявлялися помірними системними, а також місцевими реакціями [1].

Згідно з результатами широкомасштабних досліджень з вивчення ефективності та безпечності перорального методу АСІТ за допомогою драже, які проводили в Україні, у разі застосування цього методу частота виникнення побічних реакцій ще менша [9]. У зв’язку із цим є всі підстави вважати, що АСІТ – у десятки разів безпечніший метод лікування, ніж фармакотерапія. Але, незважаючи на це, необхідні заходи із профілактики розвитку побічних реакцій і дотримання правил проведення АСІТ, а також відповідна підготовка лікарів-алергологів.

Правила застосування підшкірної АСІТ:

1. АСІТ слід застосовувати чітко за показаннями. Що раніше розпочато лікування, то ефективнішим воно буде.

2. Лікування потрібно розпочинати з такого розведення алергену, яке при шкірній пробі не спричинює видимої реакції.

3. Алерген потрібно набирати у шприц з дотриманням усіх правил асептики.

4. Після кожної ін’єкції пацієнт повинен перебувати під наглядом лікаря не менше 30 хв.

5. Алерген необхідно вводити суворо підшкірно, а місце ін’єкції промасажувати впродовж 1–2 хв. Перед уведенням алергену потрібно перевірити його концентрацію, зовнішній вигляд розчину, термін придатності, дані пацієнта.

6. Перед кожною ін’єкцією необхідно враховувати реакцію хворого на попередню дозу.

7. Пацієнта слід попередити, щоб він уникав великих навантажень протягом дня.

8. Якщо діаметр папули в місці ін’єкції не перевищує 10 мм і відсутня реакція загального типу, наступні дози алергену продовжують збільшувати.

9. У випадках, коли діаметр папули сягає 11–20 мм, алерген доцільно ввести в тій самій дозі.

10. Виражена місцева реакція на алерген у вигляді папули діаметром >20мм свідчить про необхідність зменшення наступної дози лікувальних алергенів (на 0,15–0,3 мл).

11. Тяжкі системні реакції при проведенні АСІТ недопустимі. Якщо вони виникають, необхідно збільшити інтервал між ін’єкціями, або під час наступних 1–3 ін’єкцій не збільшувати дозу алергену, або після розвитку системної реакції наступну дозу зменшити на 1–2 розведення.

12. В разі виникнення системних реакцій (після купірування алергійних проявів) АСІТ може бути відновлена. Пацієнту вводять ту дозу алергену, яку він раніше добре переносив. Подальше збільшення дози алергену здійснюють повільніше.

13. Для профілактики системних реакцій слід при кожному введенні алергену шляхом потягування циліндру шприца на себе переконатися, що голка не потрапила в отвір судини (якщо таке відбулося, необхідно змінити напрямок голки, після чого ввести лікувальну дозу алергену).

14. Якщо перерва в проведенні АСІТ була пов’язана з ГРВІ чи іншими причинами і не перевищувала 2–4 тиж, АСІТ доцільно відновити з повторенням дози алергену, яку вводили до призупинення АСІТ. У разі перерви в лікуванні понад 4 тиж, дозу лікувальних алергенів слід знизити на 50%.

15. Потрібно пам’ятати, що зі збільшенням терміну зберігання алергенів їх активність знижується. Тому в разі переходу на новий флакон дозу знову розведених алергенів слід знизити на одне розведення.

16. Суміш екстрактів для лікування не має містити більше 4–5 алергенів. Алергени, до яких хворий особливо чутливий, слід вводити окремо, а не в суміші з іншими алергенами.

17. Не можна набирати алергени одним шприцом з різних флаконів, щоб не змішувати їх екстракти.

18. Ін’єкції зазвичай проводять у зовнішню поверхню плеча (у ямку між дельтоподібним і триголовим м’язами).

19. Максимальна доза алергену, яку переносить пацієнт, суто індивідуальна, її неможливо передбачити за реакціями шкірного тестування і даними анамнезу. Більшість пацієнтів переносять підтримувальні дози до 5 мл водного екстракту в розведенні 1:10–1 чи 1:10–2.

20. Слід пам’ятати, що у хворих, які отримують β-адреноблокатори, високий ризик розвитку анафілактичного шоку, що не піддається лікуванню адреналіном. Тому під час АСІТ ці препарати відміняють. Якщо це неможливо, то АСІТ не проводять. Те саме стосується хворих з непереносимістю препаратів адреналіну.

Після закінчення лікування АСІТ щеплення можна робити через 14 днів.

АСІТ можна розпочинати:

• через 1 тиж після проведення проби Манту з 2 ТО;

• через 2 тиж після введення інактивованих вакцин;

• через 4 тиж після введення живих вакцин.

1. Показання до АСІТ:

Сезонні риніти (сінна лихоманка);

Алергічний риніт на домашній пил, шерсть тварин і т. д.;

Алергічні кон’юнктивіти;

Бронхіальна астма (алергічна форма) в стадії компенсації, без важких порушень функції вентиляції легенів і не вимагає застосування бета-адреноблокаторів;

Алергічна кропив’янка;

Деякі форми харчової алергії;

Готовність і здатність пацієнта пройти повний курс лікування.

Настання вагітності на фоні проведення курсу АСІТ не вимагає переривання лікування. Однак починати АСІТ, якщо вже відомо, що жінка вагітна, не слід.

Головною вимогою для призначення АСІТ є підтверджений IgE-залежний характер реакцій гіперчутливості.

1. Протипоказання до АСІТ:

Різні імунні захворювання, імунодефіцит;

Захворювання серцево-судинної системи, декомпенсовані і субкомпенсированные, при яких небажано введення адреналіну;

Тяжка бронхіальна астма зі зниженням дихальної функції легень навіть на тлі адекватного медикаментозного лікування;

Використання хворим бета-адреноблокаторів, в тому числі в інгаляційної формі;

Наявність у хворого інших гострих або декомпенсованих захворювань, інфекцій;

Серйозні психічні розлади;

Ранній дитячий вік (до 5 років).

Під час проведення АСІТ існує ймовірність виникнення місцевих і загальних алергічних проявів. І лікар, і пацієнт повинні бути готові до цього. Однак при дотриманні всіх правил при використанні комерційних стандартизованих вакцин ймовірність ускладнень істотно знижується.

Метод алерген-специфічної імунотерапії на сьогоднішній день є єдиним і визнаним способом лікування самої алергії, а не її проявів і наслідків. Чим раніше хворий пройде такий курс, тим краще результат і тим нижче ймовірність розвитку більш важких форм алергії.

Висновок

1. Практичний досвід і доказові наукові дослідження переконливо свідчать про високу ефективність і суттєву безпечність методу алерген-специфічної імунотерапії (СІТ) при IgE-залежних алергічних захворюваннях (АЗ). Це, зокрема, стосується полінозу, цілорічного алергічного риніту, алергічної бронхіальної астми, інсектної алергії. Є непереконливі дані щодо ефективності СІТ при інших АЗ (атопічний дерматит, харчова алергія тощо).

2. Далеко не все відомо про механізми СІТ, однак численними дослідженнями доведено, що вони є багатогранними і торкаються практично всіх етапів і фаз патогенезу АЗ.

3. За останні роки пероральний (сублінгвальний ) метод СІТ за ефективністю зрівнявся з парентеральним методом, а за безпечністю його перевершив.

4. Алергологів України за масовістю, успішністю застосування СІТ, науковими і практичними новаціями, якістю препаратів алергенів для СІТ можна вважати одними з лідерів в цій галузі алергології.

5. Наведені в цих рекомендаціях методичні підходи щодо показань і протипоказань та технології проведення парентеральної і пероральної СІТ перевірені великим практичним досвідом і підтверджені світовими і вітчизняними доказовими дослідженнями.

6. Подібні передумови лягли в основу відпрацювання умов і заходів щодо запобігання ускладнень при проведенні СІТ та наданню допомоги для їх усунення.

Список використаної літератури

1. Альошина, Р. М. Алерген-специфічна імунотерапія: механізми та ретроспективний аналіз ефективності [Текст] / Р.М. Альошина, В.Т. Германов // Астма та алергія. – 2005. – № 1. – С. 33–35.

2. Белая книга по аллергии Всемирной организации по аллергии [Текст] // Клін. імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2012. – № 3 (52). – С. 33–40.

3. Гущин, М.С. Аллерген-специфическая иммунотерапия бронхиальной астмы [Текст] / М.С. Гущин, О.М. Курбачева // Пособие для врачей. – М., 2002. – 31 с.

4. Гущин, М.С. Аллерген-специфическая иммунотерапия (гипосенсибилизация) [Текст] / М.С. Гущин // Леч. врач. – 2001. – № 3. – С. 7–12.

5. Курбачева, О.М. Прошлое и будуще аллерген-специфической иммунотерапии [Текст] // Рос. аллергологический журнал. – 2005. – № 4. – С. 17–24.

6. Лолор-мл., Г. Клиническая иммунология и аллергология: пер. с англ. – М.: Практика, 2000. – 346 с.

7. Пухлик, Б.М. Комбинированная терапия аллергических заболеваний органов дыхания [Текст] / Б.М. Пухлик, И.В. Корицкая // Астма та алергія. – 2005. – № 1. – С. 5–9.

8. Пухлик, Б.М. Специфічна імунотерапія алергічних захворювань органів дихання – найбільш ефективна сучасна технологія їх лікування [Текст] / Б.М. Пухлик, І.В. Гогунська, І.В. Корицька // Новости медицины и фармации. – 2010. – № 8 (321). – С. 1–3.

9. Пухлик, Б.М. Алергологія України [Текст] / Пухлик Б.М. // Новости медицины и фармации. – 2009. – № 295. – С. 7–13.

10. Пухлик, Б.М. Ефективність специфічної імунотерапії при алергійних захворюваннях органів дихання з позиції доказової медицини [Текст] / Б.М. Пухлик, І.В. Гогунська, І.В. Корицька // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2010. – № 2. – С. 51–56.

11. Хутуєва, С.Х. Аллерген-специфическая иммунотерапия бронхиальной астмы [Текст] / С.Х. Хутуева, В.Н. Федосеева. – М.: Медицина, 2000. – 250 с.

12. Andre, C. The development of local immunotherapy [Text] // Recept Res. Allergy. Clinical immunology. – 2001. – V. 2. – P. 45–53.

13. Bachert, C. Design of a dose range finding study with allergen specific immunotherapy in patients with allergic rhinitis [Text] // Recept Res. Allergy. Clinical immunology. – 2001. – V. 2. – P. 14–15.

14. Distler, A. Safety of pre-and coseasonal start of sublingual immunotherapy treatment in patients with pollen allergy [Text] // Recept Res. Allergy. Clinical immunology. – 2001. – V. 2. – P. 16–18.

15. Malet-Casajuana, A. Allergen immunotherapy – new aspects in diagnostics and treatment // Scientific contribution 31 Congress of the EAACI. – 2012. – P. 6–8.