

© МИНИНА Е.С., 2015

## ВНУТРИКОЖНАЯ АУТОСЕРОТЕРАПИЯ КАК МЕТОД ИММУНОРЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

МИНИНА Е.С.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Республика Беларусь

---

### Резюме.

Цель исследования – изучение влияния аутосеротерапии на уровни антител классов IgE и IgG к миксту клещей *D. pteronyssinus* и *D. farinae* и цитокинов (интерлейкина 10 и трансформирующего фактора роста  $\beta_1$ ) при atopической бронхиальной астме у детей.

Материал и методы. Курс внутрикожной аутосеротерапии был проведен 44 детям (31 мальчик и 13 девочек) в возрасте от 6 до 16 лет, больным atopической бронхиальной астмой с сенсibilизацией к аллергенам клещей домашней пыли. Группа исследования включала 5 детей с интермиттирующей бронхиальной астмой легкой степени, 37 детей с персистирующей бронхиальной астмой легкой степени и 2 ребенка с персистирующей бронхиальной астмой средней степени тяжести. Выполнено количественное определение в сыворотке крови антител классов IgE и IgG к миксту клещей *D. pteronyssinus* и *D. farinae*, интерлейкина 10, трансформирующего фактора роста  $\beta_1$  перед проведением курса аутосеротерапии и после его проведения. Результаты. Обнаружено статистически значимое снижение уровней антител класса IgE к миксту клещей *D. pteronyssinus* и *D. farinae* ( $p=0,0000001$ ) и трансформирующего фактора роста  $\beta_1$  ( $p=0,0057$ ) после проведения курса аутосеротерапии. В то же время, в группе больных бронхиальной астмой с сопутствующим аллергическим ринитом уровень трансформирующего фактора роста  $\beta_1$  был достоверно выше ( $p=0,005$ ) по сравнению с детьми больными бронхиальной астмой без сопутствующего аллергического ринита.

Заключение. Внутрикожная аутосеротерапия может применяться для оптимизации комплексного лечения аллергической бронхиальной астмы у детей.

*Ключевые слова:* atopическая бронхиальная астма, внутрикожная аутосеротерапия, IgE-антитела, IgG-антитела, *D. pteronyssinus*, *D. farinae*.

### Abstract.

Objectives. To study the influence of intradermal autoserotherapy on the levels of IgE- and IgG-antibodies to the mixt of mites *D. pteronyssinus* and *D. farinae* and cytokines (interleukin 10 and transforming growth factor- $\beta_1$ ) in children with atopic bronchial asthma.

Material and methods. A course of intradermal autoserotherapy was given to 44 children (31 boys and 13 girls) aged from 6 to 16 years suffering from atopic bronchial asthma with sensitization to house dust mite allergens. The studied group included 5 children with mild intermittent bronchial asthma, 37 children with mild persistent bronchial asthma and 2 children with moderate persistent bronchial asthma. The quantitative analysis of blood serum IgE- and IgG-antibodies to the mixt of mites *D. pteronyssinus* and *D. farinae*, interleukin 10, transforming growth factor- $\beta_1$  was made before the course of autoserotherapy and after it.

Results. There was a statistically significant decrease in the levels of IgE-antibodies to the mixt of mites *D. pteronyssinus* and *D. farinae* ( $p=0,0000001$ ) and transforming growth factor- $\beta_1$  ( $p=0,0057$ ) after the course of autoserotherapy. At the same time, the level of transforming growth factor- $\beta_1$  was significantly higher ( $p=0,005$ ) in the group of patients with bronchial asthma and concomitant allergic rhinitis compared to the children with bronchial asthma without concomitant allergic rhinitis.

Conclusion. Intradermal autoserotherapy can be used for the optimization of the complex treatment for allergic bronchial asthma in children.

*Key words:* atopic bronchial asthma, intradermal autoserotherapy, IgE-antibodies, IgG-antibodies, *D. pteronyssinus*, *D. farinae*.

Бронхиальная астма (БА) является одним из самых распространенных и тяжелых заболеваний, может возникнуть в любом возрасте и является актуальной проблемой во всем мире [1]. По оценкам ВОЗ, около 300 миллионов человек в мире страдают этим заболеванием. По прогнозам к 2025 году еще порядка 100 миллионов человек будут с диагнозом БА [2]. В Республике Беларусь в 2013 году было более 115 тысяч обращений к детским аллергологам амбулаторно, более 5 тысяч детей получили лечение в стационаре. Следует отметить, что больше всего пациентов, обратившихся за стационарной помощью, было с диагнозом БА как по республике, так и в Витебской области (45,3%) [3].

БА является хроническим аллергическим воспалительным заболеванием дыхательных путей, в основе которого лежат иммунологические механизмы. БА характеризуется дисбалансом субпопуляций лимфоцитов со сдвигом соотношения  $Th_1/Th_2$ -лимфоцитов в сторону  $Th_2$ , что поддерживает аллергическое воспаление. При этом имеются нарушения в системе цитокинов, которые играют важную роль в развитии аллергических заболеваний, стимулируя пролиферацию клеток, их дифференцировку, функциональную активацию и апоптоз [4, 5, 6]. Отмечается, что в большинстве случаев развитие БА связано с IgE-опосредованными механизмами [7]. Так же в патогенезе различных вариантов БА у детей участвуют не только IgE-антитела, но и IgG- и IgA-антитела, которые имеют большое значение и в совокупности с другими показателями дают возможность оценить состояние гуморального иммунитета [8].

Несмотря на большой прогресс в изучении БА, медикаментозные средства, применяемые при ее лечении, представлены небольшим количеством семейств фармакопрепаратов [9]. Согласно консенсусу по бронхиальной астме у детей, основными классами препаратов для лечения БА являются кортикостероиды, антилейкотриеновые препараты и  $\beta_2$ -агонисты [9-12].

В то же время, наряду с традиционной фармакотерапией в лечении БА применяют немедикаментозные методы лечения аллергических заболеваний у детей и взрослых [5]. Одним из них является аутосеротерапия, относящаяся к методам неспецифической активной подавляющей иммунотерапии [6]. Данный метод лечения способствует угнетению IgE-

зависимых аллергических реакций и является безопасным и экономически эффективным, однако механизм его действия и эффективность при разных формах БА остаются не до конца изученными и доказанными [13, 14, 15].

Целью работы явилось изучение влияния аутосеротерапии на уровни антител и цитокинов при атопической БА у детей.

## Материал и методы

Дизайн исследования - рандомизированное открытое проспективное исследование. Выполнялось на базе аллергологического отделения Витебской детской областной клинической больницы (ВДОКБ) в 2013-2015 гг.

Критерии включения: девочки 5-15 лет и мальчики 5-16 лет, установленный диагноз БА, наличие сенсibilизации к клещам домашней пыли (*D. pteronyssinus* и/или *D. farinae*), получение письменного информированного согласия родителей/опекунов на добровольное участие ребенка в исследовании.

Критерии исключения: период обострения основного заболевания, обострения сопутствующих тяжелых заболеваний, злокачественные новообразования, отказ от участия в исследовании.

### Характеристика испытуемых

Под наблюдением находилось 44 ребенка в возрасте от 6 до 16 лет (первое детство- 7 детей, второе детство- 24 ребенка, подростковая группа- 13 детей), больных атопической БА с сенсibilизацией к клещам домашней пыли (*D. pteronyssinus* и/или *D. farinae*). Из них 31 мальчик в возрасте 6-16 лет и 13 девочек в возрасте 6-15 лет. Группа исследования включала 5 детей с интермиттирующей БА легкой степени, 37 детей с персистирующей БА легкой степени и 2 ребенка с персистирующей БА средней степени тяжести вне обострения. Диагноз был выставлен согласно международным рекомендациям и обоснован на данных анамнеза, клинических проявлениях, лабораторном и иммунологическом обследовании. Сенсibilизацию к аллергенам клещей домашней пыли определяли посредством кожных тестов с аллергенами (скарификационные или prick-тесты). У 25 детей (56,8%) отмечалась сенсibilизация и к другим аллергенам.

Сопутствующий аллергический ринит (АР) имели 23 ребенка, при этом у 6 из них

встречались и другие аллергические заболевания (атопический дерматит, аллергический конъюнктивит) и лямблиоз. Среди сопутствующих заболеваний в группе исследования встречались также: гельминтозы, заболевания ЖКТ и сердечно-сосудистой системы, гипотиреоз. Общий IgE при поступлении был определен у 42 детей и составил  $402,5 \pm 318,6$  МЕ/мл.

Все дети находились на лечении в аллергологическом отделении Витебской детской областной клинической больницы (ВДОКБ), были обследованы клинически и лабораторно. Лечение пациентов включало проведение курса аутосеротерапии. Длительность курса лечения 7-10 дней.

**Метод аутосеротерапии**

Используемое оборудование:

- помещение для забора крови с бактерицидной лампой или ламинарный бокс,
- стерильные одноразовые шприцы (5 мл, 2 мл, 1 мл),
- центрифуга (не менее чем 3000 об./мин) типа ОПН-3,
- стерильные флаконы (5 или 10 мл) или пробирки на 1 мл с пробками (эпидорф),
- стеклогграф,
- холодильник,
- термостат и др.

Противопоказанием к применению аутосеротерапии является обострение основного заболевания, любые тяжелые заболевания (туберкулез, сахарный диабет, опухоли и др.).

**Способ приготовления сыворотки крови**

Натошак путем венепункции забирают

5-10 мл венозной крови и вносят в сухую стерильную пробирку, закрывают стерильной пробкой и ставят в термостат при 37°C на 15-20 мин. Затем свернувшуюся кровь отделяют длинной иглой от стенок пробирки и оставляют в холодильнике (+4°C) в течение 1-2 часов для ретракции сгустка. Далее в течение 10 минут центрифугируют кровь при 3000 об./мин. Переливают сыворотку крови в другую пробирку и снова центрифугируют. Шприцом с длинной иглой отбирают по 0,2-0,3 мл аутосыворотки и разносят по стерильным ампулам (на 1 мл) в количестве 10 штук. Ампулы маркируются (1-10) и помещаются в картонную коробку. На картонной коробке указывают: фамилию, имя, отчество, дату приготовления аутосыворотки. 0,2 мл сыворотки не замораживают, используют в день приготовления и на второй день. Остальные образцы хранятся в морозильнике (при -20°C) до использования. Срок хранения - 2 недели.

**Проведение курса аутосеротерапии**

В 1-й (день забора крови) и на 2-ой день вводится свежая незамороженная сыворотка. В последующие дни непосредственно перед введением аутосыворотки ампула с сывороткой размораживается в течение 20-30 минут при 37°C. При появлении хлопьев или мутности введение сыворотки запрещается. Стерильным шприцем отбирается требуемое количество аутосыворотки и вводится строго внутривожно по следующей схеме (табл. 1) [14].

**Определение антител и цитокинов проводилось методом полуколичественного иммуноферментного анализа ELISA:**

Таблица 1 – Схема введения аутосыворотки в ВДОКБ

Дни	Количество в мл (на 1 точку)	Место инъекции	Количество в мл (общее)
1-й день	0,1	верхняя 1/3 предплечья (левое)	0,1
2-й день	0,1	верхняя 1/3 предплечья (правое)	0,1
3-й день	0,1	верхняя 1/3 предплечья (левое)	0,1
4-й день	0,1	шейная область (справа и слева на 2 см от 7-го шейного позвонка)	0,2
5-й день	0,1	подлопаточная область (под нижний угол лопаток)	0,2
6-й день	0,1	обе подколенные ямки	0,2
7-й день	0,15	оба предплечья	0,3
8-й день	0,15	оба предплечья	0,3
9-й день	0,15	шейная область (справа и слева на 2 см от 7-го шейного позвонка)	0,3
10-й день	0,15	подлопаточная область (под нижний угол лопаток)	0,3

– для определения антител классов IgE и IgG к миксту клещей *D. pteronyssinus* и *D. farinae* использовались тест-системы производства Dr. Fooke (Германия.);

– для определения ТФР-β<sub>1</sub> - тест системы IBL International (Германия);

– для определения ИЛ-10 - тест-системы ЗАО «Вектор-Бест» (Россия).

**Статистическая обработка данных**

Статистический анализ данных производился с помощью программы «Statistica 10.0». Проверка гипотез о виде распределения осуществляли с помощью критерия Шапиро-Уилка.

При нормальном распределении проверяли равенство дисперсий признаков групп сравнения с помощью критерия Левена, при равных дисперсиях применяли t-критерий Стьюдента для зависимых выборок (при сравнении двух зависимых групп) и t-критерий Стьюдента для независимых выборок (при сравнении двух независимых групп), в случае если дисперсии не равны, применяли t-критерий с отдельными оценками дисперсий (при сравнении двух независимых групп).

К количественным признакам, имеющим распределение, отличное от нормального, применяли непараметрические методы и использовали критерий Вилкоксона (при сравнении двух зависимых групп) и критерий Манна-Уитни (при сравнении двух независимых групп).

Данные исследований представляются в виде: среднее значение, стандартное отклонение, доверительный интервал (M±SD, ДИ) для значений признаков, подчиняющихся нормальному распределению, и медиана, интерк-

квартильный размах (Me, 25%;75%) - для не подчиняющихся нормальному распределению значений.

Для определения меры связи количественных параметров использовали корреляционный анализ Пирсона при нормальном распределении и анализ ранговой корреляции Спирмена при отличном от нормального распределении с уровнем статистической значимости (p) <0,05.

**Результаты и обсуждения**

Уровни антител классов IgE и IgG к миксту клещей *D. pteronyssinus* и *D. farinae*, а также уровни ИЛ-10 и ТФР-β<sub>1</sub> были определены у 44 детей (табл. 2). Наблюдалось статистически значимое снижение уровней антител класса IgE к миксту клещей *D. pteronyssinus* и *D. farinae* (p=0,0000001) после проведения курса аутосеротерапии. Количественный показатель антител класса IgE к миксту клещей *D. pteronyssinus* и *D. farinae* снизился у 34 пациентов (77,2%, из них у 3 более чем в два раза), тенденция к повышению (до 4 МЕ/мл) наблюдалась у 5 детей (11,4%) и практически не изменился (± 0,5 МЕ/мл) у 5 (11,4%) больных.

Значение уровня IgG-антител к миксту клещей *D. pteronyssinus* и *D. farinae* после проведения курса аутосеротерапии достоверно отличался в сторону снижения только по критерию Вилкоксона (при сравнении двух зависимых групп) при p=0,039. При этом снижение уровня >0,5 Е/мл наблюдалось у 9 детей (20,5%), повышение у 4 детей (9%) и у 31 (70,5%) ребенка изменения уровня были в пределах ± 0,5 Е/мл.

Таблица 2 – Уровни антител к миксту клещей *D. pteronyssinus* и *D. farinae*, цитокинов ИЛ-10 и ТФР-β<sub>1</sub> до и после проведения курса аутосеротерапии (n=44)

Показатели		До	После	p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>
IgE-антитела, МЕ/мл	M±SD	19,59±7,40	15,38±6,18	<0,001	<0,001
	ДИ	17,34-21,84	13,50-17,26		
IgG-антитела, Е/мл	M±SD	4,35±1,92	4,18±1,81	0,058	0,039
	ДИ	3,76-4,93	3,63-4,73		
ИЛ-10, пг/мл	25%;75%	0;0,67	0;0,66		0,970
ТФР-β <sub>1</sub> , нг/мл	Me	25,51	25,22		0,0057
	25%;75%	22,83;35,16	19,66;34,67		

Примечание: p<sub>1</sub> – t-критерий Стьюдента для зависимых выборок; p<sub>2</sub> – критерий Вилкоксона.

Показатель ТФР- $\beta_1$  ( $p=0,0057$ ) статистически значимо снизился после проведения аутосеротерапии. Снижение количественного показателя отмечалось у 30 детей (68,2%). Уровень ИЛ-10 до и после проведения курса аутосеротерапии статистически значимо не отличался как по параметрическим, так и по непараметрическим критериям. При этом его значение  $>20$  пг/мл у пациентов как до, так и после аутосеротерапии не наблюдались. Отмечалось повышение - у 6 детей (13,6%) или снижение - у 7 детей (15,9%) его уровня  $>0,5$  пг/мл.

Вышеописанные данные говорят об эффективности метода неспецифической иммунотерапии – аутосеротерапии, применяемого для иммунореабилитации детей с атопической БА в период ремиссии.

Для уточнения механизмов иммунного ответа был проведен корреляционный анализ исследуемых показателей. Установлено отсутствие корреляционной связи общего IgE до проведения курса аутосеротерапии с другими показателями. Как и ожидалось, сильные связи до и после аутосеротерапии были установлены между антителами одних классов: антитела класса IgE коррелировали с  $r=0,82$ ,  $p<0,0001$ , однако уровень антител класса IgG показал после аутосеротерапии еще меньшую зависимость от нее, так как антитела класса IgG против клещей домашней пыли имели пря-

мую сильную связь близкую к единице-  $r=0,96$ ,  $p<0,001$ , что в свою очередь, говорит о более сильном влиянии курса аутосеротерапии на уровень свободных антител класса IgE, чем на уровень свободных антител класса IgG в отношении аллергенов *D. pteronyssinus* и *D. farinae* при аллергической БА у детей.

Выявлена корреляция антител класса IgE до проведения курса аутосеротерапии с антителами класса IgG к миксту клещей *D. pteronyssinus* и *D. farinae* с  $r=0,62$ ,  $p<0,001$  (рис. 1).

Корреляция этих показателей сохранялась и после проведения курса аутосеротерапии ( $r=0,48$ ,  $p<0,01$ ). Умеренно сильная связь уровня IgE-антител также наблюдалась с уровнем цитокина ТФР- $\beta_1$  до курса аутосеротерапии ( $r=0,60$ ,  $p<0,001$ ) (рис. 2), а после его проведения она сохранялась с  $r=0,48$ ,  $p<0,01$ .

Также отмечена корреляция антител класса IgG с ИЛ-10 до - с  $r=0,53$ ,  $p<0,001$  и после - с  $r=0,52$ ,  $p<0,001$ , с ТФР- $\beta_1$  до - с  $r=0,49$ ,  $p<0,001$ , после с  $r=0,46$ ,  $p<0,01$  проведения курса аутосеротерапии.

#### *Влияние сопутствующего аллергического ринита*

Из исходной группы исследования исключались дети с атопическим дерматитом, аллергическим конъюнктивитом, лямблиозом, энтеробиозом и токсокароносительством. В результате группа исследования включа-

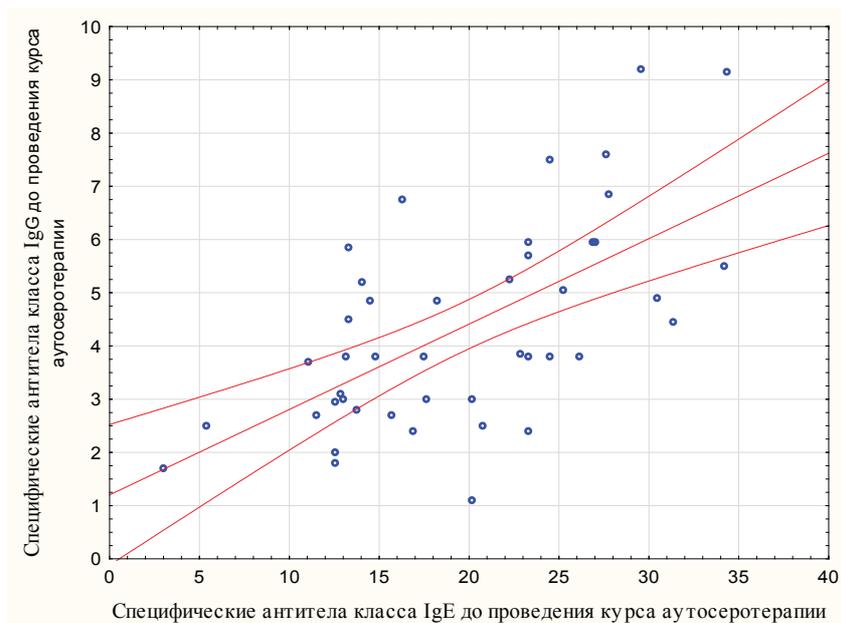


Рисунок 1 – Корреляция антител классов IgE и IgG к миксту клещей *D. pteronyssinus* и *D. farinae* до проведения курса аутосеротерапии.

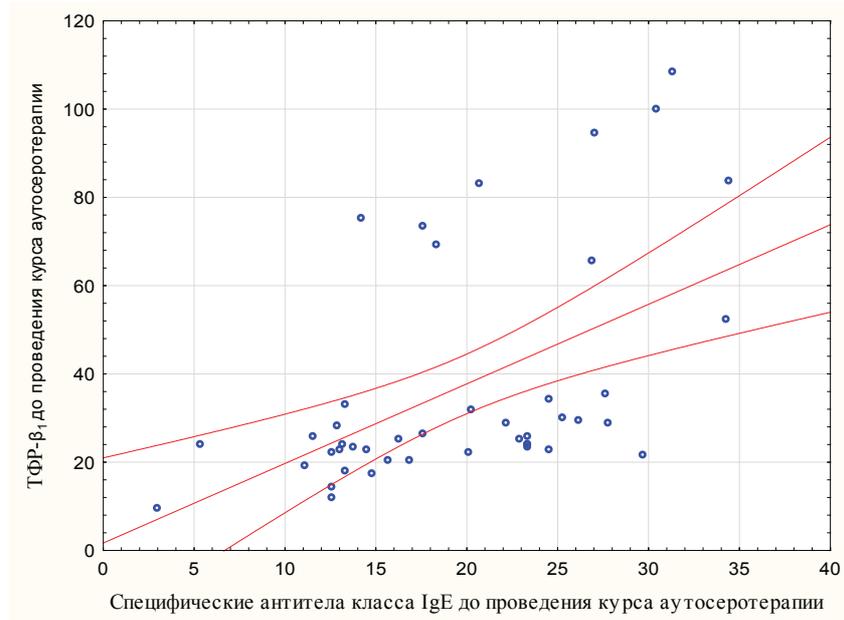


Рисунок 2 – Корреляция антител класса IgE к миксту клещей *D. pteronyssinus* и *D. farinae* и ТФР-β<sub>1</sub> до проведения курса аутосеротерапии.

ла 33 ребенка в возрасте 6-16 лет ( $11,0 \pm 2,7$ ) с аллергической БА с сопутствующим АР или без него, других аллергических заболеваний не было. Из 33 детей 23 мальчика в возрасте 7-16 лет ( $11,9 \pm 2,5$ ) и 10 девочек в возрасте 6-15 лет ( $9,9 \pm 2,9$ ). Группа исследования включала 2 подгруппы: БА без сопутствующего АР ( $n=16$ ) и БА с сопутствующим АР ( $n=17$ ).

В ходе исследования статистически значимых различий по уровню общего IgE до проведения курса аутосеротерапии в двух подгруппах выявлено не было ( $p=0,651$ ). Статистически значимо также не различались уровни антител класса IgE к миксту клещей *D. pteronyssinus* и *D. farinae* в этих двух подгруппах до ( $p=0,051$ ) и после ( $p=0,054$ ) проведения курса аутосеротерапии (табл. 3).

Однако выявлен статистически значимый более высокий показатель антител класса IgG к миксту клещей *D. pteronyssinus* и *D. farinae* до ( $p=0,001$ ) и после ( $p=0,0004$ ) проведения курса аутосеротерапии в подгруппе детей с сопутствующим аллергическим ринитом (табл. 4).

Уровни ИЛ-10 до ( $p=0,075$ ) и после ( $p=0,069$ ) проведения курса аутосеротерапии в данных двух подгруппах статистически значимо не различались. В то же время, обнаружен статистически значимо более высокий уровень ТФР-β<sub>1</sub> ( $p=0,005$ ), сохранившийся после проведения курса аутосеротерапии, в подгруппе детей с сопутствующим АР по сравнению с детьми больными БА без сопутствующего АР (табл. 5).

Таблица 3 – Сравнение уровней антител класса IgE к миксту клещей *D. pteronyssinus* и *D. farinae* до и после проведения курса аутосеротерапии в подгруппах детей с БА с сопутствующим АР и без него

Антитела класса IgE, МЕ/мл		без АР (n=16)	с АР (n=17)	p
До аутосеротерапии	M±SD	16,49±5,95	20,95±6,63	0,051
	ДИ	13,32-19,66	17,55-24,36	
После аутосеротерапии	M±SD	12,24±5,91	16,46±6,15	0,054
	ДИ	9,09-15,39	13,29-19,62	

Примечание: p- t-критерий Стьюдента для независимых выборок.

Таблица 4 – Сравнение уровней антител класса IgG к миксту клещей *D.pteronyssinus* и *D.farinae* до и после проведения курса аутосеротерапии в подгруппах детей с БА с сопутствующим АР и без него

Антитела класса IgG, Е/мл		без АР (n=16)	с АР (n=17)	p
До аутосеротерапии	M±SD	3,23±0,80	5,30±2,09	0,001
	ДИ	2,80-3,65	4,23-6,38	
После аутосеротерапии	M±SD	3,08±0,87	5,21±1,90	0,0004
	ДИ	2,62-3,55	4,23-6,19	

Примечание: p- t-критерий Стьюдента с раздельными оценками дисперсий.

Таблица 5 – Сравнение ТФР-β<sub>1</sub> до и после проведения курса аутосеротерапии в подгруппах детей с БА с сопутствующим АР и без него

ТФР-β <sub>1</sub> , нг/мл		без АР (n=16)	с АР (n=17)	p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>
До аутосеротерапии	Me	23,83	29,22	0,015	
	25%;75%	19,86;27,90	24,20;65,68		
После аутосеротерапии	M±SD	20,99±10,34	31,15±8,89	0,005	
	ДИ	15,48-26,51	26,58-35,73		

Примечание: p<sub>1</sub>- t-критерий Стьюдента для независимых выборок, p<sub>2</sub>- критерий Манна-Уитни.

### Заключение

1. Внутрикожная аутосеротерапия может применяться для оптимизации комплексного лечения аллергической БА в периоде ремиссии. После проведения курса аутосеротерапии достоверно (p=0,0000001) снижается уровень IgE-антител к причинно-значимым аллергенам *D. pteronyssinus* и *D. farinae*. Также наблюдается снижение уровня антител класса IgG (по критерию Вилкоксона с p=0,039) к данным аллергенам и уровня ТФР-β<sub>1</sub> (по критерию Вилкоксона с p=0,0057).

2. Выявляется относительно высокая степень корреляции между антителами классов IgE и IgG к микроклещам домашней пыли как до (r=0,62, p<0,001), так и после курса аутосеротерапии (r=0,48, p<0,01), что говорит о взаимосвязи механизмов антителообразования разных классов при БА у детей.

3. Уровень ТФР-β<sub>1</sub> в группе детей, больных аллергической БА с сопутствующим ринитом, достоверно (p=0,005) выше после курса аутосеротерапии, чем в группе больных БА без сопутствующего АР, что говорит о более сильном супрессорном и иммунорегуляторном эффекте этого метода при комбинированных формах аллергопатологии.

4. Таким образом, аутосеротерапия является клинически эффективным методом иммунотерапии аллергической БА и АР и может быть использована как в специализированных отделениях областных больниц, так и в центральных районных больницах и городских поликлиниках при наличии ламинарного бокса, стерильных флаконов и шприцев.

### Литература

1. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики». – 4-е изд. – М., 2012. – 184 с.
2. Global atlas of asthma / ed. С. А. Akdis, I. Agache. – European Academy of Allergy and Clinical Immunology, 2013. – 179 p.
3. Жерносек, В. Ф. Аналитический отчет о работе детской аллергологической службы Республики Беларусь за 2013 год / В. Ф. Жерносек. – Минск, 2014. – 9 с.
4. Титова, Н. Д. Аллергия, атопия, IgE-антитела и концепция аллергенной сети / Н. Д. Титова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2011. – № 4. – С. 39–47.
5. Новиков, Д. К. Клиническая иммунопатология : руководство / Д. К. Новиков, П. Д. Новиков. – Москва : Медицинская литература, 2009. – 448 с.
6. Role played by Th2 type cytokines in IgE mediated

- allergy and asthma / S. S. Deo [et al.] // Lung India. – 2010 Apr. – Vol. 27, N 2. – P. 66–71.
7. Новикова, Н. Д. IgE-зависимые и IgE-независимые аллергические реакции при бронхиальной астме у детей / Н. Д. Новикова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2003. – № 3. – С. 101–107.
  8. Титова, Н. Д. Роль аллергических реакций различных типов в патогенезе бронхиальной астмы у детей / Н. Д. Титова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2007. – № 4. – С. 47–57.
  9. International consensus on (ICON) pediatric asthma / N. G. Papadopoulos [et al.] // Allergy. – 2012 Aug. – Vol. 67, N 8. – P. 976–997.
  10. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report / L. V. Bacharier [et al.] // Allergy. – 2008 Jan. – Vol. 63, N 1. – P. 5–34.
  11. Клинические протоколы диагностики и лечения аллергических заболеваний у детей : прилож. к приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь 08.08.2014 № 829 / В. Ф. Жерносек [и др.]. – Минск, 2014. – 39 с.
  12. Клинический протокол диагностики и лечения астмы : прилож. 3 к приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь 05.07.2012 № 768. – 20 с.
  13. Новиков, Д. К. Аутосеротерапия аллергических заболеваний / Д. К. Новиков, Л. Р. Выхристенко, О. В. Смирнова // Аллергология и иммунология. – 2008. – Т. 9, № 4. – С. 478–480.
  14. Новикова, В. И. Метод аутосеротерапии аллергических заболеваний у детей : инструкция по применению 009-0311 / В. И. Новикова, Н. Д. Титова, Г. Я. Хулуп. - Минск, 2011. - 3 с.
  15. Титова, Н. Д. Снижение уровня IgE-антител к аллергенам после аутосеротерапии у детей с аллергией / Н. Д. Титова, Е. Г. Асирян // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2011. – № 1. – С. 78–86.

*Поступила 27.05.2015 г.*

*Принята в печать 07.08.2015 г.*

**Сведения об авторах:**

Минина Е.С. – аспирант кафедры клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

**Адрес для корреспонденции:** Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК. E-mail: lena89-05@mail.ru – Минина Елена Сергеевна.