

Н.В. Шахова¹, Ю.Ф. Лобанов¹, В.В. Гордеев¹, В.П. Токарев², М.В. Суркова²

¹ Алтайский государственный медицинский университет Минздрава, Барнаул, Российская Федерация

² Детская клиническая больница № 7, Барнаул, Российская Федерация

Эффективность подкожной аллергенспецифической иммунотерапии экстрактом аллергенов пыльцы деревьев, адсорбированным на фосфате кальция, при аллергическом риноконъюнктивите у детей: результаты 2-летнего наблюдения

Контактная информация:

Шахова Наталья Викторовна, кандидат медицинских наук, врач аллерголог-иммунолог, доцент кафедры педиатрии № 2 КБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава

Адрес: 656038, Барнаул, проспект Ленина, д. 40, тел.: (960) 959-81-98, e-mail: natalia.shakhova@mail.ru

Статья поступила: 13.11.2013 г., принята к печати: 14.05.2014 г.

31

Цель исследования. Оценить эффективность и безопасность подкожной аллергенспецифической иммунотерапии (пКАСИТ) экстрактом аллергенов пыльцы деревьев, адсорбированным на фосфате кальция, при аллергическом риноконъюнктивите у детей. **Пациенты и методы.** Исследование открытое, проспективное с участием 50 детей и подростков (5–17 лет) с аллергическим риноконъюнктивитом, обусловленным повышенной чувствительностью к аллергенам пыльцы деревьев. В первую группу включены пациенты, получающие пКАСИТ в течение 2 лет 6 мес ($n = 23$), в группу сравнения — пациенты ($n = 27$), которые не получали специфическую иммунотерапию. **Результаты.** Проведение пКАСИТ сопровождалось статистически значимым по сравнению с группой сравнения снижением интенсивности симптомов риноконъюнктивита ($6,1 \pm 3,1$; $11,8 \pm 4,5$; $p = 0,00002$), снижением использования симптоматических препаратов ($1,0 \pm 0,4$; $1,8 \pm 0,3$; $p = 0,000004$) и улучшением качества жизни детей по всем направлениям — физическому ($p = 0,001$), социальному ($p = 0,04$), эмоциональному ($p = 0,001$) и ролевому функционированию ($p = 0,03$). Ни у одного пациента не развилось системных побочных реакций. Местные реакции зафиксированы в 23% всех инъекций аллергена. **Выводы.** Установлена высокая эффективность и безопасности пКАСИТ экстрактом аллергенов пыльцы деревьев, адсорбированным на суспензии кальция фосфата, при аллергическом риноконъюнктивите у детей.

Ключевые слова: подкожная аллергенспецифическая иммунотерапия, дети, аллергический риноконъюнктивит, аллерген пыльцы деревьев.

(Педиатрическая фармакология. 2014; 11 (3): 31–36)

N.V. Shakhova¹, Y.F. Lobanov¹, V.V. Gordeev¹, V.P. Tokarev², M.V. Surkova²

¹ Altai State Medical University of the Ministry of Health, Barnaul, Russian Federation

² Pediatric Clinical Hospital № 7, Barnaul, Russian Federation

Efficacy of Subcutaneous Allergen-Specific Immunotherapy with Tree Pollen Allergen Extract Adsorbed on Calcium Phosphate at Allergic Rhinoconjunctivitis in Children: Results of a 2 Year-Long Observation

The study was aimed at evaluating efficacy and safety of subcutaneous allergen-specific immunotherapy (scASIT) with tree pollen allergen extract adsorbed on calcium phosphate at allergic rhinoconjunctivitis in children. **Patients and methods:** open-label prospective study of 50 children and adolescents (5–17 years of age) with allergic rhinoconjunctivitis caused by high sensitivity to tree pollen allergens. The first group involved the patients undergoing scASIT for 2 years 6 months ($n = 23$), the control group — the patients ($n = 27$) not undergoing any specific immunotherapy. **Results:** scASIT was accompanied by a statistically significant (in comparison with the control group) reduction in intensity of rhinoconjunctivitis symptoms (6.1 ± 3.1 ; 11.8 ± 4.5 ; $p = 0.00002$), reduction in the use of symptomatic drugs (1.0 ± 0.4 ; 1.8 ± 0.3 ; $p = 0.000004$) and improvement of quality of all spheres of children's life — physical ($p = 0.001$), social ($p = 0.04$), emotional ($p = 0.001$) and role functioning ($p = 0.03$). Systemic side reactions were not observed in the patients. Local reactions were observed in 23% of all allergen injections. **Conclusions:** the authors established high efficacy and safety of scASIT with tree pollen allergen extract adsorbed on calcium phosphate suspension at allergic rhinoconjunctivitis in children.

Key words: subcutaneous allergen-specific immunotherapy, children, allergic rhinoconjunctivitis, tree pollen allergen.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2014; 11 (3): 31–36)

В мире около 600 млн пациентов любого возраста и этнических групп страдают аллергическим ринитом/риноконъюнктивитом. По данным исследований, распространенность аллергического ринита в России в зависимости от региона колеблется от 10 до 20%. В странах Западной Европы распространенность аллергического ринита и бронхиальной астмы среди взрослого населения составляет от 12 до 34% [1], а странах Восточной Европы — 23% [2].

Результаты проведенных исследований показывают, что тягостные симптомы аллергического ринита отрицательно сказываются на качестве жизни как взрослых, так и детей. Аллергический ринит влияет на способность заниматься повседневной деятельностью, ухудшает качество сна, снижает когнитивную функцию, негативно влияет на обучение в школе [3–7].

Терапия аллергического ринита подразумевает исключение контакта с аллергенами, симптоматическую терапию (антигистаминные лекарственные средства, глюкокортикоиды, антагонисты рецепторов лейкотриенов) и аллергенспецифическую иммунотерапию (АСИТ). В настоящее время АСИТ рассматривается как высокоэффективный метод лечения IgE-опосредованных респираторных аллергических заболеваний, включая аллергический ринит [8–11]. Успешно проведенный курс АСИТ формирует иммунологическую толерантность к причинно-значимому аллергену, что приводит к улучшению качества жизни пациентов благодаря уменьшению клинических симптомов и потребности в лекарственных средствах, а также способствует достижению полной ремиссии заболевания, сохраняющейся в течение нескольких лет после прекращения лечения [12–14]. АСИТ — эффективная мера прерывания «атопического марша» у детей, в том числе, профилактики развития бронхиальной астмы, что делает особенно актуальным использование этого метода лечения у детей [15].

В 2010 г. в России зарегистрирован препарат Фосталь «Аллерген пыльцы деревьев» (АО Сталлержен, Франция), который представляет собой стандартизованную смесь экстрактов аллергенов пыльцы деревьев семейства Betulaceae (ольха, береза, орешник обыкновенный, граб). Препарат является адьювантной, стандартизированной аллерговакциной, адсорбированной на суспензии фосфата кальция, предназначенной для проведения подкожной АСИТ (пкАСИТ). Стандартизация аллергена, наличие адьюванта, высокая степень очистки и удобная форма выпуска (растворы готовы к употреблению) снижают риск развития побочных аллергических реакций при проведении пкАСИТ и обеспечивают удобные для пациента и врача схемы лечения.

В настоящее время опубликованы зарубежные работы, посвященные оценке эффективности и безопасности пкАСИТ экстрактом аллергенов пыльцы деревьев, адсорбированным на суспензии кальция фосфата [16, 17]. Однако, отечественные работы, посвященные этому вопросу, единичны [18–23]. Нами проведено исследование по оценке эффективности и безопасности пкАСИТ экстрактом аллергенов пыльцы деревьев, адсорбированным на суспензии кальция фосфата, у детей с сезонным аллергическим риноконъюнктивитом с сенсибилизацией

к аллергенам пыльцы деревьев, результаты которого мы приводим в настоящей статье.

Цель работы: оценить эффективность и безопасность пкАСИТ экстрактом аллергенов пыльцы деревьев, адсорбированным на фосфате кальция, при аллергическом риноконъюнктивите у детей.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе аллергологического отделения КГБУЗ «Детская клиническая больница № 7» г. Барнаула. Условия проведения исследования соответствовали «Правилам клинической практики в Российской Федерации», утвержденным Приказом МЗ РФ от 19.06.2003 г. № 266. Протокол исследования и другие материалы были одобрены независимым Этическим комитетом ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава РФ. Письменное информированное согласие на участие детей в обследовании было получено от всех родителей.

Исследование открытое, проспективное, рандомизированное, одноцентровое с участием 50 детей и подростков (5–17 лет) с аллергическим риноконъюнктивитом, обусловленным повышенной чувствительностью к аллергенам пыльцы деревьев (береза, ольха, орешник). Длительность исследования 3 года (начало исследования — ноябрь 2010 г., планируемое окончание — июнь 2014 г.). В настоящей статье мы приводим промежуточные результаты исследования эффективности и безопасности пкАСИТ экстрактом аллергенов пыльцы деревьев после 2 лет 6 мес наблюдения.

Все пациенты были разделены на 2 группы — наблюдения ($n = 23$) и сравнения ($n = 27$). В группу наблюдения включены пациенты, которым была назначена пкАСИТ экстрактом аллергенов пыльцы деревьев, адсорбированном на фосфате кальция ($n = 23$; средний возраст $8,5 \pm 3,3$ года), в группу сравнения — пациенты ($n = 27$; средний возраст $8,2 \pm 2,0$ года), которые никогда не получали специфической иммунотерапии.

Применялись следующие критерии включения пациентов в исследование: установленный диагноз аллергического риноконъюнктивита, обусловленного повышенной чувствительностью к аллергенам пыльцы деревьев; возраст не менее 5 лет; длительность заболевания не менее 2 лет; положительные кожные пробы с аллергенами пыльцы деревьев (березы, ольхи, орешника обыкновенного), уровень специфических иммуноглобулинов (Ig) E \geq II класса; отсутствие противопоказаний для проведения пкАСИТ.

Критериями исключения из исследования являлись возраст до 5 лет; длительность заболевания менее 2 лет; предшествующие курсы АСИТ аллергенами пыльцы деревьев; наличие у пациента в период цветения симптомов риноконъюнктивита, связанных с воздействием другого аллергена; тяжелое течение бронхиальной астмы (со значениями FEV1 $< 70\%$, несмотря на оптимальную терапию); хроническая сопутствующая патология: тяжелые иммунологические нарушения, новообразования, хронические инфекционные заболевания; тяжелые психические расстройства.

Таблица. Демографическая и клиническая характеристика пациентов

Показатель	Группа наблюдения, n = 23 (%)	Группа сравнения, n = 27 (%)
Средний возраст, лет	8,5 ± 3,3	8,2 ± 2,0
Пол (жен/муж), %	7/16	9/18
Количество случаев сезонной астмы	9 (40)	10 (42)
Сенсибилизация (моно-/поли-), %	28/72	30/70
Длительность заболевания, лет	4,9 ± 2,5	3,8 ± 3,3
Тяжесть заболевания (Абс/%)*: • персистирующее легкое • персистирующее среднетяжелое • персистирующее тяжелое	2 (9) 5 (22) 17 (69)	2 (7) 7 (26) 18 (67)
Аллергенспецифический IgE к березе, МЕ/мл	3,6 ± 4,1	3,4 ± 4,8

Примечание. * — тяжесть течения ринита выставлена согласно классификации ARIA (Программа «Аллергический ринит и его влияние на астму», Allergic Rhinitis and Impact on Asthma).

В табл. представлены основные демографические и клинические характеристики пациентов.

Схема проведения пКАСИТ

Лечение состоит из 2 этапов. На этапе начальной терапии (набор дозы) постепенно увеличивают дозу аллергена, начиная с минимальной концентрации 0,01 ИП/мл и доводя до максимальной 10 ИП/мл (индекс реактивности — биологическая единица стандартизации, ИП). Инъекция делается глубоко подкожно в среднюю треть плеча по латеральной линии 1 раз в нед. Этап начальной терапии продолжается до достижения максимально переносимой дозы, при введении которой не наблюдаются выраженных повторяющихся местных или системных реакций.

На этапе основного лечения (поддержание дозы) используется максимально переносимая данным пациентом доза (максимально до 0,8 мл концентрации 10 ИП/мл). Этап основного лечения начинают через 15 сут после окончания начального этапа. Первые две инъекции вводят с интервалом 2 нед, затем 1 раз в мес или реже, но промежуток времени между двумя инъекциями не должен превышать 6 нед. Продолжительность пКАСИТ 2 года.

Для подтверждения сенсибилизации перед началом исследования всем больным проводили специфическую аллергологическую диагностику методом кожного прик-тестирования с 0,01% раствором гистамина, тест-контролем, водно-солевыми экстрактами пыльцевых аллергенов производства Ставропольского НПО «Аллерген» (Россия), а также определяли уровень специфических IgE к пыльцевым аллергенам семейства Betulaceae в сыворотке крови иммуноферментным методом тест-системой ALLERgen System For specific IgE (Radim, Италия).

Все пациенты и их родители были дважды проанкетированы. Первое анкетирование проводилось перед началом исследования, во время которого оценивались исходные показатели интенсивности симптомов риноконъюнктивита, качества жизни и медикаментозной нагрузки на период сезона цветения деревьев, предше-

ствующего началу терапии. Второе анкетирование проводилось через 2 года 6 мес от начала терапии (через 2 нед после окончания сезона цветения деревьев).

Шкала оценки симптомов аллергического риноконъюнктивита (Rhinoconjunctivitis Total Symptom Score, RTSS)

Учет интенсивности симптомов риноконъюнктивита проводили с помощью стандартной системы — шкалы RTSS [24, 25], которая включает оценку выраженности наиболее частых симптомов аллергического риноконъюнктивита (чихание, ринорея, зуд в носу, заложенность носа, зуд в глазах и слезотечение).

Каждый симптом оценивается по шкале от 0 до 3 баллов, где 0 — отсутствие симптомов, 1 — легкие, 2 — средней тяжести, 3 — тяжелые симптомы.

Оценка качества жизни пациентов

С целью исследования влияния препарата Фосталь на качество жизни детей, страдающих аллергическим риноконъюнктивитом, пациенты обеих групп и их родители были проанкетированы русской версией опросника PedsQL™4.0 (J. Varni, 1999). Опросник включает анкеты для 3 возрастных групп (5–7; 8–12; 13–18 лет) и их родителей. Анкета состоит из 23 вопросов, которые объединены в следующие шкалы: физическое функционирование — 8 вопросов, эмоциональное функционирование — 5 вопросов, социальное функционирование — 5 вопросов, ролевое функционирование (жизнь в школе, детском саду) — 3 или 5 вопросов в зависимости от возраста. Общее число баллов после процедуры перекодирования рассчитывалось по 100-балльной шкале: чем выше итоговая величина, тем лучше качество жизни ребенка.

Шкала учета потребности симптоматических препаратов (Rescue Medication Score, RMS)

Учет использования медикаментов в период цветения деревьев проводился с помощью стандартной системы учета — шкалы RMS [24, 25].

Шкала включает оценку использования медикаментов: 0 баллов — не требуются, 1 балл — антигистамин-

Рис. 1. Симптомы риноконъюнктивита в группе детей, получающих АСИТ, и в группе сравнения до начала терапии

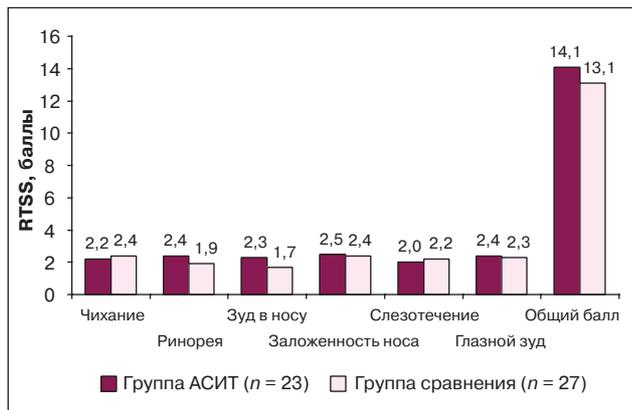


Рис. 2. Показатели качества жизни детей, получающих АСИТ, и в группе сравнения до начала терапии

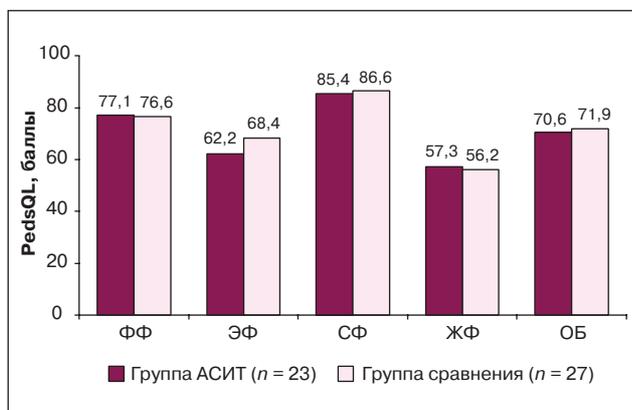
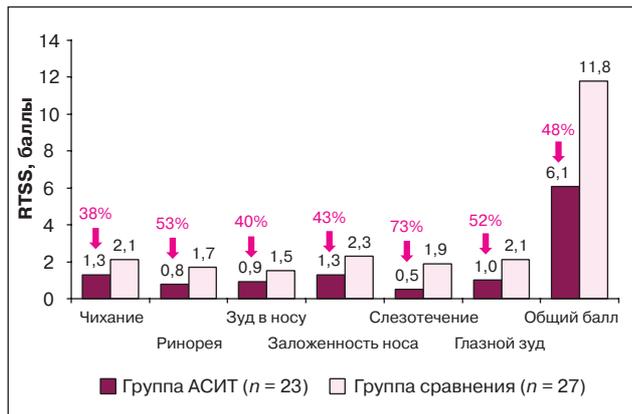


Рис. 3. Симптомы риноконъюнктивита в группе детей, получающих АСИТ, и в группе сравнения после терапии



ные препараты, 2 балла — назальные кортикостероиды, 3 балла — пероральные кортикостероиды.

Субъективная оценка эффективности лечения пациентом

Пациенты оценивали эффективность лечения на основании субъективного сравнения интенсивности симптомов аллергического риноконъюнктивита данного и предшествующего лечению сезонов цветения (без изменений, умеренное улучшение, выраженное улучшение).

Побочные эффекты

Во время исследования фиксировали все системные и местные побочные реакции. Местные реакции расценивались как легкие (развитие отека и гиперемии в области инъекции аллергена ≤ 3 см) и выраженные (отек и гиперемия > 3 см). К системным реакциям относили крапивницу, ангионевротический отек, обострение бронхиальной астмы и аллергического ринита, анафилактический шок.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась с использованием общепринятых методов вариационной статистики — пакета статистических программ Statistica 6,1 for Windows. Характер распределения данных оценивался с помощью критерия Шапиро–Уилка. Результаты представлялись в виде $M \pm m$, где M — среднее арифметическое значение, m — стандартная ошибка среднего значения. В случае если распределение признака принималось приближенно к нормальному, для анализа использовался параметрический критерий (t -критерий Стьюдента). При характере распределения результатов, отличном от нормального, анализ проводился с помощью методов непараметрической статистики U -критерия Манна–Уитни. Качественные переменные описывались абсолютными и относительными (%) частотами. При оценке статистической значимости различий качественных переменных использован точный критерий Фишера. Сравнение зависимых количественных переменных проводилось с использованием критерия Вилкоксона (W). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В начале исследования статистически значимых различий в сравниваемых группах по исходным показателям интенсивности симптомов риноконъюнктивита и качества жизни не было (рис. 1, 2).

Шкала симптомов аллергического риноконъюнктивита (RTSS)

Проведение пкАСИТ сопровождалось статистически значимым по сравнению со 2-й группой снижением интенсивности симптомов риноконъюнктивита по данным шкалы RTSS ($6,1 \pm 3,1$ и $11,8 \pm 4,5$ в группе наблюдения и сравнения, соответственно; $p = 0,00002$; рис. 3). Кроме того, статистически значимым было снижение интенсивности пяти из шести симптомов риноконъюнктивита (чихание $1,3 \pm 0,6$ и $2,1 \pm 0,8$; $p = 0,001$; ринорея $0,8 \pm 0,6$ и $2,3 \pm 0,6$; $p = 0,00003$; зуд в носу $0,9 \pm 0,7$ и $1,7 \pm 0,8$; $p = 0,03$; заложенность носа $1,3 \pm 0,8$ и $2,3 \pm 0,6$; $p = 0,00003$; зуд в глазах $1,0 \pm 0,9$ и $2,1 \pm 0,9$; $p = 0,00002$; слезотечение $0,9 \pm 0,7$ и $1,7 \pm 0,8$; $p = 0,00005$ в группах наблюдения и сравнения, соответственно).

Качество жизни

Установлено статистически значимое повышение показателей качества жизни в группе пациентов, получающих пкАСИТ, нежели в группе сравнения, по физическому ($95,3 \pm 6,9$ и $87,7 \pm 9,6$; $p = 0,001$), эмоциональ-

ному ($86,3 \pm 11,6$ и $69,2 \pm 19,5$; $p = 0,001$), социальному ($97,3 \pm 5,1$ и $91,1 \pm 10,7$; $p = 0,04$), школьному функционированию ($86,3 \pm 15,0$ и $77,4 \pm 16,4$; $p = 0,03$ в группах наблюдения и сравнения, соответственно; рис. 4). Кроме того, отмечено статистически значимое повышение общего показателя качества жизни в группе наблюдения ($91,3 \pm 6,1$ и $81,4 \pm 11,4$, соответственно; $p = 0,00061$). Дети стали меньше испытывать чувство грусти и переживать из-за своего заболевания, реже пропускать школу и детский сад в связи с необходимостью посещать врача. Аналогичные результаты были получены и при анализе родительских форм анкет.

Шкала учета потребности симптоматических препаратов (RMS)

Установлено статистически значимое снижение использования симптоматических препаратов в период цветения в группе детей, получающих АСИТ, по сравнению с группой сравнения ($1,0 \pm 0,4$ и $1,8 \pm 0,3$, соответственно; $p = 0,000004$; рис. 5).

Субъективная оценка эффективности лечения пациентом

При анализе субъективной оценки эффективности пкАСИТ отмечена высокая доля успеха терапии: 14 (60%) пациентов подтвердили выраженный эффект терапии, 10 (36%) — умеренно выраженный и лишь 1 (4%) отметил отсутствие эффекта терапии (рис. 6).

Прик-тест с экстрактом пыльцы березы

У пациентов, получающих пкАСИТ, отмечено статистически значимое уменьшение волдырно-гиперемической реакции при проведении прик-теста с водно-солевыми экстрактом пыльцы березы от резко выраженных в начале исследования (4+ или 3+) до умеренной выраженности (2+ или 1+) к окончанию нашего исследования ($W = 24$; $p = 0,04$).

Безопасность

За весь период наблюдения у 19 из 23 пациентов были зафиксированы местные реакции. Всего было проведено 990 инъекций аллергена и зафиксировано 227 случаев местной реакции (23% всех инъекций аллергена). Из 227 случаев местных реакций к легким было отнесено 148 (15% всех инъекций аллергена), к выраженным — 79 (8% всех инъекций аллергена) реакции. Расчет точного критерия Фишера показал статистически значимое преобладание легких реакций ($p = 0,0006$).

Легкие местные реакции были кратковременными, самопроходящими, не требующими лечения. При появлении выраженных местных реакций назначали антигистаминные препараты. Системных аллергических реакций на протяжении всего периода наблюдения не зафиксировано.

Следует отметить, что выраженные местные реакции чаще встречались у детей при сочетании риноконъюнктивита с бронхиальной астмой ($p = 0,032$) по сравнению с детьми с изолированным риноконъюнктивитом. Уровень специфических IgE к березе статистически значимо преобладал у детей с выраженными местными

Рис. 4. Показатели качества жизни детей, получающих АСИТ, и в группе сравнения после терапии

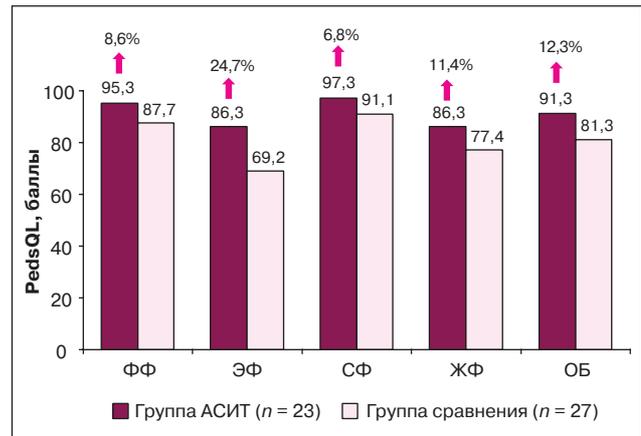


Рис. 5. Потребление симптоматических лекарственных средств во время сезона цветения

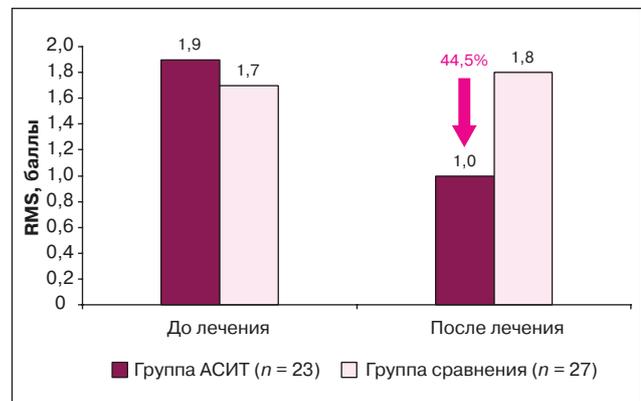
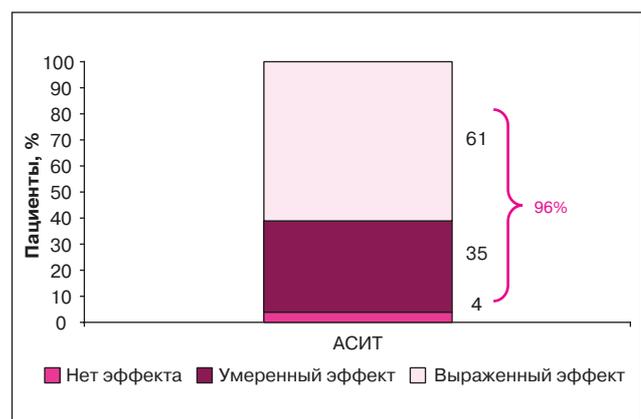


Рис. 6. Оценка эффективности пкАСИТ пациентами



реакциями ($2,3 \pm 0,20$ МЕ/мл) по сравнению с детьми с легкими реакциями ($1,26 \pm 0,26$ МЕ/мл; $p = 0,006$).

Таким образом, наше исследование показало, что пкАСИТ препаратом Фосталь значительно облегчает течение аллергического риноконъюнктивита у детей, снижая выраженность клинических симптомов заболевания и медикаментозную нагрузку, повышая показатели качества жизни по всем направлениям — физическому, социальному, эмоциональному и ролевому функционированию. Следует отме-

тить, что концентрация пыльцы березы в 2010 и 2013 гг. была сопоставимой (в 2010 г. максимальная концентрация пыльцы березы составила 114 ед. пыльцевых зерен/1м³, в 2013 г. — 121 ед. пыльцевых зерен/1м³).

В проведенном нами исследовании показан высокий уровень безопасности пКАСИТ экстрактом аллергенов пыльцы деревьев. Ни у одного пациента не развилось системных побочных реакций. Местные реакции, преимущественно легкие, зафиксированы в 23% всех инъекций

аллергена. Не было случаев отказа от терапии по причине побочных реакций.

ВЫВОДЫ

Наше исследование свидетельствует о высокой эффективности и безопасности пКАСИТ экстрактом аллергенов пыльцы деревьев пациентам с аллергическим риноконъюнктивитом, обусловленным повышенной чувствительностью к аллергенам пыльцы деревьев.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dahi R., Andersen P.S., Chivato T. National prevalence of respiratory allergic disorders. *Respir Med.* 2004; 98: 398–403.
2. Bauchau V., Durham S.R. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. *Eur Respir J.* 2004; 24: 758–764.
3. Bousquet J., Bullinger M., Fayol C. et al. Assessment of quality of life in patients with perennial allergic rhinitis with the French version of the SF-36 Health Status Questionnaire. *J Allergy Clin Immunol.* 1994; 94: 182–188.
4. Leynaert B., Neukirch C., Liard R. et al. Quality of life in allergic rhinitis and asthma: A population-based study of young adults. *J Respir Crit Care Med.* 2000; 162: 1391–1396.
5. Storms W.W. Pharmacologic approaches to daytime and nighttime symptoms of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 114 (Suppl.): 146–S153.
6. Stuck B.A., Czaikowski J., Hagner A.E. et al. Changes in daytime sleepiness, quality of life and objective sleep patterns in seasonal allergic rhinitis: A controlled clinical trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 113: 663–668.
7. Marshall P.S., Colon E.A. Effect of allergy season on mood and cognitive function. *Ann Allergy.* 1993; 71: 251–258.
8. Гущин И. С., Курбачёва О. М. Аллергия и аллергенспецифическая иммунотерапия. М., 2010. 227 с.
9. Аллергия у детей: от теории — к практике. Под ред. Л.С. Намазовой-Барановой. Серия «Современная педиатрия: от теории — к практике». Москва. 2011. 668 с.
10. Malling H.-J. Allergen immunotherapy efficacy in rhinitis and asthma. *Allergy Clin Immunol Int J World Allergy Org.* 2004; 16 (3): 92–95.
11. Курбачёва О. М. Аллергенспецифическая иммунотерапия. *Российский аллергологический журнал.* 2004; 2: 32–54.
12. Moller C., Dreborg S., Ferdousi H.A. et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol.* 2002; 109: 251–256.
13. Kumar P., Kamboj S., Rao P. et al. The cost of care and quality of life in patients with allergic rhinitis on allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immun Intern.* 1997; 9 (5): 133–135.
14. Yilmaz M., Bingol G., Altindas D. et al. Effect of SIT on quality of life. *Allergy.* 2000; 55: 302–309.
15. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *Allergy.* 2006; 61 (Suppl. 82): 1–20.
16. Botey J., Cadahia A., Cobo R. et al. Tolerancia de la inmunoterapia especifica con extractos alergenicos adsorbidos sobre fostato de calico. *Rev Esp Alergol Immunol Clin.* 1997; 12: 45–50.
17. Fadel R., Andre C., Bellanger M. et al. Tolerans, compliance et efficacite de immunotherapie specifique par des extraits allergeniques aqueus ou adsorbes sur phosphate de calcium. Etude retrospective. *Rev Fr Allergol.* 1998; 38: 41–49.
18. Курбачёва О. М., Павлова К. С., Ильина Н. И. и др. Эффективность проведения аллергенспецифической иммунотерапии препаратом «Фосталь» у больных поллинозом. *Российский аллергологический журнал.* 2009; 3: 27–31.
19. Мокронослова М. А., Коровкина Е. С. Аллергенспецифическая иммунотерапия аллергенным экстрактом пыльцы деревьев, адсорбированным на суспензии кальция фосфата. *Российский аллергологический журнал.* 2010; 4: 79–84.
20. Шахова Н. В., Гордеев В. В., Харченко С. С. и др. Опыт проведения подкожной аллергенспецифической иммунотерапии препаратом «Фосталь» при поллинозе у детей. *Российский аллергологический журнал.* 2011; 6: 79–84.
21. Шахова Н. В., Гордеев В. В., Токарев В. П. и др. Влияние подкожной аллергенспецифической иммунотерапии на качество жизни детей с сезонным аллергическим риноконъюнктивитом. *Мать и дитя в Кузбассе.* 2012; 3 (50): 37–41.
22. Шахова Н. В., Гордеев В. В., Токарев В. П. и др. Побочные эффекты и комплаенс при проведении аллергенспецифической иммунотерапии экстрактом аллергенов пыльцы деревьев, адсорбированном на суспензии кальция фосфата. *Российский аллергологический журнал.* 2012; 6: 44–48.
23. Шахова Н. В., Гордеев В. В., Лобанов Ю. Ф. и др. Побочные эффекты аллергенспецифической иммунотерапии экстрактом аллергенов пыльцы деревьев, адсорбированном на суспензии кальция фосфата. *Мать и дитя в Кузбассе.* 2013; 1 (52): 50–54.
24. Wallner M., Briza P., Thalhamer J. Specific in pollen allergy. *Curr Opin Mol Ther.* 2007; 9 (2): 160–167.
25. Calderon M., Mosges R., Helmich M. et al. Towards evidence — based in specific grass pollen immunotherapy. *Allergy.* 2010; 65: 420–434.