

Шахова Н.В., Гордеев В.В., Токарев В.П., Борисенко Т.Ю., Харченко С.С.

Алтайский государственный медицинский университет,
Детская городская клиническая больница № 7,
г. Барнаул

ВЛИЯНИЕ ПОДКОЖНОЙ АЛЛЕРГЕНСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ДЕТЕЙ С СЕЗОННЫМ АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНОКОНЪЮНКТИВИТОМ

Цель исследования – оценить влияние подкожной аллергенспецифической иммунотерапии (пКАСИТ) препаратом «Фосталь» на качество жизни детей, больных сезонным аллергическим риноконъюнктивитом с сенсибилизацией к аллергенам пыльцы деревьев.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 31 ребенок (19 мальчиков и 12 девочек) в возрасте от 5 до 16 лет, страдающих сезонным аллергическим риноконъюнктивитом с сенсибилизацией к аллергенам пыльцы деревьев. Все пациенты были разделены на 2 группы. Пациентам основной группы (11 детей) проводилась пКАСИТ препаратом «Фосталь». Больные группы сравнения (20 детей) аллергенспецифическую терапию не получали.

Результаты. Установлено статистически значимое повышение всех параметров качества жизни в группе детей, получающих пКАСИТ препаратом «Фосталь». Кроме улучшения показателей качества жизни, в основной группе установлено статистически значимое снижение интенсивности симптомов ринита ($p = 0,001$) и конъюнктивита ($p = 0,002$). Доказана клиническая эффективность пКАСИТ препаратом «Фосталь» на основании снижения абсолютного и относительного риска неблагоприятного исхода терапии.

Заключение. Полученные результаты исследования свидетельствуют о целесообразности включения АСИТ препаратом «Фосталь» в комплексную терапию детей с аллергическим риноконъюнктивитом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: подкожная аллергенспецифическая иммунотерапия; аллергический риноконъюнктивит; дети.

Shakhova N.V., Gordeev V.V., Tokarev V.P., Borisenko T.Y., Kharchenko S.S.

Altai State Medical University,
Children's clinical hospital N 7, Barnaul

THE INFLUENCE OF SUBCUTANEOUS ALLERGENSPECIFIC IMMUNOTHERAPY ON QUALITY OF LIFE OF CHILDREN WITH SEASONAL ALLERGIC RHINOCONJUNCTIVITIS

Background – estimate of influence of the allergenspecific immunotherapy using «Fostal» on the quality of life of the children with a seasonal allergic rhinoconjunctivitis.

Methods. 31 patient (19 boys and 12 girls) at the age form 5 till 16 suffering from a seasonal allergic rhinoconjunctivitis with the sensibilization to the allergens of the tree pollen were observed. All the patients were divided into 2 groups. The first group, which consisted of 11 children, was treated with subcutaneous allergenspecific immunotherapy (scIT) using medicine «Fostal». No treatment was assigned to the 20 children from the control group.

Results. Statistically significant increase in all the quality of life indexes in the group which was treated with SCIT using «Fostal» was observed. Besides that, research showed statistically valid decrease of severity of symptoms of rhinitis and conjunctivitis in the treatment group. As a result, clinical effectiveness of subcutaneous allergenspecific immunotherapy (SCIT) using medicine «Fostal» was proved on the basis of the decrease of an absolute and relative risk of adverse outcome of a therapy. During the scIT with the «Fostal» some negligible local reactions were observed in all cases, in 7 of 11 cases pronounced local reactions appeared. On the initial stage of the therapy no systemic allergic reaction was observed.

Conclusion. The observed results proved the expediency of inclusion of the allergenspecific immunotherapy using «Fostal» in the combination therapy of the children with a seasonal allergic rhinoconjunctivitis.

KEY WORDS: subcutaneous allergenspecific immunotherapy; seasonal allergic rhinoconjunctivitis; children.

Аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) является высокоэффективным методом лечения IgE-опосредованных аллергических заболеваний, включая аллергический ринит и atopическую бронхиальную астму [1-4]. Успешно проведенный курс АСИТ вызывает формирование иммунологической толерантности 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 [5-7]. АСИТ является эффективной мерой прерывания «атопического марша» у детей, в том числе развития бронхиальной астмы, что делает особенно актуальным использование этого метода лечения у детей [8].

В 2010 году в России зарегистрирован препарат «Фосталь», который представляет собой стандартизованную смесь экстрактов аллергенов пыльцы деревьев семейства Betulaceae (ольха, береза, орешник

Корреспонденцию адресовать:

ШАХОВА Наталья Викторовна,
656043, Алтайский край, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.
Тел.: +7-913-366-50-12.
E-mail: natalia.shakhova@mail.ru

обыкновенный, граб). Препарат «Фосталь» является адъювантной алерговакциной, адсорбированной на суспензии фосфата кальция, предназначенной для проведения подкожной АСИТ (пкАСИТ). Наличие адъюванта снижает риск развития тяжелых системных аллергических реакций и обеспечивает удобные для пациента и врача схемы лечения, что повышает комплаенс. В настоящее время опубликованы зарубежные работы, посвященные оценке эффективности и безопасности пакАСИТ препаратом «Фосталь» [9-11]. В то же время, отечественные работы, посвященные этому вопросу, единичны [12].

В отделении аллергологии и клинической иммунологии КГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 7» пакАСИТ препаратом «Фосталь» начата в октябре 2010 года. Всем пациентам до начала сезона палинации успешно завершён этап начальной терапии, что позволяет сделать первые выводы об эффективности и безопасности данного препарата.

Цель исследования — оценить влияние пакАСИТ препаратом «Фосталь» на качество жизни детей, больных сезонным аллергическим риноконъюнктивитом с сенсibilизацией к аллергенам пыльцы деревьев.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 31 ребенок в возрасте от 5 до 16 лет, средний возраст $8,5 \pm 3,3$ лет, с длительностью заболевания $4,9 \pm 1,4$ года, страдающих сезонным аллергическим риноконъюнктивитом с сенсibilизацией к аллергенам пыльцы деревьев (береза, ольха, орешник). У 17 детей из 31 (55 %) отмечалась пищевая аллергия, преимущественно на орехи, яблоки.

Применялись следующие критерии включения пациентов в исследование: установленный диагноз сезонного аллергического риноконъюнктивита; возраст не менее 5 лет; длительность заболевания не менее 2-х лет; положительные кожные пробы с аллергенами пыльцы деревьев (березы, ольхи, орешника обыкновенного); отсутствие противопоказаний для проведения пакАСИТ. Критериями исключения из исследования являлись общепринятые противопоказания для проведения АСИТ. Письменное информированное согласие на проведение исследования было получено от всех родителей. Протокол исследования и другие материалы были одобрены независимым этическим комитетом ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Исследование является открытым, рандомизированным. Методом случайного отбора все пациенты

были разделены на 2 группы: основную группу (11 детей) и группу сравнения (20 пациентов). Детям основной группы (ОГ) проводилась пакАСИТ препаратом «Фосталь», средний возраст $8,9 \pm 3,5$ лет. Дети группы сравнения (ГС) пакАСИТ не получали, средний возраст $8,1 \pm 2,2$ лет. Пациенты обеих групп находились на базисной терапии по поводу поллиноза.

Препарат «Фосталь» выпускается во флаконах по 5 мл с содержанием 0,01; 0,1; 1,0; 10 ИР/мл (ИР — индекс реактивности — единица стандартизации лаборатории «Сталлержен» Франция, производящей данный препарат: экстракт аллергена описывается значением 100 ИР/мл, когда он вызывает кожную реакцию на скарификационную пробу (прик-тест) у 30 человек, чувствительных к данному аллергену, размером 7 мм в диаметре).

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

На этапе основного лечения (поддерживание дозы) используется максимально переносимая данным пациентом доза (максимально — до 0,8 мл концентрации 10 ИР/мл). Этап основного лечения начинают через 15 суток после окончания начального этапа. Первые две инъекции вводятся с интервалом в 2 недели, затем препарат вводится 1 раз в месяц или реже, но промежуток времени между двумя инъекциями не должен превышать 6 недель. ПакАСИТ препаратом «Фосталь» проводится в течение 3-5 лет. В данной работе проведено исследование эффективности начального этапа пакАСИТ препаратом «Фосталь».

Перед началом проведения пакАСИТ всем больным проводилась специфическая аллергологическая диагностика методом кожного скарификационного тестирования с 0,01 % раствором гистамина, тест-контролем, водно-солевыми экстрактами пыльцевых аллергенов. Оценивалась волдырно-гиперемическая реакция в миллиметрах. В эти же сроки у всех детей определяли уровень общего и специфических IgE к пыльцевым аллергенам семейства *Batulaceae* в сыворотке крови иммуноферментным методом тест-системой «ALLERgen System For specific IgE».

С целью исследования влияния пакАСИТ препаратом «Фосталь» на качество жизни (КЖ) детей, стра-

Сведения об авторах:

ШАХОВА Наталья Викторовна, канд. мед. наук, доцент, кафедра педиатрии № 2, ГБОУ ВПО «АГМУ Минздрава России», г. Барнаул, Россия. E-mail: natalia.shakhova@mail.ru

ГОРДЕЕВ Виктор Витальевич, доктор мед. наук, профессор, кафедра педиатрии № 2, ГБОУ ВПО «АГМУ Минздрава России», г. Барнаул, Россия. E-mail: gordeev-victor@yandex.ru

ТОКАРЕВ Владимир Петрович, канд. мед. наук, главный врач, КГБУЗ «ДГКБ № 7», г. Барнаул, Россия. E-mail: dgb7@barnaulzdravalt.ru

БОРИСЕНКО Татьяна Юрьевна, зам. главного врача, КГБУЗ «ДГКБ № 7», г. Барнаул, Россия. E-mail: dgb7@barnaulzdravalt.ru

ХАРЧЕНКО Светлана Сергеевна, врач аллерголог-иммунолог, КГБУЗ «ДГКБ № 7», г. Барнаул, Россия. E-mail: dgb7@barnaulzdravalt.ru

дающих сезонным 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 лет, 8-12 лет, 13-18 лет) и их родителей. Анкета состоит из 23 вопросов, которые объединены в следующие шкалы: физическое функционирование (ФФ) — 8 вопросов, эмоциональное функционирование (ЭФ) — 5 вопросов, социальное функционирование (СФ) — 5 вопросов, ролевое функционирование (жизнь в школе, детском саду) (РФ) — 3 или 5 вопросов (в зависимости от возраста). Общее число баллов после процедуры перекодирования рассчитывалось по 100-балльной шкале, в соответствии с которой чем выше итоговая величина, тем лучше качество жизни ребенка.

Анкетирование детей и родителей проводилось дважды. Во время первого анкетирования оценивались исходные показатели качества жизни детей на период сезона палинации, предшествующего началу пкАСИТ. Повторное анкетирование осуществлялось по завершению сезона палинации на фоне проводимой пкАСИТ.

У пациентов также была определена тяжесть клинических проявлений поллиноза по 4-х балльной шкале (учитывалась интенсивность назальных, глазных и респираторных симптомов): 3 балла — выраженные симптомы, 2 балла — умеренные симптомы, 1 балл — лёгкие симптомы, 0 баллов — симптомы отсутствуют. Определяли исходную тяжесть клинических проявлений на период палинации, предшествующий пкАСИТ, и повторно по завершению сезона палинации на фоне пкАСИТ (дети вели дневник, в котором ежедневно в период палинации отмечали выраженность клинических симптомов поллиноза). В ходе проведения пкАСИТ препаратом «Фосталь» фиксировали все побочные эффекты.

Статистическая обработка данных проводилась посредством общепринятых методов вариационной статистики с использованием пакета статистических программ «Statistica 6.1 for Windows». Проверки гипотез о равенстве двух средних производилась с помощью непараметрических методов: Т-критерия Вилкоксона (для связанных выборок) и U-критерия Манна-Уитни (для несвязанных выборок). Статистически значимыми считались различия при уровне вероятности $p < 0,05$.

Для доказательства эффективности лечебного воздействия пкАСИТ препаратом «Фосталь» нами была проанализирована частота неблагоприятных исходов лечения в обеих группах (в качестве неблагоприятного исхода были выбраны случаи, когда после про-

ведения терапии не было повышения значения параметров качества жизни). После проведения статистического анализа частоты неблагоприятного исхода в обеих группах были рассчитаны следующие показатели:

- снижение абсолютного риска (САР) — разница в частоте изучаемых исходов между первой и второй подгруппами;
- снижение относительного риска (СОР) — отношение разницы в частотах изучаемого исхода между первой и второй подгруппами к частоте этого исхода в первой подгруппе. Значения СОР более 50 % всегда соответствуют клинически значимому эффекту, от 25 до 50 % — очень часто соответствуют клинически значимому эффекту (О.Ю. Реброва, 2006);
- относительный риск (ОР) — отношение частоты изучаемого исхода во второй подгруппе к его частоте в первой подгруппе. Значение ОР от 0 до 1 соответствует снижению риска, более 1 — его увеличению, равный 1 — отсутствие эффекта;
- отношение шансов (ОШ) — отношение шансов события в одной группе к шансам события в другой группе, или отношение шансов того, что событие произойдет, к шансам того, что событие не произойдет. Если ОШ для нежелательных исходов меньше 1, это свидетельствует об эффективности метода лечения, направленного на снижение риска этого исхода, при значении ОШ более 1 — о его увеличении, значение ОШ равное 1 свидетельствует об отсутствии различий между сравниваемыми группами, то есть об отсутствии ожидаемого эффекта.

Для всех расчетных показателей вычисляли 95% доверительный интервал (95% ДИ), означающий, что истинное значение величины с вероятностью в 95 % лежит в пределах рассчитанного интервала.

Перед проведением оценки эффективности пкАСИТ препаратом «Фосталь» с помощью вычисления показателей СОР, САР, ОР, ОШ статистически значимые различия между группами сравнения была выявлена с помощью точного критерия Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ исходных показателей КЖ в обеих группах детей с аллергическим риноконъюнктивитом показал (табл. 1), что статистически значимые различия наблюдались только в отношении ролевого функционирования: в ОГ показатель составил 47,7 (35,3-60,1), в ГС — 63,2 (54,5-71,8); $U = 55,0$; $p = 0,023$. По суммарному показателю качества жизни (ОБ)

Information about authors:

SHAKHOVA Natalya Viktorovna, candidate of medical sciences, docent, department of pediatrics N 2, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. E-mail: natalia.shakhova@mail.ru

GORDEEV Victor Vitaljevich, doctor of medical sciences, docent, professor, Department of Pediatrics N 2, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. E-mail: gordeev-victor@jandex.ru

TOKAREV Vladimir Petrovich, candidate of medical sciences, chief of Children's clinical hospital N 7, Barnaul, Russia. E-mail: dgb7@barnaulzdravalt.ru

BORISENKO Tatiana Yurievna, Children's clinical hospital N 7, Barnaul, Russia. E-mail: dgb7@barnaulzdravalt.ru

KHARCHENKO Svetlana Sergeevna, allergologist, Children's clinical hospital N 7, Barnaul, Russia. E-mail: dgb7@barnaulzdravalt.ru

различий не выявлено. Так, у детей ОГ общий балл равнялся 64,9 (58,8-71,0) против 68,5 (63,6-73,4) в ГС ($U = 79,5$; $p = 0,208$). Следовательно, до начала курса пКАСИТ препаратом «Фосталь» обследованные группы детей по уровню КЖ были равнозначными.

Повторное анкетирование детей, выполненное после окончания начального курса пКАСИТ препаратом «Фосталь», позволило констатировать статистически значимое повышение всех изученных параметров качества жизни. Как следует из таблицы 2, включение пКАСИТ в комплекс терапевтических мероприятий оказало статистически значимое положительное воздействие на качество жизни детей, как в целом, так и по отдельным составляющим. Высокие значения у детей ОГ получены для показателя социального функционирования – 94,5 (88,0-100,0) против 70,5 (64,9-76,0) у детей ГС ($U = 28,0$; $p = 0,0001$), для показателя физического функционирования – 91,6 (79,3-103,9) против 70,5 (64,9-76,9) у детей ГС ($U = 28,0$; $p = 0,0001$). Величина общего балла у детей ОГ составила 89,5 (85,9-93,1) против 67,9 (62,9-72,9) в ГС ($U = 10,0$; $p = 0,0001$). Следует особо отметить повышение у детей ОГ показателя ролевого функционирования – 78,2 (66,2-90,2); $U = 51,0$; $p = 0,015$), исходное значение которого было статистически значимо ниже, чем у детей ГС. Дети стали меньше испытывать чувство грусти и переживать из-за своего заболевания, реже пропускать школу и детский сад в связи с необходимостью посещать врача.

В то же время, у детей ГС изученные параметры качества жизни после курса проведенной терапии практически остались на исходных уровнях. Так, показатель эмоционального функционирования до лечения составил 67,5 баллов (61,2-73,8), а после лечения – 67,7 (62,0-73,5) ($T = 15,5$; $p > 0,05$), соответствующие значения для общего балла равнялись 68,5 (63,6-73,4) и 67,9 (62,9-72,9) ($T = 54,5$; $p > 0,05$).

Особый интерес в нашей работе представляла оценка клинической эффективности пКАСИТ препаратом «Фосталь». Нами получены убедительные данные, свидетельствующие о высокой клинической эффективности пКАСИТ (табл. 3). Так, величина СОР колебалась от 65,9 % (8,3-87,3) для показателя эмоционального функционирования до 87,9 % (20,1-98,2) для общего балла, что всегда соответствует клинически значимому эффекту (О.Ю. Реброва, 2006). САР зафиксировано в пределах от 38,6 % (4,5-72,8) по социальному функционированию до 61,8 % (33,1-90,6) для физического функционирования и общего балла. Величины ОР и ОШ были меньше 1.

Наряду с положительным влиянием на показатели качества жизни, установлено положительное влияние пКАСИТ на клинические симптомы заболевания. Так, у детей ОГ по отношению к ГС зафиксировано статистически значимое ($p = 0,002$) уменьшение выраженности клинических симптомов конъюнктивита

Таблица 1
Показатели качества жизни у детей с аллергическим риноконъюнктивитом до пКАСИТ

Показатель КЖ	ОГ (n = 11)	ГС (n = 20)	U-критерий Манна-Уитни	p
ФФ	67,8 (55,0-80,6)	69,7 (62,5-76,9)	101,5	0,726
ЭФ	64,4 (56,2-73,4)	67,5 (61,2-73,8)	101,0	0,710
СФ	75,4 (65,1-83,8)	72,8 (69,9-83,5)	107,0	0,901
РФ	47,7 (35,3-60,1)	63,2 (54,5-71,8)	55,0	0,023
ОБ	64,9 (58,8-71,0)	68,5 (63,6-74,4)	79,5	0,208

Примечание: в скобках - 95% доверительный интервал.

Таблица 2
Показатели качества жизни у детей с аллергическим риноконъюнктивитом после пКАСИТ

Показатель КЖ	ОГ (n = 11)	ГС (n = 20)	U-критерий Манна-Уитни	p
ФФ	91,6 (79,3-103,9)	70,5 (64,9-76,0)	28,0	0,001
ЭФ	81,8 (71,8-91,8)	67,7 (62,0-73,5)	48,5	0,011
СФ	94,5 (88,0-101,0)	75,7 (70,6-80,4)	23,0	0,001
РФ	78,2 (66,2-90,2)	63,5 (55,5-71,5)	51,0	0,015
ОБ	89,5 (85,9-93,1)	67,9 (62,9-72,9)	10,0	0,001

Примечание: в скобках - 95% доверительный интервал.

Таблица 3
Показатели клинической эффективности курса пКАСИТ препаратом "Фосталь" у детей с аллергическим риноконъюнктивитом

Показатель КЖ	САР, %	СОР, %	ОР	ОШ	P (точный критерий Фишера)
ФФ	61,8 (33,1-90,6)	77,3 (18,9-93,6)	0,23 (0,06-0,81)	0,06 (0,01-0,37)	0,002
ЭФ	52,7 (21,1-84,3)	65,9 (8,3-87,3)	0,34 (0,13-0,92)	0,09 (0,02-0,52)	0,007
СФ	38,6 (4,5-72,8)	51,5 (0,0-78,7)	0,48 (0,21-1,10)	0,19 (0,04-0,94)	0,056
РФ	56,8 (27,2-86,5)	75,8 (12,9-93,2)	0,24 (0,07-0,87)	0,07 (0,01-0,46)	0,014
ОБ	61,8 (33,0-90,6)	87,9 (20,1-98,2)	0,23 (0,06-0,81)	0,07 (0,01-0,35)	0,002

Примечание: в скобках - 95% доверительный интервал.

та и ринита ($p = 0,001$). Следует отметить, что снижение выраженности симптомов заболевания в группе пациентов, получающих пКАСИТ, наступило несмотря на резкое увеличение концентрации пыльцы березы по сравнению с предшествующим лечению сезоном палинации (в 2010 г. максимальная концентрация пыльцы березы составила 114 ед. пылевых

зерен/ 1м^3), в 2011 году — 1308 ед. пыльцевых зерен/ 1м^3).

Проводимая препаратом «Фосталь» пкАСИТ у всех пациентов сопровождалась незначительными местными реакциями (в месте введения препарата отмечались гиперемия и отек менее 3 см в диаметре). У 7 детей были зафиксированы выраженные местные реакции (гиперемия и отек более 3 см в диаметре). Больным с выраженными местными реакциями назначались пероральные антигистаминные препараты, на фоне терапии которыми местная реакция исчезала в течение 2-3 суток. Следует отметить, что местные реакции чаще наблюдались при введении раствора аллергена с 1,0 ИР/мл и 10,0 ИР/мл (преимущественно при использовании раствора аллергена 10,0 ИР/мл). Системных аллергических реакций на

этапе начальной терапии не отмечалось. За время проведения пкАСИТ не было случаев отказа от лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, вышеизложенные данные демонстрируют существенное положительное влияние курса пкАСИТ препаратом «Фосталь» на показатели качества жизни детей с аллергическим риноконъюнктивитом, как в целом, так и по отдельным параметрам, а также установлена безопасность применения препарата и высокий уровень комплаенса. Представленные результаты позволяют считать целесообразным включение пкАСИТ препаратом «Фосталь» в комплексную терапию детей с сезонным аллергическим риноконъюнктивитом.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Гуцин, И.С. Аллергия и аллергенспецифическая иммунотерапия /И.С. Гуцин, О.М. Курбачева. — М., 2010. — 227 с.
2. Abramson, M. Immunotherapy in asthma: an updated systematic review /Abramson M., Puy R., Weiner J. //Allergy. — 1999. — V. 54. — P. 1022-1041.
3. Malling, H.-J. Allergen immunotherapy efficacy in rhinitis and asthma /Malling H.-J. //Allergy Clin. Immun. Int. J. World Allergy Org. — 2004. — V. 16(3). — P. 92-95.
4. Курбачева, О.М. Аллерген-специфическая иммунотерапия /Курбачева О.М. //Рос. аллергол. журнал. — 2004. — № 2. — С. 32-54.
5. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study) /Moller C., Dreborg S., Ferdousi H.A. et al. //J. Allergy Clin. Immun. — 2002. — V. 109. — P. 251-256.
6. The cost of care and quality of life in patients with allergic rhinitis on allergen immunotherapy /Kumar P., Kamboj S., Rao P. et al. //J. Allergy Clin. Immun. Intern. — 1997. — V. 9(5). — P. 133-135.
7. Effect of SIT on quality of life /Yilmaz M., Bingol G., Altindas D. et al. //Allergy. — 2000. — V. 55. — P. 302-309.
8. Standards for practical allergen-specific immunotherapy //Allergy. — 2006. — V. 61, Suppl. 82. — P. 1-20.
9. Tolerancia de la inmunoterapia especifica con extractos alergenicos adsorbidos sobre fostato de calico /Botey J., Cadahia A., Cobo R. et al. //Rev. Esp. Alerg. Immun. Clin. — 1997. — V. 12. — P. 45-50.
10. Desensibilisation par des extraits de pollen adsorbes sur phosphate de calcium pedant 4 annes consecutives: etud des serum par immunoempreintes /Donat N., Thibaudon M., Peltre G., David B. //RAST et PRIST.
11. Tolerans, compliance et efficacite de immunotherapie specifique par des extraits allergeniques aqueus ou adsorbes sur phosphate de calcium /Fadel R., Andre C., Bellanger M. et al. //Etude Retrospect. Rev. Fr. Allergol. — 1998. — V. 38. — P. 41-49.
12. Эффективность проведения аллерген-специфической иммунотерапии препаратом «Фосталь» у больных поллинозом /Курбачева О.М., Павлова К.С., Ильина Н.И. и др. //Рос. аллергол. журнал. — 2009. — № 3. — С. 27-31.

