

© Коллектив авторов, 2005

И.И. Балаболкин, И.В. Рылеева, Н.В. Юхтина, Л.Д. Ксензова, Е.Ю. Капустина

### АЛЛЕРГЕНСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ ДЕТЕЙ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И ВОЗМОЖНОСТИ ПОВЫШЕНИЯ ЕЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ

НИИ педиатрии ГУ НЦЗД РАМН, Москва

Аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) (специфическая аллергенная вакцинация, аллергенная иммунотерапия) является в настоящее время единственным методом лечения, способным влиять на естественное течение аллергических заболеваний (АЗ) и предотвращать возникновение бронхиальной астмы (БА) у больных с аллергическим ринитом (АР). Комитет экспертов ВОЗ рекомендовал в 1997 г. использовать термин «аллергенная вакцина» вместо использовавшегося ранее термина «аллергенный экстракт», отмечая тем самым, что аллергенные вакцины (аллергенные экстракты) модифицируют иммунный ответ при АЗ и их применение является одним из важных направлений терапии иммунных и инфекционных болезней.

У детей АСИТ проводится при БА, поллинозах, АР, инсектной аллергии. Возможно проведение АСИТ у детей с сочетанными проявлениями БА и атопического дерматита (АД), АР и АД. Важным основанием для проведения АСИТ является получение доказательств при аллергологическом обследовании ведущей роли IgE-опосредуемого механизма в развитии АЗ у ребенка. АСИТ проводится в период ремиссии аллергического процесса. Противопоказанием для проведения АСИТ при АЗ у детей является наличие иммунодефицитов, других заболеваний иммунной системы, язвенной болезни, геморрагического васкулита, сопутствующих психических болезней, коллагенозов, туберкулеза в активной фазе, почечной и сердечной недостаточности, лечение  $\beta$ -блокаторами, негативное отношение больного к назначаемой терапии, осложнение основного АЗ инфекционным процессом. Возраст больных до 5 лет и наличие нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы не считаются как абсолютное противопоказание для проведения АСИТ у тех детей, у которых отмечалось возникновение тяжелых проявлений анафилаксии при укусах перепончатокрылых насекомых.

АСИТ является ведущим методом лечения детей,

страдающих атопической формой БА, вызванной сенсибилизацией организма к аэроаллергенам, устранить которые полностью из окружающей больного внешней среды не представляется возможным. АСИТ прежде всего показана тем больным БА, у которых при аллергологическом обследовании выявлено наличие IgE-антител к аллергенам, вызывающим обострение БА. Косвенным подтверждением их наличия является положительный результат кожных и ингаляционных проб с аллергенами. Детям с атопической формой БА АСИТ должна начинаться на ранних стадиях болезни, до развития необратимых морфологических изменений в дыхательных путях. Большинство аллергологов проводят АСИТ при БА детям старше 5 лет. Имеются сообщения о возможности ее проведения и у детей младшего возраста, но при этом отмечается более частое возникновение системных аллергических реакций [1]. Тяжелое, неконтролируемое фармакотерапией течение БА и/или наличие необратимой обструкции дыхательных путей (ОФВ<sub>1</sub> постоянно ниже 70% от должной величины) обычно являются противопоказанием для проведения АСИТ. Однако следует отметить, что у некоторых детей с тяжелым течением БА проведение АСИТ в периоде достигнутой клинической ремиссии болезни может способствовать уменьшению частоты обострений и более легкому их течению.

АСИТ при БА проводится с использованием стандартизированных аллергенных вакцин. Наиболее часто при БА АСИТ проводится аллергенными вакцинами из *Dermatophagoides pteronissinus*, *Dermatophagoides farinae*, пыльцы растений, реже из эпидермиса животных, возможно проведение иммунотерапии аллергенными вакцинами из плесневых грибов и бактерий. Поскольку микроклещи домашней пыли, относящиеся к роду *Dermatophagoides*, семейству *Pyroglyphidae*, являются главными аллергенами домашней пыли, специфическая иммунотерапия аллергенами домашней пыли в настоящее время

проводится сравнительно редко, обычно в случаях выявления сенсibilизации к аллергенам домашней пыли в сочетании с клещевой сенсibilизацией иммунотерапия проводится аллерговакцинами из клещей рода *Dermatophagoides*.

АСИТ осуществляется введением больному постепенно возрастающего количества аллергенной вакцины с последующим достижением дозы, обеспечивающей меньшую выраженность симптомов болезни или их отсутствие при контакте с причинно значимыми аллергенами.

При БА у детей традиционно проводится парентеральная АСИТ, осуществляемая подкожным введением аллергенной вакцины, при этом наиболее часто используются аллерговакцины, приготовленные из аэроаллергенов жилищ.

Проведение парентеральной иммунотерапии аллергенными вакцинами из *Dermatophagoides pteronissinus* позволяет достичь устойчивой ремиссии БА или улучшения ее течения у 83,3% леченных детей [2]. Отмечается благоприятное влияние проводимой АСИТ на течение сопутствующего АР. После проведения АСИТ у 77,9% больных наблюдалось уменьшение симптомов АР. У детей с сочетанными проявлениями БА и АД АСИТ аллергенами *Dermatophagoides pteronissinus*, помимо позитивного влияния на течение БА, способствует обратному развитию аллергического воспалительного процесса на коже. У больных, получавших АСИТ аллергенами *Dermatophagoides pteronissinus*, отмечается снижение частоты интеркуррентных острых респираторных заболеваний.

При проведении парентеральной АСИТ аллергенными вакцинами из *Dermatophagoides pteronissinus* детям с тяжелым течением БА клинический эффект наблюдается у 65,4% больных, в то время как при легком течении болезни — в 85,7%, при среднетяжелом — в 81,5% случаев. Проведение АСИТ у 53,8% детей с тяжелой БА позволило снизить дозы ингаляционных глюкокортикостероидов, а у части больных заменить базисную терапию глюкокортикостероидами на лечение препаратами кромоглициевого ряда [3]. Достижение положительного клинического эффекта свидетельствует о целесообразности проведения АСИТ детям с БА тяжелого течения.

Аллергены грибов могут вызывать развитие БА, а экспозиция к ним часто является причиной ее обострения. В связи с этим целесообразно использование АСИТ в лечении обусловленной сенсibilизацией к грибам БА. Парентеральная АСИТ стандартизированными экстрактами грибов способствует урежению приступов и более легкому течению БА у детей [4].

При БА у детей, вызванной сенсibilизацией к аллергенам животных, удаление их из жилых помещений способствует обратному развитию болезни. В случае наличия высокого уровня сенсibilизации к ним, невозможности избежать контакта с аллергенами животных и отказе родителей устранить животное из квартиры, ребенку может быть рекомендовано проведение иммунотерапии аллергенами,

приготовленными из перхоти животных. Отмечается высокая эффективность этого метода лечения при БА, вызванной сенсibilизацией к эпидермальным аллергенам кошки и собаки [5].

У детей с БА, связанной с бактериальной сенсibilизацией, эффективна парентеральная иммунотерапия очищенными бактериальными аллергенами [6]. После ее проведения отмечается уменьшение частоты обострений и более легкое течение БА, снижение частоты интеркуррентных острых респираторных заболеваний.

Парентеральная АСИТ до сих пор остается основным методом проведения специфической иммунотерапии у больных БА. Но необходимость осуществления частых инъекций аллергенных вакцин и возможность возникновения побочных реакций диктуют необходимость других путей их введения. За последние годы получены доказательства неинвазивных методов (эндонозальный, сублингвальный, пероральный) АСИТ при БА у детей.

Эндонозальная АСИТ осуществляется введением водных аллергенных экстрактов или их сухого порошка в носовые ходы. Нами [7] была изучена эффективность эндонозальной АСИТ водными экстрактами аллергенов *Dermatophagoides pteronissinus* при атопической БА у 30 детей в возрасте от 7 до 14 лет. Положительный результат лечения в виде достижения клинической ремиссии, уменьшения частоты обострений болезни и более легкого их течения был достигнут у 73,3% детей, и у большинства больных он сохранялся на протяжении 1 года после завершения курса терапии. 23 детям с БА, обусловленной сенсibilизацией к плесневым грибам, был проведен курс эндонозальной АСИТ аллергенной вакциной Фунгиалек (Болгария). Возраст больных был от 3 до 14 лет. В состав данного препарата входят аллергенные экстракты грибов *Alternaria alternata*, *Aspergillus fumigatus*, *Clostridium herbarum*, *Penicillium notatum*. Положительный терапевтический эффект был отмечен у 73,9%, он проявлялся достижением у больных либо клинической ремиссии болезни, либо урежением и более легким течением БА.

При БА, связанной с бактериальной сенсibilизацией, эффективна эндонозальная иммунотерапия очищенными бактериальными аллергенами [8]. Улучшение в течении БА отмечается у 85,7% леченных ими детей, что проявляется урежением приступов болезни, более легким ее течением, уменьшением частоты интеркуррентных ОРВИ.

Перспективно применение сублингвального метода АСИТ при БА у детей. Нами [9] изучена эффективность сублингвальной АСИТ при БА у 109 детей в возрасте от 4 до 15 лет. Иммунотерапия производилась закапыванием под язык водно-солевых экстрактов *Dermatophagoides pteronissinus*. После окончания основного курса лечения положительные результаты были отмечены у 79,8% больных, через 12 месяцев они сохранялись у 66,1%, эффективность сублингвальной АСИТ возрастала после проведения повтор-

ных курсов лечения. Наиболее эффективной она была у детей с легким и среднетяжелым течением БА. Высокая эффективность АСИТ, проводимой неинвазивными методами, меньшая травматичность по сравнению с парентеральной иммунотерапией позволяют рекомендовать эти виды иммунотерапии при БА у детей, особенно у детей младшего возраста.

При проведении парентеральной АСИТ системные побочные реакции в виде генерализованной крапивницы и приступа затрудненного дыхания были отмечены у 2,8% детей с БА. В ходе проведения сублингвальной иммунотерапии системных реакций не отмечалось. У 16,7% детей, получавших сублингвальную иммунотерапию, и у 28,9% больных при проведении эндоназальной иммунотерапии отмечались местные побочные реакции в виде обострения АР, зуда слизистой оболочки губ и щек, исчезавших после назначения антигистаминных препаратов.

Имеются наблюдения об эффективности пероральной иммунотерапии бактериальными аллергенами у детей с БА, связанной с бактериальной сенсибилизацией [10].

АСИТ является основным и эффективным методом лечения при поллинозах у детей. Поллинозы характеризуются возникновением аллергических проявлений в сезон цветения растений. Наиболее часто поражаются слизистые оболочки дыхательных путей и глаз (АР, БА, аллергический конъюнктивит). Реже в аллергический процесс вовлекаются кожа и другие органы. При поллинозах АСИТ проводится пыльцевыми аллергенами, значимость которых доказана аллергологическим обследованием.

При поллинозах у детей весьма эффективна парентеральная АСИТ. По нашим наблюдениям за 150 детьми, получавшими предсезонную парентеральную АСИТ, после первого года лечения положительный результат отмечался у 92,7% больных, при этом у 63,4% были получены отличные (отсутствие обострения болезни в сезон цветения причинно значимых растений) и хорошие (возникновение слабовыраженных симптомов) результаты [11]. Эффективность предсезонной парентеральной АСИТ при поллинозах возросла с увеличением продолжительности лечения.

В целях проведения АСИТ при поллинозах у детей используются алергоиды, которые обладают более низкой аллергенной активностью, но достаточно выраженной иммунной способностью индуцировать синтез блокирующих антител. Применение алергоидов из пыльцы растений дает возможность снизить продолжительность АСИТ, уменьшить число инъекций, частоту и выраженность системных аллергических реакций [12, 13]. Наши наблюдения свидетельствуют о благоприятном влиянии пыльцевых алергоидов на течение поллинозов у 92% леченных ими детей [14].

При поллинозах у детей эффективна предсезонная сублингвальная АСИТ [15]. Сублингвальная АСИТ после первого курса лечения оказывает благоприятное влияние на течение поллинозов у 66,7%

леченных детей. Наиболее эффективной она была у больных с моновалентной пыльцевой сенсибилизацией (90%), с клиническими проявлениями поллиноза в виде АР и аллергического конъюнктивита (73,9%), с умеренно выраженным (ниже 400 МЕ/мл) повышением уровня общего IgE в сыворотке крови. При сублингвальном введении пыльцевых алерговакцин эффективность терапии была выше при небольшой (1—3 года) длительности заболевания, чем при большей (4—6 лет) длительности болезни. Проведение повторных курсов сублингвальной АСИТ при поллинозах у детей способствует повышению эффективности лечения за счет увеличения количества больных с хорошими и отличными результатами терапии на 28,6% и 19,1% соответственно. Переносимость сублингвальной АСИТ пыльцевыми аллергенами у большинства детей была хороша. Лишь в единичных случаях было отмечено возникновение симптомов АР и аллергического конъюнктивита, бронхообструктивного синдрома, АД. Доступность и простота техники выполнения сублингвального метода АСИТ, позитивный настрой детей к проводимому лечению являются дополнительным достоинством данного метода терапии поллинозов. Проведение АСИТ при сезонном АР предотвращает развитие пыльцевой БА [16—17].

Укусы перепончатокрылых насекомых — пчел, ос, шмелей, шершней, муравьев — наиболее частая причина возникновения системных аллергических реакций, характеризующихся помимо кожных проявлений в виде крапивницы, отека кожи, подкожной клетчатки и слизистых оболочек, возникновением выраженного синдрома бронхиальной обструкции, спазма гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта, выраженных признаков сердечно-сосудистой недостаточности. Системные аллергические реакции на укусы перепончатокрылых насекомых могут сопровождаться развитием клинической картины анафилактического шока.

АСИТ аллергенами яда и тел насекомых показана детям, в анамнезе которых имеются указания на тяжелые системные аллергические реакции на укусы насекомых и положительные кожные реакции с инсектным аллергеном. Предсезонная АСИТ проводится с начала зимы до конца весны, а в течение лета до середины осени осуществляется введение поддерживающей дозы алерговакцин. Специфическая иммунотерапия из ядов насекомых эффективнее, чем лечение аллергенами из тел насекомых.

Специфическую иммунотерапию аллергеном из яда перепончатокрылых проводят в возрастающих концентрациях от 0,001 до 100 мкг, при этом поддерживающие дозы причинно значимых аллергенов колеблются от 50 до 200 мкг. Используются и ускоренные схемы АСИТ из яда перепончатокрылых насекомых, но эффективность их является одинаковой по сравнению с традиционными схемами иммунотерапии [18].

Н.И. Malling и соавт. [19] отмечают высокую эф-

фективность специфической иммунотерапии ядом ос при ее проведении кластерным методом с интервалом между сериями 7 или 14 дней. У детей темп наращивания лечебной дозы инсектных аллерговакцин в сравнении со взрослыми больными инсектной аллергией должен быть более медленным.

Положительные результаты АСИТ отмечаются у 90—95% больных с инсектной аллергией. После проведения АСИТ аллергические реакции при повторных укусах насекомых либо не возникают, либо становятся менее выраженными.

Эффективна АСИТ ядом ос, адсорбированным на гидроокиси алюминия (Alutard). Под влиянием лечения указанным препаратом отмечается уменьшение кожных реакций на причинно значимый аллерген и тенденция к снижению уровня специфических IgE-антител [20]. Провокация укусом пчелы не вызывает у леченных больных развития проявлений инсектной аллергии.

В нашей стране в качестве инсектного аллергена используется в основном экстракт из целого тела насекомого с ядовитым мешком и ядом [21]. В качестве исходного материала используют медоносных пчел, смесь некоторых видов ос, распространенных на европейской части России, смесь некоторых видов шмелей. Исходное разведение аллергена составляет 10 000 PNU/мл. Начальную дозу при проведении АСИТ определяют аллергометрическим титрованием, обычно она составляет 0,01—0,001 PNU/мл. Проводят предсезонную АСИТ с декабря по май, инъекции лечебных аллергенов назначают 2 раза в неделю. При хорошей переносимости лечение завершают на дозе 1000 PNU/мл, затем на летний период до октября вводят поддерживающие дозы аллергена 1 раз в 3 недели. Оптимальной поддерживающей дозой, получаемой больными, обычно является 0,5 мл инсектной аллерговакцины в разведении  $10^{-1}$  [21].

Благоприятное влияние АСИТ на течение АЗ у детей обуславливается изменениями в иммунной системе. В первую очередь оно связано с возможным переключением Th2-клеточного иммунного ответа на Th1-ответ. Положительный результат АСИТ сопровождается усилением выработки специфических IgG и IgA в секретах, супрессией обычного при поллинозах в сезон цветения растений повышения уровня специфических IgE-антител, сменяющейся их снижением, при продолжительной АСИТ, а также уменьшением концентрации медиаторов, высвобождаемых тучными клетками и базофилами. Уровень блокирующих антител коррелирует с дозой введенной при АСИТ аллерговакцины. Увеличение содержания IgG в сыворотке крови во время АСИТ происходит в основном за счет субкласса IgG<sub>4</sub> и в меньшей степени за счет IgG<sub>1</sub>.

При проведении АСИТ определенные изменения претерпевает и продукция специфических IgE-антител. При продолжительном (в течение нескольких лет) лечении отмечается постепенное снижение уровня общего IgE и специфических IgE-антител, при

этом у отдельных больных содержание общего IgE в сыворотке крови снижается до границ нормы [7].

АСИТ восстанавливает супрессорную функцию регуляторных Т-лимфоцитов, повышает количество лимфоцитов, экспрессирующих ранние и поздние маркеры активации, при этом прирост количества клеток, экспрессирующих антиген CD95 (маркер апоптической готовности), значительно повышает прирост клеток, экспрессирующих другие маркеры активации (CD23, CD25, CD71, HLA DR). На фоне АСИТ отмечается увеличение в крови лимфоцитов с морфологическими признаками апоптоза [22].

После повторных курсов АСИТ у детей с БА происходят позитивные изменения в цитокиновом статусе, проявляемые снижением исходно повышенных уровней IL1 и IL2 в сыворотке крови [23], снижением уровня IL4 [24], повышением уровня IL2R, IL10, IFN $\gamma$ , понижением уровня IL4, IL5, IL8, TNF $\alpha$  [3]. Превентивное действие парентеральной АСИТ связано прежде всего с изменениями клеточного иммунитета, проявляющимися супрессией Th2-ответа и активацией Th1-ответа, способствующих изменению соотношения IL4 и IFN $\gamma$  за счет снижения продукции IL4 и увеличения продукции IFN $\gamma$ . Высказывается предположение, что активация Th1-ответа играет протективную роль у больных, получающих АСИТ [25].

В процессе парентеральной специфической иммунотерапии аллергенами пыльцы растений и *Dermatophagoides pteronissinus* отмечается прирост общей активности митохондриальных ферментов — сукцинатдегидрогеназы, НАДН2-дегидрогеназы лимфоцитов, что свидетельствует об активации биоэнергетических процессов в лимфоидных клетках [26].

Достижимое клиническое улучшение в состоянии детей с БА сопровождается одновременно со снижением провоспалительных цитокинов (IL5, TNF $\alpha$ ) и снижением продукции хемокинов, E-селектина, ICAM-1 [3].

Под влиянием АСИТ наблюдается тенденция к снижению реактивности бронхов. После завершения специфической иммунотерапии аллергенами домашней пыли, *Dermatophagoides pteronissinus* повышение толерантности к гистамину при постановке ингаляционного теста с гистамином регистрируется у 43% больных БА детей [27].

При выявлении положительных сдвигов в течение АЗ после первого года проведения АСИТ рекомендуется проводить в целом в течение 3—5 лет. АСИТ может быть прекращена при наличии устойчивой клинической ремиссии болезни или выраженного уменьшения ее проявлений в течение 1—2 лет.

Причинами неэффективности АСИТ у отдельных больных могут быть неадекватность используемых доз аллергенов, ошибки, допущенные при проведении аллергологической диагностики. У некоторых детей с АЗ отмеченное после первого года АСИТ улучшение в состоянии сменяется последующим усилением симптомов, что нередко связано с расши-

рением спектра сенсibilизации, несоблюдением щадящего в аллергическом отношении режима, проживанием в неблагоприятных жилищных условиях, загрязнением воздушной среды реактивными химическими соединениями. После устранения указанных негативных факторов и уточнения спектра причинно значимой сенсibilизации возобновление АСИТ может дать положительные результаты.

После введения аллергенных вакцин при проведении АСИТ больной должен находиться под наблюдением врача-аллерголога в течение 20 мин. При высоком уровне сенсibilизации у ребенка, при использовании ускоренных схем специфической иммунотерапии и при лечении  $\beta$ -блокаторами время наблюдения увеличивается до 30 мин. Такой подход к наблюдению за больным обеспечивает быстрое назначение ему неотложной терапии в случае возникновения системных аллергических реакций и позволяет предупредить возникновение тяжелых аллергических проявлений. Риск развития системных аллергических реакций при АЗ у детей, получающих АСИТ, меньше при проведении сопутствующей терапии антигистаминными препаратами 2-го поколения (зиртек, кларитин и др.). При БА у детей АСИТ может проводиться на фоне противовоспалительной терапии.

Более эффективной АСИТ может быть в сочетании с иммуномодулирующей терапией. Проведение АСИТ в сочетании с низкомолекулярным синтетическим иммуномодулятором гепоном и индуктором синтеза интерферона циклофероном у детей с атопи-

ческой БА и частыми интеркуррентными ОРВИ способствует уменьшению частоты и тяжести приступов затрудненного дыхания и снижению частоты респираторных вирусных инфекций [3]. Клиническое улучшение в состоянии больных сопровождается позитивной динамикой иммунологических показателей, более выраженной, чем при проведении изолированной АСИТ. Имеются сообщения о большей эффективности АСИТ, проводимой в сочетании с полиоксидонем, у детей с БА [6], поллинозами [13]. Отмечена более выраженная положительная динамика симптомов БА и АР при проведении АСИТ в сочетании с лечением моноклональными анти-IgE-антителами [28].

Дальнейшие перспективы применения методов алерговакцинации связаны с разработкой алерговакцин для проведения неинвазивной АСИТ, созданием и разработкой эффективных и безопасных алерговакцин на основе комплексирования очищенных алергенов, их природных или синтетических эпитопов с полиэлектrolитными носителями. Перспективно использование рекомбинантных лечебных алергенов для проведения специфической иммунотерапии. Экспериментальными и клиническими наблюдениями показана перспективность проведения иммунотерапии при АЗ пептидами, полученными из очищенных алергенов, которые могут ингибировать синтез специфических IgE-антител и развитие поздней фазы алергического ответа [29]. Разработка и внедрение новых методов АСИТ будут способствовать снижению заболеваемости АЗ у детей.

## ЛИТЕРАТУРА

См. online-версию журнала <http://www.pediatrjournal.ru> № 2/2006, приложение № 10.

© Коллектив авторов, 2004

В.Е. Поляков, И.А. Иванова, Н.Р. Полякова

## ДИРОФИЛЯРИОЗ

Детская поликлиника Медицинского центра Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

Дирофиляриоз — единственный выявляемый на территории Российской Федерации, Казахстана, Узбекистана и других стран СНГ трансмиссивный (передающийся при укусе переносчика) гельминтоз, вызываемый паразитированием неполовозрелой нематоды *Dirofilaria repens* и протекающий с поражением преимущественно кожи, слизистых оболочек, подкожной клетчатки, реже внутренних органов и тканей [1—4].

**Возбудитель и цикл его развития.** Основными, дефинитивными хозяевами дирофилярий являются собаки, кошки, лисицы, у которых половозрелые

гельминты (обычно попарно самец и самка) находятся в подкожной соединительной ткани. Самки являются живородящими и отрождают в кровь личинки — микрофилярии, которые можно обнаружить при окраске толстой капли крови по Романовскому.

Переносчиками и промежуточными хозяевами дирофилярий являются комары рода *Anopheles*, *Culex*, *Aedes*, *Mansonia*. Комары заражаются при питании кровью инвазированных собак, лисиц или кошек, в крови которых циркулируют микрофилярии. Через 1—2 дня после попадания вместе с кровью в желудок комара микрофилярии мигрируют в мальпи-

**И.И. Балаболкин, И.В. Рылеева, Н.В. Юхтина, Л.Д. Ксензова, Е.Ю. Капустина**

1. Malling H., Week B. // *Allergy*. — 1993. — Vol. 14. — Suppl. 48. — P. 9—35.
2. Балаболкин И.И. Бронхиальная астма у детей. — М., 2003. — 320 с.
3. Рылеева И.В. Патогенетические основы эффективности аллергенспецифической иммунотерапии и иммунофармакотерапии атопической бронхиальной астмы у детей: Автореф. дисс.... докт. мед. наук. — М., 2004. — 46 с.
4. Horst M., Hejsaoui A., Horst V. et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1990. — Vol. 85. — P. 460—472.
5. Hedlin G., Heilbern H., Lilia G. et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 1995. — Vol. 96. — P. 879—885.
6. Кузнецова Н.И. Особенности бронхиальной астмы при бактериальной сенсibilизации детей: Автореф. дисс.... докт. мед. наук. — М., 2004. — 34 с.
7. Балаболкин И.И., Рылеева И.В., Ботвиньева В.В. // *Педиатрия*. — 1994. — № 6.— С. 7—10.
8. Балаболкин И.И., Юхтина Н.В., Бабаева С. И. и др. // *Педиатрия*. — 1994. — № 4. — С. 23—25.
9. Балаболкин И.И., Геворкян А.К., Ботвиньева В.В. // *Педиатрия*. — 1999. — № 6. — С. 65—68.
10. Юхтина Н.В., Рошаль Н.И., Балаболкин И.И. и др. // *Вопр. охр. мат.* — 1991.— № 4.— С. 23—25.
11. Балаболкин И.И. Поллинозы у детей. Справочник. — М., 1966. — 270 с.
12. Райкис Б.Н. Пыльцевые аллергоиды: Автореф. дисс.... докт. мед. наук. — Ставрополь, 1987. — 38 с.
13. Садовничая Л.Т. Амброзийный поллиноз у детей (клиника, диагностика, лечение): Автореф. дисс.... докт. мед. наук. — М., 2002. — 48 с.
14. Аллергические болезни у детей. / Под ред. М.Я. Студеникина, И.И. Балаболкина. — М., 1998. — 348 с.
15. Балаболкин И.И., Кувшинова Е.Д., Ксензова Л.Д., Рылеева И.В. // *Аллергология и иммунология*. — 2001. — № 2. — С. 171 —175.
16. Moller C., Dreborg S., Ferdousi H.A. et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2002. — Vol. 109. — P. 251—256.
17. Студеникина Н.И. Клинические особенности и течение аллергического ринита у детей: Автореф. дисс.... канд. мед. наук. — М., 2003. — 24 с.
18. Golden D.B.K. // *Allergy*. — 1988. — Vol. 61, № 3. — P. 159—161.
19. Malling H.L., Djurup R., Sondergaard I. et al. // *Allergy*. — 1985. — Vol. 40, № 5. — P. 373—383.
20. Mosbech H., Malling H.J., Biering I. et al. // *J. Allergy*. — 1986. — Vol. 41, № 2. — P. 95—103.
21. Артомасова А.В. // *Аллергические заболевания*. — М., 1999. — С. 162—187.
22. Салмаси Ж.М. Механизмы нарушения регуляторного звена иммунной системы при бронхиальной астме и принципы их коррекции: Автореф. дисс.... докт. мед. наук. — М., 1998. — 40 с.

23. Балаболкин И.И., Намазова Л.С., Ковальчук Л.В. и др. // Иммунология. — 1994. — № 1. — С. 33—36.
24. Намазова Л.С., Ревякина В.А., Балаболкин И.И. // Педиатрия. — 2000. — № 1. — С. 56—67.
25. Durham S., Yjing S., Varney V. // J. Allergy Clin. Immunol. — 1996. — Vol. 97. — P. 1356—1365.
26. Капустина Е.Ю., Балаболкин И.И., Писарева И.В., Петричук С.В. // 3-й Рос. конгресс «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». — М., 2004. — С. 608.
27. Шугунова М.Т. // 5-й Нац. конгресс по болезням органов дыхания. — М., 1995. — С. 158.
28. Milgrom H., Fick R., Su J. et al. // New Engl. J. Med. — 1999. — Vol. 341. — P. 1966—1973.
29. Norman P.S. // Ann. Allergy. — 1993. — Vol. 71.— P. 330—333.