

Специфическая иммунотерапия аллергических заболеваний в Вооруженных Силах Республики Беларусь

В.А. Жарин

ГУ «432 ордена Красной Звезды Главный военный клинический медицинский центр Республики Беларусь», Минск, Беларусь

Specific immunotherapy of allergic diseases in armed forces of Republic of Belarus

V.A. Zharin

Main military clinical medical centre of armed forces of Republic of Belarus

Аннотация

Целью работы было определение вклада аллергенов в аллергенный фон при различных аллергиях и оценка эффективности лечения при наличии пыльцевой и пищевой аллергии по данным проведения СИТ на базе 432 ГВКМЦ ВС РБ.

В исследовании приняли участие 185 больных в возрасте от 19 до 57 лет (158 мужчин и 27 женщин). Средний возраст составил $35,7 \pm 1,1$ года.

Проанализирована эффективность терапии от количества этиологически значимых аллергенов по применяемым смесям, и не получено ухудшения результатов при применении микс-смесей из 3, 5 и 8 аллергенов.

Для успеха СИТ необходимо соблюдать критерии отбора, максимально «индивидуализировать схему» лечения.

Ключевые слова

Аллергенспецифическая иммунотерапия, степень эффективности.

Summary

185 patients at the age of 19 to 57 years with allergic diseases took the part in this research. The efficacy of therapy was analyzed of quantity of allergen. There wasn't clinical deterioration from using composition of 3,5 and 8 allergens during and after specific immunotherapy. The plan of the treatment must be individual.

Key words

Specific immunotherapy, degree of potency, allergy, pollen, alimentionation.

Специфическая иммунотерапия (СИТ) – давно известный метод лечения аллергии. Еще в 1911 году этот метод предложили доктора L. Noone и J. Freeman для лечения поллинозов, а в 1918 – доктор Roberts A. Cooke для лечения бронхиальной астмы. В настоящее время СИТ получила признание среди аллергологов разных стран и используется при терапии ряда аллергических заболеваний [1, 2]. СИТ имеет ряд преимуществ перед противоаллергической фармакотерапией [3, 4, 5, 6].

Суть метода заключается в том, что в организм больного вводят определенное количество этиологически значимого аллергена в возрастающих дозах в течение достаточно длительного периода времени по заранее разработанным схемам. Изначальное использование нестандартизированных аллергенов нередко приводило к развитию ряда системных реакций, в связи с этим применение СИТ при лечении аллергических заболеваний было ограничено и далеко не всегда успешным. В

последние десятилетия в целом ряде стран большое внимание уделяется методам стандартизации «аллергенных вакцин», что привело к снижению частоты системных реакций и сделало СИТ достаточно эффективным методом иммунотерапии аллергических заболеваний.

При СИТ используются различные пути введения аллергенов в организм больного: подкожно, внутривожно, подкожно, интраконтрактивно, интраназально, ингаляционно, перорально, сублингвально, орофарингеально, ректально, комбинированный метод [3, 5, 6]. Имеются различные схемы введения аллерговакцин: классическая, ускоренная, молниеносная, шок-метод [2, 3, 6].

Термин «аллерген-специфическая иммунотерапия» имеет несколько синонимов: специфическая иммунотерапия, гипосенсибилизирующая терапия, аллерговакцинация, которые объединены общим смыслом и целью назначения СИТ - попыткой создания у больного аллергическим заболеванием иммунологической толерантности к причинно-значимому аллергену. До настоящего времени СИТ остается единственным методом, так называемого, противоаллергического лечения, воздействующего на все патогенетически значимые звенья аллергического процесса. Этот метод имеет преимущества перед фармакотерапевтическими методами в том, что при успешной СИТ возможно получить полное отсутствие болезни у пациента в период пыления растений или при его контактах с другими причинно-значимыми аллергенами [1, 2].

В настоящее время расшифрована структура более 80 ведущих аллергенов-этиофакторов бронхиальной астмы, изучены молекулярные механизмы IgE-опосредованных процессов и направленность СИТ на ведущие звенья патогенеза болезни, накоплен опыт проведения СИТ с использованием пыльцевых, бытовых, инсектных, грибковых, бактериальных аллергенов, разработаны критерии оценки эффективности по клиническим и клинко-лабораторным критериям. В аллергологии поставлена и решается проблема прогнозирования результатов СИТ по направленности сдвигов в иммунной системе на ранних стадиях терапии. Получены неоспоримые доказательства высокой эффективности этого вида специфического лечения [1, 2].

В рамках Всемирной организации здравоохранения проведено совещание ведущих аллергологов по опыту использования аллерген-специфической иммунотерапии (СИТ)

при лечении аллергических заболеваний. Сформулированы основные положения проведения СИТ, создан «позиционный» документ, в соответствии с которым аллерген-специфическая иммунотерапия признается эффективным способом лечения бронхиальной астмы, обусловленной сенсибилизацией к пыльцевым, эпидермальным, инсектным, грибковым аллергенам. Лечебные аллергены как модификаторы иммунного ответа рекомендовано обозначать термином аллерговакцины [4].

Признано, что метод СИТ позволяет предотвратить переход более легких клинических проявлений аллергии (стадии предастматических состояний) в тяжелую форму (бронхиальную астму), сохранить трудоспособность у пациента. Имеется опыт применения СИТ на ранних стадиях формирования респираторно-аллергических заболеваний с целью профилактики бронхиальной астмы [2].

Проведение СИТ показано в тех случаях, когда невозможно прекратить контакт больного с аллергеном, например, при аллергии к пыльце растений, домашней пыли. При инсектной аллергии - это единственный эффективный метод лечения и профилактики анафилактического шока [5,8].

Важно отметить, что СИТ дает лучший клинический эффект в тех случаях, когда производится более тщательный отбор больных для проведения специфической иммунотерапии.

Специфическая иммунотерапия эффективна при лечении больных с поллинозами, а также с аллергическими реакциями I типа на аллергены яда насекомых и бытовые аллергены (аллергены кошки, собаки, домашней пыли, клещей). Такие реакции могут развиваться при аллергических ринитах, аллергической бронхиальной астме и других аллергических заболеваниях, так как в основе их патогенеза лежит аллергическое воспаление.

Назначение СИТ возможно лишь при лечении больных с умеренной бронхиальной астмой и с контролируруемыми симптомами заболевания базовыми препаратами. При этом важно, чтобы у всех больных (аллергическими ринитами или астмой) был четко установлен этиологически значимый аллерген, подтвержден IgE-зависимый тип ответа на указанный аллерген (с помощью кожных проб, уровня специфического IgE и результатов провокационных тестов) и не было проявлений полиаллергии (не должно быть более 3-х этиологически значимых аллергенов). Прово-

дить СИТ необходимо всегда только в фазу ремиссии аллергических заболеваний.

Иммунологические механизмы при СИТ сложны и многообразны. Они затрагивают процессы антигенной презентации, механизмы внутриклеточной передачи сигналов, регуляцию экспрессии цитокинов, переключение типов ответов субпопуляций Т-лимфоцитов-хелперов, изотипическое переключение синтеза тяжелых цепей иммуноглобулинов, ответы цитотоксических Т клеток и, возможно, целый ряд других процессов. Специфическая иммунотерапия, или аллергенная вакцинация, представляет собой вариант активной иммунотерапии аллергических заболеваний, при которой в организм больного вносят этиологически значимые аллергены, активно вмешиваясь в механизмы формирования иммунного ответа. В отличие от анти-IgE-терапии, при которой устраняется анафилактическое действие антител класса E, независимо от их антигенной специфичности, при проведении СИТ изменяется интенсивность IgE-ответа лишь на конкретный аллерген. Такая специфичность и является основой СИТ, в этой связи специфическая иммунотерапия приводит к успеху лишь при вакцинации этиологически значимыми аллергенами.

Рассматривая механизмы этого вида терапии, можно отметить, что точками приложения СИТ являются антигенпредставляющие клетки, которые «представляют» Т-клеткам пептиды аллергенов в «контексте» тканевой совместимости (HLA). В связи с этим эффективность СИТ во многом определяется способностью пациента к иммунологической реакции на аллерген, его генетической предрасположенностью к формированию иммунного ответа. В процессе СИТ имеет место переключение Th2-ответа на Th1-ответ, изменение профиля продуцируемых цитокинов. Задачу СИТ в связи с этим можно рассматривать как попытку реверсирования активности аллерген-специфических Т-клеток от Th2 к Th1, иначе: от Th2 > Th1 к Th1 > Th2 [1].

В пользу неиммунологических механизмов СИТ свидетельствует возможность гипосенсибилизации аспирином при аспириновой астме [2, 3]. Однако, чем выше выражено участие неиммунных механизмов в патогенезе заболевания, тем хуже эффективность СИТ [6].

Общеизвестно, что чем раньше и при более легких формах заболевания начата СИТ аллергенами, тем выше её эффективность, проявляющаяся, в частности, в уменьшении по-

требности в фармакологических препаратах. Поэтому при отсутствии противопоказаний откладывать начало СИТ аллергенами до момента, когда фармакотерапия станет неэффективной, нерационально [8].

В настоящее время разрабатываются оптимальные схемы проведения СИТ. Обсуждаются наиболее успешные для проведения СИТ типы антигенного материала (аллергоиды, стандартизированные экстракты природных аллергенов, пептиды, ДНК-вакцины), а также дозы и способы введения антигенного материала. В клинической практике для проведения СИТ используют не только инъекции или ингаляционные формы препаратов, но также липосомальные формы для орального, назального или сублингвального применения. Помимо «классического» метода СИТ, разработаны «ускоренные» методы, при которых подкожные инъекции препаратов проводятся 2-3 раза в день с интервалом 2 часа в течение 10 дней, после чего 1 раз в 2-3 недели делают инъекции поддерживающей дозы препарата.

В настоящее время для проведения СИТ разработан целый ряд препаратов, указаны схемы и способы проведения иммунотерапии, дозировки, сформулированы показания и противопоказания к назначению СИТ. Необходимо всегда помнить, что специфическая иммунотерапия далеко не безобидный вид лечения больных с аллергическими заболеваниями, поэтому следует четко представлять противопоказания для выбора этого метода лечения и оценивать возможность развития побочных эффектов.

Следует отметить ряд «ограничений» применения метода, которые играют важную роль в том, что специфическая терапия аллергенами «неохотно» используется врачами, так называемых, нестационарных подразделений. Предпочтение отдается фармакологическим средствам лечения. Это объясняется, прежде всего, возможностью риска получения обострения аллергического процесса при СИТ у больного на введение лечебных доз специфического аллергена, а также длительностью основного курса инъекций (от 35 - 54 инъекций), продолжительностью курса поддерживающих доз (до 3-5 лет). В то время как при назначении фармакологических препаратов можно получить улучшение состояния больного в более короткие сроки, однако и эффект будет кратковременным [2].

Квалификация врача-аллерголога играет важную роль в правильном выборе пациентов для СИТ, в определении индивидуальной чувствительности пациента к определенным видам аллергенов, наконец, в оказании экстренной помощи больному, если потребуется [2].

Противопоказания для проведения СИТ:

- возраст менее 5 лет;
- фаза обострения аллергических заболеваний;
- воспаление в респираторном тракте;
- астматический статус;
- тяжелые острые или хронические заболевания внутренних органов (печени, почек и др.);
- болезни кроветворения, эндокринной системы;
- заболевания иммунной системы (аутоиммунные или иммунокомплексные), иммунодефицитные состояния;
- активная фаза инфекционных заболеваний (туберкулеза, сифилиса и др.);
- беременность;
- острая или хроническая сердечная недостаточность;
- злокачественные новообразования;
- психические заболевания.

Адекватная СИТ аллергенами является безопасным методом лечения. Однако, при неправильно подобранных схемах лечения и рассчитанных дозах аллергена, а также при применении некачественных аллергенных вакцин возможно появление побочных реакций и осложнений. Клинические проявления последних разнообразны (в порядке возрастания): эритема и инфильтрат размером не более 20 мм, появление симптомов ринита, конъюнктивита, развитие бронхоспазма, генерализованной эритемы, крапивницы, ангионевротического отека, анафилактического шока [8].

Целью работы было определение вклада аллергенов в аллергенный фон при различных аллергиях и оценка эффективности лечения при наличии пыльцевой и пищевой аллергии по данным проведения СИТ на базе 432 ГВКМЦ ВС РБ.

Материал и методы

Оценивались аллергенный фон и эффективность СИТ при бытовой, пыльцевой и пищевой аллергии. Применялся подкожный способ введения водно-солевого экстракта аллергена, при котором курс лечения составлял 35-55 инъекций в течение 5-6 месяцев до

сезона паллиации при пыльцевой аллергии или круглогодичная схема при бытовой аллергии. Начинали введение с субпороговой дозы, определяемой алергометрическим титрованием на коже. Начальная доза, как правило, составляла 0,001 PNU (0,1 мл аллергена, концентрация 1:1000000). Лечение включало стадию наращивания дозы аллергена (стационарно) и дальнейшим прием поддерживающих доз аллергена (амбулаторно под наблюдением аллерголога). Критерии оценки эффективности лечения: 1 - неудовлетворительный эффект; 2 - удовлетворительный эффект, симптомы заболевания уменьшились незначительно; 3 - хороший эффект, симптомы заболевания уменьшились значительно; 4 - отличный эффект, симптомы заболевания отсутствуют.

При проведении СИТ нами использовались следующие микс-смеси пыльцевых аллергенов: тимофеевка-овсяница-рожь; тимофеевка-овсяница-ежа; тимофеевка-овсяница-райграс; тимофеевка-райграс-лисохвост; овсяница-костер-полевица; береза-ольха-лещина.

Однако, иногда мы использовали смесь из 5 и 8 аллергенов только родственных групп. Применяли препараты российского производства (Москва, Ставропольский край).

Результаты и обсуждение

Длительность заболевания больных составила от 1 до 50 лет, средняя длительность $11,8 \pm 1,5$ лет. Больные были рандомизированы на группы: 1-я группа - больные с сезонным ринитом, 2-я группа - круглогодичный ринит, 3 - бронхиальная астма атопическая форма легкое интермиттирующее течение (астматический бронхит), 4 - атопическая бронхиальная астма легкое персистирующее течение и средней тяжести, 5 - крапивница. Выделены также 2 группы больных: без аллергических дерматозов и в сочетании с аллергическими дерматозами (атопический дерматит, крапивница, отек Квинке). В исследовании приняли участие 185 больных в возрасте от 19 до 57 лет (158 мужчин и 27 женщин). Средний возраст составил $35,7 \pm 1,1$ года.

При исследовании значений аллергенности выявлено, что основной вклад в аллергенный фон по степени убывания значимости дают: пыльца злаковых трав - 69%; пыльца сорных трав - 15,6%; пыльца деревьев - 11,6%; бытовые аллергены - 2,9%; эпидермальные аллергены - 0,7%; пищевые аллергены - 0,7%.

Таблица 1
Эффективность СИТ при разных нозологических формах

Результаты	Поллиноз	Бронхиальная астма атопическая форма интермитирующее течение	Бронхиальная астма атопическая легкой и средней тяжести	Всего
Отличные	27(19,4%)	6(15,3%)	2(28,6 %)	35(18,9%)
Хорошие	76(54,6%)	19(48,7%)	2(28,6%)	97(52,4%)
Удовлетворительные	21(15,1%)	8(20,5%)	1(14,3%)	30(16,2%)
Без эффекта	15(9,4%)	6(15,4%)	2(28,6%)	23(12,4%)
Всего	139	39	7	185

Таблица 2
Эффективность СИТ без и в сочетании с аллергическими дерматозами

Результаты	Сенсибилизация	
	Без аллергических дерматозов	В сочетании с аллергическими дерматозами
Отличные	34(19,7%)	1(7,6%)
Хорошие	88(51,1%)	9(69,2%)
Удовлетворительные	28(16,2%)	2(15,3%)
Без эффекта	22(12,7%)	1(7,6%)
Всего	172	13

Полученные данные эффективности СИТ отражены в таблицах 1 и 2.

В изучаемой совокупности можно выделить две репрезентативные группы группа с сезонным аллергическим ринитом (139 человека) и группа с бронхиальной астмой интермитирующее течение (39 чел).

У пациентов с сезонным ринитом отличный результат наблюдался в 19,4% случаев (27 человек), с бронхиальной астмой интермитирующее течение в 15,3% случаев (6 человек).

В обеих группах удельный вес количества случаев с хорошим эффектом от СИТ занимает около половины всей совокупности: 54,6% (76 человека) у пациентов с сезонным ринитом и 48,7% (19 человек) с бронхиальной астмой.

Удовлетворительный результат от СИТ наблюдался в 15,1% (21 человек) среди пациентов с сезонным ринитом и в 20,5% (8 человек) с бронхиальной астмой интермитирующее течение.

Неудовлетворительный результат от СИТ наблюдался в 9,4% (15 человек) среди пациен-

тов с сезонным ринитом и в 15,4% (6 человек) с бронхиальной астмой.

Средний эффект по группе пациентов с пищевой аллергией составил $2,77 \pm 0,438$. Средний эффект по группе без аллергических дерматозов составил $2,78 \pm 0,137$. Проверка разницы между средним эффектом по двум группам показала, что с вероятностью 95% различия среднего эффекта от СИТ по двум изучаемым группам недостоверны.

Анализируя эффективность терапии от количества этиологически значимых аллергенов по применяемым смесям, мы не получили ухудшения результатов при применении микс-смесей из 3, 5 и 8 аллергенов (Таблица 3).

Проверка на достоверность различий среднего значения эффекта от СИТ показала: - среднее значение эффекта по 1 и 2 группе достоверно отличны при уровне значимости $p < 0,05$; различия же между средними значениями эффективности по 2 и 3, 1 и 3 группам соответственно статистически незначимы.

Зависимость эффективности лечения от количества длительности болезни: коэффици-

Таблица 3
Эффективность СИТ в зависимости от количества этиологически значимых аллергенов

Количество аллергенов	Эффект				Среднее значение эффекта от СИТ
	неудовлетворительный	удовлетворительный	хороший	отличный	
1-2	8	8	17	7	2,575±0,323
3	1	0	14	4	3,105±0,317
4 и более	14	22	66	24	2,794±0,155

ент корреляции, равный $-0,10742046$ указывает на несущественную обратную зависимость эффекта от СИТ от количества этиологически значимых аллергенов, то есть гипотеза о наличии связи между эффектом от СИТ и длительностью болезни не подтверждается.

Оценка эффективности специфической иммунотерапии позволяет выделить критерии для успешного ее проведения, что согласуется с данными других авторов [1, 2]:

- качество аллергенной вакцины, необходимо использовать только стандартизированные вакцины с известными свойствами и отработанными схемами и способами введения;
- правильный подбор больных для проведения СИТ.

Накопленный опыт по использованию СИТ в различных странах [1, 2, 3, 4] свидетельствует о том, что этот вид иммунотерапии можно применять при лечении больных с умеренными и тяжелыми формами ринитов, неконтролируемых обычными лекарственными препаратами. Для больных бронхиальной астмой обычно применяются более жесткие критерии отбора для назначения СИТ, поскольку у этих больных велика вероятность развития системных реакций, в связи с этим проведение специфической иммунотерапии у больных аллергической астмой ограничено.

Для успешного проведения СИТ аллергенами необходимо соблюдать следующие условия. Обязательна ремиссия заболевания, при бронхиальной астме – не менее 1 месяца, достигая показателей объема форсированного выдоха в 1 сек. более 70 %; наличие соответствующего аллергена; желание пациента (взаимопонимание врача – больного). СИТ проводится только под наблюдением врача-аллерголога и специально обученными медицинскими сестрами. Необходима санация очагов инфекции перед проведением СИТ [8].

Причины развития побочных эффектов могут быть самыми разнообразными и зависеть от ряда причин:

- диагностические ошибки при выявлении этиологически значимого аллергена, наличие более 3-х этиологически значимых аллергенов;
- высокая сенсibilизация больных, обострение аллергических заболеваний (ошибки при назначении СИТ);
- ошибки при проведении СИТ (качество препаратов, их дозы и схемы введения).

Для оценки эффективности СИТ, как и других методов лечения, выполняют рандомизированные, плацебо-контролируемые исследования, проводимые с помощью метода двойного слепого контроля. Например, для выяснения эффективности СИТ при аллергических ринитах, начиная с 1980 года, выполнено 43 подобных исследования [2, 3, 9, 10].

Эффективность СИТ оценивалась по соотношению симптомы/лечение. Критерии эффективности СИТ основаны на анализе субъективных симптомов и фармакотерапевтического дневника пациента. Высокая клиническая эффективность СИТ отмечалась при снижении этого соотношения на 65%, умеренная – на 45%, низкая — при снижении на 30%. Соответственно, отсутствие эффекта констатировали при неизменном соотношении симптомы/лечение после проведения СИТ. При оценке эффективности СИТ в этих же 43 исследованиях по этиологическому признаку оказалось, что метод активной иммунотерапии наиболее эффективен при поллинозах (из 13 исследований в 9 отмечен четкий положительный эффект СИТ).

Анализ результатов применения метода противоаллергической терапии – СИТ – показывает, что эффективность специфической иммунотерапии (при соблюдении требуемых условий) достаточно высока. При выполнении квалифицированным врачом-аллергологом условий назначения и проведения СИТ эффек-

тивность терапии получена у 70 - 90% больных бронхиальной астмой, о чем свидетельствуют данные многих исследований [2].

Отдаленные результаты по применению СИТ у больных бронхиальной астмой указывают на надежность метода и возможности сохранения длительной ремиссии у больных в течение 20 - 25 лет [2].

Для успешного проведения СИТ аллергенами необходимо:

- не использовать при СИТ низкие дозы аллергенов;
- установить точный диагноз заболевания;
- назначать метод СИТ только при наличии показаний;
- не прибегать к заочной терапии;
- применять только адекватные аллергены.

Неэффективность СИТ может быть связана с появлением в окружении больного нового аллергена, например, домашнего животного.

Если у больного, получающего поддерживающую дозу аллергена в течение 12 месяцев, не наступает улучшения, следует критически переоценить этиологический диагноз. Не исключен ошибочный диагноз аллергической природы заболевания. Иммунотерапия эффективна только при условии совпадения результатов аллергологического обследования с клиническими данными

В аллергокабинетах г. Минска СИТ широко применяется со времени создания аллергологической службы (1970 г.). Использовался подкожный метод введения лечебных аллергенов; классическая схема введения у больных с бытовой и пылевой сенсибилизацией (таблица 4) [3, 8].

Положительный клинический результат достигнут в среднем у 90% больных с пылевой и 95% с бытовой сенсибилизацией. Таким образом, СИТ является эффективным методом лечения аллергических заболеваний и рекомендуется для широкого применения в клинической практике. Использование данного метода в лечении повысит качество жизни больного, снизит экономические затраты на лечение, обеспечит профилактику рецидивов заболевания.

В отношении фармакоэкономического эффекта следует отметить, что для оценки соотношения стоимости и эффективности иммунотерапии следует учитывать продолжительность обострений данной патологии в течение года, общую длительность заболевания (иногда в течение десятилетий), а также сумму средств, затраченных больным на медикаменты на протяжении тех лет, когда пациент не получал иммунотерапию. Применение специфической иммунотерапии в республике за последние 5 лет позволило получить экономический эффект в сумме 164946600 у.е. [3, 8].

Выводы

1. Для успеха СИТ необходимо соблюдать критерии отбора, максимально «индивидуализировать схему» лечения. Использование метода СИТ позволило уменьшить продолжительность курса стационарного лечения, снизить затраты на фармакотерапию, увеличить число бессимптомных дней, уменьшить число госпитализаций, улучшить качество жизни больного.

2. Применение микст-аллергенов не снизило их эффективность по сравнению с моноаллергенами.

Таблица 4
Эффективность СИТ в % (1369 больных)

Результаты	Сенсибилизация		Поллиноз	Круглогодичный ринит	Бронхиальная астма атопическая
	Пылевая	Бытовая			
Отличные	10,2	26,3	10,1	27,1	26,9
Хорошие	41,8	52,7	37,4	48,5	50,6
Удовлетворительные	37,5	19,3	44,4	17,3	18,5
Без эффекта	10,5	1,7	8,1	7,1	5,0

Литература

1. Хутева С.Х., Федосеева В.Н. Аллергенспецифическая терапия бронхиальной астмы. М., 2000, с.250.
2. Новиков Д.К. Клиническая аллергология. Мн., 1991, 520 с.
3. Новиков Д.К., Выхристенко Л.Р. Современные методы специфической иммунотерапии аллергических заболеваний. *Аллергология и иммунология* 2003; 4 (2): 37-50.
4. Позиционный документ ВОЗ. Аллергенспецифическая иммунотерапия. Вакцины для лечения аллергических заболеваний. *Allergy* 1998; v 53; suppl №44.
5. Федорович С.В., Арсентьева Н.Л., Рачинская Г.В. Специфическая иммунотерапия аллергозов в экологически неблагоприятных регионах Республики Беларусь. Вакцины и иммунизация: Шестой международный форум по глобальной вакцинологии. Минск, 2003: 33.
6. Федосова Л.Б., Пыцкий В.И., Филатов О.Ю. Эффективность специфической алерговакцинации у больных с различным сочетанием иммунных и неиммунных механизмов развития атопии. *Аллергология и иммунология* 2003; 4 (3): 104-115.
7. Федорович С.В., Гурина Н.С., Соколов С.М. Экологическая аллергология и иммунология в Республике Беларусь, 2004, 197 с.
8. Федорович С.В., Цыганкова О.А., Рачинская Г.В., Валькевич В.П. Экология и специфическая иммунотерапия. Экологические проблемы прфпатологии, гигиены труда, токсикологии и аллергологии: Сб. материалов научн.-практ. конф. Минск, 2004: 209-212.
9. Иммунопатология и аллергология для ЛОР-врачей. Под ред. Д.К. Новикова, МИА, М., 2006, 498 с.
10. Смирнова О.В. Сравнительная оценка эффективности комбинированных методов имунотерапии больных атопической бронхиальной астмой. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук, ВГМУ, 2005, 16 с.