

УДК 615.03

DOI 10.36691/RAJ.2020.16.4.002

## Лечение амброзийного поллиноза сублингвальными аллергенами

О.П. Уханова, И.И. Эбзеева

ФГБОУ ВО Ставропольский государственный медицинский университет;  
РФ, 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310

E-mail: uhanova\_1976@mail.ru

*Резюме.* Сезонный аллергический ринит и конъюнктивит, вызванные пыльцой амброзии полыннолистной на Юге России, являются одной из частых причин обращаемости пациентов за медицинской помощью в период с августа по сентябрь. Появление нового препарата Рагвизакс® осенью 2019 г. для проведения сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии (сЛАСИТ) оптимизирует возможности оказания качественной медицинской помощи пациентам с «амброзийным» поллинозом. Известно, что АСИТ является основной терапией, модифицирующей течение поллиноза. Удобство применения, высокий профиль безопасности и эффективности сЛАСИТ позволяют увеличить приверженность врачей-аллергологов и пациентов к лечению.

*Ключевые слова:* сублингвальная АСИТ, амброзия, поллиноз, клинические исследования, сезонный аллергический ринит

## Treatment of ragweed pollionosis using sublingual allergens

O.P. Ukhanova, I.I. Ebzeeva

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Stavropol State Medical University; 310, Mira str., Stavropol, 355017, Russian Federation

E-mail: uhanova\_1976@mail.ru

*Abstract.* Seasonal allergic rhinitis and conjunctivitis, caused by ragweed pollen in the south of Russia, are the most common reasons to take medical advice for sensitized patients from August to September. Sublingual immunotherapy (sLASIT) using ragweed sublingual tablet «Ragvizax®», which was registered in Russia in 2019 provides qualified medical care for patients with ragweed pollen allergy. It is known that ASIT is the basic therapy, that modifies pollen allergy progression. Easy to use, high safety and efficacy profile of sLASIT with «Ragvizax®» will help to improve allergists and patients compliance.

*Key words:* sublingual ASIT, ragweed, pollen allergy, clinical studies, seasonal allergic rhinitis

### Причины увеличения пыльцевой нагрузки амброзии в мире

Амброзия – травянистое растение семейства Астровых (*Asteraceae*), включающего около 50 видов, является заносным во многих странах мира (рис. 1), представляет собой злостный карантинный сорняк,

а пыльца его ответственна за высокую аллергенную нагрузку населения в регионах распространения растения и прилегающих зонах. Амброзия адаптировалась на территории Центральной и Восточной Европы, особенно в Северной Италии, Австрии, Венгрии и Украине, распространяется через Восточную Европу,

#### Для корреспонденции

Уханова Ольга Петровна

ФГБОУ ВО Ставропольский государственный медицинский университет. РФ, 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310.  
E-mail: uhanova\_1976@mail.ru

#### For correspondence

Olga P. Ukhanova

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Stavropol state medical university. 310, Mira str., Stavropol, 355017, Russian Federation. E-mail: uhanova\_1976@mail.ru

Статья поступила 29.11.2019 г.

Принята к печати 09.12.2019 г.

Рекомендована к публикации Т.Г. Федосковой



Рис. 1. Распространение амброзии (красным цветом) в Северной Америке (Канада, США, Мексика), Южной Америке (Бразилия, Уругвай, Парагвай, Аргентина, Чили), Центральной Европе (Венгрия и соседние страны), Южной Африке, Азии (Япония, Южная Корея, Китай), Австралии и Новой Зеландии

Балканы и регионы Черного моря (рис. 2). Международные торговые связи и туризм позволили амброзии переместиться в Азию и Австралию [1]. Амброзию можно встретить в Африке, Южной Америке, Японии, Южной Корее и части Китая [2].

произрастает в дренажных канавах вдоль дорог, на строительных площадках и полях, где нарушается почвенный покров.

Потепление климата Ставропольского края, Краснодарского края, Ростовской области, республик Северного Кавказа, длинный световой день, короткая зима, теплый, влажный, обогащенный чернозем с нейтральным или слабокислым рН являются благоприятными условиями для длительной сохранности семян и прорастания амброзии. Высокий аллергенный потенциал пыльцы амброзии и ее широкая распространенность способствуют увеличению уровня сенсибилизации населения до 40,9% [7]. В период пыления растения (с августа по сентябрь) в 2018–2019 гг. средний уровень концентрации пыльцевых зерен в Ставропольском крае достигал 384 в 1 м<sup>3</sup> воздуха, в Ростове-на-Дону – 553 в 1 м<sup>3</sup> воздуха, в Сочи – 62 зерна в 1 м<sup>3</sup> [8, 9]. Известно, что концентрация пыльцы амброзии уже от 10 до 20 зерен в 1 м<sup>3</sup> воздуха индуцирует респираторные симптомы

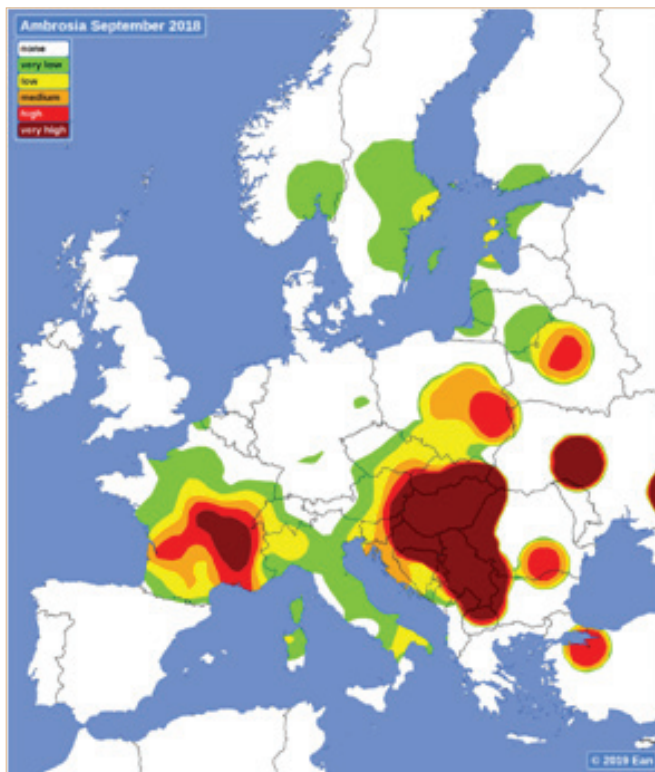
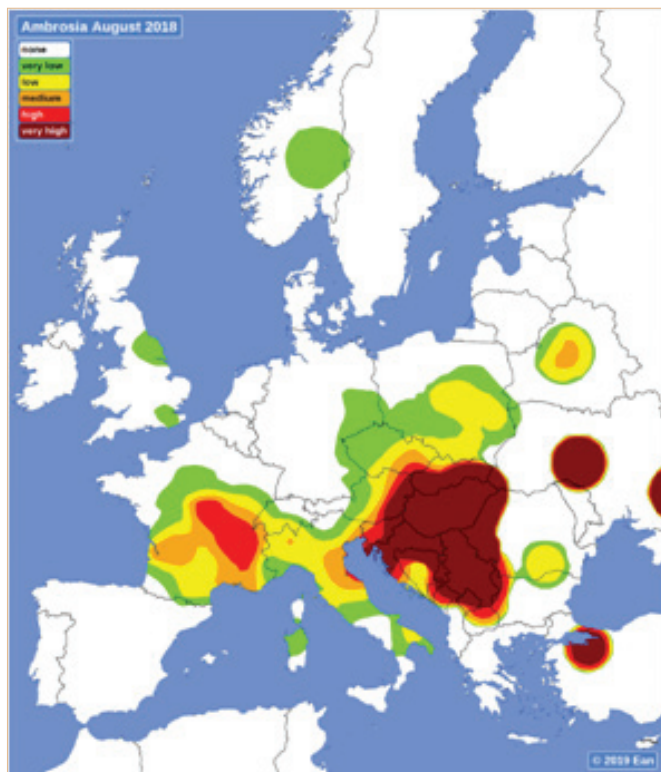


Рис. 2. Карты пыления амброзии с августа по сентябрь 2018 г. Карты пыльцевой нагрузки амброзии предоставлены Венским медицинским университетом. Доступно по адресу: [polleninfo.org](http://polleninfo.org)

Семена амброзии завезены на Ставрополье из Северной Америки в 1918 г. с соей и пшеницей. Строительство железной дороги на всей территории Северного Кавказа способствовало широкому распространению этого карантинного растения, засорившего к 1950 г. более 80% почвы территории Юга России [2–6]. Наиболее часто сорняк

аллергии у пациентов. На рисунках приведен внешний вид растения (рис. 3) и его пыльцы в световом микроскопе (рис. 4). Согласно прогнозам исследователей Atopicaproject, к 2041–2060 гг. сенсибилизация к амброзии будет широко распространена по всей Европе [10], угрожая эпидемией «амброзийного» поллиноза и астмы.



Рис. 3. Амброзия полынно-листная (*A. artemisiifolia*)

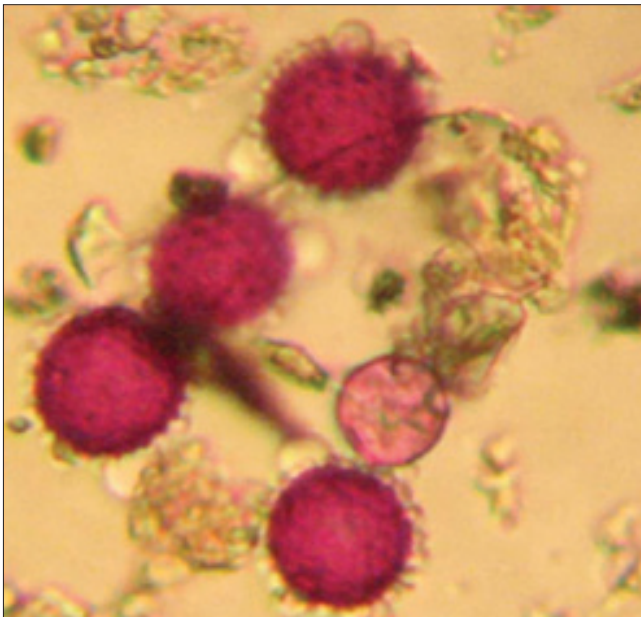


Рис. 4. Пыльца амброзии в световом микроскопе

### Структура аллергенов амброзии

Наиболее важным (мажорным) аллергеном амброзии является Amb a 1. Amb a 1 – это белок, имеющий мол. массу 38 кДа и принадлежащий к белкам группы пектацтиаз и также известный как антиген E. У этого белка обнаружен ряд близкородственных изоформ с очень высокой идентичностью (рис. 5) [11]. С использованием масс-спектрометрии были проанализированы основные группы аллергенов амброзии. 95% пациентов, чувствительных к водно-солевому экстракту амброзии (по данным кожного тестирования), демонстрируют высокий уровень сывороточных антител изотипа IgE [12]. Amba 11 был определен как второй мажорный аллерген с реактивностью IgE до 66% [13]. Обычно амброзия проявляет перекрестную реактивность с другими членами своего же семейства, в част-

ности *A. psilostachya* (амброзия западная), *A. trifida* (амброзия гигантская) и *A. acanthicarpa* (амброзия ложная) [13]. Таким образом, выбора пыльцы одного вида в пределах этого рода может быть достаточно, чтобы экстраполировать эффективность аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) на другие виды в группе. Существенная перекрестная реактивность внутри одной гомологичной группы поддерживает эффективность АСИТ одним репрезентативным аллергеном, то есть высокостандартизированный экстракт пыльцы амброзии полыннолистной с определенным количеством основного аллергена Amb a 1 (рис. 5, 6).

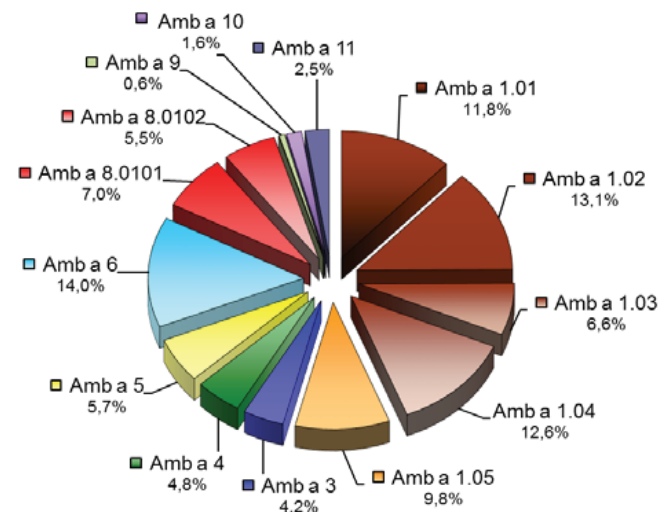


Рис. 5. Основные и второстепенные аллергены, обнаруженные в экстракте аллергена Amba. Относительное содержание (молярное %) аллергенов Amba включая Amba 1 и Amba 8 изоформ в Amba экстракт, определено методом масс-спектрометрии [13]

Аллерген	Частота сенсibilизации (по данным определения антител изотипа IgE)
Amb a 1	90–95%
Amb a 2	Перегруппирован как Amb a 1.05 изоформа
Amb a 3	30–50%
Amb a 4	20–40%
Amb a 5	10–15%
Amb a 6	20–35%
Amb a 7	15–20%
Amb a 8	20–35%
Amb a 9	10–15%
Amb a 10	10–15%
Amb a 11	50–66%
Amb a 12	41–68%

Рис. 6. Синоптическое представление аллергенов амброзии [14]

## Особенности клинических проявлений аллергии на амброзию

Основными клиническими проявлениями аллергии на амброзию являются сезонный аллергический риноконъюнктивит — 87%, атопическая бронхиальная астма — 42%, реже атопический дерматит и контактная крапивница [15, 16]. Помимо респираторных и кожных симптомов у пациентов может развиваться перекрестный оральный аллергический синдром — перекрестная IgE-реактивность между продуктами и пылью, обусловленная общими эпитопами. До 50% пациентов с аллергией на амброзию имеют перекрестную аллергическую реакцию к плодам семейства тыквенных (арбуз, дыня, огурец и кабачки) [17–19].

Согласно современным клиническим рекомендациям, основными методами лечения IgE-опосредованных заболеваний являются элиминационные мероприятия, фармакотерапия и аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) [20]. Соблюдение всех клинических рекомендаций наиболее оптимально для пациента. Врач аллерголог-иммунолог возлагает большие надежды на АСИТ, так как АСИТ является лечением, модифицирующим само заболевание (сезонный аллергический ринит, конъюнктивит и бронхиальная астма).

Более 50 лет в России для АСИТ используют водно-солевые экстракты из амброзии полыннолистной для диагностики и лечения респираторной аллергии. К сожалению, до настоящего времени другие способы диагностики и лечения «амброзийного поллиноза» не были предоставлены в отечественной медицине. Безусловно, подкожные инъекции водно-солевыми экстрактами аллергена амброзии полыннолистной оставались единственным и очень эффективным методом лечения пациентов, однако большая часть пациентов испытывают трудности в выполнении такого варианта АСИТ [21–24]. Основными причинами преждевременного прекращения или отказа от проведения инъекционной АСИТ являются детский возраст, боязнь боли, риск развития системных аллергических реакций, высокие прямые и косвенные затраты на частые визиты к аллергологу в рабочее время и ограничение профессиональной активности (командировки, переезды). Возможно, что в реальной клинической практике врач постоянно будет сталкиваться с выбором метода введения аллергена (вакцины), инъекционной АСИТ или сублингвальной АСИТ (сАСИТ).

## Обзор клинических исследований сАСИТ с использованием препарата Рагвизак®

В 2017 г. компания ALK (Дания) зарегистрировала на территории Российской Федерации препарат «Рагвизак» (Ragwizax®) — таблетированный экстракт аллергена амброзии для проведения сАСИТ.

Сублингвальные таблетки амброзии представляют собой унифицированный экстракт (SQ) аллергена амброзии, полученный путем экстракции и очистки пыльцы амброзии полыннолистной. Ragwizax® показан для терапии сезонного аллергического ринита с или без конъюнктивита, вызванного пылью амброзии, у взрослых пациентов. Аллергия на амброзию должна быть диагностирована клинически значимым положительным тестом на сенсибилизацию к пыльце амброзии (кожным прик-тестом и/или определением сывороточного аллерген-специфического IgE). Рагвизак содержит 12 SQ-Amb a 1 единиц в форме перорального лиофилизата [25]. Особенностью таблетки-лиофилизата является быстрое растворение аллергена в течение 1 с в пределах нахождения в сублингвальной области. Полное высвобождение аллергенов из лиофилизированных таблеток составляет от 15 до 30 с [26–29]. Не рекомендовано проглатывать слюну после растворения препарата в течение минуты. За это время достигается длительная экспозиция максимальной концентрации аллергенов на поверхности слизистой оболочки ротовой полости. Ежедневный прием препарата без этапа набора дозы, без специальных условий хранения удобен для домашнего использования, что увеличивает таким образом комплаенс терапии.

По результатам многочисленных двойных слепых рандомизированных исследований, препарат Рагвизак (Ragwizax®) продемонстрировал высокую эффективность, безопасность и хорошую переносимость у пациентов с «амброзийным» поллинозом [30–34].

Хорошая переносимость, высокая эффективность и безопасность препарата Рагвизак® продемонстрированы в многочисленных клинических исследованиях, проведенных в Европе, Северной Америке и Канаде у пациентов с риноконъюнктивитом, сенсибилизированных к пыльце амброзии полыннолистной [34]. В Канаде анализ объединенных данных из двух многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований, проведенных у 337 взрослых пациентов с анамнезом сезонного аллергического ринита и конъюнктивита без астмы, показано статистически значимое (по сравнению с плацебо) уменьшение среднего значения тяжести назальных и глазных симптомов уже после первого года терапии.

В Северной Америке в мультицентровом клиническом исследовании, в котором участвовали 67 центров США и 13 центров Канады с 2009 по 2010 г., показаны хорошая переносимость и безопасность препарата у взрослых пациентов с сезонным риноконъюнктивитом с астмой и без, вызванными пылью амброзии [30]. 565 пациентов ежедневно принимали препарат в дозе 6 SQ-Amb или 12 SQ-Amb или плацебо после рандомизации в соот-

ношении 1:1:1 соответственно. Из них 85% пациентов были полисенсibilизированы. 423 пациента завершили лечение через 52 нед. В пик цветения амброзии средняя концентрация пыльцы достигала 204 зерна в 1 м<sup>3</sup> воздуха. Первые 3 дозы пациенты получали в центре и находились под наблюдением врача 30 мин, последующие дозы препарата пациенты принимали дома. Препарат пациенты получали до (за 16 нед до пика цветения амброзии), во время (15 дней пика цветения) и после сезона цветения амброзии до года. Пациенты были обеспечены препаратами симптоматической терапии в случае развития нежелательных явлений (адреналином, топическими и системными антигистаминными препаратами, а также глюкокортикостероидами). Общий суммарный балл в пик сезона палинации был основным показателем клинической эффективности слАСИТ. Критерии FDA для клинической релевантности были основаны на TCS (Total combined score). Клинический эффект в активных группах наблюдался в первый год терапии по сравнению с группой плацебо. Эффективность терапии была выражена в большей степени у полисенсibilизированных пациентов. Доза препарата 12 SQ-Amb оказалась на 27% более эффективной, чем плацебо и 6 SQ-Amb. На фоне терапии сублингвальными таблетками в пик цветения амброзии наблюдалось уменьшение симптомов сезонного аллергического ринита и уменьшение потребности в препаратах симптоматической терапии по сравнению с плацебо ( $p < 0,001$ ). Потребность в использовании препаратов снизилась для лоратадина на 26,8%, олопатадина — на 40,5%, мометазона — на 50,5%. Большинство побочных эффектов, связанных с лечением, были легкими в виде оральных и ушных симптомов. Никаких системных аллергических реакций не зарегистрировано. Профили безопасности разных доз сублингвальных таблеток были схожи в группах пациентов с бронхиальной астмой и без.

В этот же период было проведено аналогичное мультицентровое клиническое исследование II/III фазы в 72 центрах США, 12 центрах Канады, 20 центрах Венгрии, 8 центрах Украины и 2 центрах России [31], основной задачей которого было исследовать эффективность и долгосрочную безопасность слАСИТ в дозе 1,5 SQ-Amb, 6 SQ-Amb и 12 SQ-Amb. Дизайн этого исследования принципиально не отличался от предыдущего. Эффективность проводимой терапии также была схожей. Однако самыми частыми (до 96%) нежелательными явлениями легкой и среднетяжелой интенсивности были зарегистрированы: зуд в ротовой полости, першение в глотке, отек слизистой языка и зуд в ушах. Нежелательные явления были оценены как легкие и умеренные. Серьезных нежелательных явлений, таких как госпитализация с обострением БА, анафилактический шок, опасных для жизни событий,

фатальных исходов в течение всего исследования зарегистрировано не было.

В 2014 г. исследовательская группа ученых из Техаса, Канады и Северной Америки опубликовала результаты четырех двойных слепых плацебо-контролируемых исследований. Два клинических исследования были проведены в течение 28 дней, два исследования — в течение 52 нед. Помимо пациентов с САР в исследовании принимали участие пациенты с легкой, стабильной астмой или без нее. Первые 3 дозы препарата пациенты получали под наблюдением врача в медицинском учреждении, последующее введение препарата было в домашних условиях. Набор дозы препарата в перечисленных клинических исследованиях не проводился. Лечение началось не менее чем за 12 нед до периода цветения амброзии. Основной задачей обобщенного анализа было оценить риски развития системных аллергических реакций в виде ангиоотечков и обострения бронхиальной астмы у пациентов на фоне слАСИТ, а также продемонстрировать краткосрочную и долгосрочную безопасность проводимой терапии. Во всех исследованиях (757, 198, 454 и 1058 пациентов) отмечены преимущественно местные реакции в первые дни терапии. Местные реакции регистрировались довольно часто в первые 4 дня терапии (96,3% случаев). По степени тяжести нежелательные явления были оценены как легкие и умеренные, проходили спонтанно на той же дозе препарата. Все активные исследуемые группы пациентов показали статистически достоверное уменьшение симптомов заболевания по сравнению с группой плацебо при оценке шкал и валидизированных опросников.

Ни в одном из 4 исследований не наблюдалось клинически значимых изменений показателей жизнедеятельности, лабораторных показателей или снижения показателей функции внешнего дыхания. Ухудшение состояния больных бронхиальной астмой или контроля над симптомами бронхиальной астмы не зарегистрировано. Из 1707 лиц, получавших исследуемый препарат, у 1 пациента была зарегистрирована системная (анафилактическая) реакция (0,06%). 52-недельная долгосрочная оценка безопасности в целом была похожа на профиль безопасности 28-дневной оценки [33, 35]. Не зафиксировано обструкции дыхательных путей или дыхательной недостаточности. Не сообщалось о каких-либо связанных с лечением опасных для жизни или серьезных побочных явлениях на любой дозе таблеток амброзии.

Таким образом, зарегистрированный в России новый лекарственный препарат Рагвизакс® продемонстрировал хорошую переносимость, высокую эффективность и безопасность при лечении больных, сенсibilизированных к пыльце амброзии полыннолистной. Сублингвальная иммунотерапия лиофилизированными таблетками амброзии расши-

ряет возможности патогенетической терапии для пациентов. Однако при выборе терапии необходимо учитывать клинически значимую сенсibilизацию к мажорному аллергену амброзии, показания и противопоказания к сЛАСИТ, комплаентность пациента и его индивидуальные особенности.

## ЛИТЕРАТУРА

- Creticos PS, Pfaar O Ragweed sublingual tablet immunotherapy: part I – evidence based clinical efficacy and safety. *Immunotherapy*. 2018;10(7):605-616. DOI: org/10.2217/imt-2017-0186.
- Seebens H, Essl F, Dawson W, Fuentes N, Moser D et al. Global trade will accelerate plant invasions in emerging economies under climate change. *Glob Chang Biol*. 2015;21(11):4128-4140. DOI: 10.1111/gcb.13021.
- Ковалев ОВ. Расселение адвентивных растений рода амброзиевых в Евразии и разработка биологической борьбы с сорняками рода *Ambrosia* L. (*Ambrosieae*, *Asteraceae*). В кн.: Теоретические основы биологической борьбы с амброзией. Под ред. Ковалева О.В., Белокобыльского С.А. Л.: Наука: Ленинградское отделение, 1989;189:7-23 [Kovalev OV. Spread out of adventive plants of Ambrosieae tribe in Eurasia and methods of biological control of Ambrosia. In book: Kovalev OV, Belokobylskii SA editors, *Theoretical Principles of Biological Control of the Common Ragweed*, Edition: Nauka, Leningrad. 1989;189:7-23 (In Russ.)].
- Марьюшкина ВЯ. Амброзия полыннолистная и основы биологической борьбы с ней. Киев: Наукова думка. 1986:120 [Mar'yushkina VY. Common ragweed and principles of its biological control. Kiev: Naukova dumka. 1986:120 (In Russ.)].
- Москаленко ГП. Карантинные сорные растения России. М.: Гос. инспекция по карантину растений Рос. Федерации (Росгоскарантин). 2001:277 [Moskalenko GP. *Karantinnye sornye rasteniya Rossii*. М.: Gos. inspeksiya po karantinu rastenij Ros. Federacii (Rosgoskarantin). 2001:277 (In Russ.)].
- Reznik SYa. Common ragweed (*Ambrosia artemisiifolia* L.) in Russia: spread, distribution, abundance, harmfulness, and control measures. *Ambrosieae*, the first international ragweed review. 2009;26:88-97.
- Tosi A, Wüthrich B, Bonini M, Pietragalla-Köhler B. Time lag between Ambrosia sensitization and Ambrosia allergy: a 20-year study (1989-2008) in Legnano, northern Italy. *Swiss Med Wkly*. 2011;141:w13253. DOI: 10.4414/sm.w.2011.13253.
- Уханова ОП, Богданова МА, Желтова ИВ, Малахова МК. Результаты мониторинга пыльцы и плесени в атмосферном воздухе Юга России в 2018 году. *Российский Аллергологический Журнал*. 2019;16(1):154-155 [Ukhanova OP, Bogdanova MA, Zheltova IV, Malakhova MK. Results of pollen and mold monitoring in the atmospheric air of Southern Russia in 2018. *Russian journal of Allergy*. 2019;16(1):154-155 (In Russ.)].
- Чурюкина ЭВ, Кит ММ, Уханова ОП, Лебеденко АА, Голошубова ЕА. Оценка данных компонентной диагностики и аэропаллинологического мониторинга пыльцы в Ростовской области Юга России у больных сезонным аллергическим ринитом. Второе Московское совещание по молекулярной аллергологии (19.11.2019). Постер. С. 8 [Churyukina EV, Kit MM, Ukhanova OP, Lebedenko AA, Golosubova EA et al. Evaluation of the data of component diagnostics and aeropalynological monitoring of pollen in the Rostov Region of Souther Russia in patients with seasonal allergic rhinitis. Second Moscow Molecular Allergology Meeting (19.11.2019). Poster 8] (In Russ.)].
- Lake IR, Jones NR, Agnew M, Goodess CM, Giorgi F, Hamaoui-Laguel L. Climate Change and Future Pollen Allergy in Europe. Map adapted from *Environ Health Perspect*. *Environ Health Perspect*. 2017;125(3):385-391.
- Wopfner N, Bauer R, Thalhamer J, Ferreira F, Chapman M. Immunologic analysis of monoclonal and immunoglobulin E antibody epitopes on natural and recombinant Amb a 1. *Clin Exp Allergy*. 2008;38(1):219-226.
- Taramarcas P. The Ragweed invasion allergy. *Clin Immunol Int J World Allergy Org*. 2006;19(1):35-36.
- Wurtzen PA, Hoof I, Christensen LH, Váczy Z, Henmar H, Salamanca G. Diverse and highly cross-reactive T-cell responses in ragweed allergic patients independent of geographical region. *Allergy*. 2019; Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/all.13992>. Ссылка активна на 10.12.2019 г. DOI: 10.1111/all.13992.
- Chen KW, Marusciac L, Tamas PT, Valenta R, Panaitescu C. *Int Arch Allergy Immunol*. 2018;176(3-4):163-180. DOI: 10.1159/00048799.
- Wüthrich B, Bonini M, Pietragalla-Köhler B, Tosi A. Time lag between Ambrosia sensitisation and Ambrosia allergy: a 20-year study (1989-2008) in Legnano, northern Italy. *Swiss Med. Wkly*. 2011;141:w13253. Available at: <https://smw.ch/article/doi/smw.2011.13253> Ссылка активна на 10.12.2019 г. DOI: 10.4414/smw.2011.13253.
- Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update. *Allergy (Suppl. 86)*. 2008;63:1-160.
- EAACI Global Atlas of Allergic Rhinitis and Chronic Rhinosinusitis 2015 update. Available at: [http://www.eaaci.org/globalatlas/ENT\\_Atlas\\_web.pdf](http://www.eaaci.org/globalatlas/ENT_Atlas_web.pdf) Last accessed July 2019.
- Enberg RN, Leickly FE, McCullough J, Bailey J, Ownby DR. Watermelon and ragweed share allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 1987;79:867-753.
- Egger M, Mutschlechner S, Wopfner N, Gadermaier G, Briza P, Ferreira F. Pollen-food syndromes associated with weed pollinosis: an update from the molecular point of view. *Allergy*. 2006;61:461-476. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2006.00994.x.
- Bousquet J, Pfaar O, Togias A. ARIA 2019 Care pathways for allergen immunotherapy. *Allergy*. 2019;74:2087-2102. DOI: 10.1111/all.13805.
- Аллергология. Фармакотерапия без ошибок. Руководство для врачей. Под ред. Р.М. Хайтова. М.: «Е-нот». 2013:496 [Allergology. Pharmacotherapy without errors. A guide for physicians. R.M. Khaitov ed. М.: «E-Noto». 2013:496 (In Russ.)].
- Курбачева ОМ. Клинические, патогенетические и экономические аспекты применения аллерген-специфической иммунотерапии. Диссертация д-ра мед. наук. М., 2007, 198 с. [Kurbacheva OM. *Clinical, pathogenetic and economic aspects of allergen-specific immunotherapy*. Dissertation of Dr. med. sciences'. М., 2007, 198 p.].
- Passalacqua G, Canonica GW, Bagnasco D. Benefit of SLIT and SCIT for Allergic Rhinitis and Asthma. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2016;16:12-88. DOI: 10.1007/s11882-016-0666-x.
- Larenas-Linnemann D. Patient selection for subcutaneous versus sublingual immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2015;15:588-595. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000219.
- Ragwizax® Summary of Product Characteristics DocID: SMPC77661 – 1.0 <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber>. Ссылка активна на 10.12.2019 г.
- Ohashi-Doi K, Lund K, Ipsen H, Andersen PS, Mosbech H, Virchow J. Poster presentation at EAACI; 26-30 May 2018: Munich, Germany. PDS 04, Poster 0253.
- Masuyama K, Okamoto Y, Okamiya K, Azuma R et al. Efficacy and safety of SQ house dust mite sublingual immunotherapy-tablet in Japanese children. *Allergy*. 2018;73:2352-2363. DOI: 10.1111/all.13544.
- Lund K, Kito H, Skydtsgaard MB, Nakazawa H, Ohashi-Doi K, Lawton S. The Importance of Tablet Formulation

- on Allergen Release Kinetics and Efficiency: Comparison of Freeze-dried and Compressed Grass Pollen Sublingual Allergy Immunotherapy Tablet Formulations. *Clin Ther.* 2019;41(4):742-753. DOI: 10.1016/j.clinthera.2019.02.008.
29. Ohashi-Doi K, Kito H, Nakazawa H, Ipsen H, Gudmann P, Lund K. Bioavailability of House Dust Mite Allergens in Sublingual Allergy Tablets Is Highly Dependent on the Formulation. *Int Arch Allergy Immunol.* 2017;174:26-34. DOI: 10.1159/000479693.
  30. Nolte H, Hébert J, Berman G, Gawchik S. Randomized controlled trial of ragweed allergy immunotherapy tablet efficacy and safety in North American adults. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013;110(6):450-456. DOI: 10.1016/j.anai.2013.03.013.
  31. Creticos PS, Maloney J, Bernstein DI, Casale T, Kaur A, Fisher R. Efficacy and safety of ragweed SLIT-tb in NA and EU adults. (52-wk single season trial, n=784). *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131:1342-1349. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.03.019.
  32. Maloney J. et al. Safety and tolerability of dual SQ-Grass and SQ-Ragweed SLIT-tb administration (US trial). *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4:301-309. DOI: 10.1016/j.jaip.2015.11.004.
  33. Nolte H, Amar N, Bernstein DI, Lanier BQ, Creticos P, Berman G. Safety and tolerability of Ragweed SLIT-tb. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;113:93-100. DOI: 10.1016/j.anai.2014.04.018.
  34. Kim H, Wasserman S, Hébert J, Blaiss M, Nelson H, Creticos P. Efficacy and safety of ragweed sublingual immunotherapy in Canadian patients with allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2014;10:10-55. DOI: 10.1186/1710-1492-10-55.
  35. Nelson HS. Ragweed allergy immunotherapy tablet MK-3641 (Ragwitek®) for the treatment of allergic rhinitis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018;14(12):1003-1011. DOI: 10.1080/1744666X.2018.1538788.

#### Информация об авторах

Уханова Ольга Петровна, доктор медицинских наук, профессор кафедры иммунологии с курсом дополнительного профессионального образования, ФГБОУ ВО Ставропольский государственный медицинский университет, г. Ставрополь.

Эбзеева Индира Иосифовна, аспирант кафедры иммунологии с курсом дополнительного профессионального образования, ФГБОУ ВО Ставропольский государственный медицинский университет, г. Ставрополь.

#### Участие авторов

- Концепция и дизайн статьи – О.П. Уханова, И.И. Эбзеева.
- Написание текста – О.П. Уханова, И.И. Эбзеева.
- Редактирование – О.П. Уханова, И.И. Эбзеева.

#### Дополнительные утверждения

Авторы согласны на публикацию представленной работы.

Авторы подтверждают, что данная рукопись в настоящее время не представлена для публикации в другие издания и не была принята для публикации в других изданиях.

#### Информация об источниках финансирования

Финансирование работы не проводилось.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.