

Клиническая эффективность сублингвальных таблеток для аллерген-специфической иммунотерапии «Антиполлин» при аллергическом рините, вызванном пылью березы

RAR — научная статья

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2025-3-94-114>


УДК 616-022.8

Дата поступления: 15.07.2025

Дата принятия: 06.09.2025

Дата публикации: 18.09.2025

Масальский С. С.^{1,2}, Смолкин Ю. С.^{2,4}, Молочкова А. Н.², Попович А. М.³

¹ Московский медицинский университет «Реавиз», 125466, г. Москва, ул. Соколово-Мещерская, 29, Россия

² ООО «НККЦ аллергологии и иммунологии», Москва, 117513, ул. Островитянова, 6, Россия

³ Клиника молекулярной диагностики MD, г. Санкт-Петербург, ул. Оптиков, 45, корп. 1, Россия

⁴ Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, 125371, г. Москва, Волоколамское ш., 91, Россия

Масальский Сергей Сергеевич — к. м. н., доцент кафедры клинической медицины Медицинского университета «Реавиз», ORCID ID: 0000-0002-2048-5709, e-mail: masalsky@live.com.

Смолкин Юрий Соломонович — д. м. н., профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, ORCID ID: 0000-0001-7876-6258, e-mail: smolkin@alerg.ru.

Молочкова Александра Николаевна — врач аллерголог-иммунолог ООО «НККЦ аллергологии и иммунологии», e-mail: molochkovaaleksandra674@gmail.com.

Попович Алексей Михайлович — к. м. н., врач аллерголог-иммунолог Клиники молекулярной диагностики MD, ORCID ID: 0009-0001-5541-1654, e-mail: dr.alexey-popovich@yandex.ru.

Введение. Сублингвальная иммунотерапия проводится аллергенами, содержащими неодинаковое количество антигена. Схемы применения отличаются у разных производителей. Исследуется «Антиполлин» — низкодозовые сублингвальные таблетки аллергена березы 0,1–1000 PNU в сочетании с аскорбиновой кислотой.

Материалы и методы. Открытое, сравнительное нерандомизированное исследование (n = 52) эффективности сублингвальных таблеток березы 1000 PNU в зависимости от концентрации пыльцы, применяемых по предсезонно-сезонной схеме при сезонном аллергическом рините. Дополнительно определена аллергенность таблеток путем сравнения с раствором с известными показателями.

Результаты. Аллергенность раствора установлена проведением прик-тестов у 40 пациентов раствором 1000 PNU/мл. Медианный диаметр папулы составил 4 [3; 5] мм, что соответствует около 50 000 ЕАА (единиц аллергенной активности, принятых в России). Суммарная курсовая доза составила 24 667 PNU (половина была получена до пика сезона), из них за 42 дня — 667 PNU, с 43 по 66 день и 67–90 день — по 12 000 PNU.

В период цветения березы (28.04 – 11.05.2025) отмечались среднегодовые концентрации пыльцы 1000–2500 в м³. В группе лечения общая оценка ВАШ ринита в группе «Антиполлин» была достоверно ниже, чем в группе контроля (2 [1; 5] vs 7 [4; 8] баллов, p < 0,001). Общая оценка симптомов и медикаментов TCS в группе лечения была значимо ниже с высокой достоверностью (p = 0,001): 12,7 [8,3; 18,1] vs 22,8 [17,0; 28,3] балла.

В пиковое цветение (21–27.04.2025) концентрация пыльцы достигала 14 500 зерен в м³. В группе «Антиполлин» ВАШ симптомов ринита была 5 [3; 6,5] против 7 [5; 8] в группе контроля, p < 0,01. TCS смогла показать недостаточную достоверность различий: 22,3 [11,6; 22,8] vs 23,0 [17,0; 28,4], (p = 0,12).

В период цветения ольхи, когда концентрация пыльцы была низкая, усредненная за неделю медиана TCS в исследуемой группе «Антиполлин» была ниже, чем в контрольной 10,6 [5,9; 14,1] vs 14,9 [14,7; 19,4] (p = 0,01). Назальные и конъюнктивальные симптомы 6 vs 9 баллов достоверно отличались (p < 0,05). Оценка медикаментов имела тренд к различиям 3,43 vs 9,71 (p = 0,07). Уровень симптомов, оцененный по ВАШ, был на 50% меньше, чем в группе контроля. Назальные жалобы показали разницу медиан в 30% (3 vs 6 баллов), конъюнктивальные — 33% (3,5 vs 5), достоверность не смогла достигнуть значимого уровня и колебалась 0,06–0,12.

Заключение. Таблетированный аллерген березы + аскорбиновая кислота имел достаточную аллергенность и был достаточно эффективен в условиях концентраций пыльцы близких к среднегодовым, когда уровень жалоб и количество потребляемых медикаментов был достаточным для анализа. После 1 курса терапии пиковые концентрации пыльцы вызывали симптомы в группе лечения, сходные с группой контроля. Вероятно, необходимы более длительные курсы поддерживающей терапии пылью березы.

Ключевые слова: АСИТ, аллерген-специфическая иммунотерапия, аллергический ринит, антиполлин

Для корреспонденции:

Масальский Сергей Сергеевич, кандидат медицинских наук, врач аллерголог-иммунолог ООО «НККЦ аллергологии и иммунологии», ответственный секретарь Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России.

Адрес: 117513, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, д. 6.

E-mail: masalskysergey@yandex.ru

For correspondence:

Sergey S. Masalskiy, candidate of science, Executive Secretary of Association Pediatric Allergist and Immunologist Russia (APAIR), allergist-immunologist of Scientific-Clinical Consultative Center of Allergology and Immunology.

Address: 6 Ostrovityanova st., 117513, Moscow, Russia.

E-mail: masalskysergey@yandex.ru

Конфликт интересов:

Смолкин Ю. С., Масальский С. С. — члены редакционной коллегии, авторы заверяют, что статья прошла все этапы рецензирования.

Для цитирования: Масальский С. С., Смолкин Ю. С., Молочкова А. Н., Попович А. М. Клиническая эффективность сублингвальных таблеток для аллерген-специфической иммунотерапии «Антиполлин» при аллергическом рините, вызванном пылью березы. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2025; 23 (3): 94–114. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2025-3-94-114>

Efficacy of the sublingual tablets for allergen-specific immunotherapy «Antypollin» in the treatment of allergic rhinitis caused by birch pollen

<https://doi.org/10.53529/2500-1175-2025-3-94-114>

Date of receipt: 15.07.2025

Date of acceptance: 06.09.2025

Date of publication: 18.09.2025

Sergey S. Masalskiy^{1,2}, Yuri S. Smolkin^{2,4}, Aleksandra N. Molochkova², Alexey M. Popovich³

¹ Moscow Medical University “Reaviz”, 29 Sokolovo-Meshcherskaya st., 125466, Moscow, Russia

² Scientific-Clinical Consultative Center of Allergology and Immunology, 6 Ostrovityanova st., 117513, Moscow, Russia

³ Clinic of Molecular Diagnostics MD, St. Petersburg, 45 Optikov st., bldg. 1, Russia

⁴ Academy of Postgraduate Education under FSBI FSCC of FMBA of Russia, 91 Volokolamskoe highway, 125371, Moscow, Russia

Sergey Sergeevich Masalskiy — Cand. Sci., Associate Professor of the Department of Clinical Medicine, Moscow Medical University “Reaviz”, ORCID ID: 0000-0002-2048-5709, e-mail: masalsky@live.com.

Yuri Solomonovich Smolkin — Doc. Sci., Professor of Department of Clinical Immunology and Allergology of Academy of Postgraduate Education under FSBI FSCC of FMBA of Russia, ORCID ID: 0000-0001-7876-6258, smolkin@alerg.ru.

Aleksandra Nicolaevna Molochkova — allergist of Scientific-Clinical Consultative Center of Allergology and Immunology, e-mail: molochkovaaleksandra674@gmail.com.

Alexey Mikhailovich Popovich — Cand. Sci., allergist of Molecular Diagnostics clinic MD, ORCID ID: 0009-0001-5541-1654, e-mail: dr.alexey-popovich@yandex.ru.

Introduction. Sublingual immunotherapy is administered using allergens that contain varying amounts of antigen. Different manufacturers employ distinct application regimens. The study investigates the efficacy of “Antypollin”, a low-dose sublingual tablet containing birch allergen 0.1–1000 PNU combined with ascorbic acid.

Materials and Methods. An open-label, comparative non-randomized trial was conducted involving 52 participants. We evaluated the effectiveness of sublingual tablets of birch pollen extract (1000 PNU) in relation to seasonal variations in pollen concentrations when used according to pre-seasonal–seasonal protocols for patients with seasonal allergic rhinitis. Additionally, the allergenic potency of these tablets was assessed by comparing them with solutions having known characteristics.

Results. Allergenicity testing was performed on 40 subjects using prick tests with a solution of 1000 PNU/mL, resulting in an average papule diameter of 4 [IQR: 3–5] mm. This corresponded to approximately 50,000 EAA (Russian Unit of allergen activity). Total cumulative dose over the course amounted to 24,667 PNU, with half being administered prior to peak season onset. Specifically, within the first 42 days, 667 PNU were delivered, followed by two phases from day 43 to 66 and again from day 67 to 90, each providing 12,000 PNU.

During the birch pollen period between April 28th and May 11th, 2025, annual mean pollen concentrations ranged from 1000 to 2500 grains per cubic meter. In the treatment group receiving Antypollin tablets, the Visual Analog Scale (VAS) score for rhinitis symptoms showed significantly lower values compared to controls (median VAS scores: 2 [IQR: 1–5] versus 7 [IQR: 4–8]; $p < 0.001$). Similarly, the total symptom-medication score (TCS) demonstrated significant improvement ($p = 0.001$), with median values of 12.7 [IQR: 8.3–18.1] versus 22.8 [IQR: 17.0–28.3].

At peak pollen period (April 21–27th, 2025), pollen levels reached up to 14,500 grains per cubic meter. During this phase, while VAS symptom scores remained statistically different (5 [IQR: 3–6.5] vs. 7 [IQR: 5–8]; $p < 0.01$), the TCS did not achieve statistical significance (88%; median difference: 22.3 [IQR: 11.6–22.8] vs. 23.0 [IQR: 17.0–28.4]; $p = 0.12$).

In contrast, during alder flowering periods characterized by lower pollen concentrations, weekly averaged median TCS scores in the Antypollin group were significantly reduced compared to control groups (10.6 [IQR: 5.9–14.1] vs. 14.9 [IQR: 14.7–19.4]; $p = 0.01$). Nasal and conjunctival symptoms differed markedly (6 vs. 9; $p < 0.05$), although medication usage only trended toward differences (3.43 vs. 9.71; $p = 0.07$). Symptom severity, measured via VAS, was halved relative to controls. Nasal complaints exhibited a 30% reduction in median values (3 vs. 6), whereas ocular symptoms decreased by 33% (3.5 vs. 5), though these results did not reach statistical significance (p ranging from 0.06 to 0.12).

Conclusion. The study demonstrated that birch pollen tablets combined with ascorbic acid exhibit sufficient allergenicity and serve as an effective therapeutic agent under conditions where pollen concentrations approximate annual average levels. Patient complaint rates and medication consumption should be adequate for analysis of efficacy. After completing the first course of therapy, it was observed that high pollen concentrations elicit similar clinical manifestations in both the treatment and control groups. This indicates insufficient therapeutic effect following a single course. It is likely that more prolonged courses of maintenance therapy will be required to achieve sustainable immunotherapeutic outcomes.

Keywords: ASIT, allergen-specific immunotherapy, allergic rhinitis, antypollin

Conflict of interest:

Smolkin Y. S., Masalsky S. S. — members of the editorial board, the authors assure that the article has passed all the stages of review.

For citation: Masalskiy S.S., Smolkin Yu. S., Molochkova A.N., Popovich A.M. Efficacy of the sublingual tablets for allergen-specific immunotherapy «Antypollin» in the treatment of allergic rhinitis caused by birch pollen. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2025; 23 (3): 94 -114. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2025-3-94-114>

Список сокращений/List of abbreviations:

АДАИР:	ассоциация детских аллергологов и иммунологов России
АР:	аллергический ринит
АСИТ:	аллерген-специфическая иммунотерапия
БА:	бронхиальная астма
ВАШ:	визуальная аналоговая шкала
ГП № 5:	Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская поликлиника № 5 Департамента здравоохранения города Москвы»
ЕАА:	единицы аллергенной активности
КР:	клинические рекомендации
НККЦ аллергологии и иммунологии:	Научно-клинический консультативный центр аллергологии и иммунологии, г. Москва
ПКИТ:	подкожная иммунотерапия
СЛИТ:	сублингвальная иммунотерапия
CSMS (combined symptom and medication scores):	комбинированная шкала оценки симптомов и медикаментов
dMS (daily medication score):	шкала ежедневная оценки приема лекарств
dSS (daily symptom score):	шкала ежедневной оценки симптомов
ЕААЦИ:	Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии
MAD:	среднее медианное отклонение.
Me:	медиана
PNU:	единица белкового азота
Q1; Q3:	первый и третий квартили, соответствующие 25 и 75%. iQR — межквартильный диапазон от 1 до 3 квартиля
RQLQ (Rhinoconjunctivitis Quality of life Questionnaire):	опросник качества жизни при риноконъюнктивите
sIgE (specific IgE):	специфические иммуноглобулины Е
TCS (total symptom score):	балльная шкала общих симптомов
tIgE (total IgE):	общий уровень иммуноглобулина Е в крови
VAS (ВАШ):	визуальная аналоговая шкала

ВВЕДЕНИЕ

С каждым годом во всем мире растет число заболеваний, вызванных пылью растений, таких как аллергический риноконъюнктивит, атопическая

бронхиальная астма [1]. В 2024 году авторами настоящей работы получены данные об омоложении проявлений аллергического ринита (АР) у детей до 3 лет в России. Симптомы АР встречаются у паци-

ентов с установленным диагнозом бронхиальной астмы и пищевой аллергией в 2–3 раза чаще, чем это фиксируется в медицинской документации [2, 3]. Гиперчувствительность к пыльце растений значительно ограничивает жизнь пациента в сезон пыления, вызывает потребность в приеме большого количества медикаментов. В пиковое цветение, когда выбрасывается максимальное количество пыльцы, эффективность лекарственной терапии снижается, и пациенты чаще госпитализируются и обращаются за экстренной помощью [4].

Изученным и эффективным способом лечения ринита и астмы является аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ). Международные общества и эксперты Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России (АДАИР) признают ее основным способом лечения IgE-опосредованных аллергических состояний [5]. Основная цель АСИТ заключается в индукции специфической гипосенсибилизации организма пациента к определенному набору аллергенов, что приводит к снижению тяжести клинических симптомов заболевания, уменьшению зависимости от медикаментозной терапии и улучшению общего состояния здоровья [6].

Применение терапевтических аллергенов способствует формированию толерантности через активацию клеточно-гуморальных механизмов, что в конечном счете приводит к образованию популяции Т- и В-клеток, подавляющих, но не уничтожающих IgE-продуцирующие клетки [7]. Ключевыми элементами АСИТ является активация толерантных дендритных клеток, а также индукция регуляторных Т- и В-клеток, вырабатывающих ИЛ-10, угнетающего аллергическое воспаление [8]. Концентрация аллергенного белка, необходимая ранее для инициации клинических симптомов, становится недостаточной при естественной экспозиции аллергена в большинство недель пыления. При сезонном АР (САР) важно, что концентрация пыльцы существенно меняется в течение нескольких недель одного сезона и вполне закономерно, что пациенты испытывают разное количество симптомов в течение палинации [9].

Оценка толерантного потенциала клеток является довольно нетривиальной задачей, но в практике принято использовать простые сывороточные маркеры. Индуцированные аллергенами клеточные популяции синтезируют доступные для определения медиаторы, способные модифицировать иммунную реакцию. Наиболее часто используют оценку про-

дукции блокирующих антител класса IgG4 и активационных рецепторов базофилов [10]. Определение маркеров рекомендовано для клинических исследований позиционной статьей Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии [11], но не является обязательным в рутинной практике, и большинство врачей его не назначают. Актуальные клинические рекомендации не настаивают на определении IgG4 в качестве маркера соблюдения режима лечения. Соотношения sIgE/tIgE и IgE-FAB рассматриваются как потенциальные суррогатные биомаркеры эффективности АСИТ в научной литературе [12]. Иммунологическая толерантность к аллергену должна проявляться повышением порога реакции и уменьшением клинических симптомов после контакта с аллергеном. Данная статья является первой из двух частей в публикации результатов нашей работы, и в ней мы сосредоточимся на клинических маркерах эффективности, а иммунологические показатели будут представлены в следующей статье.

Клинические критерии эффективности АСИТ и оценка симптомов

Основным критерием эффективности лечения признается изменение степени тяжести заболевания, уменьшение симптомов при контакте с аллергеном. Руководство Европейской ассоциации по АСИТ рекомендует считать эффективной 20%-ю разницу в изменении клинической симптоматики [6]. Уровни пыления в разных регионах могут быть различны, ежегодное пыление растений значительно отличается, а также показано, что от количества пыльцы зависит тяжесть симптоматики и уровень ежегодного прироста IgE [13]. С разной концентрацией пыльцы связана достаточно изменяющаяся эффективность АСИТ в течение длинного периода цветения, а также появление жалоб в местах максимальной концентрации пыльцы — парках, за городом. Для наиболее достоверной оценки влияния АСИТ в научных исследованиях используют провокационные тесты и экспозиционные камеры, в которых возможно проследить симптоматику на стабильные фиксированные концентрации аллергена [14]. В реальной практике ежегодно изменяющиеся условия пыления делают сложным прямые сравнения эффективности лечебных аллергенов, исследованных в неодинаковых клинических центрах или в разные сезоны.

Нам представляется целесообразным оценка эффективности АСИТ в зависимости от концен-

трации пыльцевых зерен в воздухе: в начале цветения, в пиковый период максимальной концентрации пыльцы в воздухе и в период времени, когда уровни цветения соответствуют среднегодовым. Для объективной оценки проявлений авторам рекомендовано использовать валидированные количественные методы оценки симптомов с помощью индексов и оценочных шкал, что поддерживается экспертным сообществом [15].

Для уменьшения субъективизации жалоб в исследовании изучено динамическое изменение результатов, измеренных с помощью специализированных стандартизованных опросников симптомов заболевания и медикаментозной терапии, а также посредством ВАШ (визуальная аналоговая шкала) и подсчета «плохих» дней. Шкала 10-балльной системы оценки признака (ВАШ) симптомов ринита рекомендована КР МЗ и руководством ARIA для оценки тяжести течения и выбора объема получаемой терапии до начала лечения и в ходе сезона [16]. Жалобы, соответствующие уровню ВАШ ≥ 5 признаются среднетяжелыми и тяжелыми, менее 5 — легкими. Для оценки состояния возможно использовать ВАШ «посимптомно», но это требует большого объема сравнений и возможна разнонаправленная динамика проявлений. Для решения используют комбинированные оценки — сумму результатов оценок всех симптомов пациента.

Важным способом оценки состояния пациентов является качество жизни. Экспертами ЕААСИ рекомендовано использование валидированного опросника RQLQ у пациентов с АСИТ [17,18]. В педиатрии используют адаптированную версию указанного опросника [19]. Качество жизни коррелирует с более доступными и простыми методами оценки с использованием 10-балльной ВАШ и комбинированными оценками симптомов.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнить эффективность биологически активной добавки «Антиполлин береза повислая» содержащей пыльцу березы в сочетании с аскорбиновой кислотой и предназначенной для проведения сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии (СЛИТ) на течение аллергического ринита (АР) в сравнении с отсутствием лечения в сезон цветения, а также дополнительно оценить аллергенность, безопасность и переносимость препарата, принимаемого предсезонно и в сезон цветения с помощью клинических и иммунологических показателей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Характеристика исследования. Двухцентровое, сравнительное, открытое нерандомизированное продленное исследование с контрольной группой. Количество участников $n = 52$.

Исследование проводилось на базе 3 медицинских учреждений в Москве (2) и Санкт-Петербурге (1): НККЦ аллергологии и иммунологии «Городская поликлиника № 5 Департамента здравоохранения города Москвы» и Клинике молекулярной диагностики MD.

Критерии включения: аллергический ринит с проявлениями в период апрель-май ≥ 2 сезонов, подтвержденная лабораторно и клинически сенсibilизация к пыльце березы, возраст детей старше 5 лет, подписанное добровольное информированное согласие пациентов (или родителей пациентов, если пациенты — дети) на участие в исследовании. Критерии исключения: обострение хронического заболевания, ранняя проведенная аллерген-специфическая иммунотерапия. Пациенты с сопутствующей бронхиальной астмой и полисенсibilизацией к бытовым и эпителиальным аллергенам в исследование включались.

Контрольная группа — пациенты с аллергическим ринитом, обратившиеся в период палинации деревьев за медицинской помощью в НККЦ аллергологии и иммунологии и ГП № 5 г. Москвы.

Тяжесть ринита устанавливалась ретроспективно, исходя из максимальной медикаментозной терапии, которую пациенты принимали ранее. Для пациентов, которые контролировались антигистаминными или антилейкотриеновыми препаратами, устанавливалась легкая степень АР; если контроль достигался 2 препаратами или требовал ИГКС — средняя степень тяжести АР; при сохранении симптоматики на комбинированной терапии ринит оценивался как тяжелый.

Используемые опросники. Пациенты проходили анкетирование самостоятельно онлайн, еженедельно, предварительно пройдя инструктаж в клинике. В течение сезона были доступны информационные видеоматериалы с объяснением методики прохождения анкеты. С 10 марта по 20 мая 2025 года родители пациентов еженедельно заполняли онлайн-анкеты для оценки симптомов аллергического ринита и качества жизни. Визуальная аналоговая шкала была порядковой и состояла из 10 баллов, где 0 баллов — все хоро-

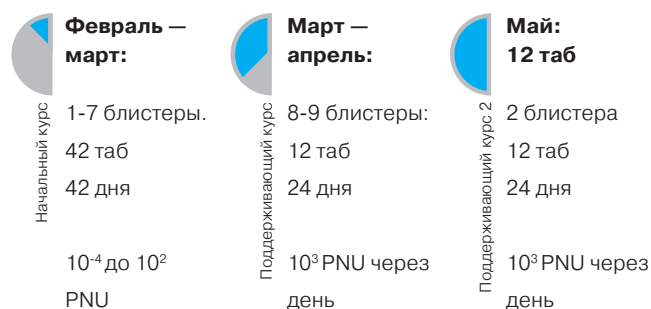


Рис. 1. Временной график приема препарата «Антиполлин береза повислая» в 2025 году (рис. авторов)

Fig. 1. The time schedule for taking the drug "Antipollin hanging birch" in 2025 (authors' ill.)

шо, аллергия не влияет на жизнь и здоровье; 10 баллов — ужасно, невыносимо, невозможно полностью осуществлять свои жизненные функции.

Для комбинированной оценки симптомов и медикаментозной терапии использовалась модифицированная шкала CSMS, рекомендованная EAACI [20]. TCS — общий суммарный балл при аллергическом риноконъюнктивите представляет собой сумму баллов за симптомы и прием лекарств (то есть общий суммарный балл за день = баллы за симптомы DSS + баллы за прием лекарств DMS) и может принимать значения от 0 до 38, и TCS хорошо валидирована в зависимости от уровня пыльцы и в отличие от CSMS обладает большей статистической мощностью [21] [22]. DSS ринита оценивает 6 симптомов риноконъюнктивита (18 баллов максимум / 6 симптомов). Возможен учет DSS астмы и, опционально, 4 симптома астмы (12 max / 4 симптома). Симптомы оценивались в среднем за неделю. Каждый признак принимал значения: 0 = отсутствие симптомов; 1 = легкие симптомы (признак/симптом явно присутствует, но минимально осознается; легко переносится); 2 = умеренные симптомы (определенное осознание признака/симптома, который беспокоит, но переносится); 3 = тяжелые симптомы (признак/симптом, который трудно переносить; вызывает помехи в повседневной жизни и/или во сне).

DMS — оценка медикаментов в расчете на сутки: пероральные антигистаминные — 6 баллов, антигистаминные в глаза — 6 баллов, интраназальные стероиды — 8 баллов. Собиралась информация о количестве дней в неделю, в которые использовались медикаменты, после вычислялся средний балл за неделю. Оценка ежедневного приема лекарств при аллергическом риноконъюнктивите (DMS) рассчитывается по системе, представленной в приложении, и принимает значения

от 0 до 20 (максимально допустимое количество лекарств для экстренной помощи в день).

В качестве пациент-ориентированного показателя использовали количество «плохих» дней в неделю. Определение и критерии таких дней пациенту не давали, пациенты указывали свои субъективные ощущения.

Сенсибилизация подтверждалась методом прик-тестирования. Пациентам проведены кожные prick-тесты со стандартизированными водно-солевыми экстрактами пыльцы березы, ольхи, тимopheвки, полыни, эпителием кошки, домашней пыли, производства компании «Микроген», Россия. Положительной пробой считалось кожная реакция в виде волдыря более 3 мм.

Аллергенность. Для оценки аллергенности препарата дополнительно были проведены prick-тесты с раствором препарата «Антиполлин», приготовленными ex tempore: использовались таблетка таблетированного аллергена дозировкой 1000 PNU на 1 мл разводящей жидкости производства «Микроген». Измерялось два диаметра папулы, образовавшейся в результате проведения кожной пробы, и высчитывалось среднее значение.

Данные о цветении в Москве получены с помощью интернет-сервиса «Аллерготоп» (<https://allergotop.com/>), план «эксперт», позволяющий с помощью пылевых ловушек и лабораторного анализа биологических образцов отслеживать суточные концентрации пыльцы (ед. зерен / м³) в составе аллергенов в воздухе.

Статистический анализ проведен с помощью свободного программного обеспечения JASP 0.95 [23]. Нормальность распределения проверялась с помощью Критерия Шапиро — Уилка, в случае неравномерного распределения для описания средних использовалась медиана с медианным абсолютным отклонением ($Me \pm MAD$), указывались границы 1-го и 3-го квартилей [Q1; Q3] или IQR, сравнение медиан — тест Манна — Уитни, размер эффекта оценен в процентах и с помощью ранговой (rank-biserial) корреляции с колебаниями от -1 до 1. Размер эффекта: 0,2 — маленький, 0,5 — средний, 0,8 — большой.

Порядок приема препарата «Антиполлин береза повислая» в рамках дизайна исследования представлен на рисунке 1.

Таблица 1. Суммарные дозы «Антиполлин береза повислая», получаемые в различные этапы терапии (табл. авторов)
Table 1. Total doses of Antypollin, received at the different stages of therapy (authors' table)

Период, дни Period, days	№, блистер No., blister	Дозировка, PNU Dosage, PNU	Доза за период, PNU Dose per period, PNU
30	1–5	10^{-4} — 1	6,7
12	6–7	10^0 — 10^2	660
24	8–9	10^3	12 000
24	10–11	10^3	12 000
всего — 90 дней total			всего 24 667 total

Вмешательство

Все пациенты получали препарат «Антиполлин береза повислая» согласно инструкции по применению. Инициация проходила в амбулаторных условиях в присутствии врача, далее пациенты получали письменные инструкции по регистрации нежелательных явлений, схему приема и были предупреждены о возможных побочных реакциях и ситуациях, при которых необходимо прервать прием препарата и немедленно связаться с врачом.

Пациенты получали пыльцу березы сублингвально: 54 таблетки (основной курс) и 12 таблеток (поддерживающий курс). Терапию начинали с таблеток, содержащих 0,0001 PNU (единиц белкового азота), каждые 6 дней увеличивая количество вводимого аллергена в 10 раз. Блистеры № 1–7 принимались ежедневно, блистеры № 8–9 — через день. Поддерживающий курс состоял из 12 таблеток с концентрацией 1000 PNU, которые надо было принимать через день. Суммарная доза за курс — 24,7 тыс. PNU. Схема приема представлена в таблице 1. Из таблицы видно, что основная лечебная доза принимается после 42-го дня от начала приема, что требует планирования назначения препарата. Последние 48 дней в нашем исследовании совпали с периодом цветения березы. Визиты и забор крови осуществлялись на 0, 66 и 90-й дни терапии. Анкеты симптомов заполнялись еженедельно.

Методика приема: таблетка закладывается под язык и держится во рту до полного растворения, но не запивается водой. Время растворения под языком составляло около 4–6 минут. Терапия начиналась за 5–8 недель до цветения и продолжалась в сезон цветения.

Отличия от схемы, предложенной производителем

Лист-вкладыш содержит информацию о возможности приема препарата в дозе 1000 PNU из основной коробки через 1–2 дня. Для унификации пациенты принимали 1000 PNU строго через день. Поддерживающие таблетки производитель рекомендует ис-

пользовать 1 раз в неделю, в исследовании препарат использовался через день, т.е. 3 раза в неделю.

Цветение

Палинация растений является непостоянной величиной и неодинаковой в разные сезоны. Внутри одного сезона уровень пыльцы зависит от погоды, температуры воздуха, силы ветра и количества растений, произрастающих рядом с пациентом. В Москве измерение концентрации пыльцы проводится на Воробьевых горах в здании Московского государственного университета, что не может полностью отражать уровни пыления на территории всей московской агломерации, но дает примерное представление о том, когда в воздухе определяется максимальная концентрация пыльцы.

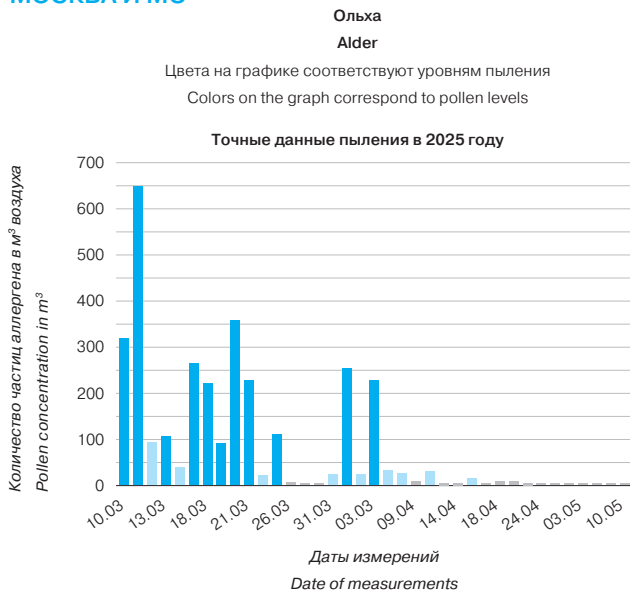
В 2025 году отмечались сложные климатические условия, что повлекло изменения в характере цветения: отмечалось раннее начало пыления позднцветущих деревьев — в период 8–21 марта дебютировала палинация ольхи с максимумом 750 ед./м³.

В период 9–19 апреля наблюдались минимальные значения (приближающиеся к нулю) концентрации пыльцы, связанные с дождливой и снежной погодой. В этот период жалобы и симптомы у пациентов практически отсутствовали.

20 апреля 2025 года на фоне повышения температуры воздуха произошел выброс пыльцы березы — до 15 000 зерен в м³, и в течение недели отмечались аномально высокие ее концентрации до значений >2500 зерен в м³. Данные значения концентрации пыльцы оценены как пиковые, значительно превышающие средние сезонные значения. В период 20–28 апреля наблюдалась максимальная клиническая симптоматика и пациенты получали большой объем медикаментозной терапии, которая не могла быть прекращена.

В период между датами 1 мая и 15–20 мая отмечалась средняя концентрация пыльцы березы в воздухе, составляющая 1000–2500 зерен на м³, что характерно для обычного цветения.

МОСКВА И МО



МОСКВА И МО

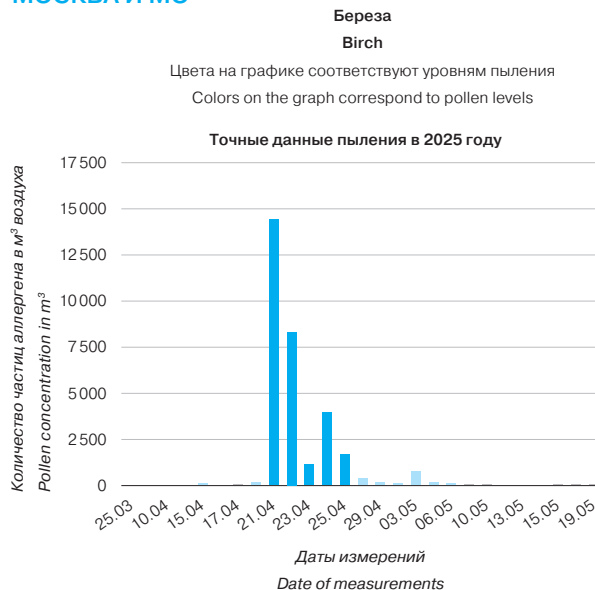


Рис. 2. Уровни содержания пыльцы ольхи и березы в воздухе в 2025 году в Москве (рис. авторов)

Fig. 2. Alder and birch pollen levels in the air in 2025 in Moscow (authors' ill.)

Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,001$

Характеристика участников

В исследовании приняли участие 52 пациента с клинически значимой сенсibilизацией к пыльце березы. Группу составили 40 детей от 5 до 18 лет (76,9%) и 12 взрослых пациентов не старше 56 лет (23,1%). Сенсibilизация к пыльце березы была установлена на основании сбора анамнеза (обострение ринита, конъюнктивита, бронхиальной астмы в период с конца марта по конец мая (более 2 сезонов подряд) и подтверждена при проведении аллергологического обследования. У большинства пациентов аллергия на пыльцу березы проявлялась сезонным обострением риноконъюнктивита, у 14 пациентов (27,4%) установлен диагноз бронхиальная астма, в том числе сезонной, у 9 пациентов (17,6%) были проявления атопического дерматита. Обращаем внимание на то, что 94% пациентов имели проявления, соответствующие среднетяжелому и тяжелому АР, и ранее требовали 2 и более препарата для купирования симптомов. Эти данные представлены в таблице 2.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование аллергенности

Согласно Государственной фармакопее (статья «Определение специфической (аллергенной) активности аллергенов и алергоидов методом кожных проб ОФС.1.7.2.0040.18.»), понятие аллергенность — это способность вызывать аллергическую реакцию (косвенно подтверждает наличие эпитопов, способ-

ных вызвать образование IgE). Аллерген должен вызывать специфическую кожную реакцию в виде волдыря, гиперемии не менее чем у 3 из 5 лиц, имеющих в анамнезе повышенную чувствительность к аллергену, и не вызывать ее у лиц контрольной группы. В качестве активности за 100 000 ЕАА принимается значение разведения аллергена, которое вызывает развитие кожной реакции у сенсibilизированных лиц (основная группа) в виде волдыря размером 8 мм.

Проведено прик-тестирование пациентов раствором, полученным из таблетированного препарата. 1 таблетка из блистера № 8 или № 9 измельчена и растворена в 1 мл разводящей жидкости производства компании «Микроген». Суспензия была перемешана и оставлена на 1 сутки для полного растворения, далее еще раз перемешана и отфильтрована от твердых частиц талька. Надосадочный раствор, таким образом, имеет концентрацию 1000 PNU/мл.

Для определения аллергенности мы использовали сравнение исследуемого раствора с контрольным. В качестве положительного контроля использован аллерген для накожного тестирования «Микроген пыльца березы», который имеет активность по паспорту 150 000 ЕАА.

Проведено кожное прик-тестирование пациентов, включенных в исследование. Средний диаметр волдыря при нанесении препарата «Антиполлин» составил $4,0 \pm 1$ [3; 5] мм, контроль — аллерген березы «Микроген» $10000 \text{ PNU } 10 \pm 2$ [8; 10] мм, разли-

Таблица 2. Характеристика участников исследования (табл. авторов)
Table 2. Characteristics of study participants (authors' table)

Характеристика Characteristic	Значение Value
Количество, чел. n	52
Возраст, годы Age, years Me ± MAD [Q1; Q3]	11 ± 4 [6;8]
Пол м\ж, чел. Sex, m/f	28/24
Из них пациентов Of these, patients < 12 лет (years) ≥ 12 лет (years)	29 (55,8%) 23 (44,2%)
Стаж ринита, годы Rhinitis experience, years Me ± MAD [Q1; Q3]	6 ± 3 [3;8]
Тяжесть ринита Severity of rhinitis	Легкая (mild) — 3 чел. (6,0%) Средняя (moderate) — 32 чел. (64,0%) Тяжелая (hard) — 15 чел. (30,0%)
Аллергический ринит, чел. Allergic rhinitis	52 (100%)
Астма*, чел. asthma	18 (34,6%)
Дерматит*, чел. dermatitis	12 (23,1%)
Моноенсибилизация к березе, чел. (%) Monosensitization to birch, (%)	7 (13,4%)

* — наличие эпизода астмы и (или) дерматита в течение последних 12 мес.

* — the presence of an episode of asthma and/or dermatitis during the last 12 months.

чия в диаметре значимые, $p < 0,01$. Зная, что размер волдыря связан с активностью линейно логарифмически ($\log(\text{диаметра}) = k \cdot N$, где $N = 100\,000$ ЕАА, что соответствует 8 мм (ОФС.1.7.1.0001.15 Аллергены | фармакоп.рф), используя кривую и формулу, алгебраически вычислено следующее значение: аллергенность «Антиполлина» составляет около 50 000 ЕАА.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Визуальная аналоговая шкала

Влияние на симптомы оценивалось с помощью ВАШ — визуальной аналоговой шкалы. Плюсами использования ВАШ является простота использования и доступность для клинической практики. Измерение ВАШ до начала терапии и применение ВАШ в ходе

Таблица 3. Исследование аллергенности растворов пыльцы березы производителей «Бурли» и «Микроген» (табл. авторов)

Table 3. Allergenicity study of birch pollen solutions produced by Burly and Microgen (authors' table)

Исследуемый раствор, характеристика	Аллерген «Антиполлин береза повислая» Allergen «Antipollin birch hanging»	Аллерген березы «Микроген» Allergen of Birch «Microgen»
концентрация, concentration PNU	1000	10 000
медиана, квартили, мм median, quartile	4,0 [3; 5]	10,0 [8; 10]
Медианное отклонение, мм Median Deviation	1,0	2,0
максимум, мм maximum	0	5
минимум, мм minimum	6	15
Аллергенность, ЕАА Allergenicity	50 000	150 000

Таблица 4. Оценка симптомов пациентами по визуальной аналоговой шкале (табл. авторов)
Table 4. Patient assessment of symptoms using Visual Analogue Scale score (authors' table)

	Оценка по визуальной аналоговой шкале Visual Analogue Scale Score, Me ± MAD [Q1; Q3]			
группы	общая ВАШ Total VAS	Назальные с-мы Nasal symptoms VAS	Глазные с-мы Ocular symptoms VAS	Влияние на сон Effects on sleep VAS
Общая оценка за сезон (10 марта — 20 мая) Overall rating for the season (March 10 — May 20)				
Антиполлин antypollin	3±2 [1; 5]	3±2 [2; 5]	2±2 [0; 5]	0±0 [0; 2]
Контроль, control	7±2 [5; 8]	7±2 [5; 9]	6±2 [2; 8]	4±3 [1; 6]
размер эффекта Effect size	0,49*	0,60*	0,43*	0,53*
Период 21–27 апреля (пик цветения березы) (~ до 14 500 зерен в м³) Period April 21–27 (peak birch pollination) (~ up to 14 500 grains per m³)				
Антиполлин, antypollin	5±2 [3; 6,5]	5±2 [3; 6,5]	4±2 [3; 7,5]	2±0 [0; 4,5]
Контроль, control	7±2 [5; 8]	8±2 [6; 9]	6±2 [3,5; 8]	4±3 [1; 6]
размер эффекта, достоверность различий Effect size	0,45*	0,48*	0,21, p = 0,11	0,21, p = 0,11
Период 10–30 марта (пик ольхи) (300–600 зерен в м³) Period: March 10–30 (alder peak) (300–600 grains per m³)				
Антиполлин, antypollin	3±2 [1; 5]	3,5±1,5 [2; 5]	2±2 [0; 5]	0±0 [0; 1]
контроль, control	6±1 [3,5; 7,0]	5,0±1 [4,5; 7,5]	5±2 [3; 6]	1±1 [0; 4]
Достоверность различий Reliability of differences	p = 0,12	p = 0,06	p = 0,08	p = 0,15
Средняя концентрация, цветение березы 28.04 — 11.05 (~1000 зерен в м³) Medium concentration, birch pollination 28.04 — 11.05 (~1000 grains per m³)				
Антиполлин, antypollin	2±2 [1; 5]	3±2 [1; 5,5]	2±2 [1; 5]	0±0 [0; 2,8]
Контроль, control	7±1 [4; 8]	7±1 [6; 8,5]	6±2 [2; 8]	4±2 [2; 6]
размер эффекта, effect size	0,53*	0,58*	0,43*	0,52*

Примечания: все значения порядковые (целые) 1 = 1,0; размер эффекта — значение rank-biserial корреляции; p — уровень достоверности различий, * p < 0,01.

лечения является одним из принципов коррекции лечения и использования ступенчатой терапии. Для АР общая оценка состояния ВАШ ≥ 5 позволяет отнести заболевание к среднетяжелой и тяжелой форме. Ограничением ВАШ является невозможность оценки влияния медикаментозной терапии на симптомы. Пациенты, получающие фармакотерапию, будут показывать меньшие результаты ВАШ.

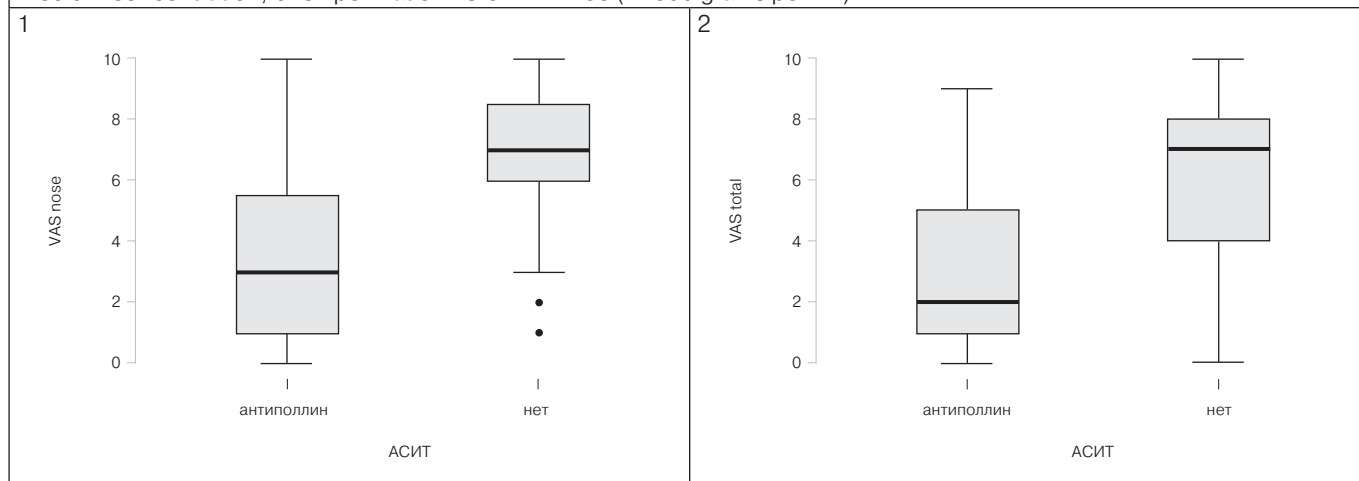
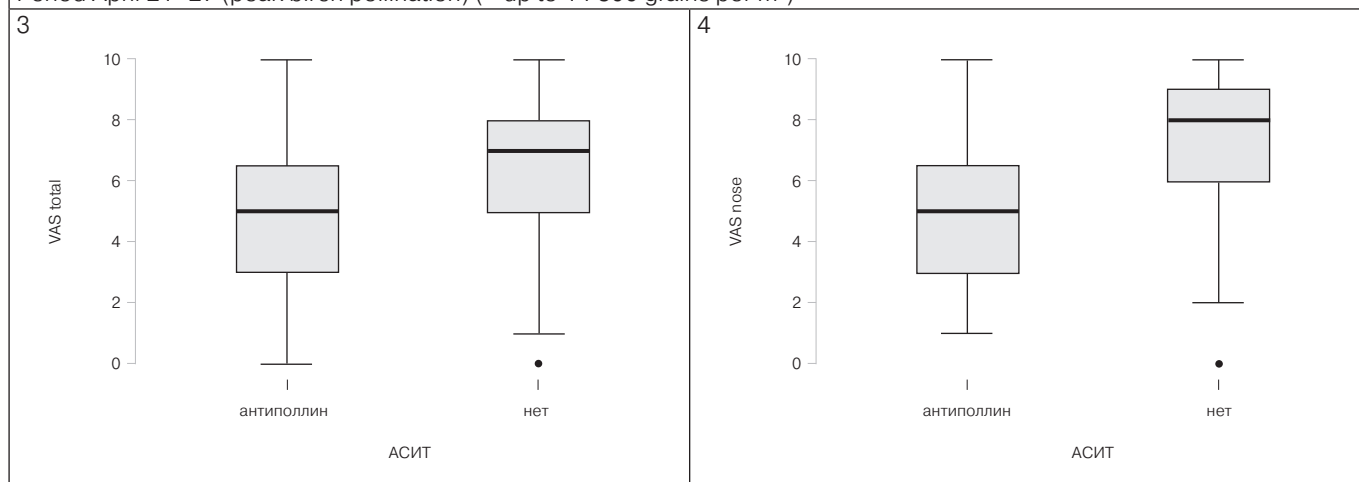
Рассмотрим результаты оценки пациентами общего состояния и отдельных симптомов по ВАШ за весь сезон, в пик цветения ольхи и березы.

В среднем за сезон показатели ВАШ в группе «Антиполлин» были достоверно ниже по исследуемым показателям ($p < 0,01$). Ранговая корреляция принимала значения от 0,49 до 0,53, что соответствует средней силе эффекта. Авторы считают, что средняя оценка за сезон является достаточно грубой и подверженной изменениям, поскольку в реальной практике пациенты с легкими жалобами не обращаются за помощью.

Более адекватно можно оценить ВАШ в различные периоды цветения, принимая во внимание то, что субъективная оценка не учитывает влияние медикаментов.

В период цветения ольхи в начале сезона пациенты показали общий уровень симптомов, оцененный по ВАШ на 50% меньше, чем в группе контроля. Назальные жалобы имели разницу медиан в 30% (3 vs 6), конъюнктивальные — 33% (3,5 vs 5), достоверность различий не смогла достигнуть значимого уровня и колебалась 0,06–0,12 из-за небольшой группы контроля.

Достоверные различия были получены в период 28.04 — 11.05 (~1000 зерен в м³) во всех случаях $p < 0,01$. Общая оценка ВАШ в группе «Антиполлин» была достоверно ниже (2 vs 7 баллов). Насальные и глазные симптомы имели меньшую интенсивность в группе лечения: ВАШ нос — 3 vs 7; ВАШ глаза — 2 vs 6. Аллергический ринит протекал в группе терапии легко, и влияния на сон практически не от-

Средняя концентрация, цветение березы 28.04 — 11.05 (~1000 зерен в м³)Medium concentration, birch pollination 28.04 — 11.05 (~1000 grains per m³)**Период 21–27 апреля (пик цветения березы) (~ до 14 500 зерен в м³)**Period April 21–27 (peak birch pollination) (~ up to 14 500 grains per m³)

Примечания: 1 — ВАШ назальные симптомы в период среднего цветения; 2 — ВАШ общая оценка в период среднего цветения; 3 — ВАШ назальные симптомы в период пикового цветения; 4 — ВАШ общая оценка в период пикового цветения.

Notes:

- 1 — VAS nasal symptoms during moderate pollen period;
- 2 — VAS overall assessment during moderate pollen period;
- 3 — VAS nasal symptoms during peak pollen period;
- 4 — VAS overall assessment during peak pollen period.

Рис. 2. Сравнение назальных и общих симптомов по ВАШ на неделе со средними и пиковыми значениями пыльцы в воздухе (рис. авторов)

Fig. 2. Comparison of nasal and general symptoms on a VAS during the week with average and peak air pollen counts (authors' ill)

мечалось в отличие от группы без лечения — ВАШ сон 0 vs 4. Сила эффекта вмешательства оценивается как положительная средняя $> +0,5$ — общий ВАШ, назальные симптомы и влияние на сон.

Пиковые концентрации пыльцы в период 21–27 апреля (пик цветения березы) достигали значений до 14 500 зерен в м³ в первые дни «взрывного» цветения. В предшествующие сезоны более 90% пациентов в группе лечения «Антиполлином» имели жалобы, соответствующие среднетяжелому риниту. В исследуемый период показатели ВАШ были ≤ 5 .

Общее влияние ринита на пациента и назальные симптомы достоверно отличались от группы без терапии ($p < 0,01$): ВАШ общий был меньше на 29% (5 vs 7 баллов) размер эффекта составил 0,45, ВАШ нос — 38% (5 vs 8 баллов), размер эффекта 0,48. Глазные симптомы имели похожий тренд — 4 vs 6, $p = 0,1$, и влияние на сон 0 vs 4, $p = 0,1$. Отмечается, что пациенты смогли сохранить удовлетворительное самочувствие в период активного цветения. Лечебный аллерген березы показал статистическую разницу между средними ($>20\%$) по сравнению с группой,

Таблица 5. Комбинированная шкала оценки симптомов пациентами (табл. авторов)
Table 5. Combined Patient Symptom Rating Scale (authors' table)

	Оценки симптомов и медикаментов, Symptom and medication Score Me ± MAD [Q1; Q3]				
Группы	TCS	dSS ринит rhinitis	dSS астма asthma	dSS ринит+астма rhinitis+asthma	dMS ринит rhinitis
Общая оценка за сезон Overall score for the season					
Антиполлин	13,7±6,7 [8; 21,3]	6,0±4,3 [4; 10,0]	0,0±0,0 [0,0; 1,5]	7,0±3,0 [4; 10,5]	4,3±4,3 [0,9; 9,7]
Контроль	21,4±5,9 [15,0; 27,0]	11,0±3,0 [7,0; 14,0]	2,5±2,5 [0,8; 5,0]	14,0±4 [9,0; 18,0]	10,3±4,3 [6,0; 15,4]
Размер эффекта, p < 0,01	0,54	0,46	0,45	0,54	0,43
Период 21–27 апреля (пик цветения березы) (~ до 14 500 зерен в м³) Period April 21–27 (peak birch pollination) (~ up to 14 500 grains per m³)					
Антиполлин	22,3±7,0 [11,6; 22,8]	10,0±2,0 [7,5; 12,0]	2±2,0 [0,0; 4,0]	12±4,0 [8,5; 16,0]	11,4±2,6 [12,0; 14,0]
Контроль	23,0±6,0 [17,0; 28,4]	12,0±3,0 [9,0; 14,0]	2±2,0 [0,0; 5,0]	14±4,0 [12,0; 18,0]	10,3±4,3 [6,0; 16,9]
Размер эффекта, достоверность различий Effect size, validity of differences	p = 0,12	p = 0,22	p = 0,5	p = 0,13	p = 0,84
Период 10–30 марта (пик ольхи) (300–600 зерен в м³) Period: March 10–30 (alder peak) (300–600 grains per m³)					
Антиполлин	10,6±4,5 [5,9; 14,1]	6,0±3,0 [4,0; 9,0]	0,0±0,0 [0,0; 1,0]	7,0±3,0 [4,0; 10,0]	3,43±3,43 [0,86; 8,34]
Контроль	14,9±0,86 [14,7; 19,4]	9,0±4,0 [5,5; 12,5]	2,0±1,0 [1,5; 3,0]	13,0±3,0 [7,5; 16,0]	9,71±2,29 [5,86; 10,29]
Ранговая биссерияльная корреляция Rank Biserial Correlation	d = 0,58 p = 0,01	d = 0,4; p = 0,08	d = 0,62; p = 0,002	d = 0,54; p = 0,02	d = 0,41; p = 0,07
Средняя концентрация, цветение березы 28.04 — 11.05 (~ 1000 зерен в м³) Medium concentration, birch pollination 28.04 — 11.05 (~ 1000 grains per m³)					
Антиполлин	12,7±5,1 [8,3; 18,1]	6,0±3,0 [4,0; 9,5]	0,0±0,0 [0,0; 2,0]	8,0±4,0 [4,0; 10,5]	6,6±4,9 [1,3; 10,7]
Контроль	22,8±5,9 [17,0; 28,3]	10±3,5 [7,0; 14,3]	5,0±2,5 [1,8; 7,0]	16,0±3,5 [11,5; 19,0]	10,7±4,1 [6,6; 14,6]
Ранговая биссерияльная корреляция Rank Biserial Correlation	d = 0,45; p < 0,001	d = 0,41; p < 0,002	d = 0,51; p < 0,001	d = 0,52, p < 0,001	d = 0,3; p < 0,02

Примечания: все значения порядковые (целые) 1 = 1,0; p — уровень достоверности различий.
Notes: all values are ordinal (integer) 1 = 1.0; p is the level of confidence in the differences.

где АСИТ не проводилась достаточно, чтобы говорить о достоверной клинической эффективности.

Комбинированная оценка симптомов и медикаментозной терапии

Комбинированные оценки являются предпочтительными, поскольку на выраженность симптома влияют принимаемые медикаменты. Валидизированы коэффициенты для используемых медикаментов. Принятая доза добавляет баллы к итоговой оценке, даже если жалобы пациента скудные. Максимально возможная TCS — 38, DSS — 18, DMS — 20 баллов.

Числовые значения оценки представлены в таблице 5. Средние оценки TCS за весь сезон в груп-

пе, принимающей «Антиполлин», были достоверно ниже с высокой вероятностью (p < 0,01). Отдельные оценки симптомов ринита DSS, астмоподобных симптомов DSS астма и препаратов для купирования обострений АР достоверно отличались.

В период цветения ольхи, когда концентрация пыльцы была низкая, усредненная за неделю медиана TCS в исследуемой группе «Антиполлин» была ниже, чем в контрольной 10,6 vs 14,9 (p = 0,01), назальные и конъюнктивальные симптомы 6 vs 9 достоверно отличались (p < 0,05); оценка медикаментов имела тренд к различиям 3,43 vs 9,71 (p = 0,07).

В период среднего цветения березы 28.04 — 11.05 TCS в группе «Антиполлин» была значимо ниже

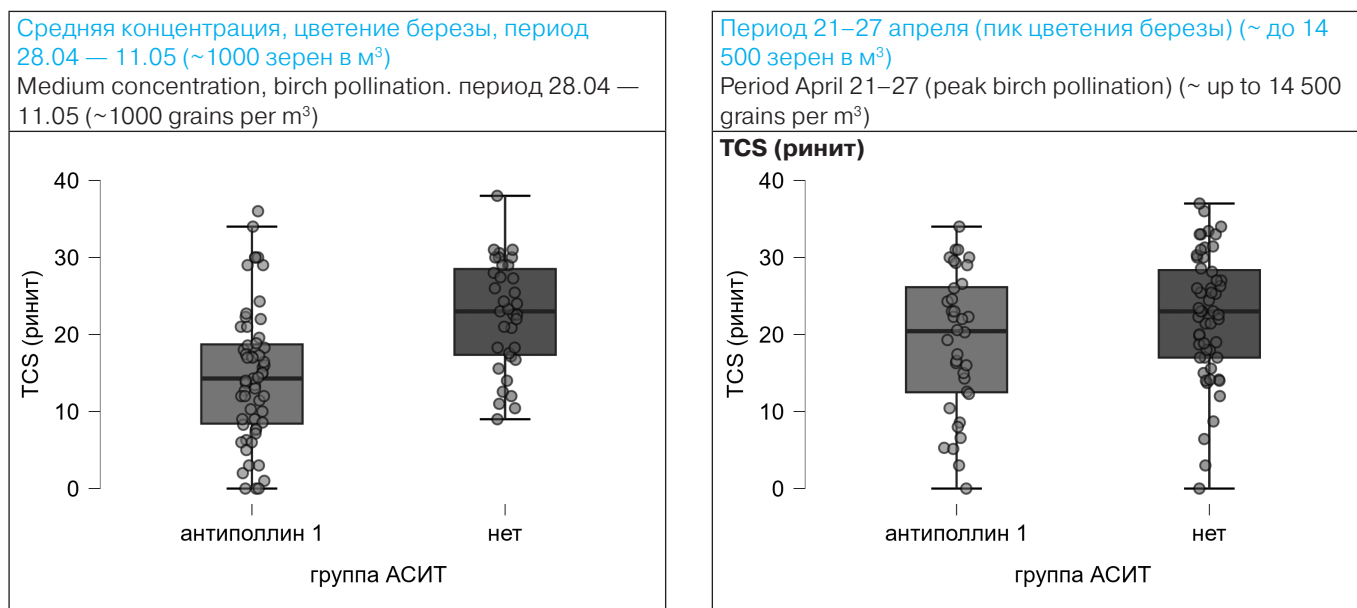


Рис. 4. Сравнение TCS (комплексных оценок симптомов ринита и медикаментозной терапии) в периоды с различной концентрацией пыльцы березы (рис. авторов)

Fig. 4. Comparison of TCS (total symptom ratings for rhinitis and medication therapy) at different periods of birch pollen concentrations (authors' ill.)

с высокой достоверностью ($p = 0,001$): 12,7 vs 22,8. Симптомы ринита и астмы в группе лечения достоверно отличались — 6 vs 10 баллов, так же как и количество потребляемых медикаментов — 6,6 vs 10,7.

В пиковое цветение 21–27 апреля препарат не смог показать достоверных различий с группой контроля. Несмотря на то что медианна TCS и квартильный диапазон были ниже в группе «Антиполлин», статистическая мощность и небольшая группа позволила показать недостаточную достоверность различий 88%: 22,3 [11,6; 22,8] vs 23,0 [17,0; 28,4] ($p = 0,12$).

Размеры эффекта, диапазоны и отклонения представлены в таблице 5.

Количество «плохих дней»

Все оценки ринита являются в определенной степени субъективными и основаны на восприятии симптомов пациентом. Упрощенным вариантом определения качества жизни и социальной адаптации является оценка дней, когда, по мнению респондента (родителей респондента), ему было «плохо».

В период 28.04 — 05.05, когда концентрация пыльцы березы была примерно среднегодовой, пациенты в группе контроля отметили 4 дня в неделю с неудовлетворительным самочувствием, в то время как в группе «Антиполлин» этот период составлял 2 дня, что достоверно ниже ($p = 0,02$). Это является хорошим результатом, поскольку коррелирует

с ВАШ и TCS и повторяет утверждение о легком течении ринита на фоне лечения аллергенами.

В пиковую неделю цветения в группе лечения удалось показать преимущество на 1 день в неделю: 4 vs 5 ($p = 0,03$). В начале сезона и в пик цветения ольхи 2 vs 3 дней с недостоверным преимуществом в один день в группе «Антиполлин» ($p = 0,1$).

Ограничения исследования

Все опросники сосредоточены на оценке пациентами своего симптома по шкалам. Объективных измерений проходимости дыхательных путей (назальная манометрия и прочее) не проводилось. Для пациентов детского возраста опросники заполнялись родителями. Пациенты могли в течение сезона сходные симптомы оценивать по-разному. ВАШ не учитывает применяемые медикаменты, но фиксирует пациент-ориентированную оценку состояния. Оценка медикаментозной контролирующей терапии может быть произведена только в случае динамического изменения потребляемых медикаментов и требует постоянных принятий решений. Комбинированные оценки симптомов ринита: если пациент принимает препарат постоянно в течение пыления и не изменяет дозу в зависимости от жалоб, шкала медикаментов может быть не применима. В отличие от ВАШ (0–10 баллов), комбинированные оценки с диапазоном 0–4 балла менее чувствительные.

Таблица 6. Количество «плохих» дней по мнению пациента (табл. авторов)
Table 6. Number of “bad” days according to the patient (authors’ table)

Группы	Периоды цветения Pollination periods			
	Весь сезон All season	Пик березы Birch Peak	Пик ольхи Alder peak	Средний период цветения березы Middle period birch blossoms
Антиполлин Antypollin	2,0 [0,0; 3,0]	4,0 [3,0; 6,0]	2,0 [0,0; 3,0]	2,0 [1,0; 5,0]
Контроль Control	5,0 [3,0; 6,0]	5,0 [4,0; 7,0]	3,0 [1,0; 5,0]	4,0 [3,0; 6,0]
Сила эффекта, р Effect size	0,52; $p < 0,001$	0,29; $p = 0,03$	0,24; $p = 0,1$	0,29; $p = 0,02$

Примечания: все значения порядковые (целые) 1 = 1,0; сила эффекта; р — уровень достоверности различий.

Notes: all values are ordinal (integer) 1 = 1.0; the strength of the effect; p is the level of confidence in the differences.

Обсуждение

Препараты для ПКИТ в РФ представлены, но доступность подкожной терапии для населения невысокая. Сложилась ситуация, когда одновременно используются лекарственные препараты аллергенов, прошедшие клинические исследования и стандартизацию, но перечень доступных аллергенов для СЛИТ ограничивается лечебными аллергенами, клещей домашней пыли, пыльцы березы и злаковых трав [24]. Одновременно существует широкий перечень таблетированных форм аллергенов, зарегистрированные как БАД, и содержащих до 1000 PNU аллергена в одной дозе. Список доступных аллергенов в этой форме гораздо шире, — она содержит такие варианты, как смеси и моноаллергены пыли, злаков, разных сорных трав. Для всех коммерчески доступных препаратов и добавок используются экстракты из естественного сырья, и они производятся по сходной технологии. Представляется интересным изучение эффективности подобных препаратов для расширения возможностей иммунотерапии у пациентов.

Сравнительная аллергенность

Новизной исследования является установление опытным путем аллергенной активности препарата. Биологическая стандартизация стандартного эталона производителя на момент написания работы не проводится, и она ранее была неизвестна. Установление биологической активности является одним из способов подтверждения применимости препарата для практики и проводится на группе сенсibilизированных лиц [25]. Согласно актуальной версии Фармакопеи, для выводов о специфической активности препарат должен вызывать реакцию у 3 из 5 испытуемых (<https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia-projects/>

izdanie-14/1/1-6/1-6-2/?vers = 2455). В нашем исследовании эти критерии выполнены, аллерген вызывал специфическую кожную реакцию у большинства пациентов. Исходя из медианы папулы 4 мм определена активность раствора 1000 PNU/мл около 50 000 ЕАА. Можно констатировать, что таблетированный аллерген является низкодозовым и имеет аллергенность меньше, чем аналоги. Известно, для сублингвального препарата лечебного аллергена березы производства Франции, за реактивность 100 ИР принята папула 7 мм [26]. В работах Назаровой Е. В. для разведения препарата клещевого аллергена 12 SQ-HDM / 5 мл определена медиана папулы 5 мм [27]. Можно сделать вывод, что дозирование препарата будет неодинаковым, но выводы о количестве препарата в одной дозе сделать затруднительно. PNU отражают общее содержание белка и не могут быть адекватной заменой биологической стандартизации, но очевидно, что в будущем дозировка натуральных лечебных аллергенов должна основываться на концентрации мажорных белков в препарате.

Дозы, необходимые для клинической эффективности, устанавливаются в ходе клинических исследований. Вероятно, у разных производителей концентрации мажорных аллергенов в одной дозе могут значительно отличаться, например что касается березы, в препарате для депонированного ПКИТ Alutard (SQ products) содержалось 12 мкг/мл Bet v 1, а в Pangramin Depot — 22 мкг/мл, сублингвальный препарат Allergy Therapeutics — 35 мкг/мл, для Staloral 100 IR компания приводит концентрацию 50 мкг/мл, устаревший препарат для SLIT производства ALK 10 BU содержал Bet v 1 6,6 мкг/мл [28]. Доза, полученная пациентом за сезон, также значительно варьируется.

При сравнении с ПКИТ в нашем исследовании «Антиполлин, таблетки для СЛИТ» набрал большую дозу за курс лечения по сравнению натуральными субкутантными аллергенами — около 24 000 PNU. В исследовании Матвеевой Л. П. (2006) суммарная доза за сезон составляла 5700 PNU для ПКИТ, дополнительно при ПКИТ аллергоидами набирается доза 34 600 PNU/курс [29]. В детской практике в работе Гайдук И. М. (2009) за курс п/к аллергены показывают дозу около 3500 PNU, аллергоиды — 13 000 PNU.

Влияние дозы на эффективность

В настоящее время доминирует концепция высокодозовой сублингвальной иммунотерапии и большим количеством исследований показана зависимость эффекта от концентрации аллергена в препарате, причем преимущество реализовывалось в области средних доз, не вызывающих значительного количества побочных эффектов [30]. В исследовании Nelson S. H. (2018) показано, что для препарата пыльцы амброзии низкие дозы при СЛИТ были малоэффективны при высоких концентрациях пыльцы, а высокие дозы вызывали побочные аллергические реакции. Низкодозовая АСИТ используется при эпикутанном пути введения аллергена, где она показала достаточную эффективность [31, 32]. При упомянутом методе вся доза аллергена вводится пролонгированно на кожу в виде пластырной повязки, которая меняется раз в несколько дней, что обеспечивает длительную экспозицию аллергена.

Неясно, как влияет время контакта аллергена и иммунных клеток во рту при СЛИТ на ее эффективность. При сублингвальном применении, когда используются препараты с различной аллергенностью и концентрацией, вносит дополнительную неопределенность «доставленная доза» аллергена. Последнее особенно актуально для березы, поскольку аллергены семейства PR10 являются нестойкими и гидролизуются в ЖКТ. Не измерено, какая доза успевает всосаться в полости рта, учитывая, что скорость растворения и длительность сублингвального рассасывания препаратов отличаются по рекомендациям производителей: диспергируемая таблетка аллергена березы 12 SQ помещается в полость рта на 1 мин., капли аллергена березы 300 ИР на 2 мин. Таблетка аллергена березы «Антиполлин» должна находиться во рту до полного растворения, по опыту авторов время составляет 5–9 мин. Мы предполагаем, что увеличение времени экспозиции сублингвально

может дать дополнительный лечебный эффект при низкодозовой АСИТ. Добавление к носителю модификаторов (аскорбиновой кислоты) может влиять на вторичный иммунный ответ [33,34].

Сравнительная эффективность

Сравнительных исследований аллергенности препаратов до сих пор недостаточно. Прямых сравнений препаратов в течение одного сезона и с использованием сходных шкал оценок симптомов также крайне мало. Используют не прямые сравнения с плацебо и производят подсчет относительной разницы средних оценок симптомов и медикаментозной нагрузки. Всемирная организация аллергии (WAO) рекомендует минимальную разницу с плацебо — 20% после курса АСИТ [35].

Препарат пыльцы березы, зарегистрированный как БАД, в нашем исследовании показал свою эффективность в отношении снижения уровня симптомов, что не противоречит данным более ранних исследований «Антиполлина» при бытовой [36] и пыльцевой сенсibilизациях [37].

Средний эффект влияния на оценки симптомов таблетированного аллергена «Антиполлин» представлен ниже. В нашем исследовании прослеживается влияние длительности приема препарата и концентрации пыльцы на эффективность.

Максимальный эффект наблюдался в конце курса, когда пациенты уже получили более 12 000 PNU, при концентрации пыльцы, соответствующей среднегодовым. В период умеренного цветения березы (28.04.2025 — 11.05.2025) при стабильных концентрациях пыльцы разница медиан оценок симптомов по сравнению с отсутствием лечения составляла более 20%: общая оценка TCS — 44%; оценка симптомов ринита DSS — 40%, снижение принимаемых медикаментов до 38%, что свидетельствует о высокой эффективности.

В пиковое цветение при крайне высоких концентрациях пыльцы пациенты только начали принимать основную дозу 1000 PNU — через день разница в медиане симптомов была недостоверно ниже: TCS — 4%, DSS назальных симптомов — 16%, оценка потребляемых медикаментов была одинаковой. Обращает на себя внимание то, что по визуальной аналоговой шкале пациенты из группы лечения показали достоверно более низкие значения показателей выраженности симптомов при одинаковом количестве потребляемых медикаментов, общий ВАШ — на 29%, назальные симптомы ВАШ — на

37%, глазные симптомы ВАШ — на 33%. Возможно, это связано с тем, что в DSS используется 3-балльная система, а ВАШ — 10-балльная оценка, и она показывает большую чувствительность к изменениям.

По данным литературы, короткие курсы АСИТ менее эффективны, позднее начало АСИТ было всегда ассоциировано с более слабым эффектом. Клинически важная разница по WAO в 20% может быть не достигнута, даже при достоверной статистической разнице. R. Mösges (2018) показал, что при коротких курсах ПКИТ плевелом в течение 3 недель, снижение оценок симптомов в группе, принимавшей АСИТ было достоверно ниже по сравнению с группой плацебо, а в течение пикового периода — 15,5% ($p = 0,041$) и в течение всего пылевого сезона — 17,9% ($p = 0,029$) [38]. Применительно к нашему исследованию позднее начало в феврале и раннее цветение ольхи в середине марта объясняет недостаточный эффект от терапии в начале цветения.

Влияние дозы и зависимость от концентрации пыльцы рассматривалась в работах Creticos P. S. (2013). Во время пикового сезона полыннолистной амброзии прием сублингвальной таблетки аллергена амброзии в разных дозах неоднозначно снижал TCS: 1,5 SQ на 9% (недостоверно), 6 SQ — 19% ($p = 0,01$) и 12 SQ — на 24% ($p = 0,002$) по сравнению с плацебо. В течение всего сезона прием амброзии в дозах 1, 5, 6 и 12 SQ в суточной дозе снижал TSC на 12, 18 и 27% соответственно [39]. Видно, что необходимо стремиться увеличить экспозицию пыльцы в организме путем повышения доз (исследование Creticos P. S.), или, возможно, в случае применения «Антиполлина», повышая длительность сублингвального приема.

Интересно сравнить динамику изменения TCS с диспергируемой таблеткой аллергена березы 12 SQ,

проведенной Biedermann T. в 2019 году. Эффективность таблеток березы 12 SQ показала относительные различия по сравнению с плацебо, которые составили 40% для TCS, 37% для DSS и 49% для DMS за сезон цветения березы [40]. В детской практике в III фазе исследования аллергена березы 12 SQ снижение TCS составило 21,9% за сезон [41]. Указанные значения очень близки к полученным нами результатам в данном исследовании таблеток аллергена березы повислой + аскорбиновая кислота 1000 PNU.

Использование оценки «плохих» дней является упрощенной версией изучения качества жизни пациента. По данным нашего опроса, пациенты, получающие АСИТ, обнаруживали меньшее количество дней с недостаточной эффективностью терапии за весь сезон, в пик цветения березы, при средних концентрациях пыльцы березы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Аллерген специфическая иммунотерапия демонстрирует доказанный терапевтический эффект в отношении симптомов текущего заболевания и модификации аллергической патологии. Несмотря на это, небольшой процент пациентов, страдающих аллергическим ринитом и (или) астмой, получает АСИТ [42]. Одним из факторов маленького охвата пациентов, кроме необходимости длительного курса лечения и стоимости, является низкая доступность ПКИТ и ограниченный список лекарственных препаратов в РФ. В работе показано, что использование аллергена березы сублингвально в сочетании с аскорбиновой кислотой может показывать результаты, сопоставимые с лекарственными препаратами в условиях умеренного цветения.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Оценка симптомов dSS

Симптомы со стороны носа:	Варианты оценки:
Зуд в носу	0 = нет симптомов
Чихание	1 = легкие симптомы (признак/симптом явно присутствует, но минимально осознается; легко переносится)
Насморк	2 = умеренные симптомы (определенно осознается признак/симптом, который беспокоит, но переносится)
Заложенность носа	3 = тяжелые симптомы (признак/симптом, который трудно переносить; вызывает помехи в повседневной жизни и/или во сне)
Конъюнктивальные симптомы:	
Зуд / красные глаза	
Водянистые глаза (слезотечение)	
Симптомы астмы:	
Кашель	
Хрипы или свист в груди	
Удушье, стеснение в груди	
Одышка	

Оценка медикаментов dMS (в день)

Препарат	Дозы	Баллы в сутки
Антигистаминное в возрастных дозировках (дезлоратадин)	До 12 лет — 2,5 мг >12 лет — 5 мг (или эквивалент)	6
Опатазол	1 кап 2 р./сут.	6
Мометазон	До 12 лет — 2,5 мг >12 лет — 5 мг (или эквивалент)	8
Всего		20

ЛИТЕРАТУРА

- Licari A., Magri P., De Silvestri A., et al. Epidemiology of Allergic Rhinitis in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023; 11 (8): 2547–2556. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2023.05.016>.
- Масальский С.С., Смолкин Ю.С., Чурюкина Э.В., Шахова Н.В. Распространенность симптомов аллергического ринита у детей из групп риска по данным анкетирования. *Эффективная фармакотерапия.* 2024; 20 (38): 18–24. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2024-20-38-18-24>.
- Шахова Н.В., Кашинская Т.С., Камалтынова Е.М. Распространенность бронхиальной астмы и аллергических заболеваний среди детей. *Аллергология и иммунология в педиатрии.* 2022; 2: 5–12. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-2-5-12>.
- Слабкая Е.В., Аксенова С.А., Мешкова Р.Я. Поллиноз: аэропаллинологический контроль окружающей среды и фармакотерапия. *Аллергология и иммунология в педиатрии.* 2012; 3 (30): 26–31.
- Смолкин Ю.С., Трусова О.В., Алискандиева З.А., Барычева Л.Ю., Богомазов А.Д., Бочарова К.А., Емелина Ю.Н., Камаев А.В., Ларькова И.А., Мархайчук А.З., Масальский С.С., Мигачева Н.Б., Прилуцкий А.С., Стежкина Е.В., Файзуллина Р.М., Хакимова Р.Ф., Чурюкина Э.В., Шахова Н.В., Шилова Т.В. Аллерген-специфическая иммунотерапия у детей. Согласительный документ Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России (позиционная статья). *Аллергология и иммунология в педиатрии.* 2023; (4): 5–30. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-4-5-30>.
- Alvaro-Lozano M, Akdis CA, Akdis M, Alviani C, Angier E et al. EAACI Allergen Immunotherapy User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020;31 Suppl 25(Suppl 25):1-101. doi:10.1111/pai.1318
- Павлова К.С., Курбачёва О.М., Галицкая М.А., Смирнов Д.С. Актуальные представления о механизмах аллерген-специфической иммунотерапии, потенциальных маркерах эффективности и путях совершенствования. *Российский Аллергологический Журнал.* 2017; 14 (4–5): 5–17. <https://doi.org/10.36691/RJA290>.
- Durham S.R., Shamji M.H. Allergen immunotherapy: past, present and future. *Nat Rev Immunol.* 2023; 23 (5): 317–328. doi:10.1038/s41577-022-00786-1.
- Минаева Н.В., Ширяева Д.М. Поллиноз и вспомогательные информационные ресурсы. *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение.* 2021; 5 (1): 38–42. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-1-38-42>.
- Qin L., Tang L.F., Cheng L., Wang H.Y. The clinical significance of allergen-specific IgG4 in allergic diseases. *Front Immunol.* 2022; 13: 1032909. Published 2022 Oct 25. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1032909>.
- Shamji M.H., Kappen J.H., Akdis M., et al. Biomarkers for monitoring clinical efficacy of allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and allergic asthma: an EAACI Position Paper. *Allergy.* 2017; 72 (8): 1156–1173. <https://doi.org/10.1111/all.13138>.
- Пампура А.Н., Есакова Н.В., Жукалина Е.Ф., Филиппова Е.А. Инсектная анафилаксия. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2024; 69 (4): 102–108. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2024-69-4-102-108>.
- Микелов И. и др. Согласованная динамика сывороточного IgE и численности IgE⁺-клонотипов с уровнем пыльцы в воздухе при поллинозе. *Вестник Российского государственного медицинского университета.* 2019; 5: 14–24. <https://doi.org/10.24075/vrgmu.2019.072>.
- Kappen J., Diamant Z., Agache I., et al. Standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy in allergic asthma: An EAACI position paper. *Allergy.* 2023; 78 (11): 2835–2850. doi:10.1111/all.15817.
- Ненашева Н.М., Терехова Е.П., Бодня О.С., Себекина О.В. Визуальная аналоговая шкала — инструмент для оценки контроля аллергического ринита. *Российский Аллергологический Журнал.* 2018; 15 (6): 79–88. doi: 10.36691/RJA114.
- Bousquet J., Schünemann H.J., Togias A., et al. Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence [published correction appears in *J Allergy Clin Immunol.* 2022 Jun; 149 (6): 2180. doi: 10.1016/j.jaci.2022.04.016.]. *J Allergy Clin Immunol.* 2020; 145 (1): 70–80.e3. doi:10.1016/j.jaci.2019.06.049.

17. Juniper E.F., Guyatt G.H. Development and testing of a new measure of health status for clinical trials in rhinoconjunctivitis. *Clin Exper Allergy* 1991; 21: 77–83.
18. Juniper E.F., Guyatt G.H., Griffith L.E., Ferrie P.J. Interpretation of rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire data. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 843–845.
19. Juniper E.F., Howland W.C., Roberts N.B., Thompson A.K., King D.R. Measuring quality of life in children with rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* February. 1998; 101 (2): 163–170.
20. Bousquet J., Shamji M.H., Anto J.M., et al. Patient-centered digital biomarkers for allergic respiratory diseases and asthma: The ARIA-EAACI approach — ARIA-EAACI Task Force Report. *Allergy*. 2023; 78 (7): 1758–1776. doi:10.1111/all.15740.
21. Durham S.R., Nelson H.S., Nolte H., et al. Magnitude of efficacy measurements in grass allergy immunotherapy trials is highly dependent on pollen exposure. *Allergy*. 2014; 69 (5): 617–623. doi:10.1111/all.12373.
22. Pfaar O., Demoly P., Gerth van Wijk R., Bonini S., Bousquet J., Canonica G.W., Durham S.R., Jacobsen L., Malling H.J., Mosges R., Papadopoulos N.G., Rak S., Rodriguez del Rio P., Valovirta E., Wahn U., Calderon M.A. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper. *Allergy*. 2014; 69: 854–867.
23. JASP Team (2024). JASP (Version 0.95.0) [Computer software].
24. Смолкин Ю.С. О состоянии аллерген-специфической иммунотерапии в России. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2024; (2): 5–8. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-2-5-8>.
25. Масальский С.С., Саканян Е.И., Ясная М.А. Эволюция стандартизации лечебно-диагностических аллергенов, произведенных в России. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2024; (2): 26–37. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-2-26-37>.
26. Смолкин Ю.С., Трусова О.В., Алискандиева З.А., Барычева Л.Ю., Богомазов А.Д., Бочарова К.А., Емелина Ю.Н., Камаев А.В., Ларькова И.А., Мархайчук А.З., Масальский С.С., Мигачева Н.Б., Прилуцкий А.С., Стежкина Е.В., Файзуллина Р.М., Хакимова Р.Ф., Чурюкина Э.В., Шахова Н.В., Шилова Т.В. Аллерген-специфическая иммунотерапия у детей. Согласительный документ Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России (позиционная статья). *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2023; 4: 5–30. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-4-5-30>.
27. Назарова Е.В., Примак А.С. Использование раствора таблетки-лиофилизата смеси клещей домашней пыли с целью проведения кожных прик-тестов для подтверждения сенсибилизации пациентов к клещам домашней пыли. *Российский аллергологический журнал*. 2023; 20 (1): 9–18. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA3911>.
28. Larenas-Linnemann D., Cox L.S. European allergen extract units and potency: Review of available information. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 2008; 100 (2): 137–145. doi:10.1016/S1081-1206(10)60422-X.
29. Матвеева Л.П., Ермакова М.К. Экспертиза лечения поллиноза у детей аллергоидами и аллергенами. *Проблемы экспертизы в медицине*. 2006; 3: 42–44.
30. Nelson S.H. Ragweed allergy immunotherapy tablet MK-3641 (Ragwitek®) for the treatment of allergic rhinitis. *Expert Review of Clinical Immunology*, 2018; 14 (12): 1003–1011. DOI: 10.1080/1744666X.2018.1538788.
31. Rotiroti G., Shamji M., Durham S.R., Till S.J. Repeated low-dose intradermal allergen injection suppresses allergen-induced cutaneous late responses. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Oct; 130 (4): 918–24.e1. doi:10.1016/j.jaci.2012.06.052. Epub 2012 Sep 9. PMID: 22971521.
32. Marcucci F., Sensi L.G., Caffarelli C., Cavagni G., Bernardini R., Tiri A., Riva G., Novembre E. Low-dose local nasal immunotherapy in children with perennial allergic rhinitis due to *Dermatophagoides*. *Allergy*. 2002 Jan; 57 (1): 23–28. PMID: 11991284.
33. Naidu K.A. Vitamin C in human health and disease is still a mystery? An overview. *Nutr J*. 2003; 2: 7. Published 2003 Aug 21. doi:10.1186/1475-2891-2-7.
34. Зарубаев В.В., Слита А.В., Лаврентьева И.Н., Смирнов В.С. Протективная активность аскорбиновой кислоты при гриппозной инфекции. *Инфекция и иммунитет*. 2017; 7 (4): 319–326.
35. Canonica G.W., Baena-Cagnani C.E., Bousquet J., et al. Recommendations for standardization of clinical trials with Allergen Specific Immunotherapy for respiratory allergy. A statement of a World Allergy Organization (WAO) taskforce. *Allergy*. 2007; 62 (3): 317–324. doi:10.1111/j.1398-9995.2006.01312.x.
36. Фирсова Ю.В. Клиническая эффективность сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии препаратом «Антиполлин микст клещей» у взрослых с аллергическим ринитом. *Российский Аллергологический Журнал*. 2018; 15 (1S): 107–109. doi: 10.36691/RJA107
37. Глушкова Е.Ф., Сидорович О.И. Клиническая эффективность сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии препаратом Антиполлин микст полыней у взрослых. *Российский Аллергологический Журнал*. 2016; 13 (4–5): 68–71. doi: 10.36691/RJA383.
38. Mösges R., Bachert C., Panzner P., et al. Short course of grass allergen peptides immunotherapy over 3 weeks reduces seasonal symptoms in allergic rhinoconjunctivitis with/without asthma: A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Allergy*. 2018; 73 (9): 1842–1850. doi:10.1111/all.13433.

39. Creticos P.S., Maloney J., Bernstein D.I., et al. Randomized controlled trial of a ragweed allergy immunotherapy tablet in North American and European adults. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 131 (5): 1342–1349.e6. doi:10.1016/j.jaci.2013.03.019.
40. Biedermann T., Kuna P., Panzner P., et al. The SQ tree SLIT-tablet is highly effective and well tolerated: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2019; 143 (3): 1058–1066.e6. doi:10.1016/j.jaci.2018.12.1001.
41. Gappa M., Gagnon R., Horak F., et al. The SQ tree sublingual immunotherapy tablet is effective and well tolerated in children-A pivotal phase III trial. *Allergy.* 2025; 80 (3): 795–806. doi:10.1111/all.16363.
42. Sahin E., Bafageeh S.A., Guven S.G., Cetinkaya E.A., Muluk N.B., Coskun Z.O. et al. Mechanism of action of allergen immunotherapy. *Am J Rhinol Allergy.* 2016; 30: 1–3.

REFERENCES

1. Licari A., Magri P., De Silvestri A., et al. Epidemiology of Allergic Rhinitis in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023; 11 (8): 2547–2556. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2023.05.016>.
2. Masalskiy S.S., Smolkin Yu.S., Churykina E.V., Shakhova N.V. Prevalence of Symptoms of Allergic Rhinitis in Children at Risk According to Survey Data. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2024; 20 (38): 18–24. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2024-20-38-18-24>.
3. Shakhova NV, Kashinskaya TS, Kamaltynova EM. Prevalence of bronchial asthma and allergic diseases among children. *Allergology and Immunology in Pediatrics.* 2022; 2: 5–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2022-2-5-12>.
4. Slabkaya E.V., Aksyonova S.A., Meshkova R.Ya. Pollinoz: aeropalinologicheskij kontrol okruzhayushchej sredy i farmakoterapija Allergologiya i immunologiya v pediatrii. 2012; 3 (30): 26–31.
5. Smolkin Yu.S., Trusova O.V., Aliskandieva Z.A., Barycheva L.Y., Bogomazov A.D., Bocharova K.A., Emelina Yu.N., Kamaev A.V., Larkova I.A., Markhaichuk A.Z., Masalskiy S.S., Migacheva N.B., Prilutskiy A.S., Stezhkina E.V., Fayzullina R.M., Khakimova R.F., Churyukina E.V., Shakhova N.V., Shilova T.V. Allergen-specific immunotherapy in children. Consensus document of the Association of Pediatric Allergologists and Immunologists of Russia (positional paper). *Allergology and Immunology in Paediatrics.* 2023; (4): 5–30. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-4-5-30>.
6. Alvaro-Lozano M, Akdis CA, Akdis M, Alviani C, Angier E et al. EAACI Allergen Immunotherapy User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020; 31 Suppl 25(Suppl 25): 1–101. doi:10.1111/pai.1318.
7. Pavlova K.S., Kurbacheva O.M., Galitskaya M.A., Smirnov D.S. Actual conception of allergen-specific immunotherapy mechanisms, potential biomarkers of efficacy and ways of enhancement. *Russian Journal of Allergy.* 2017; 14 (4–5): 5–17. <https://doi.org/10.36691/RJA290>.
8. Durham S.R., Shamji M.H. Allergen immunotherapy: past, present and future. *Nat Rev Immunol.* 2023; 23 (5): 317–328. doi:10.1038/s41577-022-00786-1.
9. Minayeva N.V., Shiryaeva D.M. Pollinoz i vosmozhnosti pomoshchnyh informatsionnyh resursov RMZh. *Medicinskoe obozrenie.* 2021; 5 (1): 38–42. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-1-38-42>.
10. Qin L., Tang L.F., Cheng L., Wang H.Y. The clinical significance of allergen-specific IgG4 in allergic diseases. *Front Immunol.* 2022; 13: 1032909. Published 2022 Oct 25. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1032909>.
11. Shamji M.H., Kappen J.H., Akdis M., et al. Biomarkers for monitoring clinical efficacy of allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and allergic asthma: an EAACI Position Paper. *Allergy.* 2017; 72 (8): 1156–1173. <https://doi.org/10.1111/all.13138>.
12. Pampura A.N., Esakova N.V., Zhukalina E.F., Filippova E.A. Insect anaphylaxis. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics). 2024; 69 (4): 102–108. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2024-69-4-102-108>.
13. Mikelov A.I., Staroverov D.B., Komech E.A., Lebedev Y.B., Chudakov D.M., Zvyagin I.V. Correlated dynamics of serum ige and IgE+ clonotype countwith allergen air level in seasonal allergic rhinitis. *Bulletin of RSMU.* 2019; 5: 14–24. <https://doi.org/10.24075/vrg-mu.2019.072>.
14. Kappen J, Diamant Z., Agache I., et al. Standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy in allergic asthma: An EAACI position paper. *Allergy.* 2023; 78 (11): 2835–2850. doi:10.1111/all.15817.
15. Nenasheva N.M., Terekhova E.P., Bodnya O.S., Sebekina O.V. Visual analogue scale - a tool for assessing the control of allergic rhinitis. *Russian Journal of Allergy.* 2018; 15 (6): 79–88. doi: 10.36691/RJA114.
16. Bousquet J., Schünemann H.J., Togias A., et al. Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence [published correction appears in *J Allergy Clin Immunol.* 2022 Jun; 149 (6): 2180. doi: 10.1016/j.jaci.2022.04.016.]. *J Allergy Clin Immunol.* 2020; 145 (1): 70–80.e3. doi:10.1016/j.jaci.2019.06.049.
17. Juniper E.F., Guyatt G.H. Development and testing of a new measure of health status for clinical trials in rhinoconjunctivitis. *Clin Exper Allergy* 1991; 21: 77–83.

18. Juniper E.F., Guyatt G.H., Griffith L.E., Ferrie P.J. Interpretation of rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire data. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 843–845.
19. Juniper E.F., Howland W.C., Roberts N.B., Thompson A.K., King D.R. Measuring quality of life in children with rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* February 1998; 101 (2): 163–170.
20. Bousquet J., Shamji M.H., Anto J.M., et al. Patient-centered digital biomarkers for allergic respiratory diseases and asthma: The ARIA-EAACI approach - ARIA-EAACI Task Force Report. *Allergy*. 2023; 78 (7): 1758–1776. doi:10.1111/all.15740.
21. Durham S.R., Nelson H.S., Nolte H., et al. Magnitude of efficacy measurements in grass allergy immunotherapy trials is highly dependent on pollen exposure. *Allergy*. 2014; 69 (5): 617–623. doi:10.1111/all.12373.
22. Pfaar O., Demoly P., Gerth van Wijk R., Bonini S., Bousquet J., Canonica G.W., Durham S.R., Jacobsen L., Malling H.J., Mosges R., Papadopoulos N.G., Rak S., Rodriguez del Rio P., Valovirta E., Wahn U., Calderon M.A. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper. *Allergy* 2014; 69: 854–867.
23. JASP Team (2024). JASP (Version 0.95.0) [Computer software].
24. Smolkin Yu.S. The state of allergen-specific immunotherapy in Russia. *Allergology and Immunology in Paediatrics*. 2024; (2): 5–8. (In Russ.) <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-2-5-8>.
25. Masalskiy S.S., Sakanyan E.I., Yasnaya M.A. Evolution of standardization of therapeutic and diagnostic allergens produced in Russia. *Allergology and Immunology in Paediatrics*. 2024; (2): 26–37. (In Russ.) <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2024-2-26-37>.
26. Smolkin Y.S., Trusova O.V., Aliskandieva Z.A., Barycheva L.Y., Bogomazov A.D., Bocharova K.A., Emelina Y.N., Kamaev A.V., Larkova I.A., Markhaichuk A.Z., Masalskiy S.S., Migacheva N.B., Prilutskiy A.S., Stezhkina E.V., Fayzullina R.M., Khakimova R.F., Churyukina E.V., Shakhova N.V., Shilova T.V. Allergen-specific immunotherapy in children. Consensus document of the Association of Pediatric Allergologists and Immunologists of Russia (positional paper). *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2023; 3: 5–30. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2023-4-5-30>.
27. Nazarova E.V., Primak A.S. Tablet-lyophilizate containing a mixture of house dust mites usage for skin prick testing to confirm house dust mites sensitization. *Russian Journal of Allergy*. 2023; 20 (1): 9–18. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA3911>.
28. Larenas-Linnemann D., Cox L.S. European allergen extract units and potency: Review of available information. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 2008; 100 (2): 137–145. doi:10.1016/S1081-1206(10)60422-X.
29. Matveyeva L.P., Ermakova M.K. Ekspertiza lecheniya pollinoza u detey allergoidami i allergenami. *Problemy ekspertizy v medicine*. 2006; 3: 42–44.
30. Nelson S.H. Ragweed allergy immunotherapy tablet MK-3641 (Ragwitek®) for the treatment of allergic rhinitis. *Expert Review of Clinical Immunology*, 2018; 14 (12): 1003–1011. DOI: 10.1080/1744666X.2018.1538788.
31. Rotiroti G., Shamji M., Durham S.R., Till S.J. Repeated low-dose intradermal allergen injection suppresses allergen-induced cutaneous late responses. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Oct; 130 (4): 918–924.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2012.06.052. Epub 2012 Sep 9. PMID: 22971521.
32. Marcucci F., Sensi L.G., Caffarelli C., Cavagni G., Bernardini R., Tiri A., Riva G., Novembre E. Low-dose local nasal immunotherapy in children with perennial allergic rhinitis due to *Dermatophagoides*. *Allergy*. 2002 Jan; 57 (1): 23–28. PMID: 11991284.
33. Naidu K.A. Vitamin C in human health and disease is still a mystery? An overview. *Nutr J*. 2003; 2: 7. Published 2003 Aug 21. doi:10.1186/1475-2891-2-7.
34. Zarubaev V.V., Slita A.V., Lavrentyeva I.N., Smirnov V.S. Protective activity of ascorbic acid at influenza infection. *Russian Journal of Infection and Immunity. Infektsiya i immunitet*. 2017; 7 (4): 319–326. doi: 10.15789/2220-7619-2017-4-319-326.
35. Canonica G.W., Baena-Cagnani C.E., Bousquet J., et al. Recommendations for standardization of clinical trials with Allergen Specific Immunotherapy for respiratory allergy. A statement of a World Allergy Organization (WAO) taskforce. *Allergy*. 2007; 62 (3): 317–324. doi:10.1111/j.1398-9995.2006.01312.x.
36. Firsova Y.V. Klinicheskaya effektivnost' sublingval'noy allergen-spetsificheskoy immunoterapii preparatom «Antypollin mikst kleshchey» u vzroslykh s allergicheskim rinitom. *Russian Journal of Allergy*. 2018; 15 (1S): 107–109. doi: 10.36691/RJA107.
37. Glushkova E.F., Sidorovich O.I. Clinical efficacy of sublingual allergen immunotherapy with Antypollin mixed weeds in adults. *Russian Journal of Allergy*. 2016; 13 (4–5): 68–71. doi: 10.36691/RJA383.
38. Mösges R., Bachert C., Panzner P., et al. Short course of grass allergen peptides immunotherapy over 3 weeks reduces seasonal symptoms in allergic rhinoconjunctivitis with/without asthma: A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Allergy*. 2018; 73 (9): 1842–1850. doi:10.1111/all.13433.
39. Creticos P.S., Maloney J., Bernstein D.I., et al. Randomized controlled trial of a ragweed allergy immunotherapy tablet in North American and European adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 131 (5): 1342–1349.e6. doi:10.1016/j.jaci.2013.03.019.

40. Biedermann T., Kuna P., Panzner P., et al. The SQ tree SLIT-tablet is highly effective and well tolerated: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2019; 143 (3): 1058–1066.e6. doi:10.1016/j.jaci.2018.12.1001.
41. Gappa M., Gagnon R., Horak F., et al. The SQ tree sublingual immunotherapy tablet is effective and well tolerated in children-A pivotal phase III trial. *Allergy.* 2025; 80 (3): 795–806. doi:10.1111/all.16363.
42. Sahin E., Bafageeh S.A., Guven S.G., Cetinkaya E.A., Muluk N.B., Coskun Z.O. et al. Mechanism of action of allergen immunotherapy. *Am J Rhinol Allergy.* 2016; 30: 1–3.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Статья и исследование финансируется компанией производителем «Burly».

FUNDING SOURCE

Source of funding The article and research is funded by the producing company Burly.

БЛАГОДАРНОСТИ

Коллектив авторов выражает благодарность генеральному директору НККЦ «Аллергологии и иммунологии» Смолкиной О. Ю. за помощь в организации, а также врачам-аллергологам Ларионовой М. А., Никоновой Е. С., Бондаренко А. И. за активное участие в исследовании.

GRATITUDE

The team of authors expresses its gratitude to the General Director of the National Center for Allergology and Immunology Smolkina O. Y. for her help in the organization, as well as to allergists Larionova M. A., Nikonova E. S., Bondarenko A. I. for their active participation in the study.

ВКЛАД АВТОРОВ В РАБОТУ

Масальский С. С. — разработка дизайна исследования, участие в проведении исследования, анализ результатов, статистическая обработка данных, написание и редактирование текста статьи.

Смолкин Ю. С. — разработка дизайна исследования, редактирование и проверка критически важного содержания статьи.

Молочкова А. Н. — участие в проведении исследования, анализ данных, подготовка черновика рукописи, подготовка статьи к публикации.

Попович А. М. — участие в проведении исследования, обследование и лечение пациентов, анализ данных.

THE AUTHORS' CONTRIBUTION TO THE WORK

Sergey S. Masalskiy — development of research design, participation in research, analysis of results, statistical data processing, writing and editing the text of the article.

Yuri S. Smolkin — development of research design, editing and verification of the critical content of the article.

Aleksandra N. Molochkova — participation in research, analysis of results, preparation of a draft manuscript, preparation of the article for publication.

Alexey M. Popovich — participation in research, examination and treatment of patients, analysis of results.

ЭТИЧЕСКОЕ ОДОБРЕНИЕ И СОГЛАСИЕ НА УЧАСТИЕ

Исследование прошло одобрение в локальном этическом комитете НККЦ Аллергологии и иммунологии. Протокол 15 от 03.02.2025

ETHICS APPROVAL AND CONSENT TO PARTICIPATE

The study was approved by the Local Ethics committee of the SCCC of Allergology and Immunology. Protocol 15 of 03.02.2025