

DOI: 10.36691/RAJ.2020.17.1.001

ARIA 2019: алгоритмы оказания помощи при аллергическом рините в России

М.Р. Хаитов¹, Л.С. Намазова-Баранова², Н.И. Ильина¹, О.М. Курбачёва¹, С. Bachert³, P.W. Hellings⁴, O. Pfaar⁵, H.J. Schünemann⁶, D. Wallace⁷, A. Bedbrook⁸, W. Czarlewski⁹, J. Bousquet¹⁰

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства; Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 24

² НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН Миннауки и ВО; РФ, 117593, г. Москва, Литовский б-р, д. 1А; ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; Российская Федерация, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

³ Upper Airways Research Laboratory and Department of Oto-Rhino-Laryngology, Ghent University and Ghent University Hospital, Ghent, Belgium Division of ENT Diseases, CLINTEC, Karolinska Institute, University of Stockholm, Stockholm, Sweden

⁴ Department of Otorhinolaryngology, University Hospitals Leuven, Leuven, Belgium

⁵ Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Section of Rhinology and Allergy, University Hospital Marburg, Philipps-Universität Marburg, Marburg, Germany

⁶ Department of Health Research Methods, Evidence and Impact, Division of Immunology and Allergy, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada

⁷ Nova Southeastern University, Fort Lauderdale, Florida

⁸ MACVIA-France, Fondation partenariale FMC VIA-LR, Montpellier, France

⁹ Medical Consulting Czarlewski, Levallois, France

¹⁰ MACVIA-France, Fondation partenariale FMC VIA-LR, Montpellier, France

РЕЗЮМЕ. Одним из наиболее распространенных хронических заболеваний верхних дыхательных путей во всем мире является аллергический ринит (АР). Несмотря на успехи в понимании механизмов аллергического воспаления, симптомы АР в большинстве случаев не контролируются полностью современными методами лечения. АР является предвестником и предрасполагающим фактором развития других респираторных заболеваний, одним из которых является бронхиальная астма (БА). Активно ведется диагностика АР, но сохраняется серьезная проблема бесконтрольного и хаотичного лечения пациентов, поэтому необходимо обеспечить всестороннее медицинское обслуживание в рамках национальной системы здравоохранения. На сегодняшний день ARIA (аллергический ринит и его влияние на бронхиальную астму) своей целью ставит разработку и применение на международном уровне рекомендаций по ведению пациентов с аллергическими респираторными заболеваниями. В сотрудничестве с другими международными ассоциациями, которые занимаются лечением и диагностикой аллергии и респираторных заболеваний, были разработаны положения и программы для лечения пациентов с АР, а также при ее сочетании с БА, которые и составляют основу ARIA. Данный документ адаптирован для применения в сфере здравоохранения на территории Российской Федерации и охватывает ключевые вопросы, касающиеся ведения пациентов с АР и в сочетании АР и БА.

Ключевые слова: аллергические заболевания, бронхиальная астма, аллергический ринит, аллерген-специфическая иммунотерапия

Для цитирования: М.Р. Хаитов, Л.С. Намазова-Баранова, Н.И. Ильина, О.М. Курбачёва, С. Bachert, P.W. Hellings, O. Pfaar, H.J. Schünemann, D. Wallace, A. Bedbrook, W. Czarlewski, J. Bousquet. ARIA 2019: алгоритмы оказания помощи при аллергическом рините в России. Российский Аллергологический Журнал. 2020;17(1):7-22. DOI: 10.36691/RAJ.2020.17.1.001

For correspondence

Bousquet Jean,

PhD, Professor, MACVIA-France, Fondation partenariale FMC VIA-LR, Montpellier, France.

E-mail: jean.bousquet@orange.fr

ORCID ID: 0000-0002-4061-4766

Статья поступила 10.12.2019 г.

Принята к печати 11.02.2020 г.

Рекомендована к публикации

Е.А. Латышевой

2019 ARIA: care pathways for allergic rhinitis in Russia

M. Khaitov¹, L. Namazova-Baranova², N. Ilyina¹, O. Kurbacheva¹, C. Bachert³, P.J. Hellings⁴, O. Pfaar⁵, H.J. Schünemann⁶, D. Wallace⁷, A. Bedbrook⁸, W. Czarlewski⁹, J. Bousquet¹⁰

¹ National Research Center – Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia, 24 Kashirskoye highway, Moscow, 115522, Russian Federation

² Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences is a multidiscipline medical centre, 1A, Litovskiy Boulevard, Moscow, 117593, Russia; Pirogov Medical University, 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation

³ Upper Airways Research Laboratory and Department of Oto-Rhino-Laryngology, Ghent University and Ghent University Hospital, Ghent, Belgium Division of ENT Diseases, CLINTEC, Karolinska Institute, University of Stockholm, Stockholm, Sweden

⁴ Department of Otorhinolaryngology, University Hospitals Leuven, Leuven, Belgium

⁵ Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Section of Rhinology and Allergy, University Hospital Marburg, Philipps-Universität Marburg, Marburg, Germany

⁶ Department of Health Research Methods, Evidence and Impact, Division of Immunology and Allergy, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada

⁷ Nova Southeastern University, Fort Lauderdale, Florida.

⁸ MACVIA-France, Fondation partenariale FMC VIA-LR, Montpellier, France

⁹ Medical Consulting Czarlewski, Levallois, France

¹⁰ MACVIA-France, Fondation partenariale FMC VIA-LR, Montpellier, France

ABSTRACT. One of the most common chronic upper respiratory diseases worldwide is allergic rhinitis (AR). Despite advances in understanding the mechanisms of allergic inflammation, the symptoms of AR in most cases are not completely controlled by modern treatment methods. Allergic rhinitis is a precursor and predisposing factor for the development of other respiratory diseases, one of which is asthma. Diagnosis of AR is being actively conducted, but there is still a serious problem of uncontrolled and chaotic treatment of patients, so it is necessary to provide comprehensive medical care within the national health system.

ARIA aims to develop and apply internationally recommendations for the management of patients with allergic respiratory diseases. In collaboration with other international associations that deal with the treatment and diagnosis of allergies and respiratory diseases, regulations and programs have been developed for the treatment of patients with AR, as well as when it is combined with asthma, which form the basis of ARIA. This document has been adapted for use in the field of health-care in the Russian Federation and covers key issues related to the management of patients with AR and in combination with AR and asthma.

Keywords: allergic disease, asthma, allergic rhinitis, allergen immunotherapy

For citation: M. Khaitov, L. Namazova-Baranova, N. Ilyina, O. Kurbacheva, C. Bachert, P.J. Hellings, O. Pfaar, H.J. Schünemann, D. Wallace, A. Bedbrook, W. Czarlewski, J. Bousquet. 2019 ARIA: care pathways for allergic rhinitis in Russia. Russian Journal of Allergy. 2020;17(1):7-22. DOI: 10.36691/RAJ.2020.17.1.001

Введение

Аллергические заболевания (АЗ) во всем мире с каждым годом привлекают все больше внимания врачей всех специальностей. В XXI веке экономический ущерб, связанный с АЗ, имеет тенденцию к увеличению, что диктует необходимость изменения стратегий в лечении и диагностике, а также преобразовании системы здравоохранения для оказания междисциплинарной помощи при данных заболеваниях. В декабре 2018 г. в Париже проведена конференция, посвященная терапии хронических респираторных заболеваний. Мероприятие было организовано группами MASK (Mobile Airways Sentinel network) [1] и POLLAR (Impact of Air Pollution on Asthma and Rhinitis, EIT Health –

Воздействие загрязненного воздуха на астму и ринит) [2] в сотрудничестве с профессиональными организациями в области аллергии и респираторных заболеваний (рис. 1). Экспертами, участвовавшими в этой конференции, было рекомендовано широкое внедрение в практику программы-приложения для доступных цифровых устройств – «Оценка Путей оказания Междисциплинарной Помощи в реальной жизни», необходимое для оказания персонально ориентированной помощи пациентам с аллергическим ринитом (АР) и бронхиальной астмой (БА) в современных условиях, в том числе при сочетании этих заболеваний [1].

Междисциплинарные пути оказания помощи (МПОП) структурированы планами оказания



Рис. 1. Организации, поддержавшие конференцию

помощи пациентам врачами разных специальностей с детализацией ключевых шагов для принятия решений о лечении [2, 3]. Они предполагают включение рекомендаций в локальные протоколы и их применение в клинической практике [4, 5]. Междисциплинарные пути оказания помощи для респираторных заболеваний [6] стали первыми шагами в разработке методов лечения сочетаний АР и БА [7, 8].

При АР существует необходимость создания следующего поколения методических рекомендаций по фармакотерапии и аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ). Два отдельных документа были разработаны во время Парижской конференции. На рис. 2 представлено резюме этих документов, которое следует адаптировать к локальным протоколам оказания медицинской помощи для того, чтобы их можно было применять в соответствующих системах здравоохранения.

Актуальная ситуация в России

В настоящее время отмечается тенденция к росту числа больных с респираторными аллергическими заболеваниями [9, 10]. В современных условиях необходимо учитывать изменения окружающей среды человека, появление новых неспецифических триггерных факторов, отвечающих за формирование аллергопатологий, а также тяжесть течения коморбидных патологий. При этом необходимо учитывать, что спектр причинно-значимых аллергенов может меняться. Система здравоохранения в России реорганизуется, все больше внимания уделяется заболеваниям человека, имеющим высокое распространение и влияние на качество жизни людей. Очевидной на данный момент стала необходимость изменять подходы к ведению больных, в том числе с АЗ, трансформируя их с учетом современных тенденций и возможностей. Прежде всего речь идет о внедрении современных информационных



Рис. 2. Алгоритм оказания помощи при АР и БА

технологий и искусственного интеллекта как в рабочий процесс медицинских работников, так и для организации самостоятельного контроля своего здоровья самими пациентами.

Новый пересмотр международного руководства по АР и его влиянию на астму – ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) – акцентирует внимание на возможности мобильных цифровых технологий в организации принятия решений по ведению больных как АР, так и при его сочетании с БА.

Следующее поколение рекомендаций ARIA-GRADE

Выбор фармакотерапии для пациентов с АР нацелен на достижение контроля над заболеванием [11]. Разработчики международных руководств часто предпочитают ограничить методические рекомендации рандомизированными контролируемые исследованиями, в то время как методология GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation – Рабочая группа по разработке, оценке и экспертизе степени обоснованности клинических рекомендаций) позволяет рассматривать результаты многочисленных исследований, имеющих различные дизайны. GRADE также рассматривает данные об оценках и предпочтениях пациентов, приемлемости и применимости сведений, полученных от практических врачей [12]. Сегодня мы видим возрастающий интерес к данным исследованиям в реальной клинической

практике [12]. В идеальном варианте данные, полученные в рандомизированных контролируемых исследованиях и реальной клинической практике, должны совпадать.

Во время Парижской конференции эксперты разработали следующее поколение практических рекомендаций по фармакотерапии АР, используя существующие и основанные на GRADE руководства по АР [13–15], подтвержденные в реальной клинической практике, данными, полученными в том числе с использованием мобильных технологий [1, 2, 16, 17], и исследованиями с применением провокационных тестов. Эти рекомендации использовали для усовершенствования MASK-алгоритма по лечению АР, который был ранее предложен консенсусной группой [18].

Данные, использованные при разработке междисциплинарных подходов в организации помощи при АР для ARIA 2019

MASK-алгоритм для лечения АР, базирующийся на визуальной аналоговой шкале (ВАШ), разработали [18] и оцифровали [19] для создания пошаговой инструкции по увеличению или снижению объема фармакологического лечения АР. Следует отметить, что алгоритм требует локальной адаптации в зависимости от доступности медикаментов и ресурсов здравоохранения в конкретной стране (рис. 3 а, б).

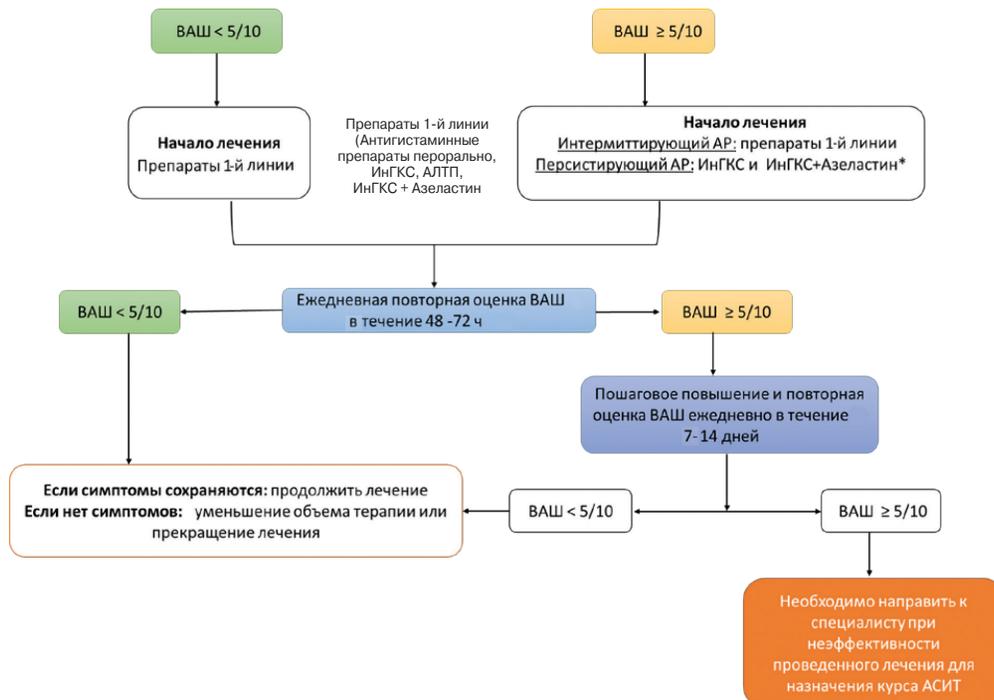


Рис. 3 а. Пошаговый (с увеличением) алгоритм для не получавших ранее лечения пациентов с использованем ВАШ (подростки и взрослые) [18]. Предложенный алгоритм предполагает пошаговое лечение и учитывает предпочтения пациентов в зависимости от результатов ВАШ. Если глазные симптомы сохраняются после начала лечения, предполагается добавление препаратов для лечения аллергического конъюнктивита. ИнГКС – интраназальные глюкокортикостероиды. * Рассмотреть использование ИнГКС + Азеластин

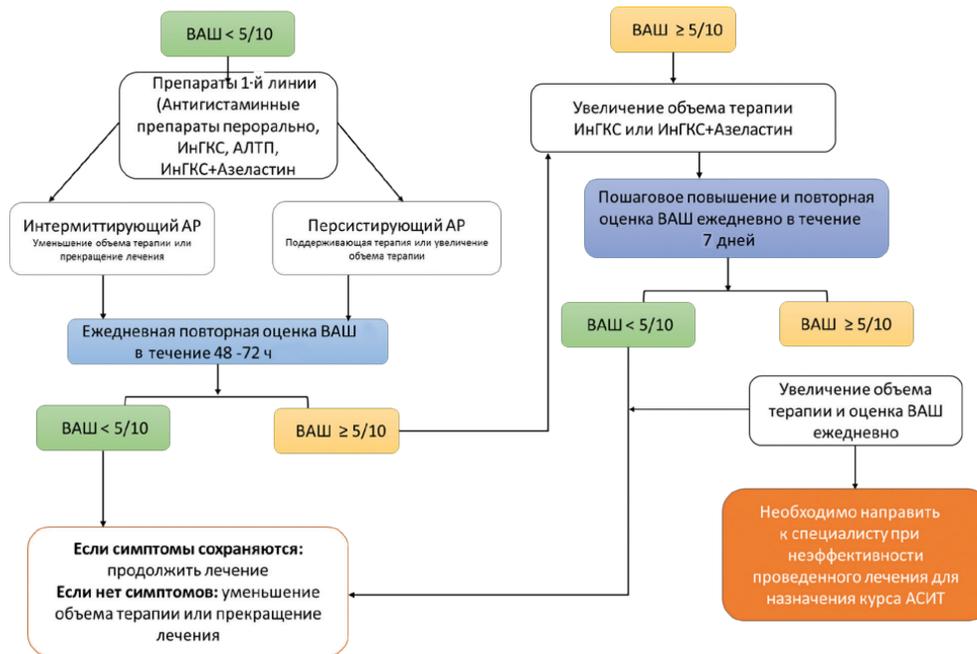


Рис. 3 б. Пошаговый алгоритм для пациентов, получавших лечение ранее, с использованием ВАС (подростки и взрослые) [18]. Предложенный алгоритм предполагает пошаговое лечение и учитывает предпочтения пациентов в зависимости от результатов ВАС. Если сохраняются глазные симптомы, предполагается добавление препаратов для лечения аллергического конъюнктивита. АЛТП – антилейкотриеновые препараты

ARIA 2010, пересмотр 2016 и US Practice Parameters 2017

Несмотря на то что сопоставления различных методов лечения с использованием данных из рандомизированных клинических исследований часто недоступны [20–22], информация о различных способах лечения АР приведена в обзорах [11] и в руководствах [13–15, 18]. Обсуждение различных технологий оценки результативности лечения показало в итоге, что большинство методов терапии АР имеют сопоставимую эффективность [23]. Однако в

данной работе использовали метод строгого отбора доказательств, что не дало возможности обнаружить различия между способами лечения АР.

Пересмотр ARIA в 2016 г. [14] и US Practice Parameters 2017 [15] разрабатывали независимо друг от друга один и тот же методологический подход: GRADE. Интересно, что группы авторов этих руководств анализировали одни и те же вопросы. Два главных результата оценивали при лечении среднетяжелого и тяжелого ринита: эффективность и скорость действия препаратов (табл. 1), при этом рекомендации оказались схожими.

Таблица 1. Рекомендации ARIA 2017 и ключевые положения US Practice Parameters 2017

Общие рекомендации ARIA 2017 г.	Ключевые положения US Practice Parameters 2017
У пациентов с сезонным АР (САР) рекомендовано либо сочетание ИнГКС с оральными антигистаминными препаратами или только ИнГКС. По результатам фармакоэкономического анализа, сочетание ИнГКС и оральных антигистаминных препаратов является экономически неоправданным	Монотерапия ИнГКС лучше, чем сочетание ИнГКС и интраназальных антигистаминных препаратов
У пациентов с круглогодичным АР (КАР) рекомендованы только ИнГКС, но не комбинация ИнГКС и оральных антигистаминных препаратов	Рекомендовано назначение ИнГКС в дополнение к АЛТП (для ≥15-летнего возраста)
У пациентов с САР целесообразно назначить либо сочетание ИнГКС и интраназальных антигистаминных препаратов (Азеластин), либо только ИнГКС, но выбор лечения зависит от предпочтений пациента. В начале лечения (первые 2 нед) сочетание ИнГКС и интраназальных антигистаминных препаратов может действовать быстрее, чем только ИнГКС, поэтому может быть предпочтительным выбором для некоторых пациентов. В условиях, когда дополнительные затраты на комбинированную терапию невысоки, такое комбинированное лечение может быть обоснованным	При среднетяжелых и тяжелых симптомах можно рекомендовать сочетание ИнГКС и интраназальных антигистаминных препаратов
У пациентов с КАР назначается либо сочетание ИнГКС и интраназальных антигистаминных препаратов, либо только ИнГКС	

ARIA 2016 [14] и US Practice Parameters 2017 [15] главным образом базируются на данных рандомизированных клинических исследований при поддержке MASK-алгоритма [18].

Скорость наступления действия медикаментов

Три типа исследований помогают оценить начало действия препаратов для лечения АР [24, 25] — стандартные рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые исследования (третья фаза), регистрационные исследования препаратов и исследования с использованием камеры для изучения воздействия аллергена. Последние имеют некоторые преимущества в оценке скорости наступления действия медикаментов, поскольку эта технология позволяет оценить динамику симптомов пациента при воздействии тем или иным препаратом с точностью до нескольких минут [26].

В Онтарио [27–30] и Вене [31–33] тестировали несколько пероральных и интраназальных антигистаминных препаратов. Исследования в Камере Онтарио показывают быстрое начало эффективности Азеластина и его комбинаций, включая Азеластин + Флутиказона пропионат. Другие H₁-антигистаминные препараты для местного применения обладают более медленным началом воздействия. Интраназальные глюкокортикостероиды (сами по себе или совместно с пероральными H₁-антигистаминными препаратами) действуют не ранее чем через 2 ч [28]. Исследования, проведенные в Вене, показали, что Азеластин и Левокабастин + Флутиказона пропионат — это медикаменты, действующие самым быстрым образом по сравнению с пероральными H₁-антигистаминными средствами и ИнГКС.

Мировые наблюдения по использованию мобильных технологий

Следующее поколение рекомендаций для ARIA включило рекомендации GRADE с учетом мировых наблюдений, используя данные, полученные с помощью mHealth средств (мобильные устройства для контроля здоровья), для того чтобы подтвердить и повысить качество доказательств, а также алгоритма MASK. Несмотря на то что многие mHealth-контролирующие устройства доступны для АР [32], только в MASK описали данные по лечению, которое можно использовать в исследованиях реальной практики (RWE) [1, 34, 35].

Результаты этих исследований представлены ниже:

- пациенты не следуют рекомендациям и часто занимаются самолечением;
- плохая приверженность лечению;
- пациенты лечатся самостоятельно, основываясь на наличии или отсутствии симптомов заболевания, и начинают свое лечение, когда чувствуют потребность в нем. Однако такая стратегия не приводит к достижению контроля;

- комбинация Азеластин/Флутиказон превосходит ИнГКС, которые в свою очередь превосходят H₁-антигистаминные препараты в качестве монотерапии;

Несмотря на то что приверженность лечению невозможно оценить непосредственно, поскольку MASK-пользователи не дают сведений за каждый день и не могут сообщить обо всех принятых лекарствах, вторичный комплаенс оценивали, используя модифицированный показатель — индекс использования препарата и пропорцию дней использования препаратов; она оказалась ниже 5% [36].

Ограничения мобильных технологий

Во всех работах, использующих данные, полученные от пациентов, возможны отклонения результатов, включая вероятность несоответствия и получения ошибочности результатов. Кроме того, в силу этических проблем доступна слишком малочисленная информация о характеристиках пациента. Следует иметь в виду, что приложения для пользователей не представляют всех пациентов с АР. MASK использовали в кросс-секционных исследованиях [1], поскольку не существует единого образца лечения, а лонгитудинальное исследование оказалось практически невыполнимым, поскольку пользователи использовали приложения нерегулярно. Диагностика АР с использованием приложений на мобильных устройствах поддерживается не всеми врачами, но большинство пользователей, вероятно, имеют ринит (аллергический или неаллергический) [1].

Тем не менее мобильные технологии становятся важным инструментом, чтобы лучше понимать и лечить АР и получать новую информацию, что не было доступным при использовании других методов диагностики [1, 37, 38].

Несоблюдение врачебных рекомендаций

Необходимо помнить, что может иметь место нарушение связи между предписанием врача и выполнением пациентом этих рекомендаций. С одной стороны подавляющее большинство аллергологов назначают лекарства до начала и на весь период сезона цветения причинно-значимых аллергенов, рекомендуя пациенту пользоваться ими регулярно, даже в те дни, когда не отмечаются какие-либо симптомы. С другой стороны, абсолютное большинство пациентов используют предписанные лекарства в основном по потребности, то есть при плохо контролируемом АР, и не следуют врачебным рекомендациям [1, 39]. При этом врачи сами могут являться пациентами и зачастую ведут себя так же, как их собственные пациенты, когда они лечат АР, не следуя рекомендациям, которые они сами же и назначают себе [40].

Следующее поколение ARIA-GRADE рекомендаций

Алгоритм, предложенный для пошагового подхода при выборе препаратов для лечения АР, базирующийся на GRADE-рекомендациях, объединенный с RWE-данными и результатами исследований, проведенных с использованием провокационных камер, представлен в табл. 2.

Алгоритм, предложенный ARIA для лечения АР, тестировали в рандомизированных контролируемых исследованиях, обсервационных исследованиях RWE и исследованиях с использованием провокационных аллергенных камер. Общий алгоритм признан приемлемым и не требует каких-либо изменений.

Эти рекомендации будут служить информацией для междисциплинарных подходов к лечению

Таблица 2. Следующее поколение рекомендаций ARIA-GRADE

	Рекомендации GRADE	mHealth-RWE	Исследования в камере
Оральные H ₁ -антигистаминные препараты менее эффективны, чем ИнГКС	Никакой информации по предпочтениям пациентов [13]	Bedard, JACI [17]	
Интраназальные H ₁ -антигистаминные препараты менее эффективны, чем ИнГКС	[13]	(Bedard, submitted) [17]	
Интраназальные H ₁ -антигистаминные препараты действуют в течение 1 мин	[13]		[7, 13]
ИнГКС являются наиболее эффективными	[13, 15]	(Bedard, в печати JACI) [17]	
Начало действия ИнГКС занимает от нескольких часов до нескольких дней (исключение для циклосонида, который действует быстрее)	[13]		[30, 31]
Сочетание ИнГКС и оральных H ₁ -антигистаминных препаратов не дает никаких преимуществ перед ИнГКС в качестве монотерапии	[14, 15]	(Bedard, в печати JACI) [17]	
Комбинация ИнГКС и интраназальных H ₁ -антигистаминных препаратов является более эффективной, чем монотерапия ИнГКС	У пациентов с умеренно тяжелым течением [15]. С некоторым ограничением из-за стоимости [14]	(Bedard, в печати JACI) [17]	
Комбинация ИнГКС и интраназальных H ₁ -антигистаминных препаратов действует в течение 1 мин			[28, 30, 33]
АЛТП являются менее эффективными, чем ИнГКС	[13, 15]		

Предложенный подход подтверждает валидность большинства рекомендаций GRADE для лечения АР, что позволяет некоторым условным наблюдениям получать поддержку от RWE и способствовать появлению новых предложений:

- комбинация пероральных H₁-антигистаминных препаратов и ИнГКС не оказалась более эффективной по сравнению с монотерапией ИнГКС;
- комбинация интраназальных H₁-антигистаминных препаратов и ИнГКС оказалась более эффективной по сравнению с монотерапией ИнГКС;
- интраназальные H₁-антигистаминные медикаменты действуют в течение нескольких минут;
- более высокая стоимость фиксированных сочетаний ИнГКС и интраназальных H₁-антигистаминных препаратов является оправданной, если иным способом симптомы не контролируются [14].

В общем рекомендации GRADE для лечения АР согласуются по некоторым важным пунктам [13–15, 18] (табл. 3).

и наблюдению больных с АР и будут включены в реальную клиническую практику, предоставляя возможности цифровой обработки данных пациента и персонализированной (личностно-ориентированной) помощи. Они представляют изменения в лечебной стратегии ARIA.

ARIA 2019 – аллерген-специфическая иммунотерапия

Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) является единственным патогенетическим методом лечения АР и/или БА. Существуют различные варианты АСИТ: сублингвальный (СЛИТ) и подкожный (ПКИТ) [13, 51–56]. Эффективность АСИТ продемонстрирована в двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях, рандомизированных клинических исследованиях и подтверждена исследованиями в реальной клинической практике [57]. В большинстве стран АСИТ является самым распространенным лечением по сравнению

Таблица 3. Фармакотерапия при АР

- Оральные или интраназальные H₁-антигистаминные препараты являются менее эффективными по сравнению с ИнГКС для контроля всех симптомов ринита [13, 41–44]. Однако они являются эффективными у многих пациентов с легким/умеренным течением заболевания, и эти пациенты предпочитают в основном оральный прием медикаментов.
- При сравнении эффективности оральных и интраназальных H₁-антигистаминных препаратов показаны отличия в рекомендациях, а окончательные выводы еще не сделаны.
- У пациентов с тяжелым ринитом ИнГКС представляют первую линию лечения. Однако необходимо использовать эти препараты в течение нескольких дней, чтобы достигнуть полной эффективности.
- Комбинация оральных H₁-антигистаминных препаратов и ИнГКС не предполагает увеличения эффективности по сравнению с монотерапией ИнГКС [14, 15], хотя эта практика типична во всем мире.
- Комбинированный интраназальный Флутиказона пропионат и Азеластин в одном устройстве является более эффективным по сравнению с монотерапией, при этом монотерапия ИнГКС расценивается неоднозначно [14, 15, 21, 45–48] для тех, кто страдает тяжелым АР, или для пациентов, которые хотят быстрого облегчения симптомов [14, 15]. Исследования с использованием провокационных аллергенных камер подтвердили скорость начала действия этой комбинации [28, 49].
- Все рекомендованные препараты рассмотрены с позиций безопасности в обычной дозировке. Первое поколение оральных H₁-антигистаминных препаратов оказывало седативное действие, и его следовало исключить [50], так же как и длительное использование назальных сосудосуживающих средств.
- Внутримышечное введение депонированных кортикостероидов противопоказано для лечения АР

с другими методами лечения АР и/или БА [58, 59] и поэтому должна рассматриваться при каждом клиническом случае [60]. Выпущено множество рекомендаций по АСИТ [13, 51–56, 61], но методы проведения этого лечения варьируют, многие являются сложными и не отвечают необходимым требованиям. АРИА 2019 выработала общие подходы как для СЛИТ, так и для ПКИТ.

Аллергены, используемые в настоящее время для проведения АСИТ

Официально разрешенные экстракты: решение о назначении АСИТ должно базироваться на симптомах, беспокоящих пациента в период воздействия аллергена, доказанной сенсibilизации и доступности лечебных экстрактов хорошего качества, по возможности – стандартизированных [52, 62].

Применение незарегистрированных продуктов: экстракты аллергенов для проведения АСИТ должны демонстрировать эффективность и безопасность, что соответствует требованиям регуляторных органов [63–65]. Экстракты аллергенов нельзя рассматривать в качестве генериков. В Европе каждый индивидуальный продукт (отдельный аллерген или их смеси), за исключением тех экстрактов аллергенов, которые произведены в соответствии со стандартами ЕМА (Европейское Медицинское Агенство) или ПЭИ (Институт Пауля Эрлиха – PEI), должен иметь доказанную эффективность [63].

Смеси экстрактов лечебных аллергенов: отсутствуют какие-либо данные о том, что смеси различных аллергенов обладают тем же самым эффектом, что и раздельное применение индивидуальных аллергенов. Смешивание может привести к эффекту разведения и деградации аллергена. ЕМА рекомендует использовать только смешанные про-

дукты аллергенов, представляющих аллергенные источники из гомологичных групп [63]. Недавнее сообщение из НИН – международной рабочей группы по иммунотерапии аэроаллергенами – подчеркивает необходимость проведения новых испытаний, направленных на ликвидацию этой проблемы [66].

Индивидуальные смеси (ИС): во многих странах ИС используются для индивидуального лечения пациентов. Однако эта практика требует соответствующих исследований и RWE. Индивидуальные смеси продают на рынке на основании исключения из Европейского законодательства по аллергенным экстрактам [55, 67].

Полисенсibilизированные пациенты: пациенты часто сенсibilизированы ко многим аллергенам (полисенсibilизация), но не все из этих сенсibilизаций могут оказаться клинически значимыми. Поэтому важно использовать аллергены, индуцирующие появление симптомов аллергии, а не вызвавшие лишь сенсibilизацию, клинически не значимую для пациента. Отдельные экстракты эффективны у полисенсibilизированных пациентов [68–70].

Вопросы безопасности

Подкожная иммунотерапия

Типичная реакция (местная реакция) – это покраснение и припухлость в месте инъекции, появляющаяся немедленно или через несколько часов после инъекции. Также может развиваться насморк, заложенность носа или крапивница – системные реакции [71]. Серьезные реакции на инъекции очень редки, но требуют немедленного медицинского вмешательства для их купирования. Наиболее тяжелые реакции развиваются в течение 30 мин после инъекций, и поэтому пациентам рекомендуют оставаться

в медицинском учреждении в течение по крайней мере 30 мин после инъекции.

Сублингвальная иммунотерапия

Аллергены в каплях или таблетках имеют более предпочтительный профиль безопасности по сравнению с инъекциями. СЛИТ можно применять дома после первой дозы, которую применили под наблюдением врача. Подавляющее большинство побочных реакций являются местными (зуд во рту, отечность губ, тошнота), и спонтанно они идут на убыль после первых дней применения. Тяжесть местных реакций имеет градации в соответствии с персистенцией и воздействием на качество жизни [72]. В некоторых странах, за исключением Европы, инструкция по использованию СЛИТ таблеток включает предупреждение о возможных тяжелых аллергических реакциях. Обычно рекомендуют иметь индивидуальные шприц-инжекторы с адреналином на случай необходимости оказания экстренной помощи в связи с развившейся системной анафилактической реакцией.

Взгляд пациента

Всегда следует учитывать перспективы для пациентов, чтобы иметь возможность совместно принимать решения. Существуют исследования из реальной практики, оценивающие уровень знания, восприятия, ожидания и удовлетворения пациентов от АСИТ [73, 74]. Однако этих данных недостаточно. Мы сталкиваемся с дефицитом информации, полученной от пациентов, из чего следует необходимость улучшать коммуникации, ведущие к увеличению знаний пациентов и к их удовлетворению [75, 76].

Приверженность при АСИТ является критическим моментом для ее эффективности. Типичными ошибками являются небрежность в отношении режима проведения АСИТ и досрочное прекращение этого лечения [77]. Имеются противоречивые данные по уровню приверженности к АСИТ, но он может быть низким [78]. Четкая организация проведения АСИТ не только повышает безопасность, но также позволяет точно следовать графику лечения и увеличивает приверженность пациента [77].

Следует придерживаться стратегии совместного принятия решений врачом и пациентом, на сегодня это не только узаконенная в медицине точка зрения, но и возможность наиболее приемлемого ведения пациента с использованием современных медицинских знаний. Более того, врач обязан информировать пациента о лечебных манипуляциях, рисках и пользе в соответствии с профессиональными стандартами [79].

Взгляд фармацевта

Большинство пациентов самостоятельно лечат АР [80], обращаясь в аптечные учреждения. Фармацевты являются наиболее доступными из всех

представителей здравоохранения для пациентов с АР, являющимся одним из наиболее типичных заболеваний, которое лечат при участии фармацевтов [81, 82]. Препараты (экстракты аллергенов) для АСИТ доступны в аптеках во многих странах, и фармацевты должны быть хорошо информированы об этом лечении. Фармацевт может играть важную роль в просвещении пациентов по вопросам приверженности, осознанности действий, необходимых для проведения АСИТ, и может помочь благоприятному исходу этой терапии, тем самым повышая соотношение пользы и риска.

Взгляд врача общей практики

Во многих странах диагностика и лечение аллергических заболеваний осуществляются почти исключительно в учреждениях, где оказывают первичную медицинскую помощь [83, 84]. Постоянная доступность и комплексная роль учреждений первичной помощи являются жизненно необходимыми при лечении АР [85, 86]. Однако не многие врачи общей практики получают какое-либо формальное додипломное или последипломное образование по аллергологии [87]. ПКИТ можно осуществлять в лечебных учреждениях, и учитывая риски, которые необходимо минимизировать, на сегодня обязательным требованием является тщательный отбор пациентов в условиях, соответствующих предъявляемым требованиям к оснащению лечебных учреждений, целью которых является лечение системных анафилактических реакций [88, 89].

Практические подходы для пациентов, отобранных для АСИТ

АСИТ должен назначать специалист. Во многих странах АСИТ является дорогостоящим лечением, и его следует предлагать пациентам из определенных слоев населения. Более того, пациенты должны знать, будут ли расходы на АСИТ покрыты системой здравоохранения или страховыми компаниями и будет ли проводиться частичная оплата наличными (из собственных средств) или нужно будет полностью оплачивать лечение.

Стратификация пациентов для АСИТ

Роль прецизионной медицины в отборе для АСИТ предложена собранием экспертов [90] (табл. 4).

Предложена схема подхода в прецизионной медицине при аллергических заболеваниях (рис. 4) [69, 90]. В некоторых случаях можно предложить АСИТ пациентам, у которых АР контролируется фармакотерапией, например, в тех случаях, когда у больных развивается пыльцевая астма [91, 93]. АСИТ следует рассматривать даже при умеренных проявлениях АР, особенно (но не обязательно) у пациентов с наличием обострений БА в период пыления и проживанием в географических регионах с наличием факторов риска.

Таблица 4. Прецизионная медицина в назначении АСИТ (адаптировано из [62] и [91, 92])

1. Точный диагноз на основании анамнеза, кожных прик-тестов и/или результатов определения аллерген-специфических IgE и, если необходимо, компонентная аллергодиагностика [91]. Редко, в исключительных случаях, возникает необходимость в проведении провокационных тестов.
2. Показания: АР, конъюнктивит и/или астма.
3. Аллергические симптомы, преимущественно индуцированные воздействием клинически значимого аллергена.
4. Стратификация пациентов: слабый контроль симптомов, несмотря на соответствующую фармакотерапию, согласно рекомендациям приверженности лечению во время сезона аллергии и/или изменение естественного прогрессивного развития аллергии. Мобильная технология может иметь значение для стратификации пациентов.
5. Демонстрация эффективности и безопасности аллергенного продукта с помощью релевантных испытаний.
6. Совместное принятие решений: взгляды пациента и лечащего врача имеют важное значение.



Рис. 4. Схема прецизионной медицины для АСИТ (адаптировано из [60] и [90])

Аллергический ринит и риноконъюнктивит у подростков и взрослых

Рекомендации и различные мнения экспертов по фармакотерапии АР обычно предлагают подход, изложенный ранее в публикациях [13–15]. Все рекомендованные виды лечения считаются безопасными в обычных дозировках за исключением первого поколения оральных H₁-антигистаминных лекарств и внутримышечных депо кортикостероидов, которые нужно исключить [50]. Для лечения «step-down» и «step-up» МАСVIA советуют простой алгоритм (см. рис. 3 а, б) [18].

Астма у подростков и взрослых

АСИТ не следует рассматривать для пациентов с тяжелой и/или неконтролируемой астмой [94].

Биопрепараты при тяжелой астме и АСИТ при аллергических заболеваниях предназначены для различных пациентов.

GINA (Глобальная инициатива по астме) поддерживает применение СЛИТ при БА, индуцированной клещами домашней пыли [95]. Для назначения СЛИТ клещами домашней пыли [96] у пациента не должно быть в течение последних 3 мес тяжелого обострения БА с момента начала АСИТ; у пациентов с перенесенным ранее обострением БА или острой респираторной инфекции начало лечения следует отложить до тех пор, пока обострение или инфекция не будут купированы; АСИТ не показана для лечения тяжелых обострений, при этом пациенты должны быть проинформированы о необходимости обратиться за медицинской помощью немедленно,

если внезапно наступило резкое ухудшение БА; АСИТ клещами домашней пыли следует вначале использовать в качестве дополнительной терапии, чтобы сохранить состояние контроля, а снижение базисной терапии, контролирующей БА, должно проводиться постепенно под наблюдением врача, согласно лечебным рекомендациям.

Никакой другой препарат для АСИТ не был одобрен в ЕС в качестве первичного показания для БА.

Мультиморбидность

Мультиморбидность, сосуществование более одного аллергического заболевания у одного и того же пациента, очень типична при аллергии, свыше 85% пациентов с БА также страдают АР. С другой стороны, только 20–30% пациентов с АР имеют БА, тяжесть которой усугубляется АР [97]. АСИТ может контролировать АР, конъюнктивит и сопутствующую БА. В таких условиях и при наличии разрешения на СЛИТ клещами домашней пыли [96] мультиморбидность признана в качестве дополнительного показания для проведения СЛИТ.

Применение АСИТ у детей

АСИТ эффективна у детей [98] и может оказывать долгосрочное действие после ее прекращения [99]. В недавнем исследовании эффективности СЛИТ [100] и ПКИТ [101] аллергенами пыльцы луговых трав, а также в мета-анализе [102] представлены некоторые данные о том, что АСИТ может задерживать или предотвращать появление БА у детей с ринитом. Однако мета-анализ показал ограниченное снижение краткосрочного риска развития БА с неясной эффективностью на протяжении более длительного периода [102]. Таким образом, АСИТ можно назначать детям. В качестве лечения умеренного/тяжелого АР, который не контролируется фармакотерапией. У таких детей без БА нужно иметь в виду возможность профилактики ее начала, несмотря на то, что пока необходимо проведение дополнительных исследований для расширения показаний в других случаях [51].

АСИТ у пожилых пациентов

Иммунологические и аллергологические характеристики для пожилых пациентов с АР отличаются от таковых для лиц среднего возраста. Ограниченное число исследований показало, что АСИТ может быть эффективным в данной возрастной популяции, но требуется больше фактических данных.

mHealth в подходах прецизионной медицины и АСИТ

Стратификацию пациентов можно облегчить, используя электронные дневники, полученные с помощью сотовых мобильных телефонов [17, 104] или других mHealth-средств. После одного года наблюдения врачи могут оценить следующее:

1. действительно ли имеет место умеренно неконтролируемое заболевание;

2. действительно ли симптомы ассоциированы с сезоном пыления причинно-значимых растений или другими причинно-значимыми аллергенами;

3. действительно ли соблюдается приверженность к лечению;

4. длительность неконтролируемых симптомов и воздействия на школьную или трудовую продуктивность.

Поддержка системы электронных клинических решений может в будущем помочь в стратификации пациентов для АСИТ [19].

Наблюдение за пациентами в условиях проведения АСИТ: тот же подход можно предложить для контроля пациентов в процессе проведения АСИТ, чтобы оценить ее эффективность [105].

Заключение

АСИТ является эффективным лечением аллергических заболеваний, вызванных респираторными аллергенами. Использование АСИТ, однако, обычно ограничивается необходимостью тщательного отбора пациентов, которые не отвечают на предназначенную фармакотерапию, соответствующую рекомендациям, и для которых доступна эффективная и экономически выгодная АСИТ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Bousquet J, Arnavielhe S, Bedbrook A, Bewick M, Laune D, Mathieu-Dupas E et al. MASK 2017: ARIA digitally-enabled, integrated, person-centred care for rhinitis and asthma multimorbidity using real-world-evidence. *Clin Transl Allergy*. 2018;8:45. DOI: 10.1186/s13601-018-0227-6.
- Bousquet J, Anto JM, Annesi-Maesano I, Dedeu T, Dupas E, Pepin JL et al. POLLAR: Impact of air POLLution on Asthma and Rhinitis; a European Institute of Innovation and Technology Health (EIT Health) project. *Clin Transl Allergy*. 2018;8:36. DOI: 10.1186/s13601-018-0221-z.
- Campbell H, Hotchkiss R, Bradshaw N, Porteous M. Integrated care pathways. *BMJ*. 1998;316(7125):133-137. DOI: 10.1136/bmj.316.7125.133.
- Hujala A, Taskinen H, Rissanen S. In: Richardson E, van Ginneken E, editors. How to support integration to promote care for people with multimorbidity in Europe? European Observatory Policy Briefs. Copenhagen (Denmark). Available at: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0008/337589/PB_26.pdf. The link is active on 02.03.2020.
- Palmer K, Marengoni A, Forjaz MJ, Jureviciene E, Laatikainen T, Mammarella F et al. Multimorbidity care model: Recommendations from the consensus meeting of the Joint Action on Chronic Diseases and Promoting Healthy Ageing across the Life Cycle (JA-CHRODIS). *Health Policy*. 2018;122(1):4-11. DOI: 10.1016/j.healthpol.2017.09.006.
- Bousquet J, Addis A, Adcock I, Agache I, Agusti A, Alonso A et al. Integrated care pathways for airway diseases (AIRWAYS-ICPs). *Eur Respir J*. 2014;44(2):304-323. DOI: 10.1183/09031936.00014614.
- Bousquet J, Onorato GL, Bachert C, Barbolini M, Bedbrook A, Bjermer L et al. CHRODIS criteria applied to the MASK (MACVIA-ARIA Sentinel Network) Good Practice in allergic rhinitis: a SUNFRIL report. *Clin Transl Allergy*. 2017;7:37. DOI: 10.1186/s13601-017-0173-8.

8. Hellings PW, Borrelli D, Pietikainen S, Agache I, Akdis C, Bachert C et al. European Summit on the Prevention and Self-Management of Chronic Respiratory Diseases: report of the European Union Parliament Summit (29 March 2017). *Clin Transl Allergy*. 2017;7:49. DOI: 10.1186/s13601-017-0186-9.
9. Федоскова ТГ, Ильина НИ. Аллергические заболевания в клинической практике. *PMЖ*. 2005;15:1022 [Fedoskova TG, Iilina NI. Allergic diseases in Clinical Practice. *RMJ*. 2005;15:1022 (In Russ.)].
10. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы. 2019. Доступно по: <http://www.pulmonology.ru>. Ссылка активна на 05.02.2020 [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu bronkhial'noi astmy. 2019) Available at: <http://www.pulmonology.ru>. The link is active on 05.02.2020. (In Russ.)].
11. Meltzer EO, Wallace D, Dykewicz M, Shneyer L. Minimal Clinically Important Difference (MCID) in Allergic Rhinitis: Agency for Healthcare Research and Quality or Anchor-Based Thresholds? *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(4):682-688. DOI: 10.1016/j.jaip.2016.02.006.
12. Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, Gray GW, Gross T, Hunter NL et al. Real-World Evidence – What Is It and What Can It Tell Us? *N Engl J Med*. 2016;375(23):2293-2297. DOI: 10.1056/NEJMs1609216.
13. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(3):466-476. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.06.047.
14. Brozek JL, Bousquet J, Agache I, Agarwal A, Bachert C, Bosnic-Anticevich S et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) Guidelines – 2016 Revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(4):950-958. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.03.050.
15. Dykewicz MS, Wallace DV, Baroody F, Bernstein J, Craig T, Finegold I et al. Treatment of seasonal allergic rhinitis: An evidence-based focused 2017 guideline update. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;119(6):489-511. DOI: 10.1016/j.anai.2017.08.012.
16. Bousquet J, Devillier P, Anto JM, Bewick M, Haahela T, Arnavielhe S et al. Daily allergic multimorbidity in rhinitis using mobile technology: A novel concept of the MASK study. *Allergy*. 2018;73(8):1622-1631. DOI: 10.1111/all.13448.
17. Bousquet J, Devillier P, Arnavielhe S, Bedbrook A, Alexis-Alexandre G, van Eerd M et al. Treatment of allergic rhinitis using mobile technology with real-world data: The MASK observational pilot study. *Allergy*. 2018;73(9):1763-1774. DOI: 10.1111/all.13406.
18. Bousquet J, Schunemann HJ, Hellings PW, Arnavielhe S, Bachert C, Bedbrook A et al. MACVIA clinical decision algorithm in adolescents and adults with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(2):367-374. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.03.025.
19. Courbis AL, Murray RB, Arnavielhe S, Caimmi D, Bedbrook A, Van Eerd M et al. Electronic Clinical Decision Support System for allergic rhinitis management: MASK e-CDSS. *Clin Exp Allergy*. 2018;48(12):1640-1653. DOI: 10.1111/cea.13230.
20. Horak F, Bruttman G, Pedrali P, Weeke B, Frolund L, Wolff HH et al. A multicentric study of loratadine, terfenadine and placebo in patients with seasonal allergic rhinitis. *Arzneimittelforschung*. 1988;38(1):124-128.
21. Hampel FC, Ratner PH, Van Bavel J, Amar NJ, Daftary P, Wheeler W et al. Double-blind, placebo-controlled study of azelastine and fluticasone in a single nasal spray delivery device. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;105(2):168-173. DOI: 10.1016/j.anai.2010.06.008.
22. Kaszuba SM, Baroody FM, de Tineo M, Haney L, Blair C, Naclerio RM. Superiority of an intranasal corticosteroid compared with an oral antihistamine in the as-needed treatment of seasonal allergic rhinitis. *Arch Intern Med*. 2001;161(21):2581-2587. DOI: 10.1001/archinte.161.21.2581.
23. Glacy J, Putnam K, Godfrey S, Falzon L, Mauger B, Samson D et al. Treatments for Seasonal Allergic Rhinitis. *AHRQ Comparative Effectiveness Reviews*. Rockville (MD). Available at: <https://effectivehealthcare.ahrq.gov/products/allergy-seasonal/research-protocol>. The link is active on 05.01.2020.
24. “Draft Guidance for Industry: Allergic Rhinitis: Clinical Development Programs for Drug Products”, Food and Drug Administration, CDER. Available at: <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>. The link is active on 05.01.2020.
25. Allergic Rhinitis: developing drug products for treatment. Guidance for industry. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) February 2016 Clinical/Medical Revision 1. Available at: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm071293.pdf>. The link is active on 05.01.2020.
26. Katial RK, Salapatek AM, Patel P. Establishing the onset of action of intranasal corticosteroids: is there an ideal study design? *Allergy Asthma Proc*. 2009;30(6):595-604. DOI: 10.2500/aap.2009.30.3291.
27. Patel P, D’Andrea C, Sacks HJ. Onset of action of azelastine nasal spray compared with mometasone nasal spray and placebo in subjects with seasonal allergic rhinitis evaluated in an environmental exposure chamber. *Am J Rhinol*. 2007;21(4):499-503. DOI: 10.2500/ajr.2007.21.3058.
28. Bousquet J, Meltzer EO, Couroux P, Koltun A, Kopietz F, Munzel U et al. Onset of Action of the Fixed Combination Intranasal Azelastine-Fluticasone Propionate in an Allergen Exposure Chamber. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(5):1726-1732. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.01.031.
29. Patel P, Roland PS, Marple BF, Benninger PJ, Margalias H, Brubaker M et al. An assessment of the onset and duration of action of olopatadine nasal spray. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;137(6):918-924.
30. Salapatek AM, Lee J, Patel D, D’Angelo P, Liu J, Zimmerer RO Jr. et al. Solubilized nasal steroid (CDX-947) when combined in the same solution nasal spray with an antihistamine (CDX-313) provides improved, fast-acting symptom relief in patients with allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*. 2011;32(3):221-229. DOI: 10.2500/aap.2011.32.3444.
31. Horak F, Zieglmayer UP, Zieglmayer R, Kavina A, Marschall K, Munzel U et al. Azelastine nasal spray and desloratadine tablets in pollen-induced seasonal allergic rhinitis: a pharmacodynamic study of onset of action and efficacy. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(1):151-157. DOI: 10.1185/030079906X80305.
32. Zieglmayer P, Zieglmayer R, Bareille P, Rouseil V, Salmon E, Horak F. Fluticasone furoate versus placebo in symptoms of grass-pollen allergic rhinitis induced by exposure in the Vienna Challenge Chamber. *Curr Med Res Opin*. 2008;24(6):1833-1840. DOI: 10.1185/03007990802155792.
33. Murdoch RD, Bareille P, Ignar D, Miller SR, Gupta A, Boardley R et al. The improved efficacy of a fixed-dose combination of fluticasone furoate and levocabastine relative to the individual components in the treatment of allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(8):1346-1355.
34. Sleurs K, Seys S, Bousquet J, Fokkens W, Gorris S, Pugin B et al. Mobile health tools for the management of chronic respiratory diseases. *Allergy*. 2019(7):1292-1306. DOI: 10.1111/all.13720.
35. Bousquet J, Hellings PW, Agache I, Bedbrook A, Bachert C, Bergmann KC et al. ARIA 2016: Care pathways implementing emerging technologies for predictive medicine in rhinitis and asthma across the life cycle. *Clin Transl Allergy*. 2016;6:47. DOI: 10.1186/s13601-019-0289-0.
36. Menditto E, Guerriero F, Orlando V, Crola C, Di Somma C, Illario M et al. Self-Assessment of Adherence to Medication:

- A Case Study in Campania Region Community-Dwelling Population. *J Aging Res.* 2015;2015:682503. DOI: 10.1155/2015/682503.
37. Bonini M. Electronic health (e-Health): emerging role in asthma. *Curr Opin Pulm Med.* 2017;23(1):21-26. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000336.
 38. Pizzulli A, Perna S, Florack J, Pizzulli A, Giordani P, Tripodi S et al. The impact of telemonitoring on adherence to nasal corticosteroid treatment in children with seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *Clin Exp Allergy.* 2014;44(10):1246-1254. DOI: 10.1111/cea.12386.
 39. Price D, Scadding G, Ryan D, Bachert C, Canonica GW, Mullol J et al. The hidden burden of adult allergic rhinitis: UK healthcare resource utilisation survey. *Clin Transl Allergy.* 2015;5:39. DOI: 10.1186/s13601-015-0083-6.
 40. Bousquet J, Murray R, Price D, Somekh D, Munter L, Phillips J et al. The allergic allergist behaves like a patient. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;121(6):741-742. DOI: 10.1016/j.anai.2018.07.034.
 41. Patel P, Patel D, Kunjibettu S, Hall N, Wingertzahn MA. Onset of action of ciclesonide once daily in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Ear Nose Throat J.* 2008;87(6):340-353.
 42. Wallace DV, Dykewicz MS, Bernstein DI, Blessing-Moore J, Cox L, Khan DA et al. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(2):1-84. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.06.003.
 43. Roberts G, Xatzipsalti M, Borrego LM, Custovic A, Halken S, Hellings PW et al. Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy.* 2013;68(9):1102-1116. DOI: 10.1111/all.12235.
 44. Scadding GK, Kariyawasam HH, Scadding G, Mirakian R, Buckley RJ, Dixon T et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of allergic and non-allergic rhinitis (Revised Edition 2017; First edition 2007). *Clin Exp Allergy.* 2017;47(7):856-889. DOI: 10.1111/cea.12953.
 45. Carr W, Bernstein J, Lieberman P, Meltzer E, Bachert C, Price D et al. A novel intranasal therapy of azelastine with fluticasone for the treatment of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(5):1282-1289. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.01.077.
 46. Meltzer EO. Pharmacotherapeutic strategies for allergic rhinitis: matching treatment to symptoms, disease progression, and associated conditions. *Allergy Asthma Proc.* 2013;34(4):301-311. DOI: 10.2500/aap.2013.34.3676.
 47. Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, Schwartz SR, Baroody FM, Bonner JR et al. Clinical practice guideline: allergic rhinitis executive summary. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015;152(2):197-206. DOI: 10.1177/0194599814562166.
 48. Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, Schwartz SR, Baroody FM, Bonner JR et al. Clinical practice guideline: Allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015;152(1):1-43. DOI: 10.1177/0194599814561600.
 49. Bachert C, Bousquet J, Hellings P. Rapid onset of action and reduced nasal hyperreactivity: new targets in allergic rhinitis management. *Clin Transl Allergy.* 2018;8:25. DOI: 10.1186/s13601-018-0210-2.
 50. Church MK, Maurer M, Simons FE, Bindslev-Jensen C, van Cauwenberge P, Bousquet J et al. Risk of first-generation H(1)-antihistamines: a GA(2)LEN position paper. *Allergy.* 2010;65(4):459-466. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.02325.x.
 51. Halken S, Larenas-Linnemann D, Roberts G, Calderon MA, Angier E, Pfaar O et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Prevention of allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017;28(8):728-745. DOI: 10.1111/pai.12807.
 52. Bonertz A, Roberts G, Slater JE, Bridgewater J, Rabin RL, Hoefnagel M et al. Allergen manufacturing and quality aspects for allergen immunotherapy in Europe and the United States: An analysis from the EAACI AIT Guidelines Project. *Allergy.* 2018;73(4):816-826. DOI: 10.1111/all.13357.
 53. Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, Ansotegui IJ, Durham SR, Gerth van Wijk R et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy.* 2018;73(4):765-798. DOI: 10.1111/all.13317.
 54. Ryan D, Gerth van Wijk R, Angier E, Kristiansen M, Zaman H, Sheikh A et al. Challenges in the implementation of the EAACI AIT guidelines: A situational analysis of current provision of allergen immunotherapy. *Allergy.* 2018;73(4):827-836. DOI: 10.1111/all.13264.
 55. Pfaar O, Bachert C, Bufe A, Buhl R, Ebner C, Eng P et al. Guideline on allergen-specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases: S2k Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Society for Pediatric Allergy and Environmental Medicine (GPA), the Medical Association of German Allergologists (AeDA), the Austrian Society for Allergy and Immunology (OGAI), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the German Society of Dermatology (DDG), the German Society of Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery (DGHNO-KHC), the German Society of Pediatrics and Adolescent Medicine (DGKJ), the Society for Pediatric Pneumology (GPP), the German Respiratory Society (DGP), the German Association of ENT Surgeons (BV-HNO), the Professional Federation of Paediatricians and Youth Doctors (BVKJ), the Federal Association of Pulmonologists (BDP) and the German Dermatologists Association (BVDD). *Allergo J Int.* 2014;23(8):282-319. DOI: 10.1007/s40629-014-0032-2.
 56. Muraro A, Roberts G, Halken S, Agache I, Angier E, Fernandez-Rivas M et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Executive statement. *Allergy.* 2018;73(4):739-743. DOI: 10.1111/all.13420.
 57. Zielen S, Devillier P, Heinrich J, Richter H, Wahn U. Sublingual immunotherapy provides long-term relief in allergic rhinitis and reduces the risk of asthma: A retrospective, real-world database analysis. *Allergy.* 2018;73(1):165-177. DOI: 10.1111/all.13213.
 58. Devlin N, Parkin D. Does NICE have a cost-effectiveness threshold and what other factors influence its decisions? A binary choice analysis. *Health Econ.* 2004;13(5):437-452. DOI: 10.1002/hec.864.
 59. Meadows A, Kaambwa B, Novielli N, Huissoon A, Fry-Smith A, Meads C et al. A systematic review and economic evaluation of subcutaneous and sublingual allergen immunotherapy in adults and children with seasonal allergic rhinitis. *Health Technol Assess.* 2013;17(27):41-322. DOI: 10.3310/hta17270.
 60. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy.* 2008;63(8):8-160. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x.
 61. Larenas-Linnemann DES, Antolin-Amerigo D, Parisi C, Nakonechna A, Luna-Pech JA, Wedi B et al. National clinical practice guidelines for allergen immunotherapy: An international assessment applying AGREE-II. *Allergy.* 2018;73(3):664-672. DOI: 10.1111/all.13316.
 62. Bonertz A, Roberts GC, Hoefnagel M, Timon M, Slater JE, Rabin RL et al. Challenges in the implementation of EAACI guidelines on allergen immunotherapy: A global perspective on the regulation of allergen products. *Allergy.* 2018;73(1):64-76. DOI: 10.1111/all.13266.
 63. Committee for medicinal products for human use (CPMP). Guideline on allergen products: production and quality issues. EMEA/CHMP/BWP/304831/2007. London. 2008. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-allergen-products-production-quality-issues_en.pdf. The link is active on 05.01.2020.
 64. Kowalski ML, Ansotegui I, Aberer W, Al-Ahmad M, Akdis M, Ballmer-Weber BK et al. Risk and safety requirements for

- diagnostic and therapeutic procedures in allergology: World Allergy Organization Statement. *World Allergy Organ J.* 2016;9(1):33. DOI: 10.1186/s40413-016-0122-3.
65. Bachert C, Larche M, Bonini S, Canonica GW, Kundig T, Larenas-Linnemann D et al. Allergen immunotherapy on the way to product-based evaluation—a WAO statement. *World Allergy Organ J.* 2015;8(1):29. DOI: 10.1186/s40413-015-0078-8.
 66. Wheatley L, Wood R, Nadeau K, Liu A, Zoratti E, Bacharier L et al. Mind the gaps: Clinical trial concepts to address unanswered questions in aeroallergen immunotherapy. An NIAID/AHRQ workshop. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(5):1711-1726. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.01.032.
 67. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ, Alvarez-Cuesta E, Canonica GW, Chapman MD et al. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. World Health Organization. American academy of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1998;81(5):401-405. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)63136-5.
 68. Didier A, Malling HJ, Worm M, Horak F, Jager S, Montagut A et al. Optimal dose, efficacy, and safety of once-daily sublingual immunotherapy with a 5-grass pollen tablet for seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(6):1338-1345. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.07.046.
 69. Nelson H, Blaiss M, Nolte H, Wurtz SO, Andersen JS, Durham SR. Efficacy and safety of the SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet in mono- and polysensitized subjects. *Allergy.* 2013;68(2):252-255. DOI: 10.1111/all.12074.
 70. Durham SR, Emminger W, Kapp A, de Monchy JG, Rak S, Scadding GK et al. SQ-standardized sublingual grass immunotherapy: confirmation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(3):717-725. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.12.973.
 71. Cox L, Larenas-Linnemann D, Lockey RF, Passalacqua G. Speaking the same language: The World Allergy Organization Subcutaneous Immunotherapy Systemic Reaction Grading System. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(3):569-574. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.10.060.
 72. Passalacqua G, Baena-Cagnani CE, Bousquet J, Canonica GW, Casale TB, Cox L et al. Grading local side effects of sublingual immunotherapy for respiratory allergy: speaking the same language. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(1):93-98. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.03.039.
 73. Baiardini I, Puggioni F, Menoni S, Boot JD, Diamant Z, Braido F et al. Patient knowledge, perceptions, expectations and satisfaction on allergen-specific immunotherapy: a survey. *Respir Med.* 2013;107(3):361-367. DOI: 10.1016/j.rmed.2012.11.004.
 74. Nam YH, Lee SK. Physician's recommendation and explanation is important in the initiation and maintenance of allergen immunotherapy. *Patient Prefer Adherence.* 2017;11:381-387. DOI: 10.2147/PPA.S118368.
 75. Chivato T, Alvarez-Calderon P, Panizo C, Abengoza R, Alias C, Al-Baech A et al. Clinical management, expectations, and satisfaction of patients with moderate to severe allergic rhinoconjunctivitis treated with SQ-standardized grass-allergen tablet under routine clinical practice conditions in Spain. *Clin Mol Allergy.* 2017;15:1. DOI: 10.1186/s12948-016-0057-9.
 76. Skoner DP, Blaiss MS, Dykewicz MS, Smith N, Leatherman B, Bielory L et al. The Allergies, Immunotherapy, and Rhinoconjunctivitis (AIRS) survey: patients' experience with allergen immunotherapy. *Allergy Asthma Proc.* 2014;35(3):219-226. DOI: 10.2500/aap.2014.35.3752.
 77. Pitsios C, Dietis N. Ways to increase adherence to allergen immunotherapy. *Curr Med Res Opin.* 2019;35(6):1027-1031. DOI: 10.1080/03007995.2018.1552044.
 78. Bender BG, Lockey RF. Solving the Problem of Nonadherence to Immunotherapy. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2016;36(1):205-213. DOI: 10.1016/j.iac.2015.08.014.
 79. Bachert C, Gräfin-von-Strachwitz-Helmstatt K. Zur Diskussion gestellt: Der Arzt und die Spezifische Immuntherapie im Spannungsfeld von Leitlinie, Wirtschaftlichkeit und Medizinrecht. *Allergologie.* 2016;39:381-388.
 80. Kuehl BL, Abdunnour S, O'Dell M, Kyle TK. Understanding the role of the healthcare professional in patient self-management of allergic rhinitis. *SAGE Open Med.* 2015;3:2050312115595822. DOI: 10.1177/2050312115595822.
 81. Bosnic-Anticevich S, Kritikos V, Carter V, Yan KY, Armour C, Ryan D et al. Lack of asthma and rhinitis control in general practitioner-managed patients prescribed fixed-dose combination therapy in Australia. *J Asthma.* 2018;55(6):684-94. DOI: 10.1080/02770903.2017.1353611.
 82. Bosnic-Anticevich S, Costa E, Menditto E, Lourenco O, Novellino E, Bialek S et al. ARIA pharmacy 2018 «Allergic rhinitis care pathways for community pharmacy». *Allergy.* 2019;74(7):1219-1236. DOI: 10.1111/all.13701.
 83. Jutel M, Papadopoulos NG, Gronlund H, Hoffman HJ, Bohle B, Hellings P et al. Recommendations for the allergy management in the primary care. *Allergy.* 2014;69(6):708-718. DOI: 10.1111/all.12382.
 84. Finlay I, Egner W. Allergy: will we ever meet the unmet need? *J R Soc Med.* 2010;103(11):430-431. DOI: 10.1258/jrsm.2010.100253.
 85. Hellings PW, Fokkens WJ, Bachert C, Akdis CA, Bieber T, Agache I et al. Positioning the principles of precision medicine in care pathways for allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis — A EUFOREA-ARIA-EPOS-AIRWAYS ICP statement. *Allergy.* 2017;72(9):1297-1305.
 86. Pinnock H, Thomas M, Tsiligianni I, Lisspers K, Ostrem A, Stallberg B et al. The International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Research Needs Statement 2010. *Prim Care Respir J.* 2010;19(1):1-20. DOI: 10.4104/pcrj.2010.00021.
 87. Shehata Y, Ross M, Sheikh A. Undergraduate allergy teaching in a UK medical school: comparison of the described and delivered curriculum. *Prim Care Respir J.* 2007;16(1):16-21. DOI: 10.3132/pcrj.2007.00004.
 88. Alvarez-Cuesta E, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, Malling HJ, Valovirta E. Standards for practical allergen-specific immunotherapy. *Allergy.* 2006;61(82):1-20. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2006.01219_1.x.
 89. Landi M, Meglio P, Praitano E, Lombardi C, Passalacqua G, Canonica GW. The perception of allergen-specific immunotherapy among pediatricians in the primary care setting. *Clin Mol Allergy.* 2015;13(1):15. DOI: 10.1186/s12948-015-0021-0.
 90. Canonica GW, Bachert C, Hellings P, Ryan D, Valovirta E, Wickman M et al. Allergen Immunotherapy (AIT): a prototype of Precision Medicine. *World Allergy Organ J.* 2015;8(1):31. DOI: 10.1186/s40413-015-0079-7.
 91. Canonica GW, Ansotegui IJ, Pawankar R, Schmid-Grendelmeier P, van Hage M, Baena-Cagnani CE et al. A WAO-ARIA-GA2LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics. *World Allergy Organ J.* 2013;6(1):17. DOI: 10.1186/1939-4551-6-17.
 92. Lee J, Kronborg C, O'Hehir RE, Hew M. Who's at risk of thunderstorm asthma? The ryegrass pollen trifecta and lessons learnt from the Melbourne thunderstorm epidemic. *Respir Med.* 2017;132:146-148. DOI: 10.1016/j.rmed.2017.10.012.
 93. O'Hehir RE, Varese NP, Deckert K, Zubrinich CM, van Zelm MC, Rolland JM et al. Epidemic Thunderstorm Asthma Protection with Five-Grass Pollen Tablet Sublingual Immunotherapy: A Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(1):126-128. DOI: 10.1164/rccm.201711-2337LE.
 94. Pitsios C, Demoly P, Bilo MB, Gerth van Wijk R, Pfaar O, Sturm GJ et al. Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper. *Allergy.* 2015;70(8):897-909.

95. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2018 update). wms-GINA-2018-report-V13-002pdf. 2018. DOI: 10.1111/all.12638.
96. Summary of product characteristics. Acarizax 12 SQ-HDM oral lyophilisate. European Medicines Agency. Available at: https://mriacts-mrpeu/Human/Downloads/DE_H_1947_001_FinalSPCpdf. The link is active on 05.01.2020.
97. Amaral R, Fonseca JA, Jacinto T, Pereira AM, Malinowski A, Janson C et al. Having concomitant asthma phenotypes is common and independently relates to poor lung function in NHANES 2007-2012. *Clin Transl Allergy*. 2018;8:13. DOI: 10.1186/s13601-018-0201-3.
98. Masuyama K, Okamoto Y, Okamiya K, Azuma R, Fujinami T, Riis B et al. Efficacy and safety of SQ house dust mite sublingual immunotherapy-tablet in Japanese children. *Allergy*. 2018;73(12):2352-2363. DOI: 10.1111/all.13544.
99. Penagos M, Eifan AO, Durham SR, Scadding GW. Duration of Allergen Immunotherapy for Long-Term Efficacy in Allergic Rhinoconjunctivitis. *Curr Treat Options Allergy*. 2018;5(3):275-290. DOI: 10.1007/s40521-018-0176-2.
100. Valovirta E, Petersen TH, Piotrowska T, Laursen MK, Andersen JS, Sorensen HF et al. Results from the 5-year SQ grass sublingual immunotherapy tablet asthma prevention (GAP) trial in children with grass pollen allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(2):529-538. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.06.014.
101. Moller C, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A, Jacobsen L et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109(2):251-256. DOI: 10.1067/mai.2002.121317.
102. Kristiansen M, Dhimi S, Netuveli G, Halken S, Muraro A, Roberts G et al. Allergen immunotherapy for the prevention of allergy: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;28(1):18-29. DOI: 10.1111/pai.12661.
103. Bozek A, Kolodziejczyk K, Kozłowska R, Canonica GW. Evidence of the efficacy and safety of house dust mite subcutaneous immunotherapy in elderly allergic rhinitis patients: a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Clin Transl Allergy*. 2017;7:43. DOI: 10.1186/s13601-017-0180-9.
104. Bousquet J, Arnavielhe S, Bedbrook A, Fonseca J, Morais Almeida M, Todo Bom A et al. The Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) score of allergic rhinitis using mobile technology correlates with quality of life: The MASK study. *Allergy*. 2018;73(2):505-510. DOI: 10.1111/all.13307.
105. Pfaar O, Demoly P, Gerth van Wijk R, Bonini S, Bousquet J, Canonica GW et al. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper. *Allergy*. 2014;69(7):854-867. DOI: 10.1111/all.12383.

Информация об авторах / Information about the authors

Хайтов Муса Рахимович, доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН, директор ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 24.

ORCID: 0000-0003-4961-9640

E-mail: mr.khaitov@nrcii.ru

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, руководитель НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН Миннауки и ВО. 117593, г. Москва, Литовский б-р, д. 1А. Зав. кафедрой факультета педиатрии педиатрического факультета ФГАУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова. Российская Федерация, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

ORCID: 0000-0002-2209-7531

E-mail: Isnamazova@yandex.ru

Ильина Наталья Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, главный врач ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 24.

ORCID: 0000-0002-3556-969X

E-mail: instimmun@yandex.ru

Курбачёва Оксана Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, зав. отделением бронхиальной астмы ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 24.

ORCID: 0000-0003-3250-0694

E-mail: kurbacheva@gmail.com

Bachert Claus, PhD, Professor, Upper Airways Research Laboratory and Department of Oto-Rhino-Laryngology, Ghent University and Ghent University Hospital, Ghent, Belgium Division of ENT Diseases, CLINTEC, Karolinska Institute, University of Stockholm, Stockholm, Sweden.

ORCID: 0000-0003-4742-1665

Hellings Peter, PhD, Professor, Department of Otorhinolaryngology, University Hospitals Leuven, Leuven, Belgium.

ORCID: 0000-0001-6898-688X

Khaitov Musa Rakhimovich, PhD., professor, member. NRC Institute of Immunology FMBA of Russia. 24, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russian Federation.

ORCID: 0000-0003-4961-9640

E-mail: mr.khaitov@nrcii.ru

Namazova-Baranova L.S., PhD, professor, Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences is a multidiscipline medical Centre, 1A, Litovsky Boulevard, Moscow, 117593, Russia; head of the Department of Pediatrics Pirogov Medical University. 1, Ostrovityanova st., Moscow, 117997, Russian Federation.

ORCID: 0000-0002-2209-7531

E-mail: Isnamazova@yandex.ru

Ilyna N.I., PhD, professor, head physician, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia. 24, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russian Federation.

ORCID: 0000-0002-3556-969X

E-mail: instimmun@yandex.ru

Kurbacheva Oksana Mikhailovna, PhD, Professor, Head of the Asthma department, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia. 24, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russian Federation.

ORCID: 0000-0003-3250-0694

E-mail: kurbacheva@gmail.com

Bachert Claus, PhD, Professor, Upper Airways Research Laboratory and Department of Oto-Rhino-Laryngology, Ghent University and Ghent University Hospital, Ghent, Belgium Division of ENT Diseases, CLINTEC, Karolinska Institute, University of Stockholm. Stockholm, Sweden.

ORCID: 0000-0003-4742-1665

Hellings Peter, PhD, Professor, Department of Otorhinolaryngology, University Hospitals Leuven. Leuven, Belgium.

ORCID: 0000-0001-6898-688X

Pfaar Oliver, PhD, Professor, Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Section of Rhinology and Allergy, University Hospital Marburg, Philipps-Universität Marburg, Marburg, Germany.

ORCID: 0000-0003-4374-9639

Schünemann Holger, PhD, Professor, Department of Health Research Methods, Evidence and Impact, Division of Immunology and Allergy, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada.

ORCID: 0000-0003-3211-8479

Wallace D, Nova Southeastern University, Fort Lauderdale, Florida.

Bedbrook A. MACVIA-France, Fondation partenariale FMC VIA-LR, Montpellier, France.

ORCID: 0000-0001-9226-7762

E-mail: anna.bedbrook@inserm.fr

Czarlewski W. Medical Consulting Czarlewski, Levallois, France.

ORCID: 0000-0002-6180-3232

Bousquet Jean, PhD, Professor, MACVIA-France, Fondation partenariale FMC VIA-LR, Montpellier, France.

ORCID: 0000-0002-4061-4766

Pfaar Oliver, PhD, Professor, Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Section of Rhinology and Allergy, University Hospital Marburg, Philipps-Universität Marburg, Marburg, Germany.

ORCID: 0000-0003-4374-9639

Schünemann Holger, PhD, Professor, Department of Health Research Methods, Evidence and Impact, Division of Immunology and Allergy, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada.

ORCID: 0000-0003-3211-8479

Wallace D, Nova Southeastern University, Fort Lauderdale, Florida.

Bedbrook A. MACVIA-France, Fondation partenariale FMC VIA-LR, Montpellier, France.

ORCID: 0000-0001-9226-7762

E-mail: anna.bedbrook@inserm.fr

Czarlewski W. Medical Consulting Czarlewski, Levallois, France.

ORCID: 0000-0002-6180-3232

Bousquet Jean, PhD, Professor, MACVIA-France, Fondation partenariale FMC VIA-LR, Montpellier, France.

ORCID: 0000-0002-4061-4766

Участие авторов

- Концепция и дизайн исследования – J. Bousquet.
- Сбор и обработка материала – Н.И. Ильина, О.М. Курбачёва, С. Bachert, P.W. Hellings, O. Pfaar, H.J. Schünemann, D. Wallace, A. Bedbrook, W. Czarlewski, J. Bousquet.
- Написание текста – С. Bachert, P.W. Hellings, O. Pfaar, H.J. Schünemann, D. Wallace, A. Bedbrook, W. Czarlewski, J. Bousquet.
- Редактирование – О.М. Курбачёва, М.Р. Хаитов, Н.И. Ильина, Л.С. Намазова-Баранова.

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

Финансовой поддержки в настоящей статье не было.

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что они не имеют конфликта интересов.