



<https://doi.org/10.34883/PI.2022.25.6.014>



Сидоренко Е.В., Выхристенко Л.Р.

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
Витебск, Беларусь

Сравнительная оценка низкодозовой и высокодозовой аллерген-специфической иммунотерапии в реальной клинической практике

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Сидоренко Е.В. – существенный вклад в замысел и дизайн исследования, сбор, анализ данных и их интерпретация, написание, редактирование текста; Выхристенко Л.Р. – существенный вклад в замысел и дизайн исследования, редактирование и финальное утверждение рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Подана: 21.10.2022

Принята: 21.11.2022

Контакты: astra-ev@yandex.ru

Резюме

Цель. Оценить эффективность и безопасность высокодозовой внутрикожной и низкодозовой сублингвально-пероральной аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) при бронхиальной астме (БА) в реальной клинической практике.

Материалы и методы. В исследование включено 467 пациентов отделения аллергологии ВОКБ с аллергической и смешанной БА в возрасте от 18 до 60 лет. Группа 1 (364 пациента) получала внутрикожную АСИТ и стандартную фармакотерапию (ФТ). Группа 2 (51 пациент) получала ФТ и сублингвально-пероральную АСИТ. Группа 3 (59 пациентов) получала стандартную ФТ БА и являлась группой положительного контроля. Оценивали частоту обострений БА, число бессимптомных дней, динамику уровня контроля БА у пациентов с различной продолжительностью АСИТ в течение 12 месяцев и вклад факторов, оказывающих влияние на эффективность иммунотерапии в реальной клинической практике.

Результаты. Постиммунотерапевтическая ремиссия (ПИТР) сохранялась при внутрикожной АСИТ 3 года и более (длительность наблюдения – 7 лет) у 89,6% (326/364) пациентов, при сублингвальной АСИТ 3 года (длительность наблюдения – 4 года) – у 35,3% пациентов (18/51). Оптимальные эффекты внутрикожной и сублингвально-пероральной АСИТ достигались в течение 3 лет. На продолжительность ПИТР, продублированной АСИТ, оказывают негативное влияние низкая приверженность к терапии, наличие фенотипа смешанной БА, ожирения, хронической обструктивной болезни легких, длительного контакта с аллергенами в быту. К факторам, оказывающим положительное влияние на долгосрочную эффективность любого из методов АСИТ, относятся аллергический фенотип БА, высокая приверженность к лечению, количество курсов АСИТ.

Заключение. АСИТ в комплексе с ФТ позволяет достичь полного контроля симптомов аллергической и смешанной БА, предупреждает возникновение обострений

у большинства пациентов в течение 3 и более лет. Впервые в Республике Беларусь получены данные о постиммунотерапевтической ремиссии внутрикожной и низкодозовой сублингвально-пероральной АСИТ при аллергической и смешанной (аллергической и неаллергической) БА с контролируемым и частично контролируемым течением.

Ключевые слова: бронхиальная астма, аллерген-специфическая иммунотерапия, постиммунотерапевтическая ремиссия

Sidarenka A., Vykhrystenka L.

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Belarus

Evaluation of the Efficiency and Safety of Low-Dose and High-Dose Allergen-Specific Immunotherapy

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Sidarenka A. – a significant contribution to the idea and design of the study, data collection, analysis and interpretation, writing, editing of the text; Vykhrystenka L. – a significant contribution to the idea and design of the study, editing and final approval of the manuscript. All the authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee.

Submitted: 21.10.2022

Accepted: 21.11.2022

Contacts: astra-ev@yandex.ru

Abstract

Purpose. To evaluate the efficacy and safety of high-dose intradermal and low-dose sublingual-oral allergen-specific immunotherapy (ASIT) for bronchial asthma (BA) in real clinical practice.

Materials and methods. The study included 467 patients of the Department of Allergology of the VRCH with allergic and mixed asthma aged 18 to 60 years. Group 1 (364 patients) received intradermal ASIT and standard pharmacotherapy (PT). Group 2 (51 patients) received PT and sublingual-oral ASIT. Group 3 (59 patients) received standard BA FT and was a positive control group. We evaluated the frequency of BA exacerbations, the number of asymptomatic days, the dynamics of the level of BA control in patients with different duration of ASIT for 12 months, and the contribution of factors that affect the effectiveness of immunotherapy in real clinical practice.

Results. Postimmunotherapeutic remission persisted with intradermal ASIT for 3 years or more (duration of follow-up 7 years) in 89.6% (326/364) of patients, with sublingual ASIT for 3 years (duration of follow-up 4 years) in 35.3% (18/51). Optimal effects of intradermal and sublingual-oral ASIT were achieved within 3 years. The duration of post-immunotherapeutic remission of bronchial asthma produced by ASIT is negatively affected by low adherence to therapy, the presence of a mixed BA phenotype, obesity, chronic obstructive pulmonary disease, and prolonged contact with allergens in everyday life. Factors that have a positive impact on the long-term effectiveness of any of the ASIT methods include the allergic phenotype of asthma, high adherence to treatment, the number of ASIT courses.



Conclusion. ASIT in combination with PT allows to achieve complete control of the symptoms of allergic and mixed BA, prevents the occurrence of exacerbations in most patients for 3 years or more. For the first time in the Republic of Belarus, data were obtained on post-immunotherapeutic remission of intradermal and low-dose sublingual-oral ASIT in allergic and mixed asthma with controlled and partially controlled course.

Keywords: bronchial asthma, allergen-specific immunotherapy, postimmunotherapy remission

■ ВВЕДЕНИЕ

Исследования аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) при аллергической бронхиальной астме (БА) проводятся, как правило, в условиях рандомизированных клинических испытаний, что сужает круг пациентов со смешанной БА и коморбидной патологией, нуждающихся в лечении. Ограниченные сроки клинических исследований не позволяют оценить долгосрочные эффекты АСИТ. Необходима разработка критериев отбора пациентов для различных методов аллерген-специфической иммунотерапии, алгоритма выбора метода АСИТ и его продолжительности при аллергической и смешанной (аллергической и неаллергической) БА.

Согласно данным исследований, клиническая эффективность АСИТ достигается при применении как низкодозовой сублингвально-пероральной [1], так и высокодозовой ускоренной внутрикожной АСИТ [2], которые успешно используются в аллергологическом отделении Витебской областной клинической больницы уже более 10 лет. Однако приверженность к этим методам различается и может снижаться при необходимости длительных госпитализаций, при значительной продолжительности курса лечения.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка эффективности и безопасности высокодозовой внутрикожной и низкодозовой сублингвально-пероральной АСИТ при бронхиальной астме в реальной клинической практике.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 467 пациентов отделения аллергологии Витебской областной клинической больницы с аллергической и смешанной (аллергической и неаллергической) БА в возрасте от 18 до 60 лет. Всеми пациентами было подписано информированное согласие на участие. После окончания курса лечения в аллергологическом отделении Витебской областной больницы пациенты находились под наблюдением аллерголога амбулаторно. В зависимости от получаемой терапии пациентов разделили на 3 однородные по фенотипам, полу и возрасту, коморбидной патологии группы. Группа 1 (364 пациента, 229 человек с аллергической БА и 135 – со смешанной БА) получала внутрикожную ускоренную АСИТ (инструкция по медицинскому применению, утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь, рег. № 041-0413 от 04.10.2013) и фармакотерапию (ФТ). Группа 2 (51 пациент, 33 – с аллергической и 18 – со смешанной БА) получала стандартную

фармакотерапию БА и сублингвально-пероральную АСИТ (инструкция по медицинскому применению, утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь, рег. № 11/12/1941 от 21.12.2011). Группа 3 (59 пациентов, 30 – с аллергической и 29 – со смешанной БА) получала стандартную ФТ БА и являлась группой положительного контроля.

Индекс массы тела, превышающий 30 кг/м², был зафиксирован у 18% (68/364) пациентов группы 1, у 16% (8/51) пациентов группы 2 и у 17% (10/59) пациентов группы 3. Сопутствующая хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) была диагностирована у 2,2% (8/364) пациентов группы 1, у 2% (1/51) пациентов группы 2 и у 1,7% (1/59) пациентов группы 3.

Дизайн. Проведено открытое ретроспективно-проспективное исследование в реальной клинической практике. Одобрено комитетом по этике клинических испытаний Витебского государственного медицинского университета (протокол № 2 от 05.04.2017). Длительность исследования составила 7 лет.

Лечение пациентов. Все пациенты получали стандартную ФТ (β_2 -агонисты короткого действия с целью купирования симптомов астмы, ингаляционные глюкокортикостероиды, β_2 -агонисты длительного действия в комбинации с ингаляционными глюкокортикостероидами или их фиксированные комбинации).

При проведении внутрикожной АСИТ согласно инструкции по медицинскому применению пациентам на протяжении 14 дней в стационаре внутрикожно паравerteбрально вводился водно-солевой раствор смеси аллергенов домашней пыли и клеща домашней пыли (средняя доза полученного аллергена за этот период – 5650 PNU). Затем амбулаторно на протяжении 12 месяцев 1 раз в 21 день вводилась поддерживающая доза. Суммарная курсовая доза аллергена составила 30 600 PNU (в 2,2 раза меньше, чем при подкожной АСИТ).

Фаза набора дозы при проведении сублингвально-пероральной АСИТ длилась 5 недель, пациенты ежедневно принимали гранулы, содержащие аллергены домашней пыли и клеща домашней пыли в суммарной дозе 0,05 мкг (5 PNU). Фаза поддерживающих доз длилась до года, гранулы принимались 2 раза в неделю. Ежемесячная доза пероральной низкодозовой аллерговакцины составляла 0,6 мкг (115 PNU), курсовая суммарная доза – 6,85 мкг (685 PNU), что в 10 раз меньше таковой при подкожной АСИТ.

Оценка эффективности лечения. Оценивали длительность постиммунотерапевтической ремиссии (ПИТР), что выражалось в числе бессимптомных дней, частоте обострений с госпитализациями и без.

Уровень контроля БА оценивали по результату АСТ-теста исходно и через 12 месяцев: полный контроль БА соответствует 25 баллам, 20–24 балла – частичный контроль БА, ≤ 19 баллов – нет контроля БА.

Частота обострений БА, число бессимптомных дней и продолжительность обострений оценивались в группах в течение года, принималось во внимание общепринятое определение обострений БА [3].

Оценку приверженности к лечению проводили с помощью шкалы Мориски – Грин [4].

В течение всего срока наблюдения (7 лет) проводили учет общих и местных побочных реакций [5].



Статистические исследования. Результаты исследования обрабатывались с помощью статистического пакета Statistica 10 с применением непараметрических методов, выражались в виде медианы (Me) и квартилей [25–75]. Зависимые переменные сравнивали с помощью критерия Вилкоксона, независимые – U-критерия Манна – Уитни, при $p < 0,05$ различия считали значимыми. Применяли непараметрический ранговый дисперсионный анализ Краскела – Уоллиса, при $p < 0,05$ влияние считали значимым. Качественную корреляционную зависимость выявляли с помощью непараметрического корреляционного анализа, учитывали значение корреляции $r > 0,4$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Уровень контроля БА через 12 месяцев

Все пациенты, принимавшие участие в исследовании, завершили курсы АСИТ. Выбывшие из исследования отсутствовали. У всех пациентов в начале исследования БА оценивалась как частично контролируемая.

Следует отметить раннее наступление позитивного эффекта (повышение уровня контроля БА) у 54,9% (28/51) пациентов при низкодозовой сублингвально-пероральной АСИТ и у 12% (87/364) пациентов при внутрикожной АСИТ, затем эффект от лечения нарастал постепенно у большинства пациентов, и к концу 12-месячного курса лечения у 97% (353/364) пациентов наблюдался устойчивый позитивный эффект (БА достигла полного контроля).

Продолжительность ПИТР у пациентов с БА

В ходе исследования было выявлено, что АСИТ оказывала значительное влияние на длительность ПИТР. Пациенты получали от 1 до 5 курсов АСИТ. Увеличение количества курсов как внутрикожной, так и сублингвальной АСИТ приводило к увеличению длительности ПИТР. При проведении внутрикожной и сублингвально-пероральной АСИТ для достижения ПИТР длительностью 3 года было достаточно 3 курсов (рис. 1).

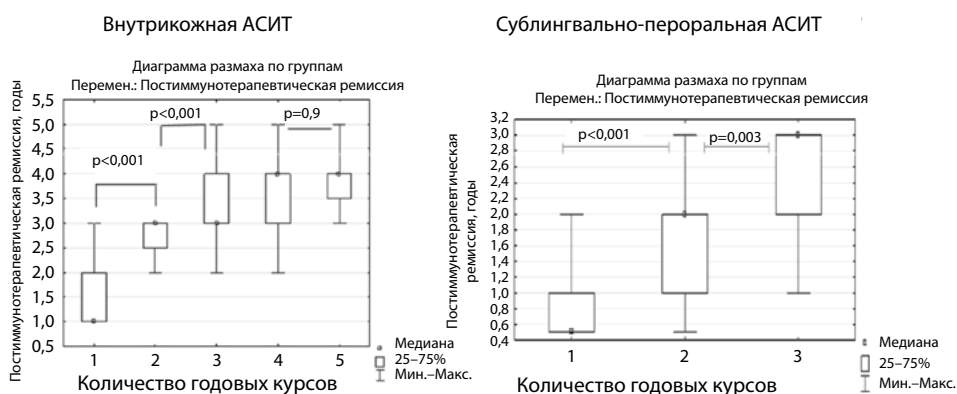


Рис. 1. Влияние количества курсов внутрикожной и сублингвально-пероральной АСИТ на продолжительность ПИТР у пациентов с бронхиальной астмой

Fig. 1. Influence of the number of courses of intradermal and sublingual-oral ASIT on the duration of PITR in patients with bronchial asthma

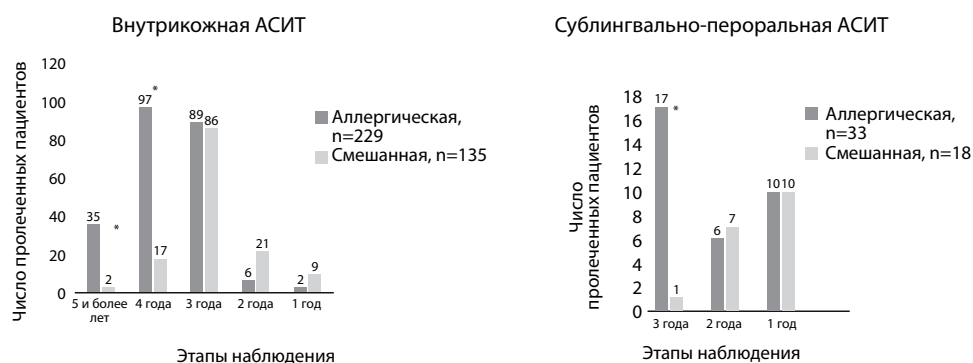


Рис. 2. Длительность постиммунотерапевтической ремиссии у пациентов с аллергической и смешанной БА при проведении внутрикожной и сублингвально-пероральной АСИТ

Примечание: * различия между фенотипами, $p < 0,001$.

Fig. 2. Duration of PITR in patients with allergic and mixed asthma during intradermal and sublingual-peroral ASIT

Note: * differences between phenotypes, $p < 0,001$.

При проведении внутрикожной АСИТ длительность ПИТР 3 года и более наблюдалась у 89,6% (326/364) пациентов (96,6% (221/229) пациентов с аллергической БА против 77,7% (105/135) пациентов со смешанной БА). При проведении сублингвально-пероральной АСИТ длительность ПИТР в 3 года была зарегистрирована у 33,3% (17/51) пациентов с аллергической БА против 1,96% (1/51) пациентов со смешанной БА, что указывает на целесообразность использования АСИТ при доминировании аллергического воспаления в ранний период болезни (рис. 2).

Число обострений у пациентов с БА

Применение внутрикожной и сублингвально-пероральной АСИТ в дополнение к стандартной ФТ приводило к уменьшению числа бессимптомных дней, снижению числа обострений БА и их длительности по сравнению с пациентами, получавшими только ФТ и являвшимися группой положительного контроля (табл. 1).

Оценка приверженности пациентов с БА к АСИТ

В нашем исследовании полная приверженность к лечению наблюдалась у 47% пациентов группы 1 и 88% пациентов группы 2, что, вероятно, могло быть связано в случае сублингвально-пероральной АСИТ с проведением фазы наращивания дозы аллергена амбулаторно, проведением индивидуальных консультаций всем пациентам.



Безопасность высокодозовой внутрикожной и низкодозовой сублингвально-пероральной АСИТ

Необходимо особо выделить высокую безопасность и хорошую переносимость терапии. У всех 364 (100%) пациентов, имеющих сенсibilизацию к этим аллергенам, были зарегистрированы незначительно выраженные местные реакции, которые проявлялись возникновением гиперемии, зуда, образованием в месте внутрикожного введения смеси аллергенов волдыря. В течение 1–2 часов эти проявления спонтанно нивелировались. У 25,8% (94/364) пациентов при проведении внутрикожной АСИТ регистрировались кашель и проявления ринита (общие реакции), которые возникали в финале периода наращивания дозы, легко купировались антигистаминными препаратами, не вынуждали прервать курс АСИТ. На введение поддерживающих доз никаких побочных реакций не возникало. При проведении сублингвально-пероральной АСИТ никаких общих либо местных побочных реакций зарегистрировано не было в течение всего срока наблюдения.

Зависимость длительности ПИТР от факторов у пациентов с БА при проведении внутрикожной или сублингвально-пероральной АСИТ

При проведении оценки факторов, оказывающих влияние на длительность ПИТР как при внутрикожной АСИТ, так и при сублингвально-пероральной АСИТ, отмечено,

Таблица 1
Динамика обострений у пациентов с БА
Table 1
Dynamics of exacerbations in patients with BA

Группа, число пациентов, метод лечения		Число бессимптомных дней на одного пациента (М; Ме, 25; 75)	Число обострений астмы, %	Продолжительность обострений БА, дни (М; Ме, 25; 75)
Группа 1, n=364, внутрикожная АСИТ + ФТ	Аллергическая БА, n=229	256 252 [204; 268]	38 (16,7%)	5,0 5,0 [3,0; 7,0]
	Смешанная БА, n=135	244 241 [208; 259]	53 (38,9%)	6,0 6,0 [3,0; 8,0]
Группа 2, n=51, сублингвально-пероральная АСИТ + ФТ	Аллергическая БА, n=33	232 229 [205; 248]	5 (15,2%)	5,1 5,0 [3,0; 7,0]
	Смешанная БА, n=18	229 218 [201; 237]	8 (44,4%)	6,2 6,0 [3,0; 8,0]
Группа 3, n=59, ФТ	Аллергическая БА, n=30	212 209 [193; 224]	13 (43,3%)	9,4 9,0 [5,0; 12,0]
	Смешанная БА, n=29	143 148 [122; 156]	17 (43,3%)	10,2 10,0 [7,0; 14,0]
p-значение		p ₁₋₅ =0,03; p ₃₋₅ =0,03; p ₂₋₆ =0,02; p ₄₋₆ =0,01	p ₁₋₅ =0,02; p ₃₋₅ =0,04; p ₂₋₆ =0,02; p ₄₋₆ =0,03	p ₁₋₅ =0,04; p ₃₋₅ =0,04; p ₂₋₆ =0,038; p ₄₋₆ =0,042

Примечание: p₁₋₅, p₃₋₅, p₂₋₆, p₄₋₆ – различия между группами.

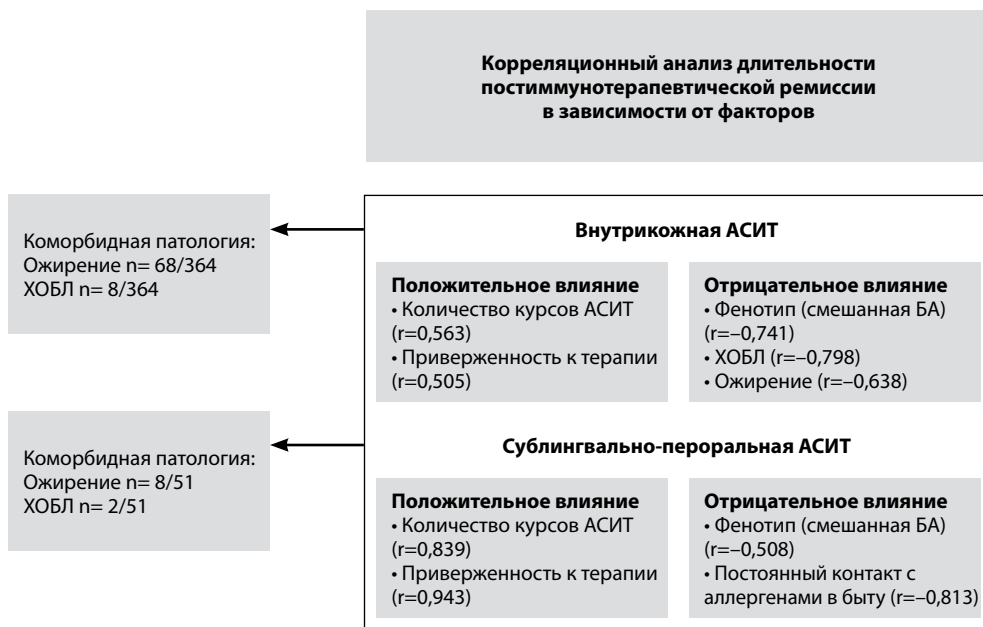


Рис. 3. Корреляционный анализ длительности ПИТР в зависимости от факторов у пациентов с БА при проведении внутрикожной или сублингвально-пероральной АСИТ
Fig. 3. Correlation analysis of the duration of PITR depending on factors in patients with BA during intradermal or sublingual-oral ASIT

что положительное влияние оказывали количество курсов АСИТ и высокая приверженность к терапии (рис. 3).

Особого внимания заслуживает факт сочетания БА с коморбидной патологией, которая способна негативно влиять на симптомы. Такие пациенты часто исключаются из клинических испытаний, и рекомендаций по их лечению имеется немного. Доказано негативное влияние ожирения на течение БА и ответ на ИГКС [6, 7]. При клиническом фенотипе БА с ожирением преобладает эозинофильное воспаление дыхательных путей, не опосредованное аллергенами, и развивается системное воспаление. Нередкой патологией в современных условиях являются БА и ХОБЛ, которые могут сосуществовать или перекрываться, особенно у курящих пациентов. Помимо этого, у пациентов с ХОБЛ на фоне применения ИГКС чаще возникают инфекции дыхательных путей, пневмония, что указывает на наличие местного мукозального иммунодефицита. Вне всякого сомнения, при ХОБЛ и при нейтрофильном фенотипе БА эффективность АСИТ снижается.

Оценка эффективности затрат при использовании АСИТ для лечения БА

Ранее нами были оценены эффективность и стоимость внутрикожной и сублингвально-пероральной АСИТ в расчете на одного пациента с БА [8]. Поскольку таковые были выше при АСИТ, нежели только при ФТ, был вычислен инкрементальный показатель (ICER) для каждого вида лечения. С помощью этого расчета оценивали



Таблица 2
Оценка эффективности затрат при использовании АСИТ при БА
Table 2
Evaluation of cost-effectiveness when using ASIT in asthma

Методы лечения, группы		Инкрементальная стоимость, руб.	Стоимость ЛС в расчете на одного пациента, руб.	Эффективность (число дней без симптомов БА)	Прирост эффективности	ICER, руб.
Внутрикожная АСИТ + ФТ	Аллергическая БА	204,42	266,38	252	43	4,8
	Смешанная БА	198,31	284,16	241	93	2,02
Сублингвально-пероральная АСИТ + ФТ	Аллергическая БА	26,14	88,09	229	20	1,26
	Смешанная БА	40,51	102,46	218	70	0,51
ФТ	Аллергическая БА	–	61,95	209	–	–
	Смешанная БА	–	85,85	148	–	–

затраты на увеличение добавочной эффективности используемого метода лечения БА, связанные с задействованием более дорогих методов лечения (табл. 2).

Для повышения эффективности лечения БА, которая выражается в одном бессимптомном дне, при проведении сублингвально-пероральной АСИТ пациентам со смешанной БА требуются дополнительные вложения, равные 51 коп., и 4 руб. 80 коп. – у пациентов с аллергической БА при внутрикожной АСИТ. Следовательно, наилучшая терапия астмы требует более значительных затрат, причем по мере прогрессирования заболевания эти затраты возрастают.

Известно, что АСИТ является наилучшим способом влияния на абсолютно все компоненты патогенеза аллергической БА, ассоциированной с Т2-эндотипом. Поскольку в иммунном воспалительном ответе участвуют цитокины, продуцируемые не только Т-хелперами 2-го типа, но и врожденными лимфоидными клетками 2-го типа (ILC2 – Innate Lymphoid Cells Type 2), Th2-астму называют БА, обусловленной воспалением 2-го типа (Т2-астма). При Т2-воспалении, для которого характерны высокие уровни Th2-цитокинов, высокая активность ILC2 с гиперпродукцией интерлейкина (ИЛ) 4, ИЛ-5 и ИЛ-13, лейкотриенов, общего или специфического IgE, эозинофилов и др., описаны наилучшие эффекты АСИТ [9]. При проведении АСИТ происходит модуляция адаптивных и врожденных иммунных ответов, благодаря чему и осуществляется формирование клинического улучшения. Однако у пациентов со смешанной БА, а также при наличии коморбидной патологии ее результативность снижается. При тяжелой БА Т2-эндотипа используется антицитокиновая терапия – моноклональные антитела к рецептору ИЛ-4/4Rα (анти-ИЛ-4/ИЛ-13 – дупилумаб), к рецептору ИЛ-5 (бенрализумаб), ИЛ-5 (меполизумаб, реслизумаб), анти-TSLP (Thymic stromal lymphopoietin), к IgE (омализумаб). В Республике Беларусь в настоящее время одобрен для применения омализумаб. Следует отметить, что терапия перечисленными моноклональными антителами назначается только после определения молекулярного фенотипа и преобладающего эндотипа БА, является высокозатратной, назначается на 4–5-й ступенях терапии, соответствующих GINA.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Постиммунотерапевтическая ремиссия сохранялась при внутрикожной АСИТ 3 года и более (длительность наблюдения – 7 лет) у 89,6% (326/364) пациентов, при сублингвальной АСИТ 3 года (длительность наблюдения – 4 года) у 35,3% (18/51) пациентов. При проведении высокодозовой внутрикожной и низкодозовой сублингвально-пероральной АСИТ в течение 3 лет наблюдались наилучшие эффекты.

На длительность ПИТР бронхиальной астмы, продуцированной АСИТ, оказывают негативное влияние низкая приверженность к терапии, наличие фенотипа смешанной БА, ожирения, хронической обструктивной болезни легких, длительного контакта с аллергенами в быту. К факторам, оказывающим положительное влияние на долгосрочную эффективность любого из методов АСИТ, относятся аллергический фенотип БА, высокая приверженность к лечению, количество курсов АСИТ.

Впервые в Республике Беларусь получены данные о постиммунотерапевтической ремиссии внутрикожной и низкодозовой сублингвально-пероральной АСИТ при аллергической и смешанной (аллергической и неаллергической) БА с контролируемым и частично контролируемым течением.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Vykhrystenka L.R., Novikov D.K. Efficacy and safety of oral low-dose allergy vaccine in atopic bronchial asthma. *Immunopathology, allergology, infectology*. 2013;1:26–40. doi: 10.14427/jipai.2013.1.26. (in Russian)
2. Novikov D.K., Vykhrystenka L.R., Novikov P.D. Evaluation of the effectiveness of combined methods of immunotherapy in patients with atopic asthma. *Allergology and Immunology*. 2007;8(2):196–198. (in Russian)
3. Virchow J.C., Backer V., de Blay F. Defining moderate asthma exacerbations in clinical trials based on ATS/ERS joint statement. *Respir Med*. 2015;109(5):547–56. doi: 10.1016/j.rmed.2015.01.012
4. Morisky D.E., Green L.W., Levine D.M. Concurrent and Predictive Validity of a Self-Reported Measure of Medication Adherence. *Medical Care*. 1986;24(1):67–74. doi: 10.1097/00005650-198601000-00007
5. Guideline on allergen-specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases. *Allergo J Int*. 2014;23(8):282–319. doi: 10.1007/s40629-014-0032-2
6. World Health Organization. *Global Initiative for Asthma (GINA) Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2022 GINA Report [Electronic resource]*. Available at: <http://ginasthma.org/2022-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/> (accessed 10.11.2022).
7. Scott H.A., Wood L.G., Gibson P.G. Role of obesity in asthma: mechanisms and management strategies. *Curr Allergy and Asthma Rep*. 2017;17(8):53. doi: 10.1007/s11882-017-0719-9
8. Sidarenka A.V., Vykhrystenka L.R. Economic efficiency of allergen-specific immunotherapy for bronchial asthma. *Immunopathology, allergology, infectology*. 2021;1:64–71. doi: 10.14427/jipai.2021.1.64. (in Russian)
9. Gandhi F., Pavón-Romero, Parra-Vargas M.J., Ramírez-Jiménez F. Allergen Immunotherapy: Current and Future Trends. *Cells*. 2022;11(2):212. doi: 10.3390/cells11020212