

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2023.3.79>

## **Определение прогностической длительности ремиссии бронхиальной астмы после аллергенспецифической иммунотерапии**

**Е.В. Сидоренко**

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,  
г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2023. – Том 22, №3. – С. 79-85.

## **Determination of prognostic duration of bronchial asthma remission after allergen-specific immunotherapy**

**A.V. Sidarenka**

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

Vestnik VGMU. 2023;22(3):79-85.

---

### **Резюме.**

Цель исследования – оценить с помощью ROC-анализа длительность постиммунотерапевтической ремиссии (ПИТР) бронхиальной астмы (БА) после внутрикожной и сублингвально-пероральной аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ).

Материал и методы. В исследование были включены 415 пациентов отделения аллергологии Витебской областной клинической больницы со смешанной (аллергической и неаллергической) и аллергической БА в возрасте от 18 до 60 лет. Группа пациентов 1 (364 пациента) проходила лечение с помощью стандартной фармакотерапии (ФТ) и внутрикожной АСИТ бытовыми аллергенами. Группа пациентов 2 (51 пациент) получала ФТ и сублингвально-пероральную АСИТ бытовыми аллергенами. Оценивали длительность ПИТР. С помощью ROC-анализа строили прогностическую модель возникновения ПИТР 3 года для сублингвально-пероральной и внутрикожной АСИТ.

Результаты. 3-годовых курсов АСИТ было достаточно для формирования ПИТР в течение последующих 3 лет. По данным ROC-анализа модель для внутрикожной АСИТ обладает хорошим качеством (численный показатель площади под кривой (AUC)=0,782;  $p<0,001$ ), порог отсечения соответствует 1 курсу (чувствительность (Se)=99,5%; специфичность (Sp)=75%). Модель для сублингвальной АСИТ обладает очень хорошим качеством (AUC=0,8223,  $p=0,001$ ), порог отсечения соответствует 3 курсам (Se=84,6%; Sp=73,7%).

Заключение. ROC-анализ позволяет оценить прогностическую значимость моделей ПИТР для внутрикожной и сублингвально-пероральной АСИТ, провести их сравнение и применить на практике с помощью порога отсечения. По данным ROC-анализа для достижения ПИТР 3 года в случае внутрикожной высокодозовой АСИТ требовалось проведение минимум одного курса, для сублингвально-пероральной низкодозовой АСИТ – трёх курсов.

*Ключевые слова:* бронхиальная астма, аллергенспецифическая иммунотерапия, постиммунотерапевтическая ремиссия, ROC-анализ.

### **Abstract.**

Objectives. To evaluate, using ROC analysis, the duration of post-immunotherapeutic remission (PITR) of bronchial asthma (BA) after intradermal and sublingual-oral allergen-specific immunotherapy (ASIT).

Material and methods. The study included 415 patients of the allergological department of the Vitebsk Regional Clinical Hospital with mixed (allergic and non-allergic) and allergic asthma aged from 18 to 60 years. Patient group 1 (364 patients) was treated with standard pharmacotherapy (PT) and intradermal ASIT with household allergens. Patient group 2 (51 patients) received PT and sublingual-oral ASIT with household allergens. The duration of PITR was estimated. Using ROC-analysis, a predictive model for the occurrence of PITR during 3 years was built for sublingual-oral and intradermal ASIT.

Results. 3-year ASIT courses were enough for the formation of PITR over the next 3 years. According to the ROC analysis, the model for intradermal ASIT is of good quality (a numerical indicator of area under the curve (AUC) = 0.782;

$p < 0.001$ ), the cut-off threshold corresponds to 1 course (sensitivity (Se) = 99.5%; specificity (Sp) = 75%). The model for sublingual ASIT is of very good quality (AUC = 0.8223,  $p = 0.001$ ), cut-off threshold corresponds to 3 courses (Se = 84.6%; Sp = 73.7%).

Conclusions. ROC-analysis makes it possible to assess the predictive value of PITR models for intradermal and sublingual-oral ASIT, compare them and put them into practice using the cut-off threshold. According to the ROC-analysis, to achieve a 3-year PITR in case of intradermal high-dose ASIT, at least one course was required, for sublingual-oral low-dose ASIT – three courses.

Keywords: *bronchial asthma, allergen-specific immunotherapy, postimmunotherapy remission, ROC-analysis.*

## Введение

Аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) как основной метод патогенетической терапии бронхиальной астмы (БА) обладает высокой эффективностью, способствует возникновению иммунологической толерантности к аллергенам, приводит к снижению количества используемых пациентом препаратов для купирования симптомов, улучшению качества жизни. Несмотря на то, что накоплен значительный объем знаний об АСИТ, до настоящего времени недостаточно исследований, базирующихся на материалах, полученных из реальной клинической практики. Кроме того, оценка долгосрочных эффектов АСИТ затруднена из-за лимитированных сроков проведения клинических исследований. На этом фоне особое значение приобретают исследования эффективности различных методов АСИТ, проведенные в реальной клинической практике.

Известно, что при проведении нерандомизированных исследований в реальной клинической практике могут появляться систематические ошибки, выявляться ложные корреляции и зависимости [1]. Это ограничение диктует необходимость применения других (дополнительных) методов, позволяющих определить, могут ли результаты, наблюдаемые в рандомизированных клинических исследованиях, быть применены к более широким группам населения или следует рассмотреть и проверить другие гипотезы [2]. Метод логистической регрессии и ROC-анализ позволяют не только сравнить результаты исследований, но и оценить существующие взаимосвязи, что широко используется в области медицины.

В результате логистической регрессии можно сделать вывод о вероятности возникновения события, а с помощью ROC-анализа можно построить модель и предсказать, произойдет ли событие, используя пороговое значение (точку

отсечения). При превышении порогового значения можно считать, что событие произойдет. ROC-кривая является графическим отображением качества логистической регрессии, представляет зависимость доли правильно классифицированных положительных исходов от доли ложных положительных исходов. Чувствительность (Sensitivity, Se) – доля истинных положительных исходов, правильно классифицированных моделью. Специфичность (Specificity, Sp) – доля правильно классифицированных моделью истинно отрицательных исходов. При помощи AUC (Area Under Curve, численного показателя площади под кривой) можно оценить качество построенной модели, её прогностическую значимость. При  $0,5 < AUC < 0,6$  модель принято считать неудовлетворительной, при  $AUC = 0,7-0,8$  – качество хорошее, при  $0,8 < AUC < 0,9$  – очень хорошее, при  $AUC = 0,9-1,0$  – отличное. Порог (точка) отсечения необходим для возможности применения построенной модели на практике [3].

Цель исследования – продемонстрировать прогностическую и практическую ценность ROC-анализа при оценке длительности постиммунотерапевтической ремиссии БА после внутрикожной и сублингвально-пероральной АСИТ.

## Материал и методы

В исследование включено 415 пациентов отделения аллергологии Витебской областной клинической больницы с аллергической и смешанной БА с сенсibilизацией к бытовым аллергенам в возрасте от 18 до 60 лет. Группа 1 (364 пациента) получала высокодозовую внутрикожную АСИТ, описанную нами в более ранних публикациях [4], и стандартную фармакотерапию (ФТ) [5, 6]. Группа 2 (51 пациент) получала ФТ и низкодозовую сублингвально-пероральную АСИТ [7].

Дизайн: открытое ретроспективно-проспективное исследование в реальной клинической

практике. Продолжительность наблюдения за пациентами – 7 лет.

Оценивали длительность ПИТР (частота обострений с госпитализациями и без госпитализаций), руководствуясь общепринятым и современным определением обострений БА. Обострением считали необходимость применения системных стероидов в течение 3 и более дней, или прием системных стероидов во время визита в отделение неотложной помощи, или госпитализацию для купирования симптомов [8]. С помощью ROC-анализа строили прогностическую модель возникновения ПИТР продолжительностью 3 года для внутрикожной и сублингвально-пероральной АСИТ.

Статистические исследования. Результаты исследования обрабатывались с помощью статистического пакета Statistica 10. Применяли ранговый непараметрический дисперсионный анализ, при  $p < 0,05$  влияние было значимым. Использовали возможности ROC-анализа, определяли AUC, точки отсечения со специфичностью и чувствительностью.

### Результаты и обсуждение

В ходе исследования было выявлено, что внутрикожная и сублингвально-пероральная АСИТ оказывали выраженное влияние на течение БА, приводя к ПИТР. Пациенты получали от 1 до 3 курсов сублингвально-пероральной и от 1 до 5 курсов внутрикожной АСИТ. Длительность одного курса составляла 12 месяцев.

Нами был проведен анализ числа ежегодных обострений БА у пациентов на этапах проведения внутрикожной и сублингвально-пероральной АСИТ и количества пациентов, у которых отсутствовали обострения в течение 3 лет по окончании АСИТ (табл.).

Как внутрикожная, так и сублингвально-пероральная АСИТ оказывали выраженное влияние на продолжительность ПИТР, причём к увеличению её длительности приводило увеличение количества курсов внутрикожной и сублингвальной АСИТ. Для достижения ПИТР продолжительностью в 3 года было достаточно проведения 3-х курсов АСИТ, независимо от способа введения аллергена [4, 7] (рис. 1).

Во многих клинических испытаниях результаты представлены в виде непрерывных значений и требуют процесса преобразования и интерпретации, часто в дихотомическую форму (здоров – болен, успех – неуспех). Для оценки общей диагностической эффективности теста/метода и для сравнения эффективности двух или более диагностических тестов/методов, а также для выбора оптимального порогового значения для определения наличия или отсутствия заболевания может использоваться кривая ROC [3].

С помощью ROC-анализа были построены модели и ROC-кривые зависимости ПИТР от числа курсов сублингвально-пероральной и внутрикожной АСИТ. По данным логистической регрессии и ROC-анализа был определён критический порог курсов внутрикожной и сублингвальной АСИТ для возникновения благоприятного исхода (ПИТР  $\geq 3$  лет). Для внутрикожной АСИТ значение порога соответствовало 1 курсу ( $Se=99,5\%$ ;  $Sp=75\%$ ), в соответствии с экспертной шкалой оценки значений AUC модель обладала хорошей прогностической значимостью ( $AUC=0,782$ ;  $p < 0,001$ ). Модель по данным ROC-анализа для сублингвальной АСИТ обладает очень хорошим качеством ( $AUC=0,8223$ ,  $p=0,001$ ), порог отсечения соответствует 3 курсам ( $Se=84,6\%$ ;  $Sp=73,7\%$ ) (рис. 2).

При визуальной оценке кривых можно утверждать, что обе модели обладают достаточно

Таблица – Динамика обострений бронхиальной астмы на фоне аллергенспецифической иммунотерапии

Метод аллергенспецифической иммунотерапии, число пациентов, n	Пациенты с обострениями бронхиальной астмы до аллергенспецифической иммунотерапии в течение года	Пациенты без обострений бронхиальной астмы после аллергенспецифической иммунотерапии в течение 3 лет
Внутрикожная АСИТ, n=364	55,5% (202/364)	48% (175/364)
Сублингвально-пероральная аллергенспецифическая иммунотерапия, n=51	68,6% (35/51)	35,5% (18/51)

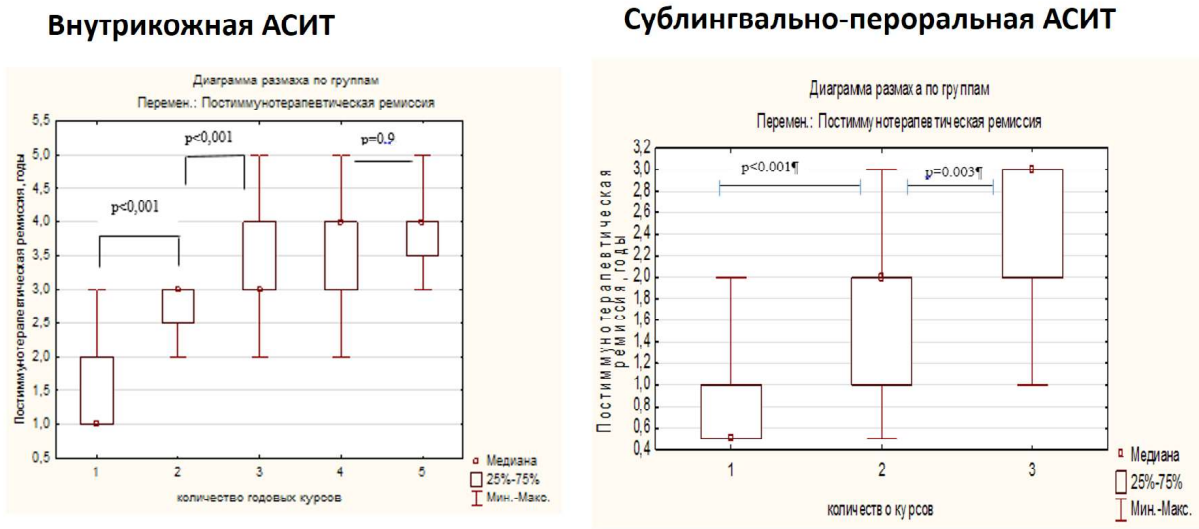


Рисунок 1 – Постиммунотерапевтическая ремиссия у пациентов с бронхиальной астмой в зависимости от количества курсов низкодозовой сублингвально-пероральной и высокодозовой внутрикожной аллергенспецифической иммунотерапии

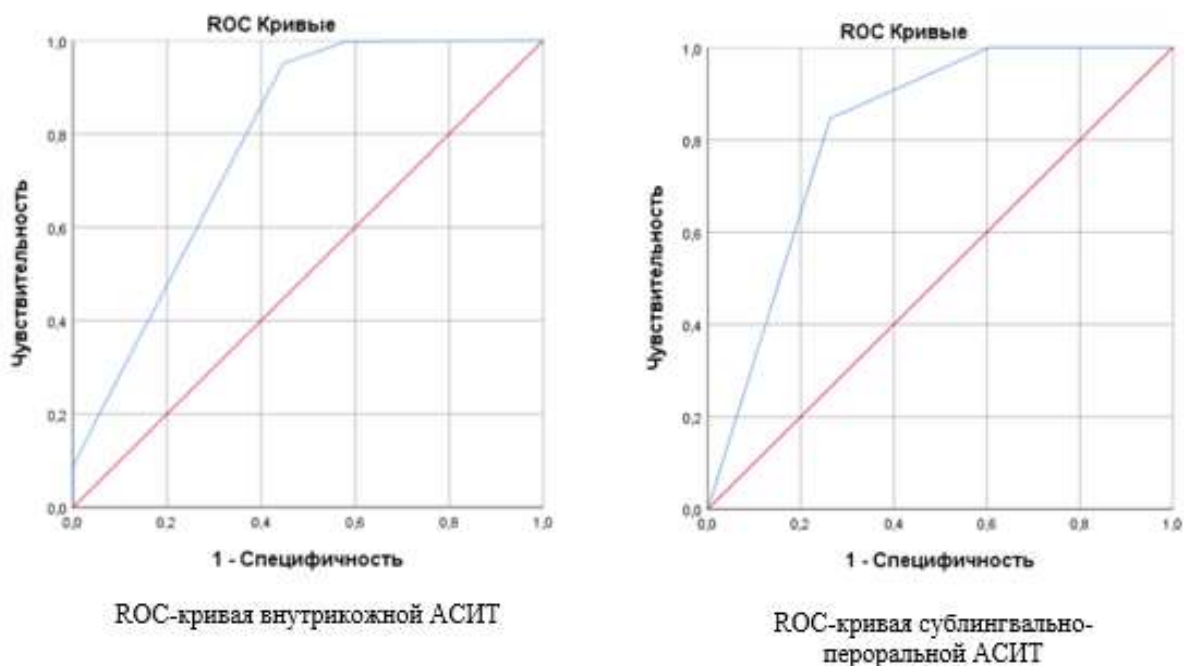


Рисунок 2 – ROC-кривая моделей постиммунотерапевтической ремиссии при различных методах аллергенспецифической иммунотерапии

высокой чувствительностью, но модель ПИТР для сублингвально-пероральной АСИТ имеет незначительное преимущество.

Таким образом, по данным ROC-анализа для достижения ПИТР 3 года в случае внутрикожной АСИТ требовалось проведение минимум одного курса, для сублингвально-пероральной АСИТ – трёх курсов.

По данным литературных источников к текущему моменту имеется значительный объем исследований, посвящённых долгосрочной эффективности стандартных путей введения АСИТ (подкожного и сублингвального). По данным исследования, посвящённого лечению аллергического ринита и проведённого Roberts G. с соавт., известно, что АСИТ следует проводить, исполь-

зую сублингвальный метод (аллерговакцины в форме таблеток или капель) или подкожный метод, в течение как минимум трёх лет [9]. Долгосрочные рандомизированные контролируемые исследования сублингвальной АСИТ Durham S.R. с соавт. подтвердили, что метод обладает способностью модифицировать аллергическое заболевание, демонстрируя устойчивое уменьшение симптомов и снижение потребности в симптоматических лекарственных средствах в течение двух лет после прекращения лечения у пациентов с аллергическим ринитом [10]. Данные об эффективности сублингвальной АСИТ у пациентов с аллергической астмой были продемонстрированы Nolte H. с соавт. при аллергии на клещей домашней пыли, трав и пыльцу деревьев [11]. В исследовании S. Zielen с соавт. [12] было подтверждено значительное снижение дозы ингаляционных глюкокортикостероидов через 2 года лечения в группе АСИТ по сравнению с контрольной группой (48,5% против 18,7%).

Альтернативный внутрикожный способ введения аллергенов менее изучен, результаты эффективности противоречивы [13]. Предполагают, что его применение может улучшить презентацию аллергена вследствие высокой плотности антигенпредставляющих дермальных дендритных клеток и эпидермальных клеток Лангерганса, позволяет использовать более низкие дозы аллергенов, которые составляют 1/10 или 1/5 доз, необходимых при подкожном или внутримышечном введении [14], что повышает безопасность лечения. Описаны устойчивые положительные эффекты в течение 2 лет после АСИТ пептидом кошачьих аллергенов (Fel d 1), вводимым внутрикожно [15], однако продолжительность внутрикожной АСИТ и период наблюдения за пациентами в большинстве проведённых до настоящего времени исследований был коротким – от 2-х недель до 1 года.

В целом, начиная с 2010 г. значительно увеличилось количество опубликованных фактических исследований в области аллергии, аллергического ринита и астмы в реальной клинической практике – со 100 до 678 в 2020 г. При этом количество исследований, посвящённых проведению АСИТ в условиях реальной клинической практики, по-прежнему невелико и увеличилось с одной опубликованной в 2010 г. работы до 24 в 2020 г. [16]. Нуо-In Rhyou с соавт. [17] в условиях реальной клинической практики было проведено ретроспективное исследование эффективности

иммунотерапии аллергической астмы, в котором принимали участие 117 пациентов. Была продемонстрирована высокая эффективность АСИТ (использовали аллерген клеща домашней пыли, либо его сочетание с аллергеном пыльцы или шерсти домашних животных), что проявлялось в снижении количества обострений в группе АСИТ независимо от применявшегося аллергена в сравнении с контрольной группой, не получавшей АСИТ. Доля пациентов с остро возникшим обострением была достоверно ниже в группе АСИТ, чем в группе контроля в течение первого года (8,3% против 27,9%,  $p=0,010$ ), а время достижения первого обострения было больше в группе АСИТ, чем в контрольной группе ( $18,30\pm 12,13$  мес. против  $9,57\pm 5,85$  мес.,  $p=0,053$ ). Были описаны положительные эффекты АСИТ, которые выражались в снижении дозы ингаляционных глюкокортикостероидов в группе АСИТ по сравнению с контрольной группой на протяжении всего периода исследования и сохранялись в течение 3 лет.

В Республике Беларусь нами впервые проведено исследование долгосрочной эффективности АСИТ смесью бытовых аллергенов при БА в реальной клинической практике. В нашем исследовании продолжительность наблюдения за пациентами составила 7 лет. Показано, что проведение как высокодозовой внутрикожной, так и низкодозовой сублингвально-пероральной АСИТ способствует снижению количества обострений астмы и их отсутствию в течение 3 лет после завершения рекомендованных курсов АСИТ.

## Заключение

ROC-анализ позволяет оценить прогностическую значимость моделей ПИТР для внутрикожной и сублингвально-пероральной АСИТ, провести их сравнение и применить на практике с помощью порога отсечения. По данным ROC-анализа для достижения ПИТР 3 года в случае внутрикожной высокодозовой АСИТ требовалось проведение минимум одного курса, для сублингвально-пероральной низкодозовой АСИТ – трёх курсов.

## Литература

1. Quality standards for real-world research. Focus on observational database studies of comparative effectiveness / N. Roche [et al.] // Ann. Am. Thorac Soc. 2014 Feb. Vol.

- 11, suppl. 2. P. S99–S104.
2. Randomized controlled trials and real life studies. Approaches and methodologies: a clinical point of view / S. Saturni [et al.] // *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2014 Apr. Vol. 27, N 2. P. 129–138.
3. Francis, S. N. Receiver operating characteristic curve: overview and practical use for clinicians / S. N. Francis // *Korean J. Anesthesiol.* 2022 Feb. Vol. 75, N 1. P. 25–36.
4. Сидоренко, Е. В. Длительность постиммунотерапевтической ремиссии при внутрикожной аллергенспецифической иммунотерапии бронхиальной астмы / Е. В. Сидоренко, Л. П. Выхристенко // *Иммунопатология, аллергология, инфектология.* 2020. № 3. С. 46–54.
5. Клинический протокол диагностики и лечения астмы: прил. 3 к приказу М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 05 июля 2012 г., № 768 // *Эталон [Электронный ресурс]* / Нац. центр правовой информ. Респ. Беларусь. Минск, 2023.
6. 2022 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention [Electronic resource] / World Health Organization. Mode of access: <https://ginasthma.org/gina-reports/>. Date of access: 12.05.2023.
7. Сидоренко, Е. В. Длительность клинического эффекта низкодозовой сублингвально-пероральной аллергенспецифической иммунотерапии бронхиальной астмы / Е. В. Сидоренко, Л. П. Выхристенко // *Журн. ГрГМУ.* 2021. № 2. С. 202–206.
8. Defining moderate asthma exacerbations in clinical trials based on ATS/ERS joint statement / J. C. Virchow [et al.] // *Respir. Med.* 2015 May. Vol. 109, N 5. P. 547–556.
9. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: allergic rhinoconjunctivitis / G. Roberts [et al.] // *Allergy.* 2018 Apr. Vol. 73, N 4. P. 765–798.
10. SQ-standardized sublingual grass immunotherapy: confirmation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in a randomized trial / S. R. Durham [at al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012 Mar. Vol. 129, N 3. P. 717–725.
11. Nolte, H. The global development and clinical efficacy of sublingual tablet immunotherapy for allergic diseases / H. Nolte, J. Maloney // *Allergol. Int.* 2018 Jul. Vol. 67, N 3. P. 301–308.
12. Zielen, S. Steroid-sparing effects with allergen-specific immunotherapy in children with asthma: a randomized controlled trial / S. Zielen, P. Kardos, E. Madonini // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010 Nov. Vol. 126, N 5. P. 942–949.
13. Kawita, A. Intradermal Allergen Immunotherapy for Allergic Rhinitis: Current Evidence / K. Atipas, D. Kanjanawasee, P. Tantilipikorn // *J. Pers. Med.* 2022 Aug. Vol. 12, N 8. P. 1341.
14. Intradermal Vaccination: A Potential Tool in the Battle Against the COVID-19 Pandemic? / A. Migliore [et al.] // *Risk Manag. Healthc. Policy.* 2021 May. Vol. 14. P. 2079–2087.
15. Fel d 1-derived synthetic peptide immuno-regulatory epitopes show a long-term treatment effect in cat allergic subjects / P. Couroux [et al.] // *Clin. Exp. Allergy.* 2015 May. Vol. 45, N 5. P. 974–981.
16. Real-world evidence: Methods for assessing long-term health and effectiveness of allergy immunotherapy / B. Fritzching [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2022 Mar. Vol. 149, N 3. P. 881–883.
17. Rhyon, H. I. Efficacy of Allergen Immunotherapy for Allergic Asthma in Real World Practice / H. I. Rhyon, Y. H. Nam // *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2020 Jan. Vol. 12, N. 1. P. 99–109.

Поступила 14.04.2023 г.

Принята в печать 12.06.2023 г.

## References

1. Roche N, Reddel H, Martin R, Brusselle G, Papi A, Thomas M, et al. Quality standards for real-world research. Focus on observational database studies of comparative effectiveness. *Ann Am Thorac Soc.* 2014 Feb;11 Suppl 2:S99-104. doi: 10.1513/AnnalsATS.201309-300RM.
2. Saturni S, Bellini F, Braido F, Paggiaro P, Sanduzzi A, Scichilone N, et al. Randomized controlled trials and real life studies. Approaches and methodologies: a clinical point of view. *Pulm Pharmacol Ther.* 2014 Apr;27(2):129-38. doi: 10.1016/j.pupt.2014.01.005.
3. Francis SN. Receiver operating characteristic curve: overview and practical use for clinicians. *Korean J Anesthesiol.* 2022 Feb;75(1):25-36. doi: 10.4097/kja.21209.
4. Sidorenko EV, Vykhristenko LR. Duration of post-immunotherapy remission in intradermal allergen-specific immunotherapy for bronchial asthma. *Immunopatologiya Allergologiya Infektologiya.* 2020;(3):46-54. (In Russ.)
5. Clinical protocol for diagnosis and treatment of asthma: pril 3 k prikazu M-va zdravookhraneniya Resp Belarus', 05 iyulya 2012 g, № 768. V: Nats tsentr pravovoi inform Resp Belarus'. Etalon. Minsk, RB; 2023. (In Russ.)
6. World Health Organization. 2022 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Available from: <https://ginasthma.org/gina-reports/>. [Accessed 12th May 2023].
7. Sidorenko EV, Vykhristenko LR. Duration of Clinical Effect of Low-Dose Sublingual Oral Allergen Specific Immunotherapy for Bronchial Asthma. *Zhurn GrGМУ.* 2021;(2):202-6. (In Russ.)
8. Virchow JC, Backer V, de Blay F, Kuna P, Ljørring C, Prieto JL, et al. Defining moderate asthma exacerbations in clinical trials based on ATS/ERS joint statement. *Respir Med.* 2015 May;109(5):547-56. doi: 10.1016/j.rmed.2015.01.012.
9. Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, Ansotegui IJ, Durham SR, van Wijk RG, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy.* 2018 Apr;73(4):765-98. doi: 10.1111/all.13317.
10. Durham SR, Emminger W, Kapp A, de Monchy JGR, 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 Mar;129(3):717-725.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2011.12.973.
11. Nolte H, Maloney J. The global development and clinical efficacy of sublingual tablet immunotherapy for allergic diseases. *Allergol Int.* 2018 Jul;67(3):301-8. doi: 10.1016/j.alit.2018.03.008.

12. Zielen S, Kardos P, Madonini E. Steroid-sparing effects with allergen-specific immunotherapy in children with asthma: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Nov;126(5):942-9. doi: 10.1016/j.jaci.2010.06.002.
13. Kawita A, Kanjanawasee D, Tantilipikorn P. Intradermal Allergen Immunotherapy for Allergic Rhinitis: Current Evidence. *J Pers Med*. 2022 Aug;12(8):1341. doi: 10.3390/jpm12081341.
14. Migliore A, Gigliucci G, Di Marzo R, Russo D, Mammucari M. Intradermal Vaccination: A Potential Tool in the Battle Against the COVID-19 Pandemic? *Risk Manag Healthc Policy*. 2021 May;14:2079-87. doi: 10.2147/RMHP.S309707. eCollection 2021.
15. Couroux P, Patel D, Armstrong K, Larché M, Hafner RP. Fel d 1-derived synthetic peptide immuno-regulatory epitopes show a long-term treatment effect in cat allergic subjects. *Clin Exp Allergy*. 2015 May;45(5):974-81. doi: 10.1111/cea.12488.
16. Fritzsching B, Contoli M, Porsbjerg C, Buchs S, Larsen JR, Freemantle N. Real-world evidence: Methods for assessing long-term health and effectiveness of allergy immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2022 Mar;149(3):881-3. doi: 10.1016/j.jaci.2021.12.781. Epub 2021 Dec 30.
17. Rhyon HI, Nam YH. Efficacy of Allergen Immunotherapy for Allergic Asthma in Real World Practice. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2020 Jan;12(1):99-109. doi: 10.4168/aair.2020.12.1.99.

*Submitted 14.04.2023*

*Accepted 12.06.2023*

**Сведения об авторах:**

Е.В. Сидоренко – старший преподаватель кафедры общей врачебной практики, <https://orcid.org/0000-0002-4929-7672>, e-mail: [astra-ev@yandex.ru](mailto:astra-ev@yandex.ru) – Сидоренко Елена Викторовна.

**Information about authors:**

A.V. Sidarenka – senior lecturer of the Chair of General Medical Practice, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, <https://orcid.org/0000-0002-4929-7672>, e-mail: [astra-ev@yandex.ru](mailto:astra-ev@yandex.ru) – Alena V. Sidarenka.