

ДИНАМИКА МАРКЕРОВ T2-ВОСПАЛЕНИЯ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Емельянов А.В., Сергеева Г.Р.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, e-mail: sergeevagr@mail.ru

Цель работы: оценить уровни биомаркеров T2-воспаления на фоне общепринятой и генно-инженерной биологической терапии тяжелой астмы в открытом проспективном клиническом исследовании. 129 взрослых амбулаторных пациентов с тяжелой бронхиальной астмой (29% мужчин и 71% женщин, возраст 18–81 год) наблюдались в течение 5 лет в условиях реальной клинической практики каждые 3–6 месяцев. У всех больных применялась стандартная терапия, у 44 пациентов дополнительно использовались генно-инженерные биологические препараты (омализумаб, меполизумаб, бенрализумаб, дупилумаб). Наличие гиперчувствительности к ингаляционным аллергенам подтверждалось с помощью кожных проб и/или уровней специфических иммуноглобулинов E в крови. Количество эозинофилов в периферической крови определялось импедансным методом на автоматическом гемоанализаторе. Посредством хемилюминисцентного газоанализатора (Logan 4100, Великобритания) измерялось содержание оксида азота в выдыхаемом воздухе. У пациентов с тяжелой астмой на фоне применения таргетных биологических препаратов в течение первых месяцев лечения происходило выраженное и быстрое снижение повышенных уровней эозинофилов периферической крови и оксида азота выдыхаемого воздуха, в последующие 2–5 лет уровни маркеров сохранялись невысокими. При использовании стандартной терапии тяжелой бронхиальной астмы значимого снижения биомаркеров T2-воспаления не отмечалось. Использование биологической таргетной терапии при тяжелой астме приводило к более выраженному, быстрому и стойкому снижению уровней эозинофилов периферической крови и оксида азота выдыхаемого воздуха, чем при стандартной терапии.

Ключевые слова: тяжелая бронхиальная астма, эозинофилы периферической крови, оксид азота выдыхаемого воздуха, биологическая терапия.

CHANGES OF MARKERS OF T2-INFLAMMATION IN PATIENTS WITH SEVERE ASTHMA TREATED BY CONVENTIONAL THERAPY AND BY BIOLOGICS

Emelyanov A.V., Sergeeva G.R.

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, e-mail: sergeevagr@mail.ru

To assess effect of conventional therapy and biologics on level of markers of T2-inflammation in patients with severe asthma in prospective real life study. We included 129 adult outpatients (males 29%, females 71%, age 18–81 years) with severe asthma who were evaluated every 3-6 months during 5 yrs. All patients were treated by conventional therapy and 44 patients received add on biologics (omalizumab, mepolizumab, benralizumab, dupilumab). Hypersensitivity to common inhalant allergens at baseline was confirmed by positive skin prick test or serum specific IgE. Peripheral blood eosinophil counts were measured by automatic analyzer. Fractional exhaled nitric oxide was measured by a chemiluminescent analyzer (Logan 4100, UK). In patients with severe asthma use of biologics led to intensive and fast decrease of elevated levels of peripheral blood eosinophil counts and fractional exhaled nitric oxide during the first year of follow-up. They were stable in 2–5 years. Conventional therapy of severe asthma did not affect elevated markers. Use of biologics in patients with severe asthma led to more intensive, fast and stable decrease of peripheral blood eosinophil counts and fractional exhaled nitric oxide compared with conventional therapy.

Keywords: severe asthma, blood eosinophils, fractional exhaled nitric oxide, biologics.

Введение

Характерными чертами текущего T2-воспаления дыхательных путей (ДП) при бронхиальной астме (БА) в настоящее время считаются уровни эозинофилов периферической крови (ЭОЗ) более 150 кл/мкл и/или мокроты 2% и более, повышение фракции оксида азота выдыхаемого воздуха (FeNO) выше 20 ppb и развитие клинически значимой

гиперчувствительности к аллергенам (аллергии) [1, 2]. Измерение ЭОЗ крови является легко выполнимым в клинической практике. Их уровень коррелирует с тяжестью болезни, функцией легких, применяется при фенотипировании больных и определении ответа на лечение, в том числе препаратами генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ). Однако существуют ограничения для использования этого маркера, прежде всего его низкая специфичность, так как ЭОЗ могут повышаться при паразитозах, аутоиммунных заболеваниях, новообразованиях и при других аллергических заболеваниях. Измерение FeNO представляет собой достаточно простой, быстровыполнимый, неинвазивный и при этом воспроизводимый метод, который отражает выраженность эозинофильного воспаления в ДП, стандартизованный для применения в лечении БА [2]. В практической работе FeNO, с одной стороны, позволяет оценить приверженность пациентов к терапии ингаляционными кортикостероидами (ИГКС), с другой – дает возможность выявить пациентов с рефрактерным к ИГКС воспалением в ДП и своевременно рассмотреть другой вид лечения, включая ГИБТ.

Уровни маркеров могут меняться с течением времени и от воздействия разных причин, в том числе применяемого лечения тяжелой БА (ТБА). Оценка динамики уровней ЭОЗ и FeNO при разных вариантах терапии ТБА представляется актуальной.

Цель исследования. Оценить динамику уровней маркеров Т2-воспаления (ЭОЗ крови, FeNO) при стандартном лечении и при дополнительном использовании ГИБТ у пациентов с ТБА.

Материал и методы исследования

В проспективное 5-летнее (с января 2017 г. по июнь 2022 г.) одноцентровое исследование были включены больные ТБА (n=129), распределенные в 2 группы (табл.). Пациенты первой группы (n=85) получали стандартную терапию: высокие дозы ИГКС / длительно действующие β2-адреноагонисты (ДДБА), у части больных применялись длительно действующие холинолитики, монтелукаст, системные глюкокортикоиды (СГКС). Во второй группе (44 пациента) применялась аналогичная стандартная терапия и дополнительно к ней – таргетные иммунобиологические препараты: анти-IgE (омализумаб, n=9), анти-интерлейкин (ИЛ)-5 (меполизумаб, n=8), анти-ИЛ-5-рецептор (бенрализумаб, n=11) и анти-ИЛ-4,13 (дупилумаб, n=16). Препараты моноклональных антител против основных цитокинов Т2-воспаления в течение 1–2 лет получали 13 пациентов с ТБА, у 31 больного срок лечения составил 2–5 лет. Протокол исследования получил одобрение локального Этического комитета СЗГМУ им. И.И. Мечникова. Пациентов включали в исследование после подписания информированного согласия. Атопический статус оценивали при помощи тестов уколом (размер волдыря более 3 мм) и/или уровня специфического IgE в сыворотке крови (более 0,35 КЕ/л; Phadia AB, Швеция) к основным ингаляционным аллергенам. Каждые 3–6 месяцев на

автоматическом гемонализаторе импедансным методом определяли количество ЭОЗ периферической крови, уровень FeNO оценивали на хемилюминесцентном газоанализаторе Logan-4100, Великобритания. Статистический анализ полученных данных осуществляли с применением стандартных параметрических и непараметрических методов. При сравнительном анализе групп для количественных данных использованы непараметрические критерии Манна–Уитни и χ^2 -тест для качественных данных. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В таблице представлена характеристика обследованных больных ТБА. Включенные пациенты переносили примерно 2 обострения тяжелой астмы за 12 предшествующих месяцев. Наличие атопического статуса подтверждено у 64% больных ТБА; наиболее частым аллергеном были клещи домашней пыли. У 70% пациентов с тяжелой астмой имелся сопутствующий АР, более половины (54%) страдали от хронического риносинусита (с полипами или без них). Исходно у пациентов с ТБА медиана ОФВ₁ составила 52% от должного. У всех больных применялись высокие дозы ИГКС, 21% пациентов регулярно использовали пероральные СГКС. Получавшие дополнительную ГИБТ пациенты были моложе, имели худший контроль астмы, среди них чаще встречались астма с поздним дебютом и зависимость от СГКС; они применяли более высокую ежедневную дозу ИГКС, СГКС и чаще испытывали обострения ТБА за предшествующие 12 месяцев по сравнению с получавшими только стандартную терапию больными.

Характеристика пациентов с тяжелой бронхиальной астмой,
включенных в 5-летнее исследование

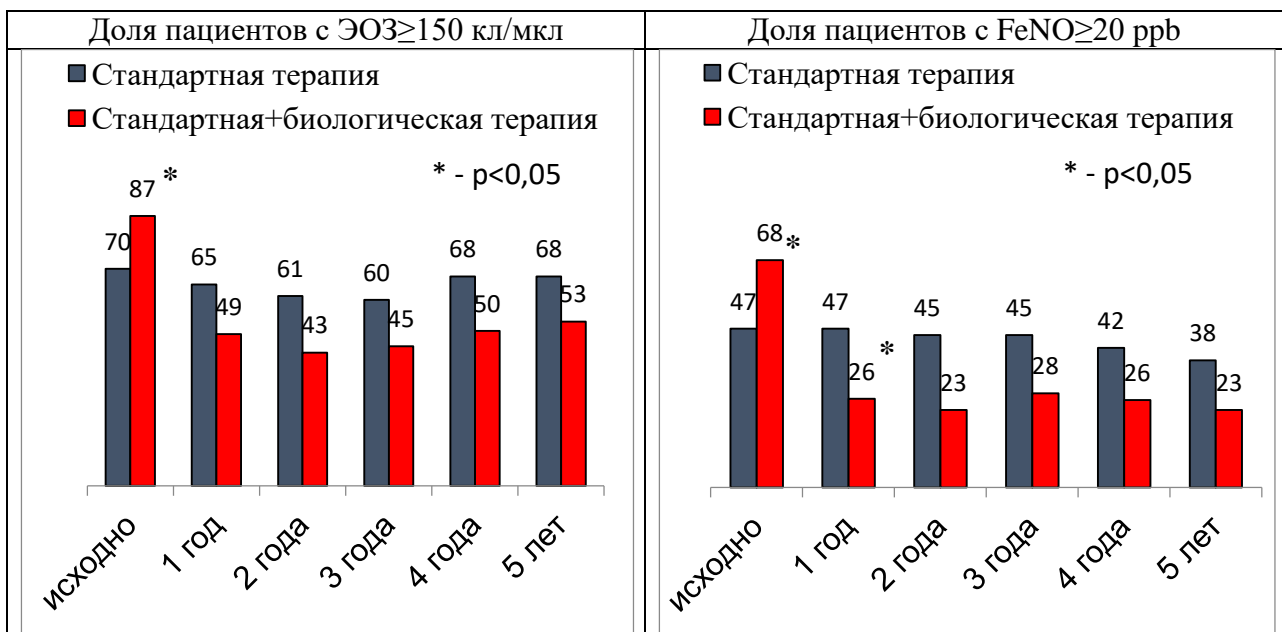
Показатель	Тяжелая БА (n=129)	Группа 1 (n=85) (1)	Группа 2 (n=44) (2)	p ₁₋₂
Пол, мужчины/женщины, %	29/71	28/72	32/68	0,742
Возраст, годы	58 (48–64)	59 (52–65)	51 (44–60)	0,006
Индекс массы тела, кг/м ²	27,7 (24,7– 31,8)	28,1 (24,8– 31,9)	26,8 (22,8– 31,6)	0,251
Длительность астмы, годы	13 (6–21)	10 (4–20)	14 (10–23)	0,040
Фенотипы БА:				
Атопическая, n (%)	83 (64)	56 (66)	27 (61)	0,676
Аспириновая, n (%)	29 (22)	20 (24)	9 (21)	0,776
Гормонозависимая, n (%)	27 (21)	12 (14)	15 (34)	0,008
С поздним дебютом (≥ 40 лет), n (%)	107 (83)	75 (88)	32 (73)	0,032

С ожирением (ИМТ \geq 30 кг/м ²), n (%)	48 (37)	34 (40)	14 (32)	0,373
С фиксированной обструкцией, n (%)	102 (79)	68 (80)	34 (77)	0,803
В сочетании с ХОБЛ, n (%)	36 (28)	26 (31)	10 (23)	0,468
Контроль астмы ACQ-5, средний балл	2,75 (2,00–3,17)	3,0 (2,33–3,60)	2,43 (1,82–3,00)	0,008
Качество жизни SGRQ, общий балл	50 (35–62)	41 (35–59)	54 (40–67)	0,109
ОФВ ₁ , % должного	52 (42–62)	53 (43–63)	50 (41–60)	0,450
Число обострений астмы в течение предшествующего года, n	2,0 (1,0–2,0)	2,0 (1,0–2,0)	2,0 (2,0–3,0)	0,000
Число госпитализаций ввиду обострений БА в течение жизни, n (%)	4,0 (1,0–8,0)	3,0 (1,0–6,0)	5,0 (2,0–10,0)	0,006
Пациенты, госпитализированные в ОРИТ ввиду обострений БА в течение жизни, n (%)	29 (22) От 1 до 7 ОРИТ	26 (31) От 1 до 3 ОРИТ	9 (20) От 1 до 7 ОРИТ	0,836
Пациенты, интубированные по поводу обострений БА в течение жизни, n (%)	9 (7) От 1 до 5 интубаций	5 (6) От 1 до 2 интубаций	4 (9) От 1 до 5 интубаций	0,776
Курение в настоящее время, n (%)	28 (22)	21 (25)	7 (16)	0,502
Индекс курящего человека, пачко-годы	25 (10–42)	30 (14–45)	21 (10–30)	0,182
Пассивное курение, n (%)	40 (31)	27 (32)	13 (30)	0,728
Вредные условия на производстве, n (%)	36 (28)	28 (33)	8 (18)	0,180
Наличие животных дома, n (%)	53 (41)	37 (44)	16 (36)	0,553
Наличие плесневых грибов дома или на работе, n (%)	6 (5)	2 (2)	4 (9)	0,513
Аллергический ринит, n (%)	94 (73)	61 (72)	33 (75)	0,803
Хронический риносинусит без полипоза, n (%)	37 (29)	19 (22)	18 (41)	0,023
Хронический риносинусит с полипозом, n (%)	32 (25)	22 (26)	10 (23)	0,772
ИГКС, суточная доза, мкг*	1264 \pm 46	1159 \pm 101	1466 \pm 42	0,020
СГКС, суточная доза, мг*	14 \pm 2	13 \pm 2	15 \pm 3	0,016
Приверженность лечению, n (%)	103 (80)	65 (77)	38 (86)	0,301

Примечание: расшифровка использованных сокращений приведена в тексте
Количественные данные представлены в виде Me (Q1-Q3), где Me – медиана, Q1 – 25-й перцентиль, Q3 – 75-й перцентиль. Качественные переменные представлены в виде абсолютных и относительных частот (проценты).
*Дозы ИГКС представлены в микрограммах в пересчете на беклометазона дипропионат [1], СГКС – в пересчете на преднизолон (мг) и представлены в виде M \pm m

Информация о выраженности T2-ответа важна для каждого конкретного пациента с ТБА, так как это в перспективе может помочь с выбором возможной биологической терапии

(анти-IgE, анти-ИЛ-5 или анти-ИЛ-5-рецептор, анти-ИЛ-4/ИЛ-13 и другие препараты). Было получено, что у подавляющего числа (94%) больных ТБА, несмотря на проводимую терапию ИГКС, исходно имелись один или более критериев Т2-воспаления: в группе 1 – у 91%, в группе 2 – у 100%. Наиболее частым повышенным маркером были ЭОЗ более 150 кл/мкл. В ходе лечения доля пациентов с ТБА, имеющих повышенные маркеры Т2-воспаления, менялась незначительно в первой группе. Выраженное снижение ЭОЗ ($p<0,001$) и FeNO ($p<0,001$) было отмечено во второй группе в течение первого года использования препаратов ГИБТ, в последующем достигнутые уровни сохранялись (рис.). Абсолютные значения ЭОЗ периферической крови (медиана 231 кл/мкл и 336 кл/мкл, $p<0,001$) исходно были выше у пациентов, получавших биологическую терапию, в последующем различий между группами не выявлено. Значения FeNO пациентов первой и второй групп отличались исходно (18 ppb и 31ppb, $p<0,05$) и через 1 год (18 ppb и 13 ppb, $p<0,05$), далее значимых различий не отмечено [4].



Динамика маркеров Т2-воспаления у больных ТБА в течение 5 лет, %

ЭОЗ крови являются прогностическим фактором развития последующих обострений БА. Их уровень 400 кл/мкл и более повышает этот риск в 1,5 раза, а также значимо снижает вероятность достижения контроля [5, 6]. При ТБА эозинофилы крови более 300 кл/мкл служат диагностическим критерием ее эозинофильного фенотипа, который также характеризуется частыми (2 и более) обострениями в течение предшествующего года и зависимостью от СГКС [7]. Нередко такая астма дебютирует во взрослом возрасте, при ней может выявляться хронический риносинусит с полипозом носа или без него, отмечается повышение прочих маркеров эозинофильного воспаления (в том числе FeNO) и имеется фиксированная

бронхиальная обструкция [7]. В международном руководстве GINA на основании полученных в клинических исследованиях (КИ) данных при ТБА высокие уровни ЭОЗ включены в показания к назначению таких препаратов биологической терапии, как меполизумаб, реслизумаб, бенрализумаб и дупилумаб, а также обозначены в качестве предикторов ответа на все зарегистрированные ГИБТ, включая тезепелумаб [1]. В то же время чувствительность ЭОЗ как маркера уменьшается в ходе лечения препаратами против ИЛ-5 или ИЛ-5-рецептора, так как в крови количество клеток выражено снижается, но часть пациентов продолжают испытывать симптомы, что может потребовать изменения терапии, в том числе замены иммунобиологического препарата [8].

В ранее выполненных КИ была показана связь высокого значения FeNO (более 47 ppb) с хорошим клиническим ответом на ИГКС. В то же время повышенный FeNO представляет собой фактор риска развития последующих обострений астмы [8, 10]. В КИ и в условиях реальной практики более высокий FeNO был ассоциирован с высокой эффективностью омализумаба, дупилумаба и анти-ИЛ-5 препаратов [11, 12, 13]. В то же время есть работы, в которых результаты использования FeNO для подбора терапии БА противоречивы. Возможно, это было связано с высокой вариабельностью данного маркера и зависимостью от ряда факторов, таких как курение, перенесенные респираторные вирусные инфекции, использование ИГКС и др. ИГКС показаны всем пациентам с астмой независимо от высоких или низких значений ЭОЗ или FeNO. В то же время вероятность развития последующих обострений при использовании высоких доз ИГКС значительно снижается у пациентов, исходно имеющих более высокий FeNO и ЭОЗ [14]. В случаях, когда на фоне базисной терапии средними/высокими дозами ИГКС астма сохраняет неконтролируемое течение, выявляемые повышенные уровни ЭОЗ и FeNO связаны с более высоким риском тяжелых обострений и должны учитываться при выборе лечения.

В данной работе оценивать динамику уровней биологических маркеров, в частности ЭОЗ крови, в группе биологической терапии было затруднительно, поскольку препараты против ИЛ-5 и его рецепторов понижали уровень ЭОЗ, а препарат против ИЛ-4/ИЛ-13 в ряде случаев повышал. Среди 16 больных, в лечении которых использовался дупилумаб, в течение первых 3–6 месяцев терапии у 1 пациента уровень ЭОЗ превысил 2000 кл/мкл, у 1 больного был более 1500 кл/мкл и у 3 пациентов был выше 1000 кл/мкл. Данное повышение уровня ЭОЗ не сопровождалось новыми жалобами или симптомами, в последующем количество ЭОЗ постепенно снижалось, что согласуется с данными, полученными в РКИ. Представлялось интересным оценить частоту развития деплеции ЭОЗ (менее 50 кл/мкл), характерную для бенрализумаба. В течение первых 3–6 месяцев уровень ЭОЗ менее 50 кл/мкл был отмечен у 7 пациентов (64%) из 11 получавших данный препарат, у остальных уровень ЭОЗ также

понижался, но сохранялся выше 50 кл/мкл. Признанным маркером Т2-воспаления является гиперчувствительность к ингаляционным аллергенам. Авторами ранее было показано, что у подавляющего большинства (81%) пациентов с ТБА на протяжении 5 лет атопический статус выявлялся стабильно, особенно у имевших сопутствующий аллергический ринит и сенсibilизацию к круглогодичным аллергенам [15]. В целом, на фоне проводимой ГИБТ уровни ЭОЗ и FeNO быстро понижались и оставались стабильно невысокими в течение времени применения биологических препаратов, а при использовании только стандартной терапии маркеры менялись медленно и, как правило, незначительно.

В течение 5 лет лечения и наблюдения количество ежегодных обострений ТБА уменьшилось в обеих группах, и через 5 лет доля больных без обострений составила 22% в первой группе и 41% – во второй ($p < 0,05$). При использовании ГИБТ отмечены также выраженное улучшение контроля, качества жизни, показателей функции легких и снижение суточной дозы СГКС у гормонозависимых пациентов по сравнению с пациентами, получавшими только стандартную терапию [4].

Заключение. У подавляющей части больных тяжелой астмой определялись повышенные маркеры Т2-воспаления. Во время длительного лечения доля больных ТБА с повышенными биомаркерами Т2-воспаления среди получавших только стандартную терапию менялась незначительно. Выраженное стабильное снижение уровней маркеров было отмечено в группе больных с дополнительной таргетной биологической терапией. Положительная динамика изученных маркеров в большинстве случаев была ассоциирована с улучшением клинического течения ТБА.

Список литературы

1. Global Initiative for asthma. NHLB/WHO Workshop Report. National Heart Lung Blood Institute, updated 2024. [Электронный ресурс]. URL: <http://ginasthma.org/> (дата обращения: 25.07.2024).
2. Клинические рекомендации «Бронхиальная астма» / Российское респираторное общество. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. Союз педиатров России. 2021. 114 с.
3. Dweik R.A., Boggs P.B., Erzurum S.C., Irvin C.G., Leigh M.W., Lundberg J.O, Olin A.C, Plummer A.L., Taylor D.R. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications // Am J. Respir Crit Care Med. 2011. Vol. 184. Is. 5. P. 602-615. DOI: 10.1164/rccm.9120-11ST.

4. Сергеева Г.Р., Емельянов А.В. Эффективность и безопасность иммунобиологических препаратов у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой в реальной клинической практике // *Терапевтический архив*. 2024. Т. 96. № 3. С. 240-245. DOI: 10.26442/00403660.2024.03.202626.
5. Price D.B., Rigazio A., Campbell J.D., Bleecker E.R., Corrigan C.J., Thomas M., Wenzel S.E., Wilson A.M., Small M.B., Gopalan G., Ashton V.L., Burden A., Hillyer E.V., Kerckhof M., Pavord I.D. Blood eosinophil count and prospective annual asthma disease burden: a UK cohort study // *Lancet Respir Med*. 2015. Vol. 3. Is. 11. P. 849-858. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00367-7.
6. Price D., Wilson A.M., Chisholm A., Rigazio A., Burden A., Thomas M., King C. Predicting frequent asthma exacerbations using blood eosinophil count and other patient data routinely available in clinical practice // *J. Asthma Allergy*. 2016. Vol. 9. P. 1-12. DOI: 10.2147/JAA.S97973.
7. Buhl R., Humbert M., Bjermer L., Chanez P., Heaney L.G., Pavord I., Quirce S., Virchow J.C., Holgate S.; expert group of the European Consensus Meeting for Severe Eosinophilic Asthma. Severe eosinophilic asthma: a roadmap to consensus // *Eur Respir J*. 2017. Vol. 49. Is. 5. 1700634. DOI: 10.1183/13993003.00634-2017.
8. Ненашева Н.М. Значение биомаркеров в диагностике и терапии бронхиальной астмы // *Практическая пульмонология*. 2017. № 4. С. 3-9.
9. Busse W.W., Wenzel S.E., Casale T.B., FitzGerald J.M., Rice M.S., Daizadeh N., Deniz Y., Patel N., Harel S., Rowe P.J., Graham N.M.H., O'Riordan T., Pavord I.D. Baseline FeNO as a prognostic biomarker for subsequent severe asthma exacerbations in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma receiving placebo in the LIBERTY ASTHMA QUEST study: a post-hoc analysis // *Lancet Respir Med*. 2021. Vol. 10. P. 1165-1173. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00124-7.
10. Smith A.D., Cowan J.O., Brassett K.P., Filsell S., McLachlan C., Monti-Sheehan G., Peter Herbison G., Robin Taylor D. Exhaled nitric oxide: a predictor of steroid response // *Am J. Respir Crit Care Med*. 2005. Vol. 172. Is. 4. P. 453-459. DOI: 10.1164/rccm.200411-1498OC.
11. Carpagnano G.E., Scioscia G., Buonamico E., Lacedonia D., Diaferia F., Capozza E., Lepore G., Resta O., Foschino Barbaro M.P. Early effectiveness of type-2 severe asthma treatment with dupilumab in a real-life setting; a FeNO-driven choice that leads to winning management // *Multidiscip Respir Med*. 2022. Vol. 17. Is. 1. P. 797. DOI: 10.4081/mrm.2022.797.
12. Charles D., Shanley J., Temple S.N., Rattu A., Khaleva E., Roberts G. Real-world efficacy of treatment with benralizumab, dupilumab, mepolizumab and reslizumab for severe asthma: A systematic review and meta-analysis // *Clin Exp Allergy*. 2022. Vol. 52. Is. 5. P. 616-627. DOI: 10.1111/cea.14112.
13. Hanania N.A., Wenzel S., Rosén K., Hsieh H.J., Mosesova S., Choy D.F., Lal P., Arron J.R., Harris J.M., Busse W. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of

biomarkers in the EXTRA study // *Am J. Respir Crit Care Med.* 2013. Vol. 187. Is. 8. P. 804-811. DOI: 10.1164/rccm.201208-1414OC.

14. Lee L.A., Bailes Z., Barnes N., Boulet L.P., Edwards D., Fowler A., Hanania N.A., Kerstjens H.A.M, Kerwin E., Nathan R., Oppenheimer J., Papi A., Pascoe S., Brusselle G., Peachey G., Sule N., Tabberer M., Pavord I.D. Efficacy and safety of once-daily single-inhaler triple therapy (FF/UMEC/VI) versus FF/VI in patients with inadequately controlled asthma (CAPTAIN): a double-blind, randomised, phase 3A trial // *Lancet Respir Med.* 2021. Vol. 9. Is. 1 P. 69-84. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30389-1.

15. Sergeeva G., Emelyanov A., Leshenkova E., Znakhurenko A. Stability of allergen-driven severe asthma: a real life 5-year follow-up study // *Allergy.* 2023. Vol. 78 Suppl 111:3-716. DOI: 10.1111/all.15614.