

ПРЕДИКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ У БОЛЬНЫХ ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Сергеева Г.Р., Емельянов А.В.

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: выявить предикторы эффективности генно-инженерной биологической терапии у больных тяжелой бронхиальной астмой в условиях реальной клинической практики. 200 взрослых амбулаторных пациентов с тяжелой бронхиальной астмой (39% мужчин и 61% женщин, возраст 18–78 лет) в течение года каждые 3 месяца наблюдались в специализированном центре. У 135 больных применялась только стандартная терапия (группа 1), у 65 пациентов дополнительно использовались генно-инженерные биологические препараты (омализумаб, меполизумаб, бенрализумаб, дупилумаб) (группа 2). Группы 1 и 2 не различались по полу, возрасту, длительности астмы, функции легких, частоте атопии и курения. Проводились стандартное клиническое обследование, оценка функции легких (спирография с бронхолитиком), количества эозинофилов периферической крови (автоматический гемоанализатор) и уровня оксида азота выдыхаемого воздуха (хемилюминисцентный газоанализатор). Анализировались сведения об обострениях астмы за предшествующий год и год наблюдения. При анализе точности диагностических методов показатели оценивались в качестве предикторов снижения числа обострений астмы на $\geq 50\%$ и были включены в логистическую регрессию. У применявших биологическую терапию больных тяжелой астмой предикторами эффективности были большее количество обострений астмы за предшествующий год и эозинофилы крови ≥ 150 кл/мкл, а предиктором отсутствия эффекта явилось наличие сопутствующей хронической обструктивной болезни легких. Положительная динамика функции легких, биомаркеров Т2-воспаления через 3 месяца лечения повышала точность прогнозирования успеха биологической терапии через год. Пациенты с тяжелой астмой, применявшие биологическую терапию, имели риск снижения обострений астмы на $\geq 50\%$ в 7,6 раза больше, чем получавшие только стандартную терапию. Предикторами эффективности биологической терапии у пациентов с тяжелой астмой являлись большее число обострений за предшествующий год и уровень эозинофилов периферической крови ≥ 150 кл/мкл.

Ключевые слова: тяжелая бронхиальная астма, предикторы, обострения, эозинофилы периферической крови, биологическая терапия.

PREDICTORS OF BIOLOGICS EFFECTIVENESS IN PATIENTS WITH SEVERE ASTHMA

Sergeeva G.R., Emelyanov A.V.

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

Aim. To reveal the predictors of biologics therapy effectiveness in patients with severe asthma in a real clinical practice. Adult outpatients ($n=200$, males 39%, females 61%, age 18-78 years) with severe asthma who were evaluated every 3 months during 1 year. By conventional therapy were treated 135 patients (group 1) and 65 patients received add on biologics (omalizumab, mepolizumab, benralizumab, dupilumab) (group 2). Standard clinical examination and spirometry were carried out. Blood eosinophil counts (automatic analyzer) and fractional exhaled nitric oxide (chemiluminescent analyzer) were measured. Asthma exacerbations during previous year and study were assessed. Receiver operating characteristic analysis was performed to evaluate patient's data as predictors of decrease of asthma exacerbations by $\geq 50\%$ and include to logistic regression. Number of exacerbations of severe asthma during previous year and levels of blood eosinophil counts ≥ 150 cells/ μ l were the most significant factors to receive the decrease of asthma exacerbations by $\geq 50\%$ in patients treated by biologics. Concomitant chronic obstructive pulmonary disease was a predictor of unreachability of asthma exacerbations decrease. Improvement of lung function and decrease of T2-biomarkers after 3 months of biologics treatment increased accuracy of 1-year effectiveness prognosis. Patients with severe asthma treated by biologics had 7.6 times higher risk to decrease exacerbations by $\geq 50\%$ compared with those treated only by conventional therapy. Number of exacerbations of severe asthma during previous year and levels of blood eosinophil counts ≥ 150 cells/mcl were the most important predictors of the effectiveness of biological therapy.

Keywords: severe asthma, predictors, exacerbations, blood eosinophils, biologics.

Введение

Препараты генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ) внесены в ступенчатую терапию (5-я ступень) бронхиальной астмы (БА), зарегистрированы в Российской Федерации и во многих странах мира [1, 2]. При тяжелом течении астмы в клинической практике в нашей стране могут быть применены 6 препаратов: омализумаб, меполизумаб, реслизумаб, бенрализумаб, дупилумаб и тезепелумаб. Согласно данным Российского регистра пациентов с ТБА, биологические препараты получали 10,6% всех пациентов [3].

ГИБТ для лечения тяжелой БА (ТБА) уменьшают частоту обострений, улучшают контроль заболевания и качество жизни пациентов, улучшают показатели легочной функции. При гормонозависимой ТБА меполизумаб, бенрализумаб и дупилумаб снижают потребность в системных глюкокортикостероидах [1, 2]. В последние годы были обозначены предикторы наилучшей эффективности отдельных препаратов ГИБТ, основой для которых послужили результаты выполненных клинических исследований (КИ). Так, назначение омализумаба признается наиболее полезным при уровне эозинофилов периферической крови (ЭОЗ) > 260 кл/мкл, оксиде азота выдыхаемого воздуха (FeNO) > 20ppb, имеющейся связи симптомов астмы с воздействием аллергенов и началом астмы в детском возрасте. ГИБТ против интерлейкина-5 и рецепторов к нему (меполизумаб, реслизумаб и бенрализумаб) наиболее эффективны при высоком уровне ЭОЗ и частоте обострений астмы, астме с поздним дебютом и наличии назального полипоза. Хороший ответ на дупилумаб ожидается при высоких уровнях ЭОЗ и FeNO [2].

Имеющаяся выраженная гетерогенность ТБА и наличие нескольких опций лечения таких пациентов, в том числе с использованием стандартной терапии и ГИБТ, обуславливают востребованность прогнозирования ответа на лечение у каждого конкретного больного, что позволило бы эффективно осуществить принцип прецизионной медицины [4-6]. Высокая стоимость лечения ГИБТ пациентов с тяжелой астмой требует активного поиска и уточнения предикторов их эффективности.

Цель исследования. Выявить предикторы эффективности ГИБТ у больных ТБА в условиях реальной клинической практики.

Материал и методы исследования

В проспективное одногодичное одноцентровое исследование были включены больные ТБА (n=200), распределенные в 2 группы (табл. 1). Больные первой группы (n=135) получали стандартную терапию: высокие дозы ИГКС / длительно действующие β 2-адреноагонисты (ДДБА), у части больных применялись длительно действующие холинолитики, монтелукаст, системные глюкокортикоиды (СГКС). Во второй группе (65 пациентов) применялась аналогичная стандартная терапия и дополнительно к ней – таргетные иммунобиологические

препараты: анти-IgE (омализумаб, n=9), анти-интерлейкин (ИЛ)-5 (меполизумаб, n=12), анти-ИЛ-5-рецептор (бенрализумаб, n=16) и анти-ИЛ-4,13 (дупилумаб, n=28). Протокол исследования получил одобрение локального Этического комитета СЗГМУ им. И.И. Мечникова. Пациенты включались в исследование после подписания информированного согласия. Визиты проводились каждые 3 месяца. Выполнялось стандартное клиническое обследование, функция легких исследовалась методом спирометрии (спирограф 2120 Vitalograph, Великобритания). При оценке аллергологического статуса пациентов наличие сенсибилизации подтверждалось наличием положительного теста уколом (размер волдыря ≥ 3 мм) либо при обнаружении повышенного специфического иммуноглобулина E (IgE) ($>0,35$ КЕ/л) по меньшей мере на один ингаляционный аллерген. На автоматическом гемоанализаторе импедансным методом определялось количество ЭОЗ периферической крови, уровень FeNO оценивался на хемилюминесцентном газоанализаторе Logan-4100, Великобритания. Для поиска влияющих на исход лечения больных ТБА предикторов и оценки риска благоприятного исхода (достижения КРЗ по снижению числа ежегодных обострений астмы на $\geq 50\%$) применяли модель бинарной логистической регрессии. Исходные характеристики пациентов (демографические характеристики, данные анамнеза, клинико-функциональные показатели, данные об уровнях маркеров, проводимом лечении и др.) и динамические показатели отдельно были оценены с помощью ROC-анализа в качестве предикторов достижения КЗР. Для выявления наиболее значимых для целевой переменной предикторов использовался метод пошагового включения переменных в моделях при использовании множественной логистической регрессии. Методом ROC-анализа проводилась прогностическая оценка полученных моделей. Определяемое по площади под характеристической кривой качество распознавания модели при значениях 0,7–0,8 признавалось «хорошим», 0,8–0,9 – «очень хорошим» и при значениях 0,9–1,0 – «отличным» [7, с. 346–354]. Критическим значением ошибки первого рода при проверке статистических гипотез устанавливалось $\alpha=0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В таблице 1 представлена характеристика обследованных больных ТБА. Включенные пациенты переносили примерно 2 обострения тяжелой астмы за 12 предшествующих месяцев. Наиболее частыми фенотипами были атопический и с фиксированной обструкцией дыхательных путей. У пациентов с ТБА отмечались низкие показатели функции легких. У всех больных применялись высокие дозы ИГКС, и более 20% пациентов регулярно использовали пероральные СГКС. Получавшие дополнительную ГИБТ пациенты применяли более высокую ежедневную дозу ИГКС и чаще переносили обострения ТБА за

предшествующие 12 месяцев по сравнению с получавшими только стандартную терапию больными.

Таблица 1

Характеристики пациентов с тяжелой бронхиальной астмой (n=200)

Показатель	Группа 1 (n=135)	Группа 2 (n=65)	p ₁₋₂
Пол, мужчины/женщины, %	40/60	35/65	0,532
Возраст, годы	56 (46–61)	53 (47–61)	0,671
Индекс массы тела, кг/м ²	27,7 (23,8–31,3)	27,4 (24,1–32,0)	0,968
Длительность астмы, годы	18 (9–30)	18 (14–33)	0,218
Фенотипы БА:			
Атопическая, %	80	75	0,459
Аспириновая, %	17	19	0,806
Гормонозависимая, %	20	28	0,224
С поздним дебютом (≥ 40 лет), %	53	43	0,431
С ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м ²), %	35	39	0,617
С фиксированной обструкцией, %	70	77	0,333
В сочетании с ХОБЛ, %	24	29	0,403
Контроль астмы ACQ-5, средний балл	2,70 (2,14–3,14)	2,71 (2,33–3,33)	0,764
Качество жизни SGRQ, общий балл	52 (43–60)	50 (36–64)	0,534
ОФВ ₁ , % должного	50 (41–60)	53 (45–60)	0,588
Число тяжелых обострений астмы в течение предшествующего года, n	2,0 (1,0–2,0)	2,0 (1,0–3,0)	0,036
Курение в настоящее время, %	18	18	0,787
Индекс курящего человека, пачко-годы	19 (5–36)	25 (10–40)	0,157
Пассивное курение, %	33	35	0,697
Вредные условия на производстве, %	30	23	0,333
ИГКС, суточная доза, мкг*	1086 $\pm$ 44	1408 $\pm$ 81	<0,001
СГКС, суточная доза, мг*	9 $\pm$ 1	12 $\pm$ 2	0,315
ЭОЗ, кл/мкл	236 (131–427)	326 (170–526)	0,127
FeNO, ppb	18 (12–36)	23 (12–54)	0,511

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 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

Наиболее важным результатом лечения больных ТБА считается снижение количества или полное отсутствие обострений астмы [7]. Данный параметр являлся первичной конечной точкой в большинстве клинических исследований, посвященных лечению ТБА, на него ориентируются в реальной клинической практике, и этот показатель заложен в основу активно разрабатываемых в настоящее время концепций клинической и полной ремиссии астмы [8-10]. Достижение или недостижение КЗР по снижению числа обострений ТБА на 50% и более через 12 месяцев терапии было использовано в данной работе в качестве результата лечения при построении прогностических моделей.

В таблице 2 представлены выявленные методом ROC-анализа предикторы достижения КЗР по снижению числа обострений ТБА на 50% и более независимо от метода лечения.

Таблица 2

Значимые предикторы для достижения/недостижения КЗР по снижению числа обострений у больных ТБА через 12 месяцев при использовании любых методов лечения

Предикторы достижения КЗР	p	Предикторы недостижения КЗР	p
Использование ГИБТ	<0,001	Суточная потребность в КДБА через 3 месяца лечения, п	<0,001
Обострений за предшествующий год, n	<0,001	FeNO, ppb – через 3 месяца	<0,001
Длительность аллергического ринита, годы	0,002	Контроль астмы (средний балл ACQ-5) через 3 месяца	0,005
ИГКС – суточная доза в пересчете на БДП, мкг	0,006	FeNO $\geq$ 20 ppb через 3 месяца	0,012

Для оценки вероятности достижения КЗР по снижению числа обострений ТБА для каждого пациента на основании исходных характеристик и ряда динамичных показателей через 3 месяца лечения был проведен пошаговый регрессионный анализ (метод с включением), завершившийся на 5-м шаге. На 1-м шаге была включена переменная использования ГИБТ, на 2-м шаге – наличие атопического дерматита, экземы в детстве, на 3-м – уровень FeNO через 3 месяца, на 4-м – количество обострений за предшествующий год (n), на 5-м шаге – суточная потребность в препаратах скорой помощи (кол-во ингаляций) через 3 месяца, и была получена формула для оценки вероятности достижения КЗР (снижение числа обострений ТБА на $\geq$ 50%). Методом ROC-анализа была проведена прогностическая оценка полученной модели логистической регрессии (рис. 1). Площадь под ROC-кривой для модели составила 0,892 (0,841–0,944); качество распознавания признается «очень хорошим».

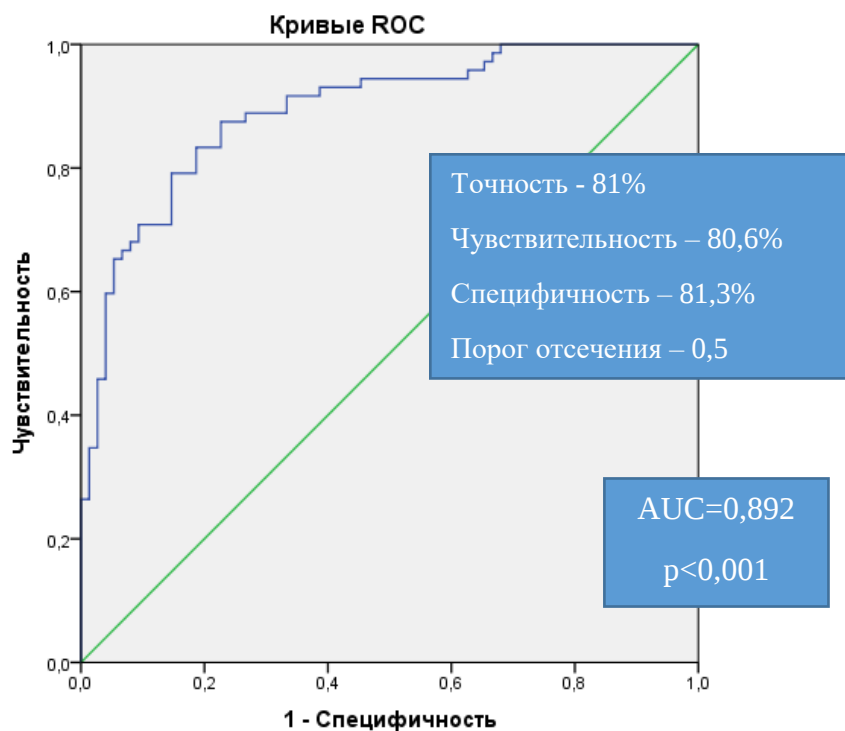


Рис. 1. ROC-кривая чувствительности и специфичности модели 1 благоприятного течения заболевания (с достижением КЗР по снижению числа обострений ТБА) при разных методах лечения

Примечание: AUC (area under ROC curve) – площадь под ROC-кривой. P – уровень значимости.

В таблице 3 представлены выявленные предикторы снижения обострений ТБА на 50% и более при лечении пациентов с использованием биологической терапии.

Таблица 3

Предикторы достижения/недостижения КЗР по снижению числа обострений у больных ТБА через 12 месяцев терапии с использованием препаратов ГИБТ

Предикторы достижения КЗР	p	Предикторы недостижения КЗР	p
Обострений за предшествующий год, n	<0,001	Атопический дерматит, экзема в детстве	0,020
ЭОЗ, кл/мкл	0,020	Наличие сопутствующей ХОБЛ	0,040
МОС ₅₀ , литры – через 3 месяца	0,030		
ОФВ ₁ , % должного – через 3 месяца	0,050		

Для оценки вероятности достижения КЗР в группе больных ТБА, получавших стандартную и дополнительно биологическую терапию, на основании исходных

характеристик и уровней динамичных переменных через 3 месяца лечения был применен пошаговый регрессионный анализ (метод с включением), завершившийся на 5-м шаге. На 1-м шаге была включена переменная «наличие атопического дерматита, экземы в детстве»; на 2-м – ОФВ₁, %, должного через 3 месяца; на 3-м – количество обострений за предшествующий год (n); на 4-м – ЭОЗ ≥ 150 кл/мкл; на 5-м – КДБА (суточная потребность в КДБА через 3 месяца). Методом ROC-анализа была проведена прогностическая оценка полученной модели логистической регрессии (рис. 2). Для данной модели рассчитанная площадь под ROC-кривой была равна 0,940 (0,881–0,999); качество распознавания модели считается «отличным».

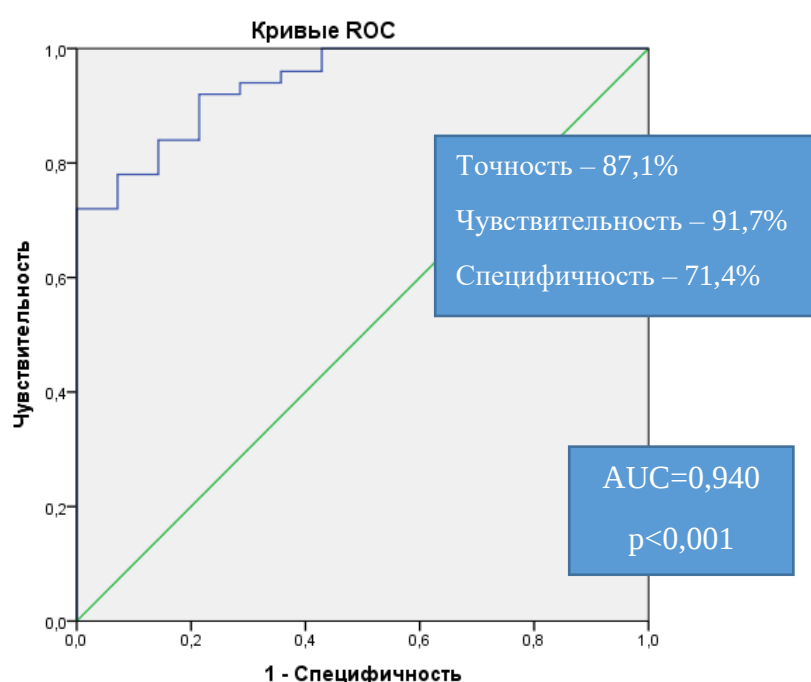


Рис. 2. ROC-кривая чувствительности и специфичности модели 2 течения заболевания с достижением КЗР по снижению числа обострений ТБА при использовании ГИБТ

С достижением КРЗ по снижению числа обострений ТБА на $\geq 50\%$ были значимо связаны количество обострений астмы за предшествующий год ($p=0,019$) и уровень ЭОЗ ≥ 150 кл/мкл ($p=0,022$), наличие которых у пациента, после учета прочих предикторов, увеличивает риск благоприятного исхода в 31,5 раза. При прогнозировании эффекта лечения у применявших ГИБТ больных ТБА с использованием метода пошагового включения переменных в логистической регрессии было выявлено, что наиболее значимым параметром, ассоциированным с достижением КЗР, по снижению числа обострений ТБА через 12 месяцев было количество обострений в течение предшествующего года. Сходные результаты неоднократно были получены в рандомизированных КИ по изучению эффективности

препаратов ГИБП и исследованиях повседневной клинической практики, где более выраженное действие на обострения отмечалось у пациентов, исходно имевших большее число обострений БА («чем хуже, тем лучше»). По результатам когортного исследования с использованием данных международного регистра тяжелой астмы было показано влияние сопутствующих Т2-заболеваний на эффективность биологической терапии; так, у больных ТБА с сопутствующим хроническим риносинуситом (с полипами или без таковых) отмечались более выраженное снижение числа обострений астмы и улучшение контроля заболевания по сравнению с не имевшими синусита и полипоза [11]. При анализе данных более 2 тысяч пациентов с ТБА из международного регистра доля достигших КЗР по снижению числа обострений ТБА на $\geq 50\%$ была выше у получавших меньшую суточную дозу СГКС, у не применявших препараты теофиллина и не имевших остеопороза, а также при наличии в анамнезе атопического дерматита; при этом не было выявлено связи с исходно более высокими уровнями маркеров (ЭОЗ, FeNO и IgE общий) [10].

Авторами было получено, что для пациентов с ТБА дополнительное применение ГИБТ повышает риск благоприятного исхода (т.е. достижения КЗР по снижению числа обострений) в 7,6 раза по сравнению с получающими только стандартную терапию. Следовательно, практически каждый больной тяжелой астмой, у которого не удастся достичь контроля на фоне применения оптимизированной стандартной терапии, должен быть оценен в качестве возможного кандидата для получения иммунобиологической терапии. Использование полученных через 3 месяца показателей (функции легких, уровень биомаркеров Т2-воспаления, суточная потребность в КДБА) дополнительно к исходным характеристикам существенно повышает точность прогнозирования эффективности лечения через год и позволяет принять решение о его модификации.

Заключение

Наиболее значимыми предикторами эффективности ГИБТ при ТБА являлись частота обострений в течение предшествующего года и уровень эозинофилов периферической крови ≥ 150 кл/мкл.

Список литературы

1. Клинические рекомендации «Бронхиальная астма» / Российское респираторное общество. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. Союз педиатров России. 2021. 114 с.
2. Global Initiative for asthma. NHLB/WHO Workshop Report. National Heart Lung Blood Institute. [Электронный ресурс]. URL: <http://ginasthma.org/>. (дата обращения: 10.11.2024).

3. Белевский А.С., Ненашева Н.М., Кравченко Н.Ю., Макарьянц Н.Н., Кунцев Д.А. Данные Общероссийского регистра пациентов с тяжелой бронхиальной астмой // Терапевтический архив. 2022. Том 94. №7. С. 865–871. DOI: 10.26442/00403660.2022.07.201713
4. Ненашева Н.М., Курбачева О.М., Авдеев С.Н., Федосенко С.В., Емельянов А.В., Белевский А.С., Ильина Н.И., Княжеская Н.П., Зырянов С.К., Игнатова Г.Л., Демко И.В., Шульженко Л.В., Лещенко И.В., Фассахов Р.С., Черняк Б.А., Недашкова Н.Г., Бобрикова Е.Н., Демина Д.В. Практические рекомендации по выбору иммунобиологического препарата для лечения тяжелой бронхиальной астмы Т2-эндотипа // Пульмонология. 2020. Т. 30. № 2. С. 227–244. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-2-227-244.
5. Kimura H., Konno S., Makita H., Taniguchi N., Shimizu K., Suzuki M., Kimura H., Goudarzi H., Nakamaru Y., Ono J., Ohta S., Izuhara K., Ito Y.M., Wenzel S.E., Nishimura M.; Hi-CARAT investigators. Prospective predictors of exacerbation status in severe asthma over a 3-year follow-up // Clin. Exp. Allergy. 2018. Vol.48. Is. 9. P. 1137-1146. DOI: 10.1111/cea.13170.
6. Menzella F. Baseline Characteristics of Patients Enrolled in Clinical Trials of Biologics for Severe Asthma as Potential Predictors of Outcomes // J Clin Med. 2023. Vol. 15. Is. 4. 1546. DOI: 10.3390/jcm12041546.
7. Трухачева Н.В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica. М.: Издательство «ГЭОТАР-Медиа», 2012. 377 с.
8. Agache I., Akdis C.A., Akdis M., Canonica G.W., Casale T., Chivato T., Corren J., Chu D.K., Del Giacco S., Eiwegger T., Flood B., Firinu D., Gern J.E., Hamelmann E., Hanania N., Hernández-Martín I., Knibb R., Mäkelä M., Nair P., O'Mahony L., Papadopoulos N.G., Papi A., Park H.S., Pérez de Llano L., Pfaar O., Quirce S., Sastre J., Shamji M., Schwarze J., Palomares O., Jutel M. EAACI Biologics Guidelines-Recommendations for severe asthma // Allergy. 2021. Vol. 76. Is. 1. P. 14-44. DOI: 10.1111/all.14425.
9. Menzies-Gow A., Bafadhel M., Busse W.W., Casale T.B., Kocks J.W.H., Pavord I.D., Szeffler S.J., Woodruff P.G., de Giorgio-Miller A., Trudo F., Fageras M., Ambrose C.S. An expert consensus framework for asthma remission as a treatment goal // J. Allergy Clin Immunol. 2020. Vol. 145. Is. 3. P. 757-765. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.12.006.
10. Oishi K., Hamada K., Murata Y., Matsuda K., Ohata S., Yamaji Y., Asami-Noyama M., Edakuni N., Kakugawa T., Hirano T., Matsunaga K. A Real-World Study of Achievement Rate and Predictive Factors of Clinical and Deep Remission to Biologics in Patients with Severe Asthma // J. Clin. Med. 2023. Vol. 16. Is. 8. 2900. DOI: 10.3390/jcm12082900.
11. Scelo G., Tran T.N., Le T.T., Fagerås M., Dorscheid D., Busby J., Al-Ahmad M., Al-Lehebi R., Altraja A., Beastall A., Bergeron C., Bjermer L., Bjerrum A.S., Cano-Rosales D.J.,

Canonica G.W., Carter V., Charriot J., Christoff G.C., Cosio B.G., Denton E., Fernandez-Sanchez M.J., Fonseca J.A., Gibson P.G., Goh C., Heaney L.G., Heffler E., Hew M., Iwanaga T., Katial R., Koh M.S., Kuna P., Larenas-Linnemann D., Lehtimäki L., Mahboub B., Martin N., Matsumoto H., Menzies-Gow A.N., Papadopoulos N.G., Patel P., Perez-De-Llano L., Peters M., Pfeffer P.E., Popov T.A., Porsbjerg C.M., Rhee C.K., Sadatsafavi M., Taillé C., Torres-Duque C.A., Tsai M.J., Ulrik C.S., Upham J.W., von Bülow A., Wang E., Wechsler M.E., Price D.B. Exploring Definitions and Predictors of Response to Biologics for Severe Asthma // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2024. Vol. 12. Is. 9. P. 2347-2361. DOI: 10.1016/j.jaip.2024.05.016.

12. Wechsler M.E., Scelo G., Larenas-Linnemann D.E.S., Torres-Duque C.A., Maspero J., Tran T.N., Murray R.B., Martin N., Menzies-Gow A.N., Hew M., Peters M.J., Gibson P.G., Christoff G.C., Popov T.A., Côté A., Bergeron C., Dorscheid D., FitzGerald J.M., Chapman K.R., Boulet L.P., Bhutani M., Sadatsafavi M., Jiménez-Maldonado L., Duran-Silva M., Rodriguez B., Celis-Preciado C.A., Cano-Rosales D.J., Solarte I., Fernandez-Sanchez M.J., Parada-Tovar P., von Bülow A., Bjerrum A.S., Ulrik C.S., Assing K.D., Rasmussen L.M., Hansen S., Altraja A., Bourdin A., Taille C., Charriot J., Roche N., Papaioannou A.I., Kostikas K., Papadopoulos N.G., Salvi S., Long D., Mitchell P.D., Costello R., Sirena C., Cardini C., Heffler E., Puggioni F., Canonica G.W., Guida G., Iwanaga T., Al-Ahmad M., García U., Kuna P., Fonseca J.A., Al-Lehebi R., Koh M.S., Rhee C.K., Cosio B.G., Perez de Llano L., Perng D.S., Huang E.W., Wang H.C., Tsai M.J., Mahboub B., Salameh L.I.J., Jackson D.J., Busby J., Heaney L.G., Pfeffer P.E., Goddard A.G., Wang E., Hoyte F.C.L., Chapman N.M., Katial R., Carter V., Bulathsinhala L., Eleangovan N., Ariti C., Lyu J., Porsbjerg C., Price D.B. Association Between T2-related Comorbidities and Effectiveness of Biologics in Severe Asthma // *Am J Respir Crit Care Med.* 2024. Vol. 209. Is. 3. P. 262-272. DOI: 10.1164/rccm.202305-0808OC.