МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД

«УЖГОРОДСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»

ФАКУЛЬТЕТ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ТА ДОУНІВЕРСИТЕТСЬКОЇ ПІДГОТОВКИ

**Неконтрольована бронхіальна**

**астма**

Методичні рекомендації

 **УЖГОРОД**

 **2024**

**ФАКУЛЬТЕТ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ТА ДОУНІВЕРСИТЕТСЬКОЇ ПІДГОТОВКИ**

**Автори:**

**Доцент кафедри внутрішньої медицини, PhD, Ігнатко О.І.**

**Доцент кафедри охорони дитинства та материнства, к.мед.н., Ігнатко Л.В.**

**Асистент кафедри внутрішньої медицини Ігнатко Я.Я.**

**Асистент кафедри внутрішньої медицини Лізанець Н.В.**

**Асистент кафедри внутрішньої медицини Гаврилишин В.І.**

**Рецензенти :**

**Заступник декана факультету післядипломної освіти та до університетської підготовки, доцент кафедри терапії та сімейної медицини, к.мед.н., Ілько А.В.**

**Доцент кафедри терапії та сімейної медицини, к.мед.н., Рудакова С.О.**

**Затверджено методичною комісією факультету післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки**

**(протокол №10 від 16.05.2024 року)**

**Затверджено вченою радою факультету післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки**

**(протокол № від 16.05.2024 року)**

Методичні рекомендації призначені для студентів-медиків,інтернів, ординаторів, пульмонологів та алергологів. Рекомендації містять інформацію про фенотипи та методи лікування неконтрольованої бронхіальної астми

**Ужгород**

**2024**

**Зміст**

**Актуальність теми…………………………………………………4**

* 1. **Визначення неконтрольованої бронхіальної астми………….5**
	2. **Діагностика та лікування неконтрольованої бронхіальної астми…………………………………………………………………4**
	3. **Фактори ризику та супутні захворювання неконтрольованої бронхіальної астми ………………………………………………..9**
	4. **Клінічні фенотипи неконтрольованої бронхіальної астми …10**
	5. **Молекулярні фенотипи неконтрольованої бронхіальної астми ………………………………………………………………………….11**
	6. **Фенотипування та біомаркери неконтрольованої бронхіальної астми ………………………………………………………………….16**
	7. **Терапевтичні підходи до лікування неконтрольованої бронхіальної астми ………………………………………………….17**
	8. **Майбутні напрямки у терапії неконтрольованої бронхіальної астми …………………………………………………………………..21**

**Література………………………………………………………………...22**

**Актуальність теми.**

За офіційною статистикою ВООЗ на бронхіальну астму (БА) страждає приблизно 300 млн. людей в усьому світі. Це серйозна глобальна проблема охорони здоров’я, що є актуальною для всіх вікових груп. Поширеність БА в багатьох країнах, що розвиваються, зростає.

Незважаючи на значний прогрес у лікуванні БА, вона становить проблему для системи охорони здоров’я і суспільства через втрату працездатності, а також для родин пацієнтів, особливо коли це стосується педіатричної БА. До того ж БА лишається причиною великої кількості смертей в усьому світі, у тому числі серед молоді. Майже 96% смертей від БА припадає на країни з низьким і середнім доходом[1].

Неконтрольована бронхіальна астма [НБА] вражає приблизно 5% до 10% населення, які хворіють на БА. Точний відсоток пацієнтів із НБА ще належить визначити. Проте було підраховано, що 3,9% усіх пацієнтів, які перебувають на стаціонарному лікуванню в пульмонологічних відділеннях в Європі мають НБА[1]. Дослідження, засноване на даних найбільшої реальної когорти НБА показало, що частота еозинофільної астми (83,8%) вища, ніж оцінювалося раніше [2]. Цей висновок має практичне значення, оскільки кілька моноклональних антитіл (mAbs), які націлені на еозинофільний фенотип продемонстрували ефективність у покращенні клінічного стану хворих на НБА[3]. Однак практично всі клінічні випробування, що підтверджують схвалення різних типів mAbs були розроблені для оцінки впливу на конкретні результати, такі як загострення та системне застосування кортикостероїдів. Хоча щоденна клінічна практика вимагає іншого підходу, а саме, оцінки відповіді на лікування з цілісної точки зору, що враховує всі клінічно значущі терапевтичні цілі.

**1.1 Визначення неконтрольованої бронхіальної астми**

До будь-якого консенсусу щодо визначення НБА, клініцисти використовували кілька термінів, що характеризують цих пацієнтів. Серед них:

* «нестабільна» астма;
* астма, стійка до кортикостероїдів;
* астма, яку важко контролювати;
* астма, яка важко піддається лікуванню;
* тяжка хронічна астма;
* астма, що загрожує життю.

Ці визначення кваліфікують тип астми, який проявляється у конкретного хворого на БА .

У клінічних настановах Global Initiative for Asthma (GINA) 2019 узгоджено наступні визначення:

1**) неконтрольована астма** — астма з відповідністю ≥1-му з нижче вказаних критеріїв:

1. поганий контроль над симптомами (часті симптоми або необхідність частого застосування інгаляційних лікарських засобів (ЛЗ) в режимі «за потребою», обмеження життєвої активності внаслідок астми, симптоми астми змушують хворого прокидатись вночі);

б) часті загострення (≥2/рік), що вимагають застосування пероральних глюкокортикоїдів (ГК), або тяжкі загострення, що вимагають госпіталізації (≥1/рік);

2) **астма, яка важко піддається лікуванню** — астма, яка залишається неконтрольованою, незважаючи на лікування 4-ї або 5-ї сходинки GINA (середня або висока доза інгаляційного ГК і другий контролюючий ЛЗ або пероральний ГК), або яка вимагає такого лікування з метою збереження доброго контролю над симптомами та зниження ризику загострень.

3) **тяжка астма (підкатегорія астми, яка важко піддається лікуванню)** — астма, яка залишається неконтрольованою, незважаючи на дотримання хворим оптимізованого лікування максимальної інтенсивності та досягнення контролю над супутніми факторами, які б могли загострювати хворобу, або яка загострюється після зниження високих доз ЛЗ.

Одне з перших міжнародних визначень Всесвітньої організації охорони здоров’я (ВООЗ) визначило тяжку астму як «неконтрольовану астму, яка може призвести до ризику частих тяжких загострень (або смерті) та/або побічних реакцій на ліки та/або хронічної захворюваності.”[1]

Це визначення охоплювало три групи пацієнтів:

(1) нелікована тяжка астма, до якої належать пацієнти, які не можуть отримати лікування від БА, тому що вони не можуть дозволити собі лікування або не мають доступу до такого лікування,

(2) НБА у пацієнтів, які лікуються від астми, але не реагують на лікування з багатьох причин, включаючи відсутність прихильності до лікування або неправильне лікування,

(3) резистентну до лікування тяжку астму, коли контроль не досягається, незважаючи на найвищий рівень рекомендованого лікування,

(4) БА, контроль над якою можна підтримувати лише за допомогою найвищого кроку рекомендованого лікування згідно GINA 2023.

Пізніше визначення тяжкої астми від робочої групи Європейського респіраторного товариства (ERS) і Американського Торакального товариства (ATS) [4] зосередилося на тому, що тяжка астма є резистентною до лікування. Це оцінюється після того, як пацієнт отримав ефективне лікування та всі інші альтернативні медикаменти, що відповідають лікуванню, а також супутні захворювання були виключені. Отже їх визначення було таким: «Коли діагноз астми підтверджено та супутні захворювання були виключені, тяжка астма визначається як «астма, яка потребує лікування високими дозами інгаляційних кортикостероїдів (ІКС) плюс та/або системних кортикостероїдів, щоб запобігти виникненню «неконтрольованої» астми. ' незважаючи на цю терапію».[5]

Отже, неконтрольована астма визначається відповідно до наявності поганого контролю симптомів, частих тяжких загострень, серйозних загострень та наявності обмеження повітряного потоку.

* 1. **Діагностика неконтрольованої бронхіальної астми**

Підтвердження діагнозу астми: детальний анамнез та об’єктивне обстеження відіграють основну роль для визначення, чи наявна у хворого симптоматика є типовою для астми. В залежності від клінічної ситуації та домінуючих симптомів під час диференційної діагностики необхідно врахувати:

1) у пацієнтів із задишкою — хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), ожиріння, серцеві захворювання, низький рівень фізичної витривалості;

2) у пацієнтів із кашлем — індуковану обструкцію гортані, хронічний риносинусит зі стіканням секрету по задній стінці глотки, гастроезофагеальний рефлюкс, бронхоектаз, кашель, спричинений вживанням інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту;

3) у пацієнтів, які скаржаться на свистяче дихання — ожиріння, ХОЗЛ, трахеобронхомаляцію та індуковану обструкцію гортані.

Необхідно провести спірометрію з пробою з бронхолітиком для підтвердження варіабельності бронхообструкції. Якщо результат проби з бронхолітиком негативний, слід зважити повторення дослідження під час наявності у хворого симптомів.

Якщо результат спірометрії в нормі, можна зважити оцінку варіабельності пікової швидкості видиху, а якщо хворий може відмінити бронхолітичні ЛЗ — провокаційну пробу.

 **Оцінка факторів**, які можуть посилювати симптоми, збільшувати ризик загострень або погіршувати якість життя хворих. До вказаних факторів належать:

1) техніка інгаляції інгаляційних ЛЗ (помилки роблять до 80 % хворих). Під час кожного контрольного огляду потрібно попросити пацієнта задемонструвати, яким чином він застосовує інгаляційний ЛЗ.

2) дотримання пацієнтом рекомендованого лікування (є неоптимальним навіть у 2-х із 3-х хворих). Можна додатково запитати пацієнта про те, наскільки часто він вживає ЛЗ (напр. скільки разів на тиждень), а також намагатись визначити потенційні проблеми, які викликають труднощі під час лікування, наприклад високу ціну ЛЗ або побоювання пацієнта щодо можливості появи небажаних ефектів під час вживання визначених ЛЗ.

3) супровідні захворювання, зокрема гастроезофагеальний рефлюкс, ожиріння, хронічний риносинусит, синдром обструктивного апное сну;

4) фактори ризику, які підлягають модифікації, а також пускові фактори розвитку симптомів — тютюнопаління, вплив факторів зовнішнього середовища, контакт із алергенами в осіб з алергією (наявність алергії необхідно оцінити за допомогою шкірних тестів або дослідження специфічних IgE), застосування деяких ЛЗ, зокрема β‑блокаторів або нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП);\

5) зловживання β2‑агоністами короткої дії (SABA) — використання ≥3-х упаковок на рік асоціюється з підвищеним ризиком перебування у відділенні невідкладної медичної допомоги (незалежно від наявності симптоматики), а використання ≥12-ти упаковок/рік — з підвищеним ризиком смерті;

6) небажані ефекти вживаних ЛЗ (особливо пероральних ГК та інгаляційних ГК), поява яких погіршує дотримування хворим рекомендацій лікаря;

7) хвилювання, зниження настрою, соціальні проблеми.

Діагноз тяжкої астми ставиться в клінічній практиці у пацієнтів з БА, яка не піддається контролю, незважаючи на лікування. У цій когорті хворих на НБА, яких направляють до закладів вторинної медичної допомоги, певній частині зрештою буде поставлено діагноз тяжкої астми. Це стається тоді, коли було виключено будь-які інші діагнози, які могли б імітувати астму, коли було проведено правильне лікування відповідно до поточних рекомендацій і коли було показано, що пацієнт дотримується лікування. Такий підхід гарантує, що перші два типи пацієнтів за класифікацією ВООЗ (астма без лікування та астма, що важко піддається лікуванню) були виключені, і ми маємо пацієнта з тяжкою астмою згідно з визначенням тяжкої астми ATS-ERS.

Також рекомендовано, щоб пацієнти проходили оцінку в пульмонологічній службі та маючи доступ до послуг цілої мультидисциплінарної команди [6]. Оцінка в середовищі міждисциплінарної команди дозволяє досвідченому клініцисту переконатися, що класичні симптоми БА (варіабельна задишка, хрипи, кашель) викликані астмою, а не одним із багатьох інших станів, які можуть спричинити подібний синдромокомплекс клінічних симптомів.

Систематичне обстеження пацієнта з БА, що важко піддається лікуванню, має проводитися в спеціалізованій клініці. По-перше, слід оцінити підтвердження діагнозу БА та її тяжкості, процес, який може зайняти від 3 до 6 місяців оцінки в клініці. Зворотність бронхообструкції або оцінка варіабельності обструкції повітряного потоку за допомогою щоденника пікової швидкості видоху або, якщо можливо, вимірювання бронхіальної гіперреактивності може бути використано для підтвердження діагнозу астми. Комп’ютерна томографія легенів з високою роздільною здатністю (МСКТ ОГК) не показана при обстеженні для звичайного лікування БА, але її можна використовувати для виключення альтернативних діагнозів або наявності додаткових станів або супутніх захворювань легень. Ці умови включають внутрішньо- або позагрудну обструкцію дихальних шляхів, облітеруючий бронхіоліт, хронічне обструктивне захворювання легень, застійну серцеву недостатність, гіперчутливий пневмоніт, гіпереозинофільні синдроми, алергічний бронхолегеневий аспергільоз та еозинофільний гранулематоз з поліангіїтом (синдром Чарга-Стросса). Необхідно провести оцінку факторів, які можуть лежати в основі симптомів або загострень, таких як погана прихильність до лікування та неправильна техніка інгаляції, супутні захворювання, а також оцінити фактори ризику та тригери. Тривога та депресія та соціально-економічні фактори також можуть бути основою неконтрольованої астми.

Також може надаватися соціальна та психологічна або психіатрична підтримка. Поширеність легеневих і нелегеневих ознак, що піддаються лікуванню, вища при тяжкій астмі в порівнянні з контрольованою астмою.[7] Використання системного підходу і увага до лікування супутніх захворювань може покращити результати, якість життя, контроль БА, зменшити використання медичних послуг і мінімізувати кількість використання пероральних кортикостероїдів (ОКС) [8].

Звернення до недотримання призначених інгаляцій та перорального введення терапії є важливою, оскільки вона може існувати в 30–70% призначених ліків [9] при БА, що важко піддається лікуванню, включаючи дотримання пероральної терапії преднізолоном [10].

Прихильність до перорального преднізолону на основі аналізів преднізолон -кортизолу варіювалася від 33% до 45% у двох спеціалізованих астматичних центрах. Недотримання асоціювалося з гіршими наслідками астми, від погіршення оцінки симптомів, збільшення кількості госпіталізацій, загострень. показників смертності. Ненавмисне недотримання прихильності зазвичай можна вирішити шляхом кращої освіти, підготовки інгалятора один раз на день і забезпечення (де це можливо) того, що кілька інгаляторів одного типу використовуються однаково. Навмисне недотримання режиму є складною проблемою, яка потребує подальшої оцінки причин, що стоять за цим, і вимагатиме залучення інших членів мультидисциплінарної групи щодо лікування астми.[8] Необхідна оцінка тяжкості астми на основі визначення контролю астми. Ступінь тяжкості визначають або за поганим контролем симптомів, або за наявністю частих важких загострень або серйозних загострень, або за наявністю обмеження повітряного потоку.[10] Ті пацієнти, які не відповідають цим критеріям, але контроль над астмою яких погіршується при зниженні дози кортикостероїдів, також відповідають критеріям тяжкої астми. Ці критерії можуть передбачити майбутні ризики від астми, а також побічні ефекти ліків.

**1.3 Фактори ризику та супутні захворювання неконтрольованої бронхіальної астми**

Фенотипи тяжкої астми пов’язані з генетичними факторами, віком, у якому виникла астма, тривалістю захворювання, загостреннями, риносинуситом і запальними характеристиками[11]. Неконтрольована бронхіальна астма, яка починається в ранньому дитинстві, характеризується алергічною сенсибілізацією та сімейним анамнезом [12].З іншого боку, тяжка астма з пізнім початком часто пов’язана з жіночою статтю та зниженою функцією легень, стійким еозинофільним запаленням, носовими поліпами та синуситом, а також чутливістю до аспірину.

Ожиріння пов’язане з появою в дитинстві та дорослому віці тяжкої астми, але його вплив може відрізнятися залежно від віку на момент початку та ступеня алергічного запалення [13]. Тютюновий дим і забруднення навколишнього повітря вважаються факторами ризику більш тяжкої астми [14].

Сенсибілізація до грибка Aspergillus fumigatus також пов’язана з розвитком тяжкої астми у дорослих.[11]

Пацієнти з тяжкою астмою стикаються з ризиком погіршення функції легень, повторних загострень, побічних ефектів, спричинених кортикостероїдами, та смертності [14].

 Майбутній ризик загострень можна передбачити від загострень в анамнезі, на додаток до інших факторів, включаючи анамнез куріння, знижену функцію легень, носові поліпи, ожиріння та супутню депресію.[15]

Зниження легеневої функції при тяжкій астмі була пов’язана з частотою загострень, використанням ОКС та віком.[15] Вища смертність була пов'язана з поганим контролем астми та наявністю серйозної обструкції дихальних шляхів [16]. Пацієнти з тяжкою астмою, які приймали ОКС, мали більше супутніх захворювань, які можуть бути пов’язані із системним впливом кортикостероїдів, таких як ЦД 2 типу, ожиріння, остеопороз, гіпертонія, катаракта та диспепсичні симптоми, ніж пацієнти з контрольованою астмою. МСКТ може бути використана для визначення майбутніх ризиків. Наявність емфіземи на МСКТ пов’язана з ризиком госпіталізацій, зокрема у відділення інтенсивної терапії, довшою тривалістю астми, нейтрофільозом дихальних шляхів і обструкцією повітряного потоку . Закупорка слизом є ще однією загальноприйнятою ознакою тяжкої та летальної астми.

Використовуючи кількісну систему оцінки закупорки слизу, 67% хворих на БА із прогнозованим об’ємом форсованого видиху за одну секунду (ОФВ1) менше 60% мали пробки у чотирьох або більше сегментах легень [16].

**1.4 Клінічні фенотипи неконтрольованої бронхіальної астми**

Протягом багатьох років клініцисти описували різні фенотипи для БА, такі як:

* тяжка БА у ранньому дитинстві;
* алергічна астма;
* пізня еозинофільна астма у дорослих;
* астма, пов’язана з ожирінням;
* астма, пов’язана з прийомом аспірину;
* астма, пов'язана з палінням.

Крім того, клінічне фенотипування також було зроблено на основі клінічних ознак і наявність хронічної обструкції повітряного потоку під час загострення.[17]

Неупереджені методи кластеризації, які використовуються в Програмі дослідження важкої астми, уточнили ці кластери за допомогою ідентифікації фенотипів :

(1) атопічної астми з раннім початком від легкого до середнього ступеня тяжкості,

(2) пацієнтів з ожирінням із пізнім початком неатопічної астми з частими загостреннями,

 ( 3) пацієнтів з вираженою обструкцією повітряного потоку та щоденним застосуванням ОКС.[18]

У когорті European Unbiased Biomarkers in Prediction of Respiratory Disease Outcomes (U-BIOPRED), яка включала пацієнтів із курінням і колишніх х

(1) астма з пізнім початком, що супроводжується палінням у минулому або в даний час і хронічною обструкцією дихальних шляхів,

(2) тяжка астма для некурців із хронічною обструкцією дихальних шляхів і використанням терапії ОКС,

(3) пацієнтки жіночої статі з ожирінням із частими загостреннями, але з нормальною функцією легень.

Включення еозинофілії мокротиння як маркера еозинофільної астми призвело до двох кластерів: ***1- нееозинофільного запалення, що характеризується раннім початком***, переважаючими симптомами у пацієнтів із ожирінням, ***а 2- еозинофільного запалення з пізнім початком захворювання***, пов’язаного з риносинуситом, чутливістю до аспірину та повторні загострення, пізніше описаних як фенотип тяжкої еозинофільної астми [18].

**1.5 Молекулярні фенотипи неконтрольованої бронхіальної астми**

***Визначення Т2-високого фенотипу БА***

Епітелій дихальних шляхів реагує на зовнішні подразники, такі як алергени, забруднювачі та інфекційні агенти (наприклад, віруси), викликаючи залучення та/або активацію клітин, які беруть участь у вродженій та адаптивній імунній відповіді (таких як дендритні клітини, тучні клітини та вроджені лімфоїдні клітини), що призводить до запалення дихальних шляхів і механізмів, які керують патофізіологією БА. Таким чином, він контролює регуляцію цитокінів Т2-шляхом виробництва алармінів, таких як тимічний стромальний лімфопоетин (TSLP), IL-25 та IL-33, які можуть бути індуковані після впливу на епітеліальні клітини зовнішніх подразників, включаючи забруднювачі навколишнього середовища, віруси та алергени. IL-33 є членом родини цитокінів IL-1 та індуктором хемоаттрактантів для Т-хелперів типу 2 (Th2). TSLP є IL-7-споріднений цитокін, що виділяється епітеліальними клітинами дихальних шляхів активує дендритні клітини для вивільнення хемокінів, які приваблюють і активують клітини Th2. Рівні експресії як IL-33, так і TSLP підвищені в епітелії дихальних шляхів пацієнтів з БА, особливо у тих, хто має тяжку форму [19].

Ці сигналізатори можуть вироблятися у відповідь на алергени таких як кліщі домашнього пилу та A. fumigatus у Toll-подібних рецепторах 4/мієлоїдного фактору диференціювання 88 (MyD88) залежним чином [20], а також під впливом дизельного палива та частинок вихлопних газів та вірусних інфекцій. Існує також підвищена експресія рецепторів IL-33 і TSLP у клітинах мокротиння пацієнтів з тяжкою астмою.

Аларміни TSLP та IL-33 спрямовують Т-хелперні клітини до фенотипу Th2 із секрецією IL-4, IL-5 та IL13, а також безпосередньо стимулюють вроджені Т2-лімфоїдні клітини виробляти IL-5 та IL-13. Цитокіни Th2, включаючи IL-3, IL-4, IL-5, IL-9 та IL-13, експресуються в підслизовій оболонці бронхів пацієнтів. ІЛ-5 бере участь у кінцевій диференціації еозинофілів і в активації еозинофілів дихальних шляхів. IL-13 посилює активацію індуцибельної синтази оксиду азоту (iNOS) ферменту в епітелії, що призводить до збільшення видихуваного оксиду азоту (NO), келихоподібної клітинної метаплазії та бронхіальної гіперреактивності. IL-4 сприяє синтезу імуноглобуліну Е (IgE) і стимулює судини ендотелію для екстравазації еозинофілів.

***Т2-високий тип і тяжка еозинофільна астма***

Ієрархічне кластеризування диференціально експресованих генів між еозинофільними та нееозинофільними профілями запалення з використанням транскриптомії клітин мокротиння виявило три молекулярні фенотипи [21]. Перший транскриптомно-асоційований кластер (TAC1) характеризувався імунними рецепторами IL-33, еотаксину (рецептор хемокінів CC3) і TSLP з найвищим збагаченням генних сигнатур або сигнатурою запалення IL-13/T2, пов’язаною з еозинофілією мокротиння. Це групи пацієнтів з тяжкою астмою із залежністю від OКС, частими загостреннями та серйозною обструкцією повітряного потоку, характеристиками фенотипу тяжкої еозинофільної астми.

Використовуючи інший підхід для визначення збагачення IL-13/T2-сигнатури експресії гена в епітеліальних клітинах бронхів пацієнтів з астмою, фенотип T2-високий був виявлений у 37% пацієнтів з тяжкою астмою. Пацієнти з високим рівнем Т2 мали більше симптомів БА, незважаючи на лікування ІКС і найчастіше на терапії ОКС, характеризуючись вищими рівнями оксиду азоту у видихуваному повітрі та еозинофілів у крові та мокротинні. Таким чином, це визначило молекулярну ознаку тяжкої еозинофільної астми. Використовуючи комбіноване вимірювання експресії генів IL-4, IL-5 та IL-13 в індукованих клітинах мокротиння пацієнтів з тяжкою астмою, 70% пацієнтів, які отримували високі дози ІКС, мали високий фенотип Т2. «Т2-високий» фенотип[70], ймовірно, обумовлений активованими еозинофілами через продукування цитотоксичних білків, таких як основний білок, еозинофільна пероксидаза, еозинофільний катіонний білок і еозинофільний нейротоксин, що спричиняє пошкодження епітелію та інших легеневих структурних клітин. Можливе вивільнення прозапальних цитокінів і хемокінів, а також ліпідних ейкозаноїдних продуктів сприяють бронхіальній гіперреактивності та ремоделюванню стінок дихальних шляхів. Успіх лікування антитілами проти IL-5 та IL-5Ra у зменшенні загострень при тяжкій еозинофільній астмі зміцнив цей фенотип як ендотип, тоді як терапевтичні ефекти антитіл проти IgE підтримують фенотип тяжкої алергічної астми. [18]

***Не-T2 шляхи та нейтрофільна астма***

Другий кластер, TAC2, отриманий за допомогою транскриптомічного аналізу мокротиння U-BIOPRED, характеризувався генами, асоційованими з запаленням, генами, асоційованими з інтерфероном-α та фактором некрозу пухлини-α, з нейтрофільозом мокротиння, високим рівнем С-реактивного протеїну в сироватці крові та вищою поширеністю екземи, визначеним у хворих на нейтрофільну астму. Третій фенотип (TAC3) характеризується генами метаболічного шляху, убіквітуванням і функцією мітохондрій, які зазвичай знижені при астмі та з пауцигранулоцитарним запаленням і незначною обструкцією повітряного потоку. Шляхи, відмінні від Т2, які можуть керувати патобіологією астми, включають вроджені лімфоїдні клітини типу 1, активацію запалення, нейтрофілів та IL-17, окисного фосфорилювання та гамма-інтерферону (IFN-γ). Th1 CD4+ Т-клітини виробляють IFN-γ, який відіграє роль у контролі внутрішньоклітинних інфекцій та аутоімунітету. Th1-клітини, що експресують IFN-γ, збільшені в рідині бронхоальвеолярного лаважу, клітинах мокротиння та біоптатах бронхів пацієнтів з астмою. Рідина бронхоальвеолярного лаважу пацієнтів із тяжкою астмою показала більшу кількість Th1-клітин і нейтрофілів, що супроводжувалося вищим рівнем IFN-γ, ніж у пацієнтів з нетяжким перебігом БА.

Клітини Th17 — це CD4+ Т-клітини, які експресують IL-17A, IL-17E, IL-17F та IL-22, опосередковуючи активацію нейтрофілів через продукцію IL-8. Th17-асоційовані цитокіни IL-17A та IL-17F були локалізовані у дихальних шляхах пацієнтів з тяжкою астмою. Вважається, що клітини Th17 є причиною нейтрофільозу при тяжкій астмі. Охарактеризовано фенотип астми з високим рівнем IL-17, дисфункцією бронхіального епітелію та посиленою протимікробною та запальною відповіддю. Транссигнальне визначення IL-6 в U-BIOPRED також вказує на фенотип IL-6, який керує не-T2 дихальними шляхами запалення та дисфункцію епітелію. Нейтрофільоз мокротиння асоціюється з тяжкою астмою, нечутливістю до кортикостероїдів і хронічною обструкцією дихальних шляхів, а також спостерігається під час гострого загострення. Нейтрофільне запалення мокротиння пов’язане з активацією запалення підтверджує наявність нейтрофільного фенотипу астми. [20]

***Не-Т2 шляхи: ремоделювання стінки дихальних шляхів***

Епітелій при тяжкій астмі є більш потовщеним, ніж при астмі легкого та помірного ступеня, з підвищеною проліферацією, апоптозом і вивільненням прозапальних факторів. Збільшення маси гладкої мускулатури дихальних шляхів пов’язане з обструкцією повітряного потоку та бронхіальною гіперреактивністю з підвищеною швидкістю проліферації. Фіброцити, які можуть диференціюватися у фібробласти, збільшені в крові та дихальних шляхах. Субепітеліальне потовщення ретикулярного шару бронхів є характерною ознакою астми всіх ступенів тяжкості. У пацієнтів з тяжкою астмою спостерігаються підвищена експресія ізоформ трансформуючого фактора росту та відкладення колагену порівняно з пацієнтами з легкою астмою пов’язане з еозинофілією. Під час тяжкої еозинофільної астми збільшення товщини підбазальної мембрани було пов’язане з матриксною металопептидазою 10 і протоонкогеном MET, рецепторною тирозинкіназою, які є найбільш диференційовано експресованими білками, які керують ремоделюванням стінки дихальних шляхів .

Дослідження МСКТ у пацієнтів з астмою можуть виявити аномальні рентгенологічні знахідки, такі як потовщення бронхіальної стінки, дилатацію бронхіальної стінки, бронхоектази, емфізему та ателектаз.

Аномалії при МСКТ, такі як потовщення бронхіальної стінки (62%), розширення бронхів (40%) та емфізема (8%), присутні у 80% хворих на тяжку астму.

***Не-T2 шляхи: нечутливість до кортикостероїдів***

Тяжкою можна вважати астму, що має погану терапевтичну відповідь на застосування кортикостероїдів. Визначальною ознакою тяжкої астми є потреба у високих дозах ІКС для досягнення контролю над захворюванням або, незважаючи на це, хвороба погано контролюється. Тільки 62% тяжкої астми досягають контролю за допомогою ІКС та інгаляторів long-acting beta-agonist (LABA). Нечутливість до кортикостероїдів була клінічно визначена за <15% покращенням максимальної швидкості видиху від вихідного рівня після прийому 30 мг преднізолону протягом 7–12 днів .

Половина пацієнтів з тяжкою астмою в когорті U-BIOPRED отримували терапію OКС і мали вищу поширеність поліпів у носі, неконтрольовану астму та більшу кількість загострень порівняно з тими, хто не отримував підтримуючу терапію OКС, пов’язану з підвищенням фракційного видиху оксиду азоту (FeNO) та еозинофілів в мокротинні. Все вищезазначене є ознаками нечутливості до кортикостероїдів. Після лікування внутрішньом’язовим тріамцинолоном у більшості пацієнтів спостерігалася незначна відповідь щодо функції легенів, кількості еозинофілів крові або рівня FeNO, що супроводжувалося незначною зміною експресії генів IL-4, IL-5 та IL-13 у мокротинні. клітин, що вказує на ступінь нечутливості кортикостероїдів у цій групі. [22]

Куріння сигарет, бактеріальні інфекції, ожиріння та дефіцит вітаміну D пов'язані з нечутливість до кортикостероїдів. Порушення ядерної транслокації глюкокортикоїдного рецептора, активація мітоген-активованих протеїнкіназних шляхів, активація факторів транскрипції за допомогою IFNg і підвищеного окисного стресу, що призводить до зниження експресії гістондеацетилази та її активності є залученими молекулярними механізмами. Спостереження надекспресії Haemophilus parain fluenzae (H. parainfluenzae) у рідині бронхоальвеолярного лаважу та культурі H. parainfluenzae з макрофагами, що індукують резистентність до кортикостероїдів у цих клітинах, пов’язують резистентність до стероїдів із гемофільною інфекцією. Клітини Th17 можуть індукуватися бактеріальними інфекціями та бути причетними до нечутливості до кортикостероїдів. Антитіло проти IL5a - меполізумаб, антитіло проти IL-5Ra -бенралізумаб і антитіло проти IL4Ra - дупілумаб знижує підтримуючу дозу OКС на 50% у OКС- залежних пацієнтів з тяжкою еозинофільною астмою. Це вказує на роль цих Т2 цитокінів у нечутливості до кортикостероїдів. Таким чином, як Т2, так і не Т2 шляхи можуть лежати в основі нечутливості до кортикостероїдів при тяжкій астмі.

**1.6 Фенотипування та біомаркери важкої астми**

Після встановлення діагнозу тяжкої астми, слід визначити фенотипування з точки зору того, чи відноситься пацієнт до категорії тяжкої еозинофільної астми. Це часто називають астмою з високим фенотипом Т2, оскільки тяжка еозинофільна астма пов’язана із запаленням Т2, виміряним у бронхіальному епітелії за допомогою експресії генів, залучених до запалення Т2. Використання цього показника Т2 запалення, а саме кількість еозинофілів крові, виявило, що він має найвищу чутливість і специфічність для виявлення запалення Т2. Причина, чому цей фенотип повинен бути з’ясований, полягає в тому, що існують біологічні методи лікування, спрямовані на специфічні компоненти запалення типу 2 (IL- 5, IL-4 та IL-13) і забезпечують клінічні переваги при призначенні пацієнтам з тяжкою еозинофільною астмою. Під час клінічних випробувань цих біологічних методів лікування для визначення високого рівня Т2 використовувався рівень еозинофілів крові. Рівень кількості еозинофілів крові в 300 клітин/мл використовувався як пороговий показник, хоча також використовувався рівень > 150 клітин/мл, причому більшість досліджень показує, що чим вище порогове значення, тим більше сприятливі ефекти біологічної терапії (анти-IL5, anti-IL5Ra та анти-IL4Ra антитіла) щодо зниження частоти загострень. Для анти-IgE терапії кількість еозинофілів у крові > 260/мл є прогностичною ознакою такої відповіді у пацієнтів з тяжкою алергією. Еозинофіли в мокротинні є найбільш чутливим і специфічним неінвазивним біомаркером еозинофільного запалення дихальних шляхів, але його важко надійно отримати та легко виміряти. Диференціальна кількість клітин від > 2% до 3% вказує на наявність основного еозинофільного запального процесу та є діагностикою еозинофільного захворювання дихальних шляхів. FeNO є ще одним біомаркером Т2-запалення дихальних шляхів, що вказує на активність Т2-цитокінів IL-4 та IL-13, оскільки ці цитокіни посилюють експресію епітеліального iNOS. Останні дані підтвердили корисність використання FeNO як індикатора запалення Т2, з його використанням як інструменту для точної медицини в лікуванні тяжкої астми в періоди стабільності та нестабільності. Рекомендації ATS/ERS при тяжкій астмі та Global Initiative for Asthma (GINA) показали, що FeNO > 20 ppd достатньо, щоб вказати на високий рівень T2 і визначити тих, хто, ймовірно, відповість на анти-T2 біологічну терапію.[19]

**1.7 Терапевтичні підходи до лікування неконтрольованої астми**

Після визначення фенотипу пацієнта з тяжкою астмою розгляд терапевтичних підходів залишається остаточною метою. Використання доступних на даний момент методів лікування необхідно перевірити незалежно від фенотипу астми. Необхідно розглянути нові біологічні методи лікування, особливо якщо пацієнт відповідає критеріям тяжкої алергічної або тяжкої еозинофільної астми, обидва перебувають під егідою запалення з високим рівнем Т2. Наразі немає специфічних методів лікування різних фенотипів з низьким Т2, включаючи нейтрофільну астму, ремоделювання стінки дихальних шляхів і нечутливість до кортикостероїдів. Однак можна розглянути тривале лікування азитроміцином і бронхіальну термопластику. В даний час проводиться терапія антитілами проти TSLP і IL-33, які можуть впливати як на фенотипи T2-високий, так і на T2-низький.

***Поточне контрольоване лікування тяжкої астми***

Пацієнти з тяжкою астмою за визначенням зазвичай знаходяться на кроках 4 і 5 терапевтичних рекомендацій рекомендацій GINA. Контролююча терапія з використанням комбінації ІКС та LABA залишається основою лікування з можливістю використання максимальної дози ІКС, хоча підвищення середньої до високої дози ІКС може забезпечити лише невелике покращення контролю. Тим не менш, рекомендовані високі дози ІКС із застереженням, якщо користь незначна, підтримуюча доза ІКС повинна повернутися до середньої дози. Останні рекомендації GINA стосуються використання підходу до підтримуючої та полегшувальної терапії з використанням одного інгалятора формотеролу та ІКС, ефективність якого підтверджується у зменшенні важких загострень. Потрійна терапія LABA-LAMA-IКС зараз рекомендований для лікування важкої астми, попередні дослідження показали, що long-acting muscarinic antagonists (LAMA) (тіотропію бромід) доданий до інгаляції з IКС, покращував функцію легень і зменшував загострення порівняно з ІКС і LABA окремо. [22]

***Терапія біологічними антитілами***

*Омалізумаб*

Омалізумаб, перший схвалений біологічний препарат для лікування астми, є рекомбінантним моноклональним антитілом, яке зв’язується з циркулюючим вільним IgE, тим самим запобігаючи зв’язуванню IgE з його рецептором (FceR1), який експресується на поверхні базофілів і тучних клітин, а отже, вивільненню медіаторів із цих клітин. Омалізумаб показаний при тяжкій алергічній астмі, у яких відповідна фармакотерапія та лікування алергії не принесли користі, а також у пацієнтів із загальним сироватковим рівнем IgE від 30 до 700 МО/мл (з можливістю включення пацієнтів із сироватковими рівнями IgE до 1300 МО/мл) і підвищений специфічний IgE до принаймні одного інгаляційного алергену. Мета-аналіз, який охоплював 3000 пацієнтів із помірною та тяжкою астмою, повідомив про зниження ризику загострення в той час як дози ІКС були успішно знижені під час лікування омалізумабом. У дослідженні тяжкої алергічної астми омалізумаб призвів до 25% зменшення частоти загострень, одночасно покращуючи показники якості життя та показники симптомів астми. Відповідь на лікування слід оцінювати через 4 місяці, використовуючи комбінацію якості життя, частоти загострень і використання медичної допомоги. У аналітичному аналізі дослідження EXACT омалізумабу у суб’єктів із персистуючою астмою середнього та тяжкого ступеня було виявлено, що високий рівень еозинофілів у крові > 260 клітин/мл і FeNO > 19,5 ppd передбачають тих пацієнтів, які, швидше за все, отримають найбільшу користь від зниження. Однак у проспективному реальному дослідженні (дослідження PROSPERO) ці біомаркери мали мінімальну прогностичну цінність для результатів лікування омалізумабом, зокрема для зменшення загострень, що ставить під сумнів необхідність використання цих біомаркерів для прогнозування відповіді на лікування. [23]

*Анти-IL-5/анти-IL-5Ra антитіла: меполізумаб, реслізумаб і бенралізумаб*

Меполізумаб, реслізумаб і бенралізумаб блокують шлях IL-5, який є ключовим цитокіном для еозинофілів. Вони відіграють важливу роль при дозріванні та переході цього гранулоцита з кісткового мозку в системний кровотік. Меполізумаб і реслізумаб є моноклональними антитілами імуноглобуліну G (IgG) 4, які зв’язують IL-5, таким чином запобігаючи його зв’язуванню з IL-5Ra на еозинофілах. З іншого боку, бенралізумаб — це моноклональне антитіло IgG1, яке націлено на α-субодиницю рецептора IL-5. Він індукує апоптоз еозинофілів і базофілів через антитілозалежну клітинну цитотоксичність. Ці три моноклональні антитіла були схвалені для використання у пацієнтів з тяжкою еозинофільною астмою, у яких рівень еозинофілів у крові становить ≥300 клітин/мл і мають часті загострення. Вони знижують ризик загострень на 40-50% із помірним впливом на функцію легенів, який був відтворений у реальній практиці. Меполізумаб і бенралізумаб також зменшили підтримуючу дозу ОКС у залежних від ОКС пацієнтів із тяжкою еозинофільною астмою на 50 %, одночасно зменшуючи частоту загострень. Рекомендації GINA 2019 щодо тяжкої астми рекомендують використовувати антитіла до IL-5 та IL-5Ra для пацієнтів, у яких загострення не контролюються протягом минулого року, незважаючи на терапію на кроках 4 або 5 та які мають кількість еозинофілів крові > 300 клітин/мл. З іншого боку, рекомендація ERS-ATS передбачає граничну точку кількості еозинофілів у крові ≥150 клітин/мл. [22]

*Антитіла до IL4Ra: дупілумаб*

Дупілумаб — це повністю гуманізоване моноклональне антитіло спрямоване на α-субодиницю рецептора IL-4, що веде до блокади ефекту Т2-цитокінів, IL-4 та IL-13, які беруть участь у залученні еозинофілів у дихальні шляхи, перехід класу B-клітин на продукування IgE, гіперплазії келихоподібних клітин та утворення слизу, ремоделювання дихальних шляхів через проліферацію гладкої мускулатури дихальних шляхів та відкладення колагену та експресії iNOS епітеліальними клітинами дихальних шляхів. Дупілумаб зменшував загострення при помірній та тяжкій неконтрольованій астмі з більшим покращенням у пацієнтів із вищим рівнем еозинофілів у крові, досягаючи 67% у пацієнтів із еозинофілами в крові ≥300 клітин/мл. Найбільша користь від лікування у вигляді зменшення частоти загострень та покращення ОФВ1 порівняно з плацебо спостерігався у пацієнтів із підвищеним рівнем біомаркерів Т2 (вихідна кількість еозинофілів крові ≥150 клітин/мл і початковий рівень FeNO > 25 ppb). Він також ефективний для зниження дози OКС у пацієнтів з тяжкою OКС-залежною астмою, одночасно знижуючи ризик загострення. Терапія дупілумабом також пов’язана з поліпшенням функції легенів, контролю астми та якості життя. У той час як рекомендації GINA щодо тяжкої астми пропонують використовувати дупілумаб для пацієнтів із важкою еозинофільною астмою із загостреннями протягом останнього року з кількістю еозинофілів крові ≥150 клітин/мл або FeNO>25 ppb, рекомендації ERS-ATS рекомендують його використовувати при тяжкій формі астми, еозинофільній астмі, включаючи кортикостероїдзалежну астму, незалежно від рівня еозинофілів у крові. Проте очікується, що люди з вищим вмістом еозинофілів у крові та вищим вмістом FeNO краще реагуватимуть. Показання до використання цих дорогих біологічних методів лікування також залежать від правил, встановлених системою охорони здоров’я кожної країни, які можуть бути визначені не лише відповідністю таких методів лікування з медичної точки зору відповідно до статусу біомаркерів, а й іншими факторами, такими як вартість питання, пільгами і доступністю.

***Інші методи лікування неконтрольованої астми***

*Термопластика бронхів*

Бронхіальна термопластика — це бронхоскопічна процедура, за допомогою якої внутрішньопросвітна теплова енергія подається на стінку дихальних шляхів з метою видалення гладкої мускулатури дихальних шляхів, хоча також зачіпаються епітеліальні клітини та нервові закінчення. У пацієнтів із тяжкою астмою спостерігається помірний ефект у покращенні стану астми. Повідомлялося про стійке зменшення тяжких загострень протягом 3-річного періоду спостереження після бронхіальної термопластики при тяжкій астмі без покращення ОФВ1 до або після прийому бронходилятатора. Існує обмежена інформація про пацієнтів з тяжкою астмою, яким бронхіальна термопластика принесе найбільшу користь. Запропоновано розглянути бронхіальну термопластики для пацієнтів з тяжкою астмою, пов’язаною із запаленням, не пов’язаним з Т2, і нееозинофільним запаленням. Ця процедура у пацієнтів з тяжкою астмою призвела до 11,8% із 152 процедур, пов’язаних із екстреною респіраторною реабілітацією, а у 48,1% довелося залишитися в лікарні після процедури. 10-річний огляд клінічних даних у пацієнтів, які перенесли бронхіальну термопластику, повідомили про підвищену частоту бронхоектазів. Рекомендації щодо астми Робочої групи експертів Національного інституту серця та легенів та крові в США умовно рекомендують бронхіальну термопластику особам віком від 18 років із персистуючою астмою. Це говорить про необхідність провести клінічні випробування та довгострокові реєстрові дослідження бронхіальної термопластики для повної оцінки клінічної користі та шкоди. [22]

*Тривала терапія макролідами*

Аномальний мікробіом асоціюється з тяжкою астмою. Тому використання антибіотиків у лікуванні тяжкої астми представляє інтерес з потенційним двостороннім механізмом дії з використанням макролідних антибіотиків як антинейтрофільного та антибактеріального засобу. У плацебо-контрольованому дослідженні за участю пацієнтів із симптоматичною астмою, які отримували ІКС та LABA, прийом азитроміцину тричі на тиждень зменшував кількість загострень (1,86 на пацієнто-рік у контрольній групі проти 1,07 в активній групі) разом із покращенням астми та якість життя. Не було зрозуміло, чи зменшилася кількість тяжких загострень або госпіталізацій. Пацієнти з еозинофільною астмою отримали користь, а також пацієнти з нееозинофільною астмою. Азитроміцин зменшив навантаження H. influenzae на дихальні шляхи без змін загального або патогенного бактеріального навантаження. Але виникає стійкість до антимікробних препаратів. Невідомо, чи покращує ця терапія результати у пацієнтів з тяжкою астмою. Рекомендації ERS-ATS щодо тяжкої астми пропонують пробне лікування макролідами для зменшення загострень астми у дорослих пацієнтів з астмою під час терапії GINA/Національної програми з навчання та профілактики астми (NAEPP), крок 5, які залишаються постійно симптоматичними або неконтрольованими, але вони пропонують не використовувати тривале лікування макролідами у дітей та підлітків з тяжкою неконтрольованою астмою.

**1.8 Майбутні напрямки у терапії тяжкої некронтольованої астми**

Запровадження цільових біологічних антитіл Т2 для лікування тяжкої астми залишається великим прогресом у лікуванні астми. Однією з особливих областей терапевтичного прогресу є зменшення потреби в терапії OКС при тяжкій астмі за допомогою цих біологічних методів лікування. Поточна розробка інших біологічних препаратів, таких як анти-TSLP та антитіла до IL-33, є подальшим розвитком, так як, вони блокують дію алармінів, TSLP та IL-33, що виробляються епітеліальними клітинами, взаємодіючи з факторами навколишнього середовища, такими як алергени, забруднюючі речовини та інфекційні агенти. Пацієнти з тяжкою неконтрольованою астмою, які отримували тезепелумаб, моноклональне антитіло до TSLP, мали менше загострень і кращу функцію легенів, контроль астми та пов’язану зі здоров’ям якість життя, ніж ті, хто отримував плацебо, незалежно від рівня еозинофілів у крові. Таким чином, вони можуть бути націленим не лише на механізми Т2, а й на не-Т2 механізми. Після визначення шляхів, відмінних від Т2, які можуть спричиняти тяжку астму, можна буде розробити специфічну терапію для лікування пацієнтів з фенотипом не-Т2. Неефективність деяких цільових методів лікування, не спрямованих на Т2, наприклад лікування антитілами проти IL-17 або фактора некрозу пухлини, могло бути наслідком неадекватного вибору фенотипу астми. Подальший прогрес стане результатом застосування прецизійної медицини до тяжкої астми, яка приносить правильний результат лікування потрібного пацієнта. Введення цих ефективних методів лікування піднімає питання щодо того, чи можуть вони представляти лікування, що модифікує захворювання, особливо якщо ввести їх раніше на початку тяжкої астми. Тому необхідно визначити найкращий час для впровадження цих методів лікування тяжкої астми з огляду на доступні методи лікування. Майбутнє для тяжкої астми виглядає дуже багатообіцяючим. [18,22,23,24]

**Література**

1. Venkatesan, P. (2023). 2023 GINA report for asthma. The Lancet Respiratory Medicine. [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(23)00230-8/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600%2823%2900230-8/abstract)
2. Levy, M. L., Bacharier, L. B., Bateman, E., Boulet, L. P., Brightling, C., Buhl, R., ... & Reddel, H. K. (2023). Key recommendations for primary care from the 2022 Global Initiative for Asthma (GINA) update. npj Primary Care Respiratory Medicine, 33(1), 7. <https://www.nature.com/articles/s41533-023-00330-1>
3. Chung, K. F., Dixey, P., Abubakar-Waziri, H., Bhavsar, P., Patel, P. H., Guo, S., & Ji, Y. (2022). Characteristics, phenotypes, mechanisms and management of severe asthma. Chinese Medical Journal, 135(10), 1141-1155.
4. Garner, O., Ramey, J. S., & Hanania, N. A. (2022). Management of life-threatening asthma: severe asthma series. Chest, 162(4), 747-756.
5. Buhl, R., Bel, E., Bourdin, A., Dávila, I., Douglass, J. A., FitzGerald, J. M., ... & Kraft, M. (2022). Effective management of severe asthma with biologic medications in adult patients: a literature review and international expert opinion. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice, 10(2), 422-432.
6. Agache, I., Akdis, C. A., Akdis, M., Canonica, G. W., Casale, T., Chivato, T., ... & Jutel, M. (2021). EAACI Biologicals Guidelines—Recommendations for severe asthma. Allergy, 76(1), 14-44.
7. Dávila, I. J. (2021). Clinical recommendations for the management of biological treatments in severe asthma patients: a consensus statement. J Investig Allergol Clin Immunol, 31(1).
8. Matucci, A., Micheletto, C., & Vultaggio, A. (2023). Severe asthma and biologics: managing complex patients. J. investig. allergol. clin. immunol, 168-178.
9. McDowell, P. J., McDowell, R., Busby, J., Eastwood, M. C., Patel, P. H., Jackson, D. J., ... & Heaney, L. G. (2023). Clinical remission in severe asthma with biologic therapy: an analysis from the UK Severe Asthma Registry. European Respiratory Journal, 62(6).
10. Brusselle, G. G., & Koppelman, G. H. (2022). Biologic therapies for severe asthma. New England Journal of Medicine, 386(2), 157-171.
11. Kim, L. H., Saleh, C., Whalen-Browne, A., O’Byrne, P. M., & Chu, D. K. (2021). Triple vs dual inhaler therapy and asthma outcomes in moderate to severe asthma: a systematic review and meta-analysis. Jama, 325(24), 2466-2479.
12. Rönnebjerg, L., Axelsson, M., Kankaanranta, H., Backman, H., Rådinger, M., Lundbäck, B., & Ekerljung, L. (2021). Severe asthma in a general population study: prevalence and clinical characteristics. Journal of Asthma and Allergy, 1105-1115.
13. Bagnasco, D., Paggiaro, P., Latorre, M., Folli, C., Testino, E., Bassi, A., ... & Cicero, S. L. (2021). Severe asthma: One disease and multiple definitions. World Allergy Organization Journal, 14(11), 100606.
14. Bulathsinhala, L., Eleangovan, N., Heaney, L. G., Menzies-Gow, A., Gibson, P. G., Peters, M., ... & Price, D. (2019). Development of the International severe asthma registry (ISAR): a modified Delphi study. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice, 7(2), 578-588
15. Kerkhof, M., Tran, T. N., Allehebi, R., Canonica, G. W., Heaney, L. G., Hew, M., ... & Price, D. B. (2021). Asthma phenotyping in primary care: Applying the International Severe Asthma Registry Eosinophil Phenotype Algorithm across all asthma severities. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice, 9(12), 4353-4370.
16. Heaney, L. G., de Llano, L. P., Al-Ahmad, M., Backer, V., Busby, J., Canonica, G. W., ... & Price, D. B. (2021). Eosinophilic and noneosinophilic asthma: an expert consensus framework to characterize phenotypes in a global real-life severe asthma cohort. Chest, 160(3), 814-830.
17. Popović-Grle, S., Štajduhar, A., Lampalo, M., & Rnjak, D. (2021). Biomarkers in different asthma phenotypes. Genes, 12(6), 801.
18. Freitas, P. D., Xavier, R. F., McDonald, V. M., Gibson, P. G., Cordova-Rivera, L., Furlanetto, K. C., ... & Carvalho, C. R. F. (2021). Identification of asthma phenotypes based on extrapulmonary treatable traits. European Respiratory Journal, 57(1).
19. Ricciardolo, F. L. M., Sprio, A. E., Baroso, A., Gallo, F., Riccardi, E., Bertolini, F., ... & Ciprandi, G. (2021). Characterization of T2-low and T2-high asthma phenotypes in real-life. Biomedicines, 9(11), 1684.
20. Eggert, L. E., He, Z., Collins, W., Lee, A. S., Dhondalay, G., Jiang, S. Y., ... & Chinthrajah, R. S. (2022). Asthma phenotypes, associated comorbidities, and long‐term symptoms in COVID‐19. Allergy, 77(1), 173-185.
21. Baos, S., Calzada, D., Cremades-Jimeno, L., Sastre, J., Picado, C., Quiralte, J., ... & Cárdaba, B. (2018). Nonallergic asthma and its severity: biomarkers for its discrimination in peripheral samples. Frontiers in Immunology, 9, 1416.
22. Bacharier, L. B., Maspero, J. F., Katelaris, C. H., Fiocchi, A. G., Gagnon, R., de Mir, I., ... & Hardin, M. (2021). Dupilumab in children with uncontrolled moderate-to-severe asthma. New England Journal of Medicine, 385(24), 2230-2240.
23. Fong, K. Y., Zhao, J. J., Syn, N. L., Nair, P., Chan, Y. H., & Lee, P. (2023). Comparing bronchial thermoplasty with biologicals for severe asthma: Systematic review and network meta-analysis. Respiratory Medicine, 107302.
24. Ano, S., Kikuchi, N., Matsuyama, M., & Hizawa, N. (2023). Patient profiling to predict response to bronchial thermoplasty in patients with severe asthma. Respiratory Investigation, 61(6), 675-681.