

С. В. Зайков
**ТЯЖКА БРОНХІАЛЬНА АСТМА:
ВИЗНАЧЕННЯ, ОЦІНКА ЗАПАЛЬНОГО ФЕНОТИПУ,
НОВІ ПЕРСПЕКТИВИ БІОЛОГІЧНОЇ ТЕРАПІЇ ПАЦІЄНТІВ**

Національний університет охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика, Київ, Україна
ДУ «Національний центр фтизіатрії, пульмонології та алергології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України, Київ, Україна

**ТЯЖКА БРОНХІАЛЬНА АСТМА:
ВИЗНАЧЕННЯ, ОЦІНКА ЗАПАЛЬНОГО ФЕНОТИПУ,
НОВІ ПЕРСПЕКТИВИ БІОЛОГІЧНОЇ ТЕРАПІЇ ПАЦІЄНТІВ**

С. В. Зайков
Резюме

За загальними оцінками, від 3–5 % й до 10 % пацієнтів з астмою мають тяжкий перебіг захворювання, який нерідко продовжує залишатися неконтрольованим, незважаючи на максимальне використання інгаляційних кортикостероїдів та додаткових препаратів-контролерів. Тяжка астма створює велике фізичне, психічне, емоційне, соціальне та економічне навантаження на пацієнтів і часто асоціюється у них з мультиморбідністю. Гетерогенність астми стимулює дослідження, спрямовані на визначення фенотипів астми, які в кінцевому підсумку відображають різні основні механізми розвитку захворювання, включаючи патогенетичні процеси та реакцію на вплив факторів навколишнього середовища. Клінічні фенотипи астми тісно пов'язані з основними запальними процесами при цьому захворюванні й тому їх можна розділити на 2 основні запальні фенотипи, що визначаються домінуючими імунологічними шляхами, які визначають патологію бронхіальної астми: еозинофільний та неозинофільний.

Фенотипування пацієнтів важливе для диференціальної діагностики астми, оцінки ризику, вибору лікування та моніторингу відповіді на лікування. Точна ідентифікація фенотипу особливо важлива для вибору біологічного препарату для лікування тяжкої астми і для прогнозування відповіді на лікування ним. Але ці фенотипи не є фіксованими і можуть змінюватися з часом у відповідь на нові екологічні тригери (вірусні інфекції, інгаляційні алергени, куріння, забруднення повітря). Основними цитокинами при Т2 типі запалення у дихальних шляхах, який характерний для тяжкої астми, є IL-4, IL-5 та IL-13, IL-17, але не менш значну роль у цьому процесі також відіграють аларміни (медіатори запалення, що продукується, зокрема клітинами бронхіального епітелію), до яких відносяться IL-33, IL-25 та тимічний стромальний лімфопоетин (TSLP).

До клінічних особливостей астми, що асоціюються з TSLP відносяться: 1) ступінь тяжкості; 2) ризик та частота загострень; 3) ступінь порушень показників функції дихання; 4) зниження реакції пацієнта на глюкокортикостероїди; 5) зниження імунної відповіді та схильність до гострих респіраторно-вірусних інфекцій; 6) потенційне ремодулювання дихальних шляхів; 7) гіперреактивність бронхів та закупорка їх слизом. Отже, роль TSLP у патогенезі тяжкої астми вельми значна, тому терапевтичний вплив на нього (анти-TSLP-терапія за допомогою тезепелумабу) можна вважати новим перспективним напрямком біологічної терапії пацієнтів з бронхіальною астмою, особливо при тяжкій її формі.

Ключові слова: бронхіальна астма, тяжка форма, запалення 2-го типу, біомаркери запалення, тимічний стромальний лімфопоетин, біологічна терапія, тезепелумаб.

Укр. пульмонол. журнал. 2024;32(3):5–13.

Зайков Сергій Вікторович
Національний університет охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика
Професор кафедри фтизіатрії і пульмонології
Доктор мед. наук, професор,
9, вул. Дорогожицька, м. Київ, 04112, Україна
Тел.: 38 04455711, zaikov1960@gmail.com

**SEVERE BRONCHIAL ASTHMA:
DEFINITION, EVALUATION OF THE INFLAMMATORY PHENOTYPE,
NEW PERSPECTIVES OF BIOLOGICAL THERAPY OF PATIENTS**

S. V. Zaikov
Abstract

According to general estimates, from 3–5 % and up to 10 % of patients with asthma have a severe course of the disease, which often continues to remain uncontrolled, despite the maximum use of inhaled corticosteroids and additional controller drugs. Severe asthma creates a large physical, mental, emotional, social and economic burden for patients and is often associated with multimorbidity. The heterogeneity of asthma drives research aimed at defining asthma phenotypes that ultimately reflect different underlying disease mechanisms, including pathogenetic processes and response to environmental factors. The clinical phenotypes of asthma are closely related to the underlying inflammatory processes in this disease and therefore can be divided into 2 main inflammatory phenotypes determined by the dominant immunological pathways that determine the pathology of bronchial asthma: eosinophilic and non-eosinophilic.

Phenotyping patients is important for the differential diagnosis of asthma, risk assessment, treatment selection, and monitoring response to treatment. Accurate identification of the phenotype is particularly important for the selection of a biological drug for the treatment of severe asthma and for predicting the response to treatment with it. But these phenotypes are not fixed and can change over time in response to new environmental triggers (viral infections, inhaled allergens, smoking, air pollution). The main cytokines in the T2 type of inflammation in the airways, which is characteristic of severe asthma, are IL-4, IL-5 and IL-13, IL-17, but an equally significant role in this process is also played by alarmins (inflammation mediators produced, in particular, cells of the bronchial epithelium), which include IL-33, IL-25 and thymic stromal lymphopoietin (TSLP).

Clinical features of asthma associated with TSLP include: 1) degree of severity; 2) risk and frequency of exacerbations; 3) the degree of lung function decline; 4) decrease in the patient's response to glucocorticosteroids; 5) decrease in immune response and susceptibility to acute respiratory viral infections; 6) potential remodulation of the respiratory tract; 7) bronchial hyperreactivity and mucus blockage. Therefore, the role of TSLP in the pathogenesis of severe asthma is very significant, so its therapeutic effect (anti-TSLP therapy using tezepelumab) can be considered a new promising direction of biological therapy for patients with bronchial asthma, especially in its severe form.

Key words: bronchial asthma, severe form, type 2 inflammation, biomarkers of inflammation, thymic stromal lymphopoietin, biological therapy, tezepelumab.

Ukr. Pulmonol. J. 2024;32(3):5–13.

Sergii V. Zaikov
Shupyk National university of healthcare of Ukraine
Professor of the department of phthysiology and pulmonology
Doctor of medicine, professor
9, Dorohozhytska st., Kyiv, 04112, Ukraine.
tel.: 38 044 2755711, zaikov1960@gmail.com

Актуальність проблеми

Бронхіальна астма (БА) на сьогодні залишається глобальною проблемою охорони здоров'я, оскільки на астму у світі страждає близько 300 мільйонів людей, і вона спричиняє близько 1 000 смертей на день, значну частину яких можна було б запобігти [41]. Особливо гострою є проблема тяжкої БА, оскільки її тяжкий перебіг створює велике фізичне, психічне, емоційне, соціальне та економічне навантаження на пацієнтів і часто асоціюється з мультиморбідністю [35]. Пацієнти з тяжкою астмою та їхні сім'ї несуть значний фінансовий тягар, не тільки на медичне обслуговування та лікарські засоби, але й через втрату заробітку та вибору кар'єри, численні візити до лікаря, госпіталізацію та витрати на побічні ефекти від застосування оральних кортикостероїдів (ОКС). Так, у дослідженні, проведеному у Великобританії, витрати на охорону здоров'я на одного пацієнта з тяжкою БА виявилися вищими, ніж при цукровому діабеті 2 типу, інсульті або ХОЗЛ [74]. У канадському дослідженні підраховано, що на тяжку неконтрольовану астму припадає понад 60 % всіх можливих витрат на її лікування [81]. Але при цьому перебіг тяжкої астми може покращитися протягом 3 років у 30 % підлітків [79].

За загальними оцінками, від 3–5 % й до 10 % пацієнтів з БА мають тяжкий перебіг захворювання, який нерідко продовжує залишатися неконтрольованим, незважаючи на максимальне використання інгаляційних кортикостероїдів (ІКС) та додаткових препаратів-контролерів [10, 20, 41]. Так, дослідження, проведене в Нідерландах, показало, що близько 3,7 % пацієнтів з астмою мають тяжкий перебіг захворювання, виходячи з кількості пацієнтів, яким було призначено високі дози ІКС з бета-агоністами тривалої дії (БАТД) або середні чи високі дози комбінації ІКС з БАТД плюс довготривалі курси ОКС. Важливо, що обстежені мали поганий контроль симптомів (за даними опитувальника контролю астми) та добру прихильність до лікування і задовільну техніку використання інгалятора [46]. Таким пацієнтам рекомендується додаткове лікування, таке як біологічна терапія, щоб допомогти запобігти загостренням, поліпшити симптоми, зменшити дози ІКС та використання ОКС у пацієнтів з кортикостероїд-залежною астмою [41, 49].

Ефективне лікування тяжкої астми вимагає врахування значної гетерогенності тригерів та рушійних факторів захворювання, тяжкості симптомів, характеру запалення, реакції на нього пацієнтів, прихильності їх до лікування, а також частоти наявності численних супутніх захворювань [28]. Саме ця гетерогенність БА стимулювала дослідження, спрямовані на визначення фенотипів астми, які в кінцевому підсумку відображають різні основні механізми розвитку захворювання, включаючи патогенетичні процеси та реакцію на вплив факторів навколишнього середовища [22, 93]. Ці фенотипи не є фіксованими і можуть змінюватися з часом у відповідь на нові екологічні тригери, такі як вірусні інфекції, інгаляційні алергени, куріння сигарет і забруднення повітря [21, 41]. Отже, тяжкий перебіг БА створює серйозні проблеми для систем охорони здоров'я усіх країн, громад та окремих людей, а витрати на ведення таких пацієнтів постійно зростають.

Визначення перебігу БА: неконтрольована, важка для лікування та тяжка астма

Незважаючи на понад 30-річну історію створення першої редакції стратегії Global Initiative for Asthma (GINA), які останніми роками оновлюються та доповнюються щорічно, до цих пір частина лікарів в різних країнах світу не звертають належної уваги на нюанси визначення клінічного перебігу БА, в тому числі особливо на її розподіл на неконтрольовану, важку для лікування та тяжку астму. В останній редакції рекомендацій GINA [41] пропонуються наступні критерії визначення вищезазначених категорій пацієнтів з астмою. Так, неконтрольована астма включає один або обидва з наступних симптомів: 1) поганий контроль симптомів (часті симптоми або використання полегшуючих засобів, обмежена активність через астму, нічні пробудження через астму); 2) часті загострення (≥ 2 /рік), що потребують ОКС, або серйозні загострення (≥ 1 /рік), що потребують госпіталізації. Астма, що важко піддається лікуванню — це астма, яка не контролюється, незважаючи на призначення середніх або високих доз ІКС з другим контролером (зазвичай БАТД) або з підтримуючою терапією ОКС, або яка потребує лікування високими дозами лікарських засобів для підтримання хорошого контролю симптомів і зниження ризику загострень. Це не означає «важкий пацієнт». У багатьох випадках астма може здаватися такою, що важко піддається лікуванню, через фактори, які можна змінити, такі як неправильна техніка використання інгалятора, погана прихильність до лікування, куріння або супутні захворювання, або через невірно поставлений діагноз. Тяжка астма – це підгрупа астми, що важко піддається лікуванню. Це означає наявність астми, яка є неконтрольованою, незважаючи на дотримання максимально оптимізованого лікування високими дозами ІКС-БАТД та управління факторами, що її спричиняють, або яка погіршується при зменшенні високих доз відповідних фармакопрепаратів лікування [використання]. Отже, наразі «тяжка астма» — це термін, який використовується ретроспективно. Іноді її називають «тяжкою рефрактерною астмою», оскільки вона визначається як відносно рефрактерна до високодозової інгаляційної терапії [20, 41]. Однак з появою біологічних методів лікування слово «рефрактерна» в таких випадках вже більше не є доречним. При цьому БА не класифікується як тяжка, якщо стан пацієнта помітно покращується, коли усуваються несприятливі фактори, такі як техніка використання інгалятора та прихильність до лікування [20, 41].

Фенотипи тяжкої астми

Для диференціації та лікування тяжкої астми зазвичай використовують два широкі класи фенотипів: клінічні та запальні фенотипи [77]. Біомаркери є ключовими для визначення фенотипів астми, хоча їх не слід використовувати у відриві від клінічних характеристик, включаючи вік пацієнта, час початку астми (ранній чи пізній), статус атопії (алергічна чи неалергічна), функцію легень (стійкість обмеження об'єму повітряного потоку), відповідь на лікування (резистентність до глюкокортикосте-

роїдів (ГКС), супутні захворювання, пов'язані з ними), інші супутні захворювання (ожиріння, хронічний риносинусит з назальними поліпами або без них, гастроезофагальна рефлюксна хвороба, atopічний дерматит, кропив'янка, еозинофільний езофагіт та респіраторні захворювання, що загострюються аспіриною) [29, 65, 73]. Фенотипування пацієнтів важливе для диференціальної діагностики астми, оцінки ризику, вибору лікування та моніторингу відповіді на лікування [94]. Точна ідентифікація фенотипу особливо важлива для вибору біологічного препарату для лікування тяжкої астми і для прогнозування відповіді на лікування ним.

Кластерний аналіз, проведений Haldar et al. [43], дозволив виявити різні клінічні фенотипи астми з різною реакцією на схеми лікування. Хоча прямий зв'язок між еозинофільним запаленням і симптомами традиційно використовується для призначення лікування осіб з БА, кластерний аналіз показав, що підхід, орієнтований на симптоми, буде ефективним у лікуванні лише для пацієнтів з раннім початком астми, легким та помірним її перебігом, оскільки у них спостерігається узгодженість між запаленням і симптомами. На противагу цьому, пацієнти з рефрактерною астмою, з ожирінням та з неоеозинофільним фенотипом астми мають «розрив» між запаленням та симптомами, що призводить до того, що традиційні схеми лікування у пацієнтів з тяжкою астмою належним чином не працюють. Міжнародний реєстр тяжкої астми (ISAR) виділив 5 фенотипів астми на основі відносних величин еозинофілів та рівнів FeNO і загального IgE в сироватці крові [28]. Хоча ці фенотипи та відмінності в рівнях біомаркерів між ними вказують на різні незалежні запальні шляхи, клінічні характеристики, що перетинаються, демонструють те, що клінічні фенотипи не завжди можуть відповідати запальним фенотипам [58]. Це ще раз підтверджує необхідність оцінки біомаркерів для вибору цілеспрямованого лікування БА.

Клінічні фенотипи астми тісно пов'язані з основними запальними процесами при цьому захворюванні й тому їх можна розділити на 2 основні запальні фенотипи, що визначаються домінуючими імунологічними шляхами, які визначають патологію БА: еозинофільний та неоеозинофільний [96]. Т2 імунні реакції в дихальних шляхах — це той тип їх запалення, що опосередкований переважно еозинофілами, опасистими клітинами, базофілами, Т-хелперами (Th) 2-го типу, Т2 вродженими лімфоїдними клітинами (ILC2) та В-клітинами, що продукують IgE [13]. На початку запального каскаду епітеліальні цитокини (відомі як аларміни), а саме: IL-33, IL-25 і тимічний стромальний лімфопоетин (TSLP) регулюють дозрівання CD4+ Т-клітин для індукції адаптивної імунної відповіді Th2 і активації ILC2s [13].

Основними цитокінами Т2 у дихальних шляхах є інтерлейкіни (IL)-4, -5 та -13, кожен з яких відіграє певну роль у розвитку тяжкого перебігу астми. Підвищена продукція IL-5 викликає гіпереозинофілію, IL-4 опосередковує зміну ізотипів у В-клітинах, що призводить до синтезу IgE і подальшого підвищення рівнів загального і специфічного IgE, IL-13 регулює продукцію оксиду азоту і скорочення гладких м'язів, з подальшим підвищенням бронхіальної гіперреактивності [13, 75].

Зазвичай для тяжкої астми характерним є 2-й тип запалення, але слід визначити: чи є тип 2 запального процесу високим або низьким? Еозинофільний або Т2-високий фенотип астми, який охоплює алергічний (адаптивний) та неалергічний (вроджений або еозинофільний з активацією ILC2) фенотипи астми, характеризується підвищеними вмістом еозинофілів у крові та рівнем фракційного оксиду азоту (FeNO), що видихається [77]. Клінічно Т2-астма з високим рівнем Т2 часто асоційована з алергічним ринітом, хронічним риносинуситом з назальними поліпами та без них, а також з іншими супутніми захворюваннями вуха, носа та горла [87].

Неоеозинофільна астма або астма з низьким рівнем Т2 порівняно мало вивчена [58]. Вона характеризується низькими рівнями біомаркерів Т2, нейтрофільним або паличкоядерним запаленням і неалергічною/неоеозинофільною реакцією з боку дихальних шляхів [30, 33, 36]. Неоеозинофільна астма пов'язана з активацією Th1 та/або Th17 клітин [58, 66]. Вважається, що саме TSLP є висхідним гравцем у неоеозинофільному або Т2-запаленні, активуючи дендритні клітини, щоб індукувати поляризацію наївних Т-клітин до фенотипу Th17 [86], що призводить до вивільнення IL-17 [66]. Незважаючи на значний інтерес до антитіл проти IL-17 для лікування астми середнього та тяжкого ступеня, результати клінічних досліджень бродалумабу, біологічного препарату, спрямованого на рецептор IL-17, на жаль, не показали покращення симптомів астми або показників функції легень [50]. Важливо також зазначити, що неоеозинофільна астма рідше спостерігається в реальній клінічній практиці, ніж повідомлялося раніше [45]. Однак ідентифікація фенотипу неоеозинофільної астми або астми з низьким Т2 у пацієнтів є на сьогодні складним завданням через відсутність надійних біомаркерів [14, 51].

Клінічно неоеозинофільна астма або астма з низьким Т2 асоціюється з ожирінням, курінням, дуже пізнім початком (вік > 50 або > 65 років), меншим ризиком нападів астми та відсутністю відповіді на лікування ГКС [26, 27, 30, 47, 48, 77, 91]. Хоча керівництва з лікування астми [41] рекомендують поступове збільшення дози ІКС для контролю симптомів і зменшення частоти загострень без зазначення Т2-високої або Т2-низької астми, 95 % пацієнтів з тяжкою астмою та низькими рівнями біомаркерів Т2 (еозинофілів крові, FeNO та періостину, ще одного біомаркера, що вказує на високий рівень IL-13) на початковому етапі лікування продемонстрували підвищення рівнів цих біомаркерів при обережному зниженні дози ІКС та ОКС [44].

У багатьох пацієнтів з астмою виразність запалення 2-го типу швидко зменшується при регулярному та правильному прийомі ІКС, тому такі пацієнти не мають тяжкої астми. Але при тяжкій астмі запалення 2-го типу може бути відносно рефрактерним до високих доз ІКС [60, 76]. Можливість рефрактерного запалення 2-го типу слід розглянути, якщо під час прийому пацієнтом високих доз ІКС або щоденних ОКС виявлено будь-яке з наведених нижче явищ: 1) еозинофіли крові ≥ 150 кл/мкл, та/або; 2) FeNO ≥ 20 ppb, та/або; 3) еозинофіли мокротиння ≥ 2 %, та/або; 4) має місце алергічний фенотип астми. Пацієнти, які потребують підтримуючої терапії ОКС,

можуть також мати запалення 2-го типу. Однак біомаркери запалення 2-го типу (кількість еозинофілів крові, мокротиння, рівень FeNO) часто пригнічуються при застосуванні ОКС. Тому, якщо можливо, оцінку вмісту біомаркерів запалення 2-го типу слід проводити перед початком прийому ОКС (короткий курс або підтримуюче лікування), або принаймні через 1–2 тижні після курсу ОКС, або на найнижчій можливій їх дозі. Бажано повторно визначити рівень еозинофілів крові та FeNO до 3 разів (наприклад, при загостренні астми, перед призначенням ІКС, або принаймні через 1–2 тижні після курсу ІКС, або на найнижчій можливій дозі ІКС), перш ніж припустити, що астма не є астмою 2-го типу [41, 64].

Маркери запалення 2-го типу: тимічний стромальний лімфопоетин (TSLP)

Як вказувалося раніше, основними цитокінами при Т2-типу запалення у дихальних шляхах є IL-4, -5 та -13, IL-17, але не менш значну роль у цьому процесі також відіграють аларміни (медіатори запалення, що продукується, зокрема клітинами бронхіального епітелію), до яких відносяться IL-33, -25 та TSLP [37]. Якщо роль вказаних інтерлейкінів при астмі та інших алергічних захворювань почала вивчатися раніше, то роль TSLP, що вперше був описаний у 2001 році, вивчена менше [78]. Основним джерелом цього аларміну є епітеліальні клітини, але існують ще й інші джерела TSLP (опасисті клітини, дендритні клітини, фібробласти та клітини гладкої мускулатури дихальних шляхів) [8, 54, 85, 95]. Доведено, що TSLP ініціює численні вроджені та адаптивні імунні відповіді, що беруть участь у запаленні при астмі [54, 85, 95]. Він має дві ізоформи мРНК — коротку та довгу. Точна функція першої невідома, а довга ізоформа відіграє важливу роль у розвитку астми [25, 34, 89]. Крім того, TSLP також може відігравати роль у розвитку інших захворювань дихальних шляхів (хронічний риносинусит з назальними поліпами) [62] та нереспіраторних захворювань (атопічний дерматит та еозинофільний езофагіт) [80, 85]. Пізніше було доведено, що TSLP вивільняється у відповідь на вплив алергену та ініціює шляхи запалення за участю лімфоцитів Th2, ILC2, базофілів і тучних клітин, щоб стимулювати еозинофілію дихальних шляхів [37]. Він безпосередньо взаємодіє з опасистими клітинами, поширюючи еозинофільне та алергічне запалення, шляхом виробництва цитокінів Т2 (IL-5, IL-6, IL-13), а також є важливим медіатором активності базофілів. Крім того, TSLP вивільняється у відповідь на вплив вірусів, забруднюючих речовин та сигаретного диму, активує вроджені лімфоцити, ILC2, які сприяють еозинофілії дихальних шляхів, а вони в свою чергу продукують IL-5 та IL-13, що призводить до еозинофілії, гіперсекреції слизу та гіперреактивності дихальних шляхів. TSLP може відігравати роль у диференціації макрофагів, а також існує гіпотеза, що він викликає активацію дендритних клітин, які сприяють диференціюванню клітин Th17 і вивільненню IL-17A. В свою чергу останній може стимулювати епітеліальні клітини до вироблення цитокінів, що сприяють нейтрофілозу, а також ремоделюванню бронхів шляхом зміни функції гладком'язових клітин, що має особливе значення у патофізіології тяжкої астми [37]. Так, результати

щонайменше 2 досліджень [62, 83] продемонстрували, що експресія TSLP була вищою в дихальних шляхах пацієнтів з БА порівняно зі здоровими особами, а концентрація цього аларміну корелювала з тяжкістю захворювання [83]. В цілому можна визначити такі клінічні особливості астми, що асоціюються з TSLP: 1) ступінь тяжкості [62, 83]; 2) ризик та частота загострень [56, 88]; 3) ступінь порушень показників функції дихання [62]; 4) зниження реакції пацієнта на ГКК [63]; 5) зниження імунної відповіді та схильність до гострих респіраторно-вірусних інфекцій [53, 90]; 6) потенційне ремодулювання дихальних шляхів [17, 97]; 7) гіперреактивність бронхів та закупорка їх слизом [54]. Отже, роль TSLP у патогенезі тяжкої астми величезна, тому терапевтичний вплив на нього (анти-TSLP-терапія) можна вважати новим перспективним напрямком біологічної терапії пацієнтів з БА, особливо при тяжкій її формі.

Лікування пацієнтів з тяжкою астмою

Традиційно лікування пацієнтів з астмою базується на ступеневому підході з використанням комбінації ІКС з БАТД [41]. В залежності від запального фенотипу та інших клінічних ознак додаткове лікування осіб з тяжкою астмою включає використання антагоністів мускаринових рецепторів тривалої дії [84], антагоністів лейкотрієнових рецепторів [7], низьких доз азитроміцину для дорослих [12, 40] та біологічну терапію, застосування якої надало останніми роками значних перспектив у лікуванні пацієнтів саме з тяжкою БА [41]. Низькі підтримуючі дози ОКС слід розглядати лише як крайній засіб, якщо немає інших варіантів лікування, через їхні серйозні кумулятивні довготривалі побічні ефекти. При цьому мультидисциплінарна оцінка стану та тактики лікування пацієнтів з тяжкою астмою підвищує рівень виявлення супутніх захворювань та покращує результати [21]. В особливих випадках у частини пацієнтів можна розглянути проведення термопластики бронхів, однак докази її ефективності та довгострокової безпеки обмежені [18, 19]. Хоча більшість пацієнтів з астмою можуть досягти мети довготривалого добре контрольованого її перебігу, все ж таки у деяких пацієнтів астма не стає добре контрольованою навіть при оптимальній її терапії [41].

Біологічна терапія пацієнтів з тяжкою БА

Згідно останньої редакції стратегії GINA за наявності та доступності слід завжди розглядати можливість призначення додаткового таргетного біологічного препарату для пацієнтів з тяжкою астмою, але лише після оптимізації базисно терапії [41]. Слід підкреслити, що перед призначенням даного виду лікування слід проаналізувати перспективи того чи іншого біологічного препарату, перелік яких на даний час включає анти-IgE-засоби, анти-IL5 або анти-IL5R α -препарати, анти-IL4R α -засоби, анти-TSLP-препарат тощо.

Серед анти-IgE-препаратів для лікування осіб з тяжкою алергічною астмою слід виділити насамперед омалізумаб, який призначається також особам з наявністю назальних поліпів та хронічної спонтанної (ідіопатичної) кропив'янки. Механізм дії омалізумабу базується на його зв'язуванні з Fc частиною вільного IgE, що запобігає зв'я-

зуванню останнього з рецепторами Fc-R1 та знижує рівень вільного IgE шляхом пригнічення експресії рецепторів. Критеріями для призначення омалізумабу є: 1) доведена сенсибілізація до інгаляційних алергенів за результатами шкірного прик-тесту або визначення алергенспецифічного IgE; 2) високий рівень загального IgE в сироватці крові; 3) відсутність контролю над астмою. Мета-аналіз результатів одного з рандомізованих клінічних досліджень (РКД) при тяжкій алергічній астмі показав, що анти-IgE-терапія омалізумабом призвела до зменшення частоти тяжких загострень, покращення контролю симптомів, показників функції легень та якості життя у 44 % пацієнтів [1, 2]. У мета-аналізі спостережних досліджень у пацієнтів з тяжкою алергічною астмою спостерігалось зниження частоти загострень на 59 %, на 41 % зменшення частки пацієнтів, які отримували підтримувальну терапію ОКС, а також виявлено значне покращення контролю симптомів астми у більшості обстежених [11]. У пацієнтів з назальними поліпами омалізумаб покращив суб'єктивні та об'єктивні результати їх лікування [39].

Анти-IL5 (меполізумаб, реслізумаб) або анти-IL5R α (бенралізумаб) препарати призначені для терапії пацієнтів з тяжкою еозинофільною астмою. Меполізумаб також показаний при еозинофільному гранулематозі з поліангіїтом, гіпереозинофільному синдромі та хронічному риносинуситі з назальними поліпами. Меполізумаб і реслізумаб зв'язують циркулюючий IL-5; бенралізумаб зв'язується з альфа-субодиницею рецептора IL-5, що призводить до апоптозу еозинофілів. Критеріями для їх призначення є: 1) підвищена кількість тяжких загострень астми протягом останнього року; 2) рівень еозинофілів у крові ≥ 150 або ≥ 300 /мкл. Мета-аналіз РКД у пацієнтів з тяжкою астмою, які мали загострення протягом останнього року, показав, що анти-IL5 та анти-IL5R α терапія призвела до зниження частоти тяжких загострень на 47-54 %. Також у пацієнтів відзначено статистично значуще покращення показників функції легень та контролю симптомів астми були статистично значущими [1, 2]. При застосуванні меполізумабу також спостерігалось клінічно важливе покращення якості життя пацієнтів. Всі анти-IL5/5R α біопрепарати, особливо бенралізумаб знижували кількість еозинофілів у крові [31]. При цьому клінічні результати застосування меполізумабу або бенралізумабу були подібними у пацієнтів з алергічним та неалергічним фенотипами астми та без нього [32, 61]. У пацієнтів, які приймали ОКС, середню їх дозу ГКС вдалося знизити на 50 % при застосуванні меполізумабу [1] або бенралізумабу [72] у порівнянні з плацебо. Також у дітей віком від 6 років з еозинофільною астмою, схильною до загострень, результати РКД [52] показали зменшення кількості загострень при застосуванні меполізумабу порівняно з плацебо, а у пацієнтів з назальними поліпами та тяжкою еозинофільною астмою бенралізумаб покращував суб'єктивні результати лікування обох захворювань та покращував якість життя пацієнтів [16].

Анти-IL4R α (дупілумаб) призначений для терапії тяжкої еозинофільної астми / астми 2 типу або для пацієнтів, які потребують підтримуючої терапії ОКС. Він також показаний для лікування атопічного дерматиту серед-

нього та тяжкого ступеня, хронічного риносинуситу з назальними поліпами та еозинофільного езофагіту, які нерідко супроводжують перебіг тяжкої астми. Механізм дії препарату полягає у зв'язуванні його з α -рецептором IL-4, що блокує сигналізацію як IL-4, так і IL-13. В якості критеріїв призначення дупілумабу вказуються наступні: 1) підвищена кількість тяжких загострень астми протягом останнього року; 2) підвищений рівень біомаркерів запалення 2-го типу (рівень еозинофілів у крові ≥ 150 або ≤ 1500 /мкл, або рівень FeNO ≥ 25 ppb) або потреба пацієнта у терапії ОКС. Мета-аналіз результатів РКД у пацієнтів з неконтрольованою тяжкою астмою (ACQ-5 $\geq 1,5$) та принаймні одним загостренням протягом останнього року продемонстрував, що анти-IL4R α засіб призвів до зменшення частоти тяжких загострень на 56 %, а покращення якості життя, контролю симптомів та показників функції легень виявилися статистично значущими [2, 3]. В іншому дослідженні ефективності дупілумабу [23] показано, що клінічні результати його використання були однаково позитивними у пацієнтів з алергічним та неалергічним фенотипами захворювання. Важливо, що у пацієнтів з ОКС-залежною тяжкою астмою медіана зниження дози ОКС при застосуванні анти-IL4R α терапії порівняно з плацебо становила 50 %. У подальшому спостереженні колективу дослідників [82] відповідні позитивні зміни зберігалися у обстежених протягом наступних 2 років спостереження. Також у дітей 6–11 років з еозинофільною астмою 2 типу дупілумаб зменшував частоту тяжких загострень та покращував функцію легень [4]. У пацієнтів з хронічним риносинуситом з назальними поліпами дупілумаб зменшував розмір назальних поліпів, покращував назальні симптоми та зменшував потребу в кортикостероїдах або хірургічному втручанні на придаткових пазухах носа [5, 6].

Анти-TSLP (тезепелумаб) являє собою новий перспективний підхід до ведення пацієнтів з тяжкою астмою. Механізм його дії полягає у зв'язуванні циркулюючого TSLP — аларміну, що продукується клітинами бронхіального епітелію, і який бере участь у численних запальних процесах при астмі. Критеріями для його призначення є насамперед тяжкі загострення БА протягом останнього року. Важливо, що анти-TSLP-терапію також можна розглядати у пацієнтів без підвищеного рівня маркерів запалення 2-го типу, але поки що недостатньо доказів його ефективності у пацієнтів, які приймають підтримувальну терапію ОКС [41]. У двох РКД серед пацієнтів з тяжкою астмою та з тяжкими загостреннями протягом останнього року анти-TSLP засіб призвів до зменшення тяжких загострень астми на 30–70 %, покращення якості життя, показників функції легень та контролю симптомів, незалежно від алергічного статусу обстежених [24, 67]. При цьому виявлена чітка кореляція між вищими вихідними показниками еозинофілів крові або FeNO та кращими клінічними результатами лікування пацієнтів [67]. При цьому у пацієнтів, які приймали підтримуючі ІКС, анти-TSLP терапія не призвела до зниження дози ІКС порівняно з плацебо [92].

Слід відзначити, що всіма вищенаведеними дослідниками рекомендований початковий період випробування для всіх біологічних препаратів протягом щонай-

менше 4 місяців. Якщо відповідь нечітка, розглядається можливість продовження терапії до 6-12 місяців, але якщо відповідь відсутня, то слід припинити біологічну терапію та розглянути можливість переходу на випробування іншої таргетної терапії, якщо вона доступна, а пацієнт відповідає критеріям призначення біологічної терапії. Так, в деяких з них контроль симптомів БА погіршився та/або загострення повторилися у багатьох (але не у всіх) пацієнтів після припинення прийому біологічного препарату [42, 59]. Наприклад, у подвійному сліпому РКД значно більше пацієнтів, які припинили прийом меполізумабу, зазнали тяжкого загострення протягом 12 місяців порівняно з тими, хто продовжував лікування [71]. У дорослих повідомлялося про безпеку лікування протягом 5 і більше років омалізумабом, бенралізумабом, меполізумабом [55, 57, 98] та з більш коротшим періодом спостереження для тезепелумабу [68]. Але при цьому в жодному разі не слід припиняти базисну терапію ІКС.

З урахуванням всього вищенаведеного набуває особливого значення клінічна цінність безперервного фенотип-орієнтованого догляду за пацієнтами з тяжкою астмою. Незважаючи на наявність терапевтичного засобу нового покоління (анти-TSLP засібу тезепелумабу), який не обмежений для застосування при різних фенотипах астми, рутинне фенотипування пацієнтів з тяжкою астмою продовжує залишатися важливим для моніторингу відповіді на лікування та прийняття рішень щодо його корекції [41]. Важливо також зазначити, що фенотип астми може змінюватися з часом. Зовсім недавно біомар-

кери запалення при БА почали використовувати для прогнозування клінічної ремісії або супер-відповіді на лікування у пацієнтів з астмою [38, 70]. Наразі не існує стандартного визначення клінічної ремісії при астмі. Запропоновані визначення від астматичних товариств та консенсусних груп, як правило, включають щонайменше 12 місяців без суттєвих симптомів захворювання, без його загострень, зі стабільною та оптимізованою функцією легень та без застосування системних кортикостероїдів [9, 15, 59], але в цьому напрямку необхідне проведення подальших досліджень.

Висновки

1. Тяжка астма створює значні та різноманітні труднощі у веденні пацієнтів і характеризується переважно запаленням 2-го типу.

2. Перспективним методом лікування пацієнтів з тяжкою астмою є біологічна терапія.

3. Для вибору препарату для біологічної терапії тяжкої астми бажане фенотипування захворювання відповідно до біомаркерів запалення, але при цьому слід враховувати, що фенотип астми з часом може змінюватися.

4. Важливим біомаркером запалення 2-го типу поряд з іншими інтерлейкінами є тимічний стромальний лімфоцитин (TSLP).

5. Анти-TSLP препарат тезепелумаб, на відміну від інших засобів біологічної терапії, схвалений для застосування при тяжкій астмі без фенотипічних обмежень на основі даних, отриманих в ході програми клінічних досліджень.

ЛІТЕРАТУРА

- Agache I, Beltran J, Akdis C, et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma. A systematic review for the EAAACI Guidelines — recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy*. 2020;75:1023–1042.
- Agache I, Rocha C, Beltran J, et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab and omalizumab) for severe allergic asthma: A systematic review for the EAAACI Guidelines — recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy*. 2020;75:1043–1057.
- Agache I, Song Y, Rocha C, et al. Efficacy and safety of treatment with dupilumab for severe asthma: A systematic review of the EAAACI guidelines-Recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy*. 2020;75:1058–1068.
- Bacharier LB, Maspero JF, Katelaris CH, et al. Dupilumab in children with uncontrolled moderate-to-severe asthma. *N Engl J Med*. 2021;385:2230–2240.
- Bachert C, Han JK, Desrosiers M, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet*. 2019;394:1638–1650.
- Bachert C, Mannent L, Naclerio RM, et al. Effect of subcutaneous dupilumab on nasal polyp burden in patients with chronic sinusitis and nasal polyposis: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315:469–479.
- Baig S, Khan RA, Khan K, Rizvi N. Effectiveness and Quality of Life with Montelukast in Asthma. A double-blind randomized control trial. *Pak J Med Sci*. 2019;35(3):731–736.
- Bartemes KR, Kephart GM, Fox SJ, et al. Enhanced innate type 2 immune response in peripheral blood from patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(3):671–678.e674.
- Blaiss M, Oppenheimer J, Corbett M, Bacharier L, et al. Consensus of an American College of Allergy, Asthma, and Immunology, American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology, and American Thoracic Society workgroup on definition of clinical remission in asthma on treatment. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2023;131:782–5.
- Bourdin A, Brusselle G, Couillard S, et al. Phenotyping of Severe Asthma in the Era of Broad-Acting Anti-Asthma Biologics. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2024;12:809–823.
- Bousquet J, Humbert M, Gibson PG, et al. Real-world effectiveness of omalizumab in severe allergic asthma: a meta-analysis of observational studies. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9:2702–2714.
- russelle GG, Vanderstichele C, Jordens P, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): a multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial. *Thorax*. 2013;68:322–329.
- Busse WW, Kraft M, Rabe KF, et al. Understanding the key issues in the treatment of uncontrolled persistent asthma with type 2 inflammation. *Eur Respir J*. 2021;58:2003393.

REFERENCES

- Agache I, Beltran J, Akdis C, et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma. A systematic review for the EAAACI Guidelines - recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy*. 2020;75:1023–1042.
- Agache I, Rocha C, Beltran J, et al. Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab and omalizumab) for severe allergic asthma: A systematic review for the EAAACI Guidelines — recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy*. 2020;75:1043–1057.
- Agache I, Song Y, Rocha C, et al. Efficacy and safety of treatment with dupilumab for severe asthma: A systematic review of the EAAACI guidelines-Recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy*. 2020;75:1058–1068.
- Bacharier LB, Maspero JF, Katelaris CH, et al. Dupilumab in children with uncontrolled moderate-to-severe asthma. *N Engl J Med*. 2021;385:2230–2240.
- Bachert C, Han JK, Desrosiers M, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet*. 2019;394:1638–1650.
- Bachert C, Mannent L, Naclerio RM, et al. Effect of subcutaneous dupilumab on nasal polyp burden in patients with chronic sinusitis and nasal polyposis: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315:469–479.
- Baig S, Khan RA, Khan K, Rizvi N. Effectiveness and Quality of Life with Montelukast in Asthma. A double-blind randomized control trial. *Pak J Med Sci*. 2019;35(3):731–736.
- Bartemes KR, Kephart GM, Fox SJ, et al. Enhanced innate type 2 immune response in peripheral blood from patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(3):671–678.e674.
- Blaiss M, Oppenheimer J, Corbett M, Bacharier L, et al. Consensus of an American College of Allergy, Asthma, and Immunology, American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology, and American Thoracic Society workgroup on definition of clinical remission in asthma on treatment. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2023;131:782–5.
- Bourdin A, Brusselle G, Couillard S, et al. Phenotyping of Severe Asthma in the Era of Broad-Acting Anti-Asthma Biologics. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2024;12:809–823.
- Bousquet J, Humbert M, Gibson PG, et al. Real-world effectiveness of omalizumab in severe allergic asthma: a meta-analysis of observational studies. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9:2702–2714.
- Brusselle GG, Vanderstichele C, Jordens P, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): a multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial. *Thorax*. 2013;68:322–329.
- Busse WW, Kraft M, Rabe KF, et al. Understanding the key issues in the treatment of uncontrolled persistent asthma with type 2 inflammation. *Eur Respir J*. 2021;58:2003393.

14. Busse WW, Wenzel SE, Casale TB, et al. 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;9:1165–1173.
15. Canonica GW, Blasi F, Carpagnano GE, et al. Severe Asthma Network Italy definition of clinical remission in severe asthma: a Delphi consensus. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023;11:3629–3637.
16. Canonica GW, Harrison TW, Chanez P, et al. Benralizumab improves symptoms of patients with severe, eosinophilic asthma with a diagnosis of nasal polyposis. *Allergy.* 2022;77:150–161.
17. Cao L, Liu F, Liu Y, et al. TSLP promotes asthmatic airway remodeling via p38-STAT3 signaling pathway in human lung fibroblast. *Exp Lung Res.* 2018;44(6):288–301.
18. Castro M, Rubin AS, Laviolette M, et al. Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma: a multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181:116–124.
19. Chaudhuri R, Rubin A, Sumino K, et al. Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty after 10 years in patients with persistent asthma (BT10+): a follow-up of three randomised controlled trials. *Lancet Respir Med.* 2021;9:457–466.
20. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J.* 2014;43:343–373.
21. Clark VL, Gibson PG, Genn G, et al. Multidimensional assessment of severe asthma: A systematic review and meta-analysis. *Respirology.* 2017;22:1262–1275.
22. Corren J. Asthma phenotypes and endotypes: an evolving paradigm for classification. *Discov Med.* 2013;15:243–9.
23. Corren J, Castro M, O'Riordan T, et al. Dupilumab efficacy in patients with uncontrolled, moderate-to-severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8:516–526.
24. Corren J, Parnes JR, Wang L, et al. Tezepelumab in adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med.* 2017;377:936–946.
25. Corren J, Ziegler SF. TSLP: from allergy to cancer. *Nat Immunol.* 2019;20(12):1603–1609.
26. Couillard S, Laugerud A, Jabeen M, et al. Derivation of a prototype asthma attack risk scale centred on blood eosinophils and exhaled nitric oxide. *Thorax.* 2021;77:199–202.
27. Couillard S, Shrimanker R, Lemaire-Paquette S, et al. Longitudinal changes in sputum and blood inflammatory mediators during FeNO suppression testing. *Thorax.* 2022;77:933–938.
28. Denton E, Price DB, Tran TN, et al. Cluster analysis of inflammatory biomarker expression in the International Severe Asthma Registry. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9:2680–2688.e7.
29. Erdogan T, Karakaya G, Kalyoncu AF. Comorbid diseases in aspirin-exacerbated respiratory disease, and asthma. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2015;43:442–448.
30. Esteban-Gorgojo I, Antolin-Amerigo D, Dominguez-Ortega J, Quirce S. Non-eosinophilic asthma: current perspectives. *J Asthma Allergy.* 2018;11:267–281.
31. Farne HA, Wilson A, Milan S, et al. Anti-IL-5 therapies for asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;7:CD010834.
32. FitzGerald JM, Bleecker ER, Menzies-Gow A, et al. Predictors of enhanced response with benralizumab for patients with severe asthma: pooled analysis of the SIROCCO and CALIMA studies. *Lancet Respir Med.* 2018;6:51–64.
33. Fleming L, Heaney L. Severe asthma — perspectives from adult and pediatric pulmonology. *Front Pediatr.* 2019;7:389.
34. Fornasa G, Tsilingiri K, Caprioli F, et al. Dichotomy of short and long thymic stromal lymphopoietin isoforms in inflammatory disorders of the bowel and skin. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(2):413–422.
35. Foster JM, McDonald VM, Guo M, et al. "I have lost in every facet of my life": the hidden burden of severe asthma. *Eur Respir J.* 2017;50:1700765.
36. Gao H, Ying S, Dai Y. Pathological roles of neutrophil-mediated inflammation in asthma and its potential for therapy as a target. *J Immunol Res.* 2017;3743048.
37. Gauvreau GM, Sehmi R, Ambrose CS, Griffiths JM. Thymic stromal lymphopoietin: its role and potential as a therapeutic target in asthma. *Expert Opinion on Therapeutic Targets.* 2020;24:777–792.
38. Gerday S, Graff S, Moermans C, et al. Superresponders to anti-IL-5/anti-IL-5R are characterised by high sputum eosinophil counts at baseline. *Thorax.* 2023;78:1138–1141.
39. Gevaert P, Omachi TA, Corren J, et al. Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trials. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146:595–605.
40. Gibson PG, Yang IA, Upham JW, et al. Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2017;390:659–668.
41. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2024. Updated May 2024. Available from: www.ginasthma.org
42. Haldar P, Brightling CE, Singapuri A, et al. Outcomes after cessation of mepolizumab therapy in severe eosinophilic asthma: a 12-month follow-up analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133:921–923.
43. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178:218–224.
44. Heaney LG, Busby J, Hanratty CE, et al. Composite type-2 biomarker strategy versus a symptom-risk-based algorithm to adjust corticosteroid dose in patients with severe asthma: a multicentre, single-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9:57–68.
45. Heaney LG, Perez de Llano L, et al. Eosinophilic and noneosinophilic asthma: an expert consensus framework to characterize phenotypes in a global real-life severe asthma cohort. *Chest.* 2021;160:814–830.
46. Hekking P, Wener R, Amelink M, et al. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135:896–902.
47. Henderson I, Caiazzo E, McSharry C, et al. Why do some asthma patients respond poorly to glucocorticoid therapy? *Pharmacol Res.* 2020;160:105189.
48. Hinks TSC, Levine SJ, Brusselle GG. Treatment options in type-2 low asthma. *Eur Respir J.* 2021;57:2000528.
49. Holguin F, Cardet JC, Chung KF, et al. Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J.* 2020;55:1900588.
14. Busse WW, Wenzel SE, Casale TB, et al. 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;9:1165–1173.
15. Canonica GW, Blasi F, Carpagnano GE, et al. Severe Asthma Network Italy definition of clinical remission in severe asthma: a Delphi consensus. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023;11:3629–3637.
16. Canonica GW, Harrison TW, Chanez P, et al. Benralizumab improves symptoms of patients with severe, eosinophilic asthma with a diagnosis of nasal polyposis. *Allergy.* 2022;77:150–161.
17. Cao L, Liu F, Liu Y, et al. TSLP promotes asthmatic airway remodeling via p38-STAT3 signaling pathway in human lung fibroblast. *Exp Lung Res.* 2018;44(6):288–301.
18. Castro M, Rubin AS, Laviolette M, et al. Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma: a multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181:116–124.
19. Chaudhuri R, Rubin A, Sumino K, et al. Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty after 10 years in patients with persistent asthma (BT10+): a follow-up of three randomised controlled trials. *Lancet Respir Med.* 2021;9:457–466.
20. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J.* 2014;43:343–373.
21. Clark VL, Gibson PG, Genn G, et al. Multidimensional assessment of severe asthma: A systematic review and meta-analysis. *Respirology.* 2017;22:1262–1275.
22. Corren J. Asthma phenotypes and endotypes: an evolving paradigm for classification. *Discov Med.* 2013;15:243–9.
23. Corren J, Castro M, O'Riordan T, et al. Dupilumab efficacy in patients with uncontrolled, moderate-to-severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8:516–526.
24. Corren J, Parnes JR, Wang L, et al. Tezepelumab in adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med.* 2017;377:936–946.
25. Corren J, Ziegler SF. TSLP: from allergy to cancer. *Nat Immunol.* 2019;20(12):1603–1609.
26. Couillard S, Laugerud A, Jabeen M, et al. Derivation of a prototype asthma attack risk scale centred on blood eosinophils and exhaled nitric oxide. *Thorax.* 2021;77:199–202.
27. Couillard S, Shrimanker R, Lemaire-Paquette S, et al. Longitudinal changes in sputum and blood inflammatory mediators during FeNO suppression testing. *Thorax.* 2022;77:933–938.
28. Denton E, Price DB, Tran TN, et al. Cluster analysis of inflammatory biomarker expression in the International Severe Asthma Registry. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9:2680–2688.e7.
29. Erdogan T, Karakaya G, Kalyoncu AF. Comorbid diseases in aspirin-exacerbated respiratory disease, and asthma. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2015;43:442–448.
30. Esteban-Gorgojo I, Antolin-Amerigo D, Dominguez-Ortega J, Quirce S. Non-eosinophilic asthma: current perspectives. *J Asthma Allergy.* 2018;11:267–281.
31. Farne HA, Wilson A, Milan S, et al. Anti-IL-5 therapies for asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;7:CD010834.
32. FitzGerald JM, Bleecker ER, Menzies-Gow A, et al. Predictors of enhanced response with benralizumab for patients with severe asthma: pooled analysis of the SIROCCO and CALIMA studies. *Lancet Respir Med.* 2018;6:51–64.
33. Fleming L, Heaney L. Severe asthma — perspectives from adult and pediatric pulmonology. *Front Pediatr.* 2019;7:389.
34. Fornasa G, Tsilingiri K, Caprioli F, et al. Dichotomy of short and long thymic stromal lymphopoietin isoforms in inflammatory disorders of the bowel and skin. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(2):413–422.
35. Foster JM, McDonald VM, Guo M, et al. "I have lost in every facet of my life": the hidden burden of severe asthma. *Eur Respir J.* 2017;50:1700765.
36. Gao H, Ying S, Dai Y. Pathological roles of neutrophil-mediated inflammation in asthma and its potential for therapy as a target. *J Immunol Res.* 2017;3743048.
37. Gauvreau GM, Sehmi R, Ambrose CS, Griffiths JM. Thymic stromal lymphopoietin: its role and potential as a therapeutic target in asthma. *Expert Opinion on Therapeutic Targets.* 2020;24:777–792.
38. Gerday S, Graff S, Moermans C, et al. Superresponders to anti-IL-5/anti-IL-5R are characterised by high sputum eosinophil counts at baseline. *Thorax.* 2023;78:1138–1141.
39. Gevaert P, Omachi TA, Corren J, et al. Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trials. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146:595–605.
40. Gibson PG, Yang IA, Upham JW, et al. Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2017;390:659–668.
41. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2024. Updated May 2024. Available from: www.ginasthma.org
42. Haldar P, Brightling CE, Singapuri A, et al. Outcomes after cessation of mepolizumab therapy in severe eosinophilic asthma: a 12-month follow-up analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133:921–923.
43. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178:218–224.
44. Heaney LG, Busby J, Hanratty CE, et al. Composite type-2 biomarker strategy versus a symptom-risk-based algorithm to adjust corticosteroid dose in patients with severe asthma: a multicentre, single-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9:57–68.
45. Heaney LG, Perez de Llano L, et al. Eosinophilic and noneosinophilic asthma: an expert consensus framework to characterize phenotypes in a global real-life severe asthma cohort. *Chest.* 2021;160:814–830.
46. Hekking P, Wener R, Amelink M, et al. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135:896–902.
47. Henderson I, Caiazzo E, McSharry C, et al. Why do some asthma patients respond poorly to glucocorticoid therapy? *Pharmacol Res.* 2020;160:105189.
48. Hinks TSC, Levine SJ, Brusselle GG. Treatment options in type-2 low asthma. *Eur Respir J.* 2021;57:2000528.
49. Holguin F, Cardet JC, Chung KF, et al. Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J.* 2020;55:1900588.

50. Hynes GM, Hinks TSC. The role of interleukin-17 in asthma: a protective response? *ERJ Open Res.* 2020;6:00364–2019.
51. Israel E, Reddel HK. Severe and difficult-to-treat asthma in adults. *N Engl J Med.* 2017;377:965–976.
52. Jackson DJ, Bacharier LB, Gergen PJ, et al. Mepolizumab for urban children with exacerbation-prone eosinophilic asthma in the USA (MUPPITS-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet.* 2022;400:502–511.
53. Kato A, Favoreto S Jr, Avila PC, et al. TLR3- and Th2 cytokine-dependent production of thymic stromal lymphopoietin in human airway epithelial cells. *J Immunol.* 2007;179(2):1080–1087.
54. Kaur D, Doe C, Woodman L, et al. Mast cell-airway smooth muscle crosstalk: the role of thymic stromal lymphopoietin. *Chest.* 2012;142(1):76–85.
55. Khatri S, Moore W, Gibson PG, et al. Assessment of the long-term safety of mepolizumab and durability of clinical response in patients with severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2019; 143: 1742–1751.e1747.
56. Ko H-K, Cheng S-L, Lin C-H, et al. Blood tryptase and thymic stromal lymphopoietin levels predict the risk of exacerbation in severe asthma. *Sci Rep.* 2021;11:8425.
57. Korn S, Bourdin A, Chupp G, et al. Integrated safety and efficacy among patients receiving benralizumab for up to 5 years. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9:4381–4392.e4384.
58. Kuruvilla ME, Lee FE, Lee GB. Understanding asthma phenotypes, endotypes, and mechanisms of disease. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019;56:219–233.
59. Ledford D, Busse W, Trzaskoma B, et al. A randomized multicenter study evaluating Xolair persistence of response after long-term therapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140:162–169.e162.
60. Lefebvre P, Duh MS, Lafeuille M-H, et al. Acute and chronic systemic corticosteroid-related complications in patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136:1488–1495.
61. Lemiere C, Taillé C, Lee JK, et al. Impact of baseline clinical asthma characteristics on the response to mepolizumab: a post hoc meta-analysis of two Phase III trials. *Respir Res.* 2021;22:184.
62. Li Y, Wang W, Lv Z, et al. Elevated expression of IL-33 and TSLP in the airways of human asthmatics in vivo: A potential biomarker of severe refractory disease. *J Immunol.* 2018;200(7):2253–2262.
63. Liu S, Verma M, Michalec L, et al. Steroid resistance of airway type 2 innate lymphoid cells from patients with severe asthma: the role of thymic stromal lymphopoietin. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(1):257–268.e256.
64. Lugogo NL, Kreindler JL, Martin UJ, et al. Blood eosinophil count group shifts and kinetics in severe eosinophilic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020;125:171–176.
65. McCormick JP, Lee JT. Insights into the implications of coexisting type 2 inflammatory diseases. *J Inflamm Res.* 2021;14:4259–4266.
66. Menzies-Gow A, Bafadhel M, Busse WW, et al. An expert consensus framework for asthma remission as a treatment goal. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145:757–765.
67. Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, et al. Tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *N Engl J Med.* 2021;384:1800–1809.
68. Menzies-Gow A, Wechsler ME, Brightling CE, et al. Long-term safety and efficacy of tezepelumab in people with severe, uncontrolled asthma (DESTINATION): a randomised, placebo-controlled extension study. *Lancet Respir Med.* 2023;11:425–438.
69. Menzies-Gow A, Wechsler ME, Brightling CE. Unmet need in severe, uncontrolled asthma: can anti-TSLP therapy with tezepelumab provide a valuable new treatment option? *Respir Res.* 2020;21:268.
70. Moermans C, Brion C, Bock G, Graff S, Gerday S, Nekoe H, et al. Sputum type 2 markers could predict remission in severe asthma treated with anti-IL-5. *Chest.* 2023;163:1368–1379.
71. Moore WC, Kornmann O, Humbert M, et al. Stopping versus continuing long-term mepolizumab treatment in severe eosinophilic asthma (COMET study). *Eur Respir J.* 2022;59:2100396.
72. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. *N Engl J Med.* 2017;376:2448–2458.
73. Novelli F, Bacci E, Latorre M, et al. Comorbidities are associated with different features of severe asthma. *Clin Mol Allergy.* 2018;16:25.
74. O'Neill S, Sweeney J, Patterson CC, et al. The cost of treating severe refractory asthma in the UK: an economic analysis from the British Thoracic Society Difficult Asthma Registry. *Thorax.* 2015;70:376–378.
75. Porsbjerg CM, Sverrild A, Lloyd CM, et al. Antialarmins in asthma: targeting the airway epithelium with next-generation biologics. *Eur Respir J.* 2020;56:2000260.
76. Price DB, Trudo F, Voorham J, et al. Adverse outcomes from initiation of systemic corticosteroids for asthma: long-term observational study. *J Asthma Allergy.* 2018;11:193–204.
77. Ray A, Camiolo M, Fitzpatrick A, et al. Are we meeting the promise of endotypes and precision medicine in asthma? *Physiol Rev.* 2020;100:983–1017.
78. Reche PA, Soumelis V, Gorman DM, et al. Human thymic stromal lymphopoietin preferentially stimulates myeloid cells. *J Immunol.* 2001;167(1):336–343.
79. Ross KR, Gupta R, DeBoer MD, et al. Severe asthma during childhood and adolescence: A longitudinal study. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145:140–146.e149.
80. Russell RJ, Boulet L-P, Brightling CE, et al. The airway epithelium: an orchestrator of inflammation, a key structural barrier and a therapeutic target in severe asthma. *Eur Respir J.* 2024;63:2301397.
81. Sadatsafavi M, Lynd L, Marra C, et al. Direct health care costs associated with asthma in British Columbia. *Can Respir J.* 2010;17:74–80.
82. Sher LD, Wechsler ME, Rabe KF, et al. Dupilumab reduces oral corticosteroid use in patients with corticosteroid-dependent severe asthma: an analysis of the phase 3, open-label extension TRAVERSE trial. *Chest.* 2022;162:46–55.
83. Shikotra A, Choy DF, Ohri CM, et al. Increased expression of immunoreactive thymic stromal lymphopoietin in patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(1):104–111.
84. Sobieraj DM, Baker WL, Nguyen E, et al. Association of inhaled corticosteroids and long-acting muscarinic antagonists with asthma control in patients with uncontrolled, persistent asthma: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2018;319:1473–1484.
85. Soumelis V, Reche PA, Kanzler H, et al. Human epithelial cells trigger dendritic cell-mediated allergic inflammation by producing TSLP. *Nat Immunol.* 2002;3(7):673–680.
86. Tanaka J, Watanabe N, Kido M, et al. Human TSLP and TLR3 ligands promote differentiation of Th17 cells with a central memory phenotype under Th2-polarizing conditions. *Clin Exp Allergy.* 2009;39:89–100.
50. Hynes GM, Hinks TSC. The role of interleukin-17 in asthma: a protective response? *ERJ Open Res.* 2020;6:00364–2019.
51. Israel E, Reddel HK. Severe and difficult-to-treat asthma in adults. *N Engl J Med.* 2017;377:965–976.
52. Jackson DJ, Bacharier LB, Gergen PJ, et al. Mepolizumab for urban children with exacerbation-prone eosinophilic asthma in the USA (MUPPITS-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet.* 2022;400:502–511.
53. Kato A, Favoreto S Jr, Avila PC, et al. TLR3- and Th2 cytokine-dependent production of thymic stromal lymphopoietin in human airway epithelial cells. *J Immunol.* 2007;179(2):1080–1087.
54. Kaur D, Doe C, Woodman L, et al. Mast cell-airway smooth muscle crosstalk: the role of thymic stromal lymphopoietin. *Chest.* 2012;142(1):76–85.
55. Khatri S, Moore W, Gibson PG, et al. Assessment of the long-term safety of mepolizumab and durability of clinical response in patients with severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2019; 143: 1742–1751.e1747.
56. Ko H-K, Cheng S-L, Lin C-H, et al. Blood tryptase and thymic stromal lymphopoietin levels predict the risk of exacerbation in severe asthma. *Sci Rep.* 2021;11:8425.
57. Korn S, Bourdin A, Chupp G, et al. Integrated safety and efficacy among patients receiving benralizumab for up to 5 years. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9:4381–4392.e4384.
58. Kuruvilla ME, Lee FE, Lee GB. Understanding asthma phenotypes, endotypes, and mechanisms of disease. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019;56:219–233.
59. Ledford D, Busse W, Trzaskoma B, et al. A randomized multicenter study evaluating Xolair persistence of response after long-term therapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140:162–169.e162.
60. Lefebvre P, Duh MS, Lafeuille M-H, et al. Acute and chronic systemic corticosteroid-related complications in patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136:1488–1495.
61. Lemiere C, Taillé C, Lee JK, et al. Impact of baseline clinical asthma characteristics on the response to mepolizumab: a post hoc meta-analysis of two Phase III trials. *Respir Res.* 2021;22:184.
62. Li Y, Wang W, Lv Z, et al. Elevated expression of IL-33 and TSLP in the airways of human asthmatics in vivo: A potential biomarker of severe refractory disease. *J Immunol.* 2018;200(7):2253–2262.
63. Liu S, Verma M, Michalec L, et al. Steroid resistance of airway type 2 innate lymphoid cells from patients with severe asthma: the role of thymic stromal lymphopoietin. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(1):257–268.e256.
64. Lugogo NL, Kreindler JL, Martin UJ, et al. Blood eosinophil count group shifts and kinetics in severe eosinophilic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020;125:171–176.
65. McCormick JP, Lee JT. Insights into the implications of coexisting type 2 inflammatory diseases. *J Inflamm Res.* 2021;14:4259–4266.
66. Menzies-Gow A, Bafadhel M, Busse WW, et al. An expert consensus framework for asthma remission as a treatment goal. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145:757–765.
67. Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, et al. Tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *N Engl J Med.* 2021;384:1800–1809.
68. Menzies-Gow A, Wechsler ME, Brightling CE, et al. Long-term safety and efficacy of tezepelumab in people with severe, uncontrolled asthma (DESTINATION): a randomised, placebo-controlled extension study. *Lancet Respir Med.* 2023;11:425–438.
69. Menzies-Gow A, Wechsler ME, Brightling CE. Unmet need in severe, uncontrolled asthma: can anti-TSLP therapy with tezepelumab provide a valuable new treatment option? *Respir Res.* 2020;21:268.
70. Moermans C, Brion C, Bock G, Graff S, Gerday S, Nekoe H, et al. Sputum type 2 markers could predict remission in severe asthma treated with anti-IL-5. *Chest.* 2023;163:1368–1379.
71. Moore WC, Kornmann O, Humbert M, et al. Stopping versus continuing long-term mepolizumab treatment in severe eosinophilic asthma (COMET study). *Eur Respir J.* 2022;59:2100396.
72. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. *N Engl J Med.* 2017;376:2448–2458.
73. Novelli F, Bacci E, Latorre M, et al. Comorbidities are associated with different features of severe asthma. *Clin Mol Allergy.* 2018;16:25.
74. O'Neill S, Sweeney J, Patterson CC, et al. The cost of treating severe refractory asthma in the UK: an economic analysis from the British Thoracic Society Difficult Asthma Registry. *Thorax.* 2015;70:376–378.
75. Porsbjerg CM, Sverrild A, Lloyd CM, et al. Antialarmins in asthma: targeting the airway epithelium with next-generation biologics. *Eur Respir J.* 2020;56:2000260.
76. Price DB, Trudo F, Voorham J, et al. Adverse outcomes from initiation of systemic corticosteroids for asthma: long-term observational study. *J Asthma Allergy.* 2018;11:193–204.
77. Ray A, Camiolo M, Fitzpatrick A, et al. Are we meeting the promise of endotypes and precision medicine in asthma? *Physiol Rev.* 2020;100:983–1017.
78. Reche PA, Soumelis V, Gorman DM, et al. Human thymic stromal lymphopoietin preferentially stimulates myeloid cells. *J Immunol.* 2001;167(1):336–343.
79. Ross KR, Gupta R, DeBoer MD, et al. Severe asthma during childhood and adolescence: A longitudinal study. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145:140–146.e149.
80. Russell RJ, Boulet L-P, Brightling CE, et al. The airway epithelium: an orchestrator of inflammation, a key structural barrier and a therapeutic target in severe asthma. *Eur Respir J.* 2024;63:2301397.
81. Sadatsafavi M, Lynd L, Marra C, et al. Direct health care costs associated with asthma in British Columbia. *Can Respir J.* 2010;17:74–80.
82. Sher LD, Wechsler ME, Rabe KF, et al. Dupilumab reduces oral corticosteroid use in patients with corticosteroid-dependent severe asthma: an analysis of the phase 3, open-label extension TRAVERSE trial. *Chest.* 2022;162:46–55.
83. Shikotra A, Choy DF, Ohri CM, et al. Increased expression of immunoreactive thymic stromal lymphopoietin in patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(1):104–111.
84. Sobieraj DM, Baker WL, Nguyen E, et al. Association of inhaled corticosteroids and long-acting muscarinic antagonists with asthma control in patients with uncontrolled, persistent asthma: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2018;319:1473–1484.
85. Soumelis V, Reche PA, Kanzler H, et al. Human epithelial cells trigger dendritic cell-mediated allergic inflammation by producing TSLP. *Nat Immunol.* 2002;3(7):673–680.
86. Tanaka J, Watanabe N, Kido M, et al. Human TSLP and TLR3 ligands promote differentiation of Th17 cells with a central memory phenotype under Th2-polarizing conditions. *Clin Exp Allergy.* 2009;39:89–100.

87. Tiotiu A, Plavec D, Novakova S, Mihaicuta S, Novakova P, Labor M, et al. Current opinions for the management of asthma associated with ear, nose and throat comorbidities. *Eur Respir Rev.* 2018;27:180056.
88. Torgerson DG, Ampleford EJ, Chiu GY, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies of asthma in ethnically diverse North American populations. *Nat Genet.* 2011;43(9):887–892.
89. Tsilingiri K, Fornasa G, Rescigno M. Thymic stromal lymphopoietin: to cut a long story short. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2017;3 (2):174–182.
90. Uller L, Leino M, Bedke N, et al. Double-stranded RNA induces disproportionate expression of thymic stromal lymphopoietin versus-beta in bronchial epithelial cells from donors with asthma. *Thorax.* 2010;65(7):626–632.
91. Wadhwa R, Dua K, Adcock IM, et al. Cellular mechanisms underlying steroid-resistant asthma. *Eur Respir Rev.* 2019;28:190096.
92. Wechsler ME, Menzies-Gow A, Brightling CE, et al. Evaluation of the oral corticosteroid-sparing effect of tezepelumab in adults with oral corticosteroid-dependent asthma (SOURCE): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Respir Med.* 2022;10:650–660.
93. Wenzel SE. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. *Lancet.* 2006;368:804–813.
94. Wenzel SE. Severe adult asthmas: integrating clinical features, biology, and therapeutics to improve outcomes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203:809–821.
95. West EE, Kashyap M, Leonard WJ. TSLP: a key regulator of asthma pathogenesis. *Drug Discov Today Dis Mech.* 2012;9:3–4.
96. Woodruff PG, Modrek B, Choy DF, et al. Thelper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180:388–395.
97. Wu J, Dong F, Wang RA, et al. Central role of cellular senescence in TSLP-induced airway remodeling in asthma. *PLoS One.* 2013;8(10):e77795.
98. Zazzali JL, Raimundo KP, Trzaskoma B, et al. Changes in asthma control, work productivity, and impairment with omalizumab: 5-year EXCELS study results. *Allergy Asthma Proc.* 2015;36:283–292.
87. Tiotiu A, Plavec D, Novakova S, Mihaicuta S, Novakova P, Labor M, et al. Current opinions for the management of asthma associated with ear, nose and throat comorbidities. *Eur Respir Rev.* 2018;27:180056.
88. Torgerson DG, Ampleford EJ, Chiu GY, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies of asthma in ethnically diverse North American populations. *Nat Genet.* 2011;43(9):887–892.
89. Tsilingiri K, Fornasa G, Rescigno M. Thymic stromal lymphopoietin: to cut a long story short. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2017;3 (2):174–182.
90. Uller L, Leino M, Bedke N, et al. Double-stranded RNA induces disproportionate expression of thymic stromal lymphopoietin versus-beta in bronchial epithelial cells from donors with asthma. *Thorax.* 2010;65(7):626–632.
91. Wadhwa R, Dua K, Adcock IM, et al. Cellular mechanisms underlying steroid-resistant asthma. *Eur Respir Rev.* 2019;28:190096.
92. Wechsler ME, Menzies-Gow A, Brightling CE, et al. Evaluation of the oral corticosteroid-sparing effect of tezepelumab in adults with oral corticosteroid-dependent asthma (SOURCE): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Respir Med.* 2022;10:650–660.
93. Wenzel SE. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. *Lancet.* 2006;368:804–813.
94. Wenzel SE. Severe adult asthmas: integrating clinical features, biology, and therapeutics to improve outcomes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203:809–821.
95. West EE, Kashyap M, Leonard WJ. TSLP: a key regulator of asthma pathogenesis. *Drug Discov Today Dis Mech.* 2012;9:3–4.
96. Woodruff PG, Modrek B, Choy DF, et al. Thelper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180:388–395.
97. Wu J, Dong F, Wang RA, et al. Central role of cellular senescence in TSLP-induced airway remodeling in asthma. *PLoS One.* 2013;8(10):e77795.
98. Zazzali JL, Raimundo KP, Trzaskoma B, et al. Changes in asthma control, work productivity, and impairment with omalizumab: 5-year EXCELS study results. *Allergy Asthma Proc.* 2015;36:283–292.