

И.В.ВАСИЛЕВСКИЙ

**ЭНДОТИП-ОРИЕНТИРОВАННЫЙ ПОДХОД ПРИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ
ЗАБОЛЕВАНИЯХ - СОВРЕМЕННАЯ МЕТОДОЛОГИЯ ПРЕЦИЗИОННОЙ
МЕДИЦИНЫ**

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

(Опубликовано: Здравоохранение. HEALTHCARE. 2023; 11: 29-42.)

Резюме

Аллергическая патология остается всемирной проблемой, вызывающая значительную заболеваемость и смертность и существенную часть расходов на здравоохранение. Гетерогенная динамическая комбинация не всегда регулируемого иммунного ответа, хронического воспаления и гиперреактивности пораженных тканей определяет сложность бронхиальной астмы, анафилаксии, пищевой аллергии, аллергического ринита, атопического дерматита. В статье на основании современных литературных данных приводится комплексный анализ разработки и практического применения эндотип-ориентированного подхода при диагностике и проводимой терапии аллергических заболеваний. Успешное ведение пациентов с тяжелой бронхиальной астмой и аллергическими заболеваниями продолжает оставаться одной из основных неудовлетворенных потребностей. Пересмотренная парадигма ведения заболеваний, которая влечет за собой стратификацию пациентов с использованием эндотипов и мультиомных биомаркеров для назначения таргетной терапии, заменит универсальный подход к аллергическим заболеваниям. Эндотип-ориентированный подход представляет собой современную методологию прецизионной медицины. Прецизионная медицина включает в себя ключевые характеристики: персонализированный уход, основанный на молекулярном, иммунологическом и функциональном эндотипировании заболевания, с участием пациента в процессе принятия решений о терапевтических действиях, а также с учетом прогностических и профилактических аспектов лечения.

Ключевые слова: аллергические заболевания, прецизионная медицина, молекулярная аллергология, фенотип, эндотип, биомаркеры, практикующие врачи.

I.V. Vasilevsky

**ENDOTYPE-ORIENTED APPROACH IN ALLERGIC DISEASES - MODERN
METHODOLOGY OF PRECISION MEDICINE**

Summary

Allergic pathology remains a worldwide problem, causing significant morbidity and mortality and a significant portion of health care costs. A heterogeneous dynamic combination of a not always regulated immune response, chronic inflammation and hyperreactivity of affected tissues determines the complexity of bronchial asthma, anaphylaxis, food allergy, allergic rhinitis, atopic dermatitis. Based on modern literature data, the article provides a comprehensive analysis of the development and practical application of an endotype-oriented approach in the diagnosis and treatment of allergic diseases. Successful management of patients with severe asthma and allergic diseases continues to be one of the major unmet needs. The revised disease management paradigm, which entails patient stratification using endotypes and multiomic biomarkers for targeted therapy, will replace a one-size-fits-all approach to allergic disease. The endotype-based approach is a modern methodology for precision medicine. Precision medicine includes key features: personalized care based on molecular, immunological and functional endotyping of the disease, with the participation of the patient in the process of making decisions about therapeutic actions, as well as taking into account the prognostic and preventive aspects of treatment.

Key words: allergic diseases, precision medicine, molecular allergology, phenotype, endotype, biomarkers, practitioners.

Аллергическая патология остается всемирной проблемой, вызывающая значительную заболеваемость и смертность и существенную часть расходов на здравоохранение. Гетерогенная динамическая комбинация не всегда регулируемого иммунного ответа, хронического воспаления и гиперреактивности пораженных тканей определяет сложность бронхиальной астмы, анафилаксии, пищевой аллергии, аллергического ринита и атопического дерматита. Быстро развивающаяся парадигма современного здравоохранения — это активная и индивидуализированная реакция на симптомы пациентов, сочетающая в себе точную диагностику и персонализированное лечение. Прецизионная медицина становится всеобъемлющей медицинской дисциплиной, требующей лучшего понимания биомаркеров, фенотипов, эндотипов, генотипов, региотипов заболеваний. Рост затрат на здравоохранение вместе с сомнительной эффективностью текущего лечения аллергических заболеваний способствовали появлению эндотип-ориентированного подхода [1,2,3].

Прецизионную медицину можно определить как подход к лечению и профилактике заболеваний, принимая во внимание индивидуальную изменчивость генов, окружающей

среды и образа жизни для каждого субъекта, и при использовании этого подхода повышается вероятность лечения «нужного пациента правильным лекарством» в нужное время», с профилактическими мерами и методами лечения, адаптированными для каждого человека [4]. Прецизионная медицина – это адаптация лечебного ведения к индивидуальным особенностям, не только генетическим или геномным, но также экологическим и психосоциальным характеристикам и предпочтениям каждого пациента. Другие термины, которые часто используются как синонимы прецизионной медицины, — это специализированная медицина, стратифицированная медицина или таргетная медицина, которая в конечном итоге приведет к таргетной терапии. [5,6].

Прецизионная медицина представляет собой новый подход, охватывающий четыре ключевые черты: персонализированный уход, основанный на молекулярном, иммунологическом и функциональном эндотипировании заболевания, с участием пациента в процессе принятия решений о терапевтических действиях, а также с учетом прогностических и профилактических аспектов лечения [7,8,9]. И при бронхиальной астме (БА), и при atopическом дерматите (АД) стратегия лечения движется в направлении персонализированной медицины в основном из-за гетерогенности заболеваний. Это наиболее важно, поскольку при данных заболеваниях в клинике в основном применяется универсальный подход, который сильно ограничивает эффективность лечения [10]. С позиций концепции персонализированной медицины стало ясно, что универсальный подход к аллергическим заболеваниям не подходит для лечения пациентов, характеризующихся высокой гетерогенностью. Реальная клиническая практика побудила к поиску биомаркеров для прогнозирования возникновения и исходов заболеваний [11]. Следует заметить, что несмотря на огромное количество проведенных исследований, по-прежнему существует потребность в менее инвазивных методах отбора проб и более чувствительных маркерах [12].

Астма является наиболее распространенным хроническим респираторным заболеванием и поражает как детей, так и взрослых. В 2016 году Глобальная инициатива по астме (GINA) заявила, что астма является гетерогенным заболеванием с множественными фенотипами [13]. Гетерогенность астмы реализуется в различных клинических проявлениях, разнонаправленных ответах на проводимое лечение, различных патофизиологических особенностях и результатах, связанных с разными патогенетическими механизмами, которые приводят к множественным фенотипам астмы [14]. Фенотипы астмы включают группы пациентов, характеризующихся сходными клиническими или биологическими особенностями. Бронхиальная астма с ранним началом, как правило, имеет аллергический фенотип и до сих пор изучалась наиболее широко. Этот фенотип астмы можно разделить на два основных

типа с учетом наличия эозинофильного воспаления или аллергической сенсibilизации. Различные другие фенотипы астмы, например, астма, вызванная физической нагрузкой, а также астма, связанная с ожирением или курением, должны быть приняты во внимание при оценке состояния пациента. Тяжелая по степени тяжести астма, встречающаяся у 5-10% всех пациентов, остается клинической проблемой. Fajt M.L. et al. [15], Wenzel S.E. [16] в своих работах указывают на параметры, которые помогают дифференцировать фенотипы астмы, они необходимы для более точного подхода к пациенту и лучшего понимания разнообразия астмы. По мнению цитируемых авторов эти параметры БА могут быть следующими:

- этиология
- триггеры
- атопический статус
- воздействие профессиональных раздражителей
- привычка курить
- форма тела и вес
- возраст начала астмы
- параметры функции легких и наличие фиксированной обструкции дыхательных путей
- обратимость бронходилатации
- симптомы заболевания (более сильный кашель, свистящее дыхание или одышка)
- уровень тяжести и скорость начала обострения астмы
- поражение других систем органов, таких как кожа (крапивница/экзема, атопический дерматит) или пищеварительной системы (эозинофильный эзофагит и т. д.)
- вовлечение верхних дыхательных путей и/или носовых полипов и др.
- количество обострений
- продолжительность ремиссии бронхиальной астмы
- ответ на терапию, такую как стероиды или антихолинергические препараты и т. д.
- реакции на лекарства или вещества, особенно на аспирин и нестероидные противовоспалительные препараты
- необходимость госпитализации или лечения в отделении интенсивной терапии (включая искусственную вентиляцию легких)
- уровень контроля астмы
- лабораторные данные
- биомаркеры
- значение доли оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO)

Обобщая вышеприведенные данные указанные авторы подчеркивают, что тема, касающаяся фенотипов астмы, очень важна, поскольку персонализированное, индивидуально подобранное лечение, адаптированное к пониманию лежащих в основе фенотипических механизмов, дает гораздо лучшие результаты у пациентов с астмой. Они выделили следующие фенотипические варианты бронхиальной астмы [15,16]:

1. Фенотипы БА в зависимости от этиологии.
2. Фенотипы БА по клиническим характеристикам.
3. Фенотипы БА с сопутствующими заболеваниями.
4. Фенотипы БА по результатам исследования функции внешнего дыхания.
5. Фенотипы БА по клеточному составу воспаления дыхательных путей.
6. Фенотипы БА в зависимости от ответа на проводимую терапию и уровня контроля над астмой.
7. Фенотипы БА по уровню цитокинового профиля 2 типа (современный подход).

В национальных российских [17] и международных (GINA, 2018) [18] рекомендациях по БА предлагается выделять 5 основных фенотипов БА:

- аллергическая;
- неаллергическая;
- с поздним дебютом;
- с фиксированной обструкцией дыхательных путей;
- при ожирении.

Определение фенотипических особенностей заболевания – требование времени, ибо актуальная на сегодняшний день концепция персонализированной медицины не предполагает создания отдельного лекарственного препарата или метода диагностики либо профилактики для каждого отдельного пациента, но требует подбора пациентов (выделение субпопуляций/кластеров/фенотипов/эндотипов БА) с наиболее полным ответом на данный препарат или метод диагностики, или профилактики заболевания. Иначе говоря, суть фенотипизации в медицине – это оптимизация диагностики, лечения и профилактики заболеваний [19,20].

Дифференциация астмы на основе различной этиологии и связанных с заболеванием клинических биомаркеров вызвало новый интерес в свете потребности в прецизионной медицине. Этот подход основан на доступности таргетной терапии, улучшенном понимании структурных и иммунных изменений в респираторной системе, а также роли генетических и эпигенетических механизмов в развитии астмы [2,21]. Корректное всестороннее фенотипи-

рование с использованием анализа для выяснения новых взаимосвязей между клиническими, экологическими и биологическими характеристиками на современном этапе начало удовлетворять потребность в точном определении болезни [22,23].

Следует заметить, что различных фенотипических признаков для характеристики конкретного пациента и особенностей течения БА у него недостаточно из-за множества перекрывающихся симптомов заболевания, поэтому важно понимание общего патофизиологического механизма, лежащего в основе астмы. В связи с этими фактами было разработано новое понятие - эндотипы астмы, которые определяются специфическими патобиологическими механизмами на молекулярном и клеточном уровнях [24]. В то время как фенотипы в основном объясняются и разделяются с помощью наблюдаемых («видимых») характеристик, эндотипы разделяются с использованием биомаркеров, особых характеристик заболевания, поддающихся количественному измерению факторов (признаков), которые позволяют различать физиологические и патологические процессы и могут использоваться в качестве направления для выбора терапии и мониторинга терапевтического ответа [25,26,27]. Дифференцировка пациентов по особенностям эндотипов с целью выявления индивидуальных особенностей различных функциональных или патобиологических механизмов включает мультиомную характеристику. При этом эндотипы астмы идентифицируются в соответствии с геномными, транскриптомными, эпигеномными, протеомными и/или метаболическими профилями. Кроме того, иммунное профилирование позволяет связать фенотипы с эндотипами [28].

Эндотип — это подтип болезненного состояния, который определяется особым патофизиологическим механизмом, тогда как фенотип болезни определяет любую наблюдаемую характеристику болезни без какого-либо значения механизма. Другое ключевое понятие, связанное с эндотипированием заболевания, — это биомаркер, который измеряется и оценивается для изучения любых биологических или патогенных процессов, включая реакцию на терапевтическое вмешательство. Понимание эндотипов заболеваний, основанное на патофизиологических принципах с использованием биомаркеров и их проверка на клинически значимых исходах при астме, аллергическом рините, атопическом дерматите и пищевой аллергии будет иметь решающее значение для успеха прецизионной медицины как нового подхода к ведению пациентов с аллергическими заболеваниями [29].

Чтобы определить фенотипы, которые составляют весь диапазон астмы, и найти пациентов, которые будут реагировать на определенные методы лечения, важно определить биомаркеры, которые помогут клиницисту выбрать правильную терапию для правильного

пациента. Биомаркер можно определить как характеристику, которую можно измерить и оценить как показатель нормальных или патологических биологических процессов или биологического ответа на терапевтическое вмешательство [30]. Биомаркеры, в основном указывающие на астму с высоким T2, которые легко доступны для пациента, доступны для лечения астмы; они включают количество эозинофилов в крови и IgE в сыворотке, а также уровни периостина в сыворотке, уровни оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO) и количество эозинофилов в мокроте. Использование подсчета эозинофилов в мокроте в качестве биомаркера ответа на лечение кортикостероидами приводит к лучшим показателям исхода, главным образом, с точки зрения снижения частоты обострений по сравнению с использованием критерия тяжести симптомов [27].

В ранее проведенных нами исследованиях по фенотипированию бронхиальной астмы у детей мы на основании комплексного клиничко-генетического анализа распределения выявленных информативных метаболических маркеров (аминокислотных и липидных показателей) у детей с БА в зависимости от принадлежности пациентов к определенным фенотипам гаптоглобина (Hp) констатировали участие патобиологических процессов на молекулярном уровне (наличие эндотипов) в механизмах развития БА, что является важным и необходимым фактором при реализации стратегии персонализации проводимой диагностики и лечения БА. Нами был обнаружен важный факт, что пациенты с БА и наличием фенотипа Hp 2-2 характеризуются более выраженной иммунологической реактивностью в сравнении с лицами, имевшими другие фенотипы Hp. Это позволило предположить, что фенотип Hp 2-2 является ассоциированным биологическим маркером БА [31].

При изучении взаимосвязи эндотипов детей с БА и особенностей адаптационно-приспособительных реакций получены данные, свидетельствующие о том, что энергетическое обеспечение механизмов долговременной адаптации при БА, являющейся стресс-индуцирующим фактором, связано с преобладанием катаболических процессов и переключением метаболизма на преимущественно липидный обмен. Пациенты, отнесенные к группе стресса в наибольшей степени иллюстрировали тесную связь метаболического уровня адаптоспособности организма (эндотипов) с иммунным уровнем [32]. Помимо изучения эндотипов при БА у детей, нами также установлен важный для практики факт генетического полиморфизма взаимосвязи между гиперреактивностью бронхов (БГР) на физическую нагрузку у больных с БА и полом ребенка. Исходные показатели БГР у девочек оказались значительно превышающими данный параметр у мальчиков (соответственно у $85,0 \pm 8,2\%$ девочек и у $59,3 \pm 6,0\%$ мальчиков с БА, $P < 0,02$) [33].

В рамках задач прецизионной медицины нами с помощью генетико-дисперсионного анализа проведено комплексное исследование семей детей с бронхиальной астмой (101 семья, всего 350 человек, из них 113 пробандов). По результатам проведенного нами исследования было выделено 3 фенотипа астмы: первый вариант течения с преобладанием атопии, второй вариант течения с выраженной гиперреактивностью бронхов и третий вариант с благоприятным течением. Каждый фенотип имел свои особенности с точки зрения клинических, онтогенетических и функциональных характеристик [34,35].

Первый фенотип характеризовался: манифестацией заболевания в возрасте до 3 лет, преобладанием легкой и среднетяжелой формы БА, значительным числом неблагоприятных перинатальных факторов, способствующих сенсibilизации. Особенности вегетативного статуса у данных пациентов: эутопия в покое и нормосимпатикотонический тип вегетативной реактивности. Для флоуметрических показателей было характерно снижение объемных и скоростных характеристик с максимальными изменениями на уровне мелких бронхов по сравнению с другими фенотипами. Эмоциональной сфере детей из этого класса свойственно превалирование высокого уровня напряженности и замкнутости.

Особенности второго фенотипа следующие: клинические – более тяжелое течение астмы, манифестация в возрасте 5 лет, преобладание паторецепторных проявлений в виде возникновения приступов на воздействие неантигенных раздражителей; онтогенетические – значительный вклад неблагоприятных онтогенетических факторов; функциональные – вегетативный статус пациентов характеризовался ваготонией в покое при гиперсимпатикотоническом типе вегетативной реактивности. Анализ функции внешнего дыхания в сравнении с первым фенотипом выявил умеренное равномерное снижение всех скоростных показателей при значительно лучших значениях объемных показателей; психоэмоциональными особенностями были – высокий уровень робости и релаксированности представителей класса.

Для третьего фенотипа было характерно: клинически – преобладание легкой степени астмы; по онтогенетическим особенностям – минимальное наличие неблагоприятных онтогенетических факторов; функциональная характеристика – эутопия в покое и нормосимпатикотонический тип вегетативной реактивности, большинство показателей компьютерной пикфлоуметрии приближались к возрастной норме. В эмоциональном плане представители указанной формы характеризовались как общительные и склонные к риску.

Следует отметить, что два первых идентифицированных фенотипа астмы в проведенном исследовании имели значимые патогенетические механизмы, обусловленные генотипом. Третий фенотип, по нашему мнению, реализовался при преимущественном влиянии неблагоприятных онтогенетических и средовых факторов. Характерным является

тот факт, что данный фенотипический вариант обследованных пациентов был прогностически наиболее благоприятной формой БА у детей [36].

Открытия, сделанные в результате фундаментальных научных исследований за последний период, привели к значительному прогрессу в изучении патофизиологических процессов аллергических заболеваний, что оказало решающее влияние на понимание естественного течения, прогнозирование риска, выбор лечения или стратегии профилактики с учетом конкретных механизмов. В настоящее время описаны ряд подтипов воспаления и сложных иммунорегуляторных сетей, а также причины отсутствия у пациентов с АЗ положительных ответов на проводимую терапию, что открывает путь для разработки новых диагностических инструментов и инновационных таргетных методов лечения АЗ [29].

Как было указано выше, БА гетерогенна, проявляется множеством фенотипов и по крайней мере 2 эндотипами, отражающими патобиологический механизм формирования заболевания. При появлении биологической терапии тяжелой по течению БА изменился существующий унифицированный подход, при котором потребовалась новая парадигма персонализированной медицины, основанная на воспалительном эндотипе БА, для лучшего понимания пациентов, которые с наибольшей вероятностью получают пользу от специфической целевой терапии. В настоящее время выделяют 2 основных эндотипа БА – с доминированием Т2-воспаления (Т2-БА) и без такового – не-Т2-БА. Т2-БА характеризуется преимущественно эозинофильным воспалением в слизистой дыхательных путей, которое формируется в результате участия Th2-лимфоцитов и врожденных лимфоидных клеток 2-го типа (ILC2), продуцирующих в избытке цитокины Т2-профиля - IL-4, IL-5, IL-13. IL-4 участвует в регуляции пролиферации, дифференцировки и выживания Th2-клеток и синтеза IgE, играет важную роль в инициации аллергических реакций дыхательных путей и гуморальных реакций, тогда как IL-13 играет более важную роль в эффекторной фазе Т2-иммунного ответа и достаточен для того, чтобы вызывать основные проявления аллергического заболевания, включая бронхиальную гиперреактивность (БГР), гиперпродукцию слизи, изменения гладких мышц дыхательных путей и субэпителиальный фиброз. И IL-4, и IL-13 также участвуют в миграции эозинофилов в ткани за счет стимуляции продукции эотаксина-3 и экспрессии молекул межклеточной адгезии. Функции т.н. родственных цитокинов IL-4 и IL-13 во многом пересекаются (дублируются) за счет широкой представленности рецепторов к ним как на клетках иммунной системы, так и на эпителиальных, гладкомышечных клетках и фибробластах. IL-5 играет важную роль в дифференцировке, выживании, миграции и активации эозинофилов, а стало быть, наравне с IL-4 и IL-13 является привлекательной терапевтической мишенью для биологических препаратов [37,38].

В основе аллергической, аспириновой БА и БА с доминированием бронхоспазма в ответ на физическую нагрузку и поздней эозинофильной БА лежит преимущественно Т2-эозинофильное воспаление, тогда как воспалительную основу БА, ассоциированной с ожирением, нейтрофильной БА курильщиков, малогранулоцитарной БА, обусловленной гладкомышечными клетками, и БА с очень поздним дебютом составляет не-Т2-воспаление. Большая часть больных с тяжелой БА с эозинофильным воспалением в слизистой нижних дыхательных путей относится к Т2-эндотипу БА, биомаркерами которого могут быть эозинофилы крови и мокроты, оксид азота в выдыхаемом воздухе, периостин, IgE. Для определения прогноза ответа на биологическую терапию у пациентов с тяжелой Т2-БА наиболее целесообразно определение комплекса биомаркеров [27,39].

На сегодняшний день определение эндотипа астмы (особенно тяжелой, неконтролируемой по течению) — это процесс, основанный на использовании биомаркеров. Идеального биомаркера не существует, и, в отличие от некоторых других заболеваний (например, гликированного гемоглобина, HbA1c, при диабете), биомаркеры астмы менее точны и до сих пор не полностью известны. Поскольку пока нет идеальных биомаркеров, нет и идеальной классификации эндотипов. Некоторые авторы предлагают разделение в соответствии с цитологией мокроты, другие используют клинические и молекулярные единицы для описания эндотипов астмы, но большинство авторов согласны с тем, что на основе биомаркеров астму можно разделить на две группы: астма с высоким уровнем Т2 и астма с низким уровнем Т2 астма. Наиболее часто используется классификация астмы: Т2-высокий и Т2-низкий типы, поскольку она наиболее полезна при выборе лечения, т.к. доступная таргетная терапия тяжелой астмы направлена прежде всего на Т2-высокомолекулярный путь [15,25].

Персонализация ведения пациентов с хроническими воспалительными неинфекционными заболеваниями, включая аллергическую патологию, активно разрабатывается в течение последнего времени. Одним из наиболее важных условий практического решения этого направления является выявление биомаркеров, обладающих высокой клинической информативностью. Биомаркеры или биологические маркеры — это измеряемые индикаторы, используемые для изучения любых аспектов здоровья или болезни. Любой тип анализов может быть биомаркером и может предоставить информацию о патофизиологии основного заболевания, течения болезни и/или ответе на лечение [40]. Они помогают врачу сделать предварительное заключение о том, есть ли признаки наличия или отсутствия заболевания, могут указывать на его тяжесть, предоставят информацию о прогрессировании

заболевания, помогут выбрать наиболее эффективное лечение и/или послужат руководством по дальнейшему ведению пациента [29].

Рациональное использование биомаркеров уже сегодня позволяет выделить группу риска по развитию АЗ, предложить рациональную профилактику, в ряде случаев обосновать диагноз и оценить тяжесть заболевания, оптимизировать противовоспалительную терапию, прогнозировать ответ на фармакотерапию, оценить вероятность развития будущих обострений, своевременно выделить пациентов с тяжелым течением заболевания, которым необходимо дифференцированно инициировать и провести биологическую терапию [31,41].

Несмотря на достигнутые результаты в понимании патологических механизмов астмы, атопического дерматита, характеризующихся аллергическим воспалением, в практическом здравоохранении существуют реальные трудности в связи с высокой гетерогенностью АЗ, что усложняет диагностику и терапевтический подход для пациентов. Более того, некоторые из существующих в настоящее время стратегий лечения астмы и атопического дерматита по-прежнему в основном контролируют симптомы, но не приводят к полному излечению. Проведенное в России национальное исследование контроля астмы (НИКА) показало, что у 3 из 4 пациентов с БА не был достигнут контроль заболевания и у них существовал риск развития обострения в течении ближайшего года [42]. Вот почему ВОЗ подчеркивает тот факт, что, в частности бронхиальная астма, может быть отнесена к заболеваниям с «неудовлетворенными клиническими потребностями» [12].

Использование биомаркеров было усовершенствовано для того, чтобы охарактеризовать оба заболевания в соответствии с их клиническими признаками и облегчить последующее лечение. Несмотря на успехи, достигнутые в этом отношении, по-прежнему существует потребность в более качественных и чувствительных биомаркерах и в менее инвазивных методологиях отбора проб с целью специфической диагностики каждого проявления астмы и атопического дерматита и обеспечения наилучшего лечения с наименьшими страданиями для пациентов. пациенты. [12].

В последние годы успехи медицинских исследований в области аллергических заболеваний привели к лучшему пониманию того, что патологические состояния, характеризующиеся аллергическим воспалением, являются гетерогенными и проявляются с высокой степенью вариабельности среди пациентов [43,44]. Более того, большинство доступных в настоящее время методов лечения по-прежнему способны лишь облегчить симптоматику/симптомы, уменьшить воспаление, а некоторые из них частично предотвратить

обострения и, возможно, изменить естественное течение болезни. Однако даже новейшие препараты на биологической основе не способны его вылечить. Не случайно, аллергические заболевания и особенно тяжелая астма и атопический дерматит были отмечены ВОЗ как неудовлетворенные клинические потребности [45].

Разработка современной стратегии лечения бронхиальной астмы движется в соответствии с концепцией персонализированной медицины, в основном из-за гетерогенности заболевания. Это наиболее важно, поскольку при БА по-прежнему применяется универсальный подход, который сильно ограничивает эффективность лечения [46]. Поэтому астму лучше характеризовать путем определения эндотипов и фенотипов [43,46]. Появление концепции эндотипов и фенотипов астмы подтолкнуло к необходимости лучшего понимания характеристик заболевания, чтобы иметь более персонализированный терапевтический подход и прогнозировать результаты лечения [12]. В настоящее время рекомендации по ведению аллергических заболеваний основаны на оценке симптомов, функции органов-мишеней, обострениях, потребности в неотложной терапии и ограничении качества жизни, при этом подчеркивая важность достижения контроля над заболеванием и снижения риска в будущем. Тем не менее, доступные сегодня методы лечения просто обеспечивают долгосрочное облегчение симптомов и не излечивают болезнь, что делает все более очевидным необходимость новых подходов к лечению аллергических заболеваний [1].

Обычно считается, что иммунный ответ 2-го типа лежит в основе атопической астмы и аллергического ринита, что является основой для концепции объединенных заболеваний дыхательных путей [47]. Иммунный ответ 2-го типа включает Th2-клетки, В-клетки 2-го типа, врожденные лимфоидные клетки 2-й группы (ILC), небольшая часть IL-4, секретирующих NK-клетки, IL-4, секретирующие NK-T-клетки, базофилы, эозинофилы и тучные клетки, а также их основные цитокины. Из сложной сети цитокинов ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-9 и ИЛ-13 в основном секретируются клетками иммунной системы, а ИЛ-25, ИЛ-31, ИЛ-33 и TSLP - тканевыми клетками, особенно эпителиальными. И врожденный, и приобретенный иммунный ответ вносят свой вклад в эндотипы иммунного ответа типа 2. Воспалительные клетки Th1/Th17 и неаллергические механизмы, такие как факторы окружающей среды, психосоциальный стресс, активация метаболических путей, резидентные клетки с ремоделированным фенотипом или дисфункция эпителиального барьера, дополнительно модулируют профиль воспаления, вызванного 2-м типом [39]. Кроме того, воспаление, вызванное 2-м типом, характеризуется высокой клеточной пластичностью, которая позволяет клеткам адаптироваться к специфической воспалительной среде. Внутри эндотипа комплекса иммунного ответа типа 2 может существовать несколько субэндотипов, таких как IL-5-высокий, IL-13-высокий или IgE-высокий эндотип, и их преобладание различается между аллергическими заболеваниями [37].

Для заболеваний дыхательных путей, включая тяжелую астму, был предложен новый таксономический и управленческий подход, называемый излечимыми признаками, а эозинофилия включена в качестве излечимого признака, что указывает на потенциальный ответ на вмешательство с помощью кортикостероидов. У пациентов с тяжелой астмой выражено больше излечимых признаков, чем у пациентов с нетяжелой астмой, связанной с риском обострения астмы в будущем, что демонстрирует клиническую полезность оценки излечимых признаков. Среди признаков, которые наиболее сильно предсказывают риск обострения астмы, - склонность к обострениям, депрессия, полипрагмазия, дисфункция голосовых связок и обструктивное апноэ во сне. Концепция излечимых признаков развивается параллельно с эндотипами и фенотипами и, вероятно, найдет свою нишу в персонализированной медицине [48].

Прецизионное эндотипирование, которое связывает патобиологические механизмы с видимыми свойствами через определенные биомаркеры и может быть преобразовано в диагностические тесты для конкретных путей, открывает путь к точной классификации заболеваний и индивидуализированным целевым методам лечения. Ожидается, что оно изменит диагностический и терапевтический ландшафт всех медицинских дисциплин. Эндотип-ориентированное лечение по-прежнему сталкивается с множеством проблем, прежде чем будет внедрено в повседневную практику при аллергических заболеваниях и астме. В настоящее время большая часть исследований эндотипов проводится при тяжелых формах аллергических заболеваний; однако эндотипы следует рассматривать как самостоятельное заболевание. Раннее эндотипирование более легких пациентов или пациентов из группы риска может дать более полное представление о механизмах заболевания. На ранних стадиях заболевания предполагаемые эндотипы легче дифференцировать, в то время как по мере прогрессирования заболевания поражаются другие типы клеток и структуры, что затрудняет различение каждого эндотипа. Устойчивость эндотипа является одним из основных вопросов. Хотя стабильный эндотип наблюдается при отсутствии обострения заболевания, изменения эндотипа могут наблюдаться во время обострений, у курильщиков или при переходе от астмы к синдрому перекрытия БА-ХОБЛ. Молекулярная классификация заболеваний, основанная на глубоком обучении, может использоваться для принятия решений по диагностике и лечению аллергических заболеваний [1].

Стратегия, основанная на эндотипах, должна быть смоделирована для каждой расы, возрастной группы и пола, поскольку эндотипы заболеваний также модулируются немодифицируемыми факторами, такими как раса/этническая принадлежность, пол и возраст. Например, нейтрофильное воспаление чаще встречается у женщин, подростков или пожилых

людей, а также у населения Китая. Варианты гена 17q21 являются наиболее сильными известными генетическими детерминантами детской астмы; однако они существенно не влияют на риск астмы во взрослом возрасте или на восприимчивость к последствиям активного курения. Это контрастирует с данными, полученными у детей, и позволяет предположить, что этот локус связан с эндотипом астмы, характерным для детского возраста [49]. Когорта астмы всех возрастов (ALLIANCE) предлагает уникальную, интегративную и междисциплинарную структуру с комплексным молекулярным подходом в проспективной и одинаковой манере для всех возрастов, чтобы идентифицировать биомаркеры и предикторы различных исходов бронхообструктивных состояний и астмы у детей, а также их дальнейшего течения в зрелом возрасте [50]. К сожалению, по объективным причинам практика прецизионной (или персонализированной) медицины при БА пока отстает. Тем не менее, введение специфических биологических методов лечения, таких как лечение моноклональными антителами к IgE и анти-IL5, на шаге 5 рекомендаций GINA открыло новую эру прецизионной медицины при астме. На данном этапе эти методы лечения, как более финансово затратной терапии, используются только при тяжелой неконтролируемой аллергической астме и при тяжелых эозинофильных фенотипах астмы [5,51].

Следует согласиться с мнением Пампуры А.Н. с соавт. [41] и других исследователей [52] о том, что практическая реализация достижений прецизионной медицины (Precision medicine) в области аллергических заболеваний принципиально изменяет подходы к реальной клинической практике и разработке новых научных направлений. Это позволяет разработать принципиально новые подходы к лечению и профилактике аллергических заболеваний, учитывающие эндотипы и фенотипы, а также множество индивидуальных особенностей (генетических, экологических, образа жизни и т.д.). Ключевую роль в разработке персонализированного ведения больных с хроническими неинфекционными воспалительными заболеваниями отводят биомаркерам, для которых определена чёткая граница между состояниями «нормы» и «патологии». Рациональное использование достижений молекулярной аллергологии позволяет принципиально изменить течение заболеваний [38,53].

Мониторинг концентрации маркеров активности воспаления после подтверждения диагноза БА может быть использован и как инструмент оценки ответа на терапию, которая в настоящее время носит симптоматический/патогенетический, но не излечивающий характер. Базисная терапия БА, изменяемая на основании биомаркеров, вероятно, могла бы снизить лекарственную нагрузку и риск будущих обострений. Для клинической практики представляют интерес и протективные биомаркеры, указывающие на риск формирования БА (например, белок СС16, или утероглобин) [54]. Концентрация утероглобина в сыворотке крови и в жидкости бронхоальвеолярного лаважа ниже у пациентов с БА в сравнении со здоровыми

добровольцами [54,55]. Показано, что уровень белка СС16 исходно более низок у детей, которым впоследствии устанавливали диагноз БА; далее он постоянно понижается с увеличением стажа заболевания. Обнаружена выраженная обратная корреляция уровня секреторного белка СС16 сыворотки крови и аллергической сенсibilизацией к ингаляционным аллергенам [56]. В педиатрической когорте пациентов эозинофилия в периферической крови (≥ 300 клеток/мкл) связана с большей тяжестью БА, большим количеством обострений, снижением ОФВ1/ФЖЕЛ, гиперреактивностью бронхов, утолщением стенки бронхов [57].

В заключение представленного материала, свидетельствующего о том, что эндотип-ориентированный подход при аллергических заболеваниях действительно является современной методологией прецизионной медицины, для практического здравоохранения ценным служит информация о сравнительной характеристике биологических маркеров бронхиальной астмы и использовании их на практике (таблицы 1 и 2).

Таблица 1

Сравнительная характеристика биомаркеров бронхиальной астмы (цитировано по А.Н.Пампура с соавт. [16] с модификацией автора)

Биомаркер	Биоматериал	Достоинства	Недостатки	Оптимальный возраст применения
Эозинофилы периферической крови	Цельная кровь	Доступность	Низкая специфичность	Без ограничений
Эозинофильный катионный белок	Сыворотка крови	Показатель активности аллергического воспаления	Умеренная специфичность	Без ограничений
Оксид азота (FeNO)	Выдыхаемый воздух	Активность воспаления в бронхиальной стенке Неинвазивный	Большая лабильность показателя Трудность экспираторного маневра	Старше 4 лет
Общий IgE	Сыворотка крови	Доступность	Неспецифический маркер	Без ограничений
Специфические IgE к ингаляционным аллергенам	Сыворотка крови	Возможность выявить этиологию заболевания и возможные риски	Необходимо различать сенсibilизацию и истинную аллергию	Без ограничений
Лейкотриен E4	Моча	Неинвазивность	Низкая специфичность	Без ограничений
Периостин	Сыворотка крови/назальный материал	Один из немногих маркеров ремоделирования	Некоторые противоречия в результатах исследований	Без ограничений
Тимический	Сыворотка	Высокие уровни	Не отражает теку-	Без ограничений

стромальный лимфопоэтин (ТСЛП)	крови	коррелируют с высоким риском дебюта БА до клинических проявлений	щее состояние бронхиальной стенки. Может быть повышен из-за воспалительных изменений в коже или ЖКТ	
Примечание: при условии использования количественных валидизированных тест-систем, например, ImmunoCAP).				

Таблица 2

Показания к использованию отдельных биомаркеров (цитировано по А.Н.Пампура с соавт. [16] с модификацией автора)

Маркер	Риска возникновения БА (группа риска)	Рациональной профилактики	Тяжести БА	Эндоטיפа (выбора вида терапии)	Ответа на терапию	Мониторинг течения БА	Развития других аллергических заболеваний
Эозинофилы периферической крови	Да	Нет	Нет	Да	Да	Косвенно	Да
Эозинофильный катионный белок	Косвенно	Нет	Нет	Косвенно	Да	Да	Нет
Оксид азота (FeNO)	Да	Нет	Косвенно	Да	Да	Да	Нет
Общий IgE	Нет	Нет	Нет	Да	Нет	Нет	Косвенно
Специфические IgE к ингаляционным аллергенам	Да	Да	Нет	Да	Нет	Косвенно	Да
Лейкотриен E4	Да	Нет	Да	Да	Да	Нет	Нет
Периостин	Нет	Нет	Нет	Косвенно	Нет	Косвенно	Нет
Тимический стромальный лимфопоэтин (ТСЛП)	Да	Нет	Нет	Да	Нет	Нет	Да

Таким образом, разработка и использование в реальной клинической практике биомаркеров и молекулярное фенотипирование пациентов уже сегодня позволяет выделить группу риска по развитию БА, предложить рациональную профилактику, в ряде случаев обосновать диагноз и оценить тяжесть заболевания. Для пациентов с уже установленным диагнозом БА применение биомаркеров контроля воспаления и прогноза ответа на терапию позволяет оценить вероятность развития будущих обострений и приверженность лечению,

оптимизировать противовоспалительную терапию, выделить лиц с тяжёлым течением БА, которым необходимо дифференцированно инициировать и провести биологическую терапию. Научные исследования предлагают обширный перечень биомаркеров при ведении пациентов с риском развития или наличием БА и других АЗ; каждая молекула обладает определёнными показаниями к использованию и ограничениями в применении. Своевременный, обоснованный и индивидуальный выбор биомаркеров для измерения у конкретного пациента с БА может способствовать профилактике необратимых изменений бронхиальной стенки (ремоделирования), снижению лекарственной нагрузки, улучшению прогноза течения БА, а в конечном итоге - улучшению качества жизни пациентов с аллергическими заболеваниями [41].

Успешное ведение пациентов с тяжелой астмой и аллергическими заболеваниями продолжает оставаться одной из основных неудовлетворенных потребностей. Пересмотренная парадигма ведения заболеваний, которая влечет за собой стратификацию пациентов с использованием эндотипов и мультиомных биомаркеров для назначения таргетной терапии, заменит универсальный подход к аллергическим заболеваниям. Биомаркеры могут быть использованы для определения и классификации различных эндотипов. Это будет огромным подспорьем для разработки прецизионной медицины лечения астмы и аллергических заболеваний в целом. Подобная стратегия позволит более точно определять цели лечения, а также предоставит источник новых мишеней и, следовательно, новых методов лечения для каждого определенного эндотипа. И безусловно - прецизионная медицина должна применяться ко всему спектру астмы и других АЗ, а не только к более тяжелым стадиям болезни [5,29,58].

Контактная информация:

Василевский Игорь Вениаминович – д.м.н., профессор
кафедры клинической фармакологии.

Белорусский государственный медицинский университет,
Пр.Дзержинского, 83, 220083, г.Минск.

Сл.тел. +375 17 282-91-32.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Agache I., Akdis C.A. Precision medicine and phenotypes, endotypes, genotypes, regiotypes, and theratypes of allergic diseases. J Clin Invest. 2019; 129 (4): 1493–1503.
2. Василевский И.В. Эндотип-ориентированный подход при изучении аллергических заболеваний. [Электронный ресурс].- Режим доступа: <http://www.medlinks.ru/article.php?sid=102680>. Дата доступа: № 1197 от 24.10.2022.

3. Papapostolou N., Makris M. Allergic Asthma in the Era of Personalized Medicine. *J Pers Med.* 2022; 12 (7): 1162.
4. Шляхто Е.В., Конради А.О. Персонализированная медицина. История, современное состояние проблемы и перспективы внедрения. *Российский журнал персонализированной медицины.* 2021; 1(1): 6-20.
5. Chung K.F. Precision medicine in asthma: Linking phenotypes to targeted treatments. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2018; 24: 4–10.
6. Chung K.F. New treatments for severe treatment-resistant asthma: targeting the right patient. *The lancet Respiratory medicine.* 2013; 1(8): 639-652.
7. Akdis C.A., Ballas Z. Precision medicine & precision health: building blocks to foster a revolutionary healthcare model. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 137: 1359-1361.
8. Galli S. Toward precision medicine and health: promises opportunities and challenges in allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 137: 1289-1300.
9. Jameson J.L., Longo D.L. Precision medicine – personalized, problematic, and promising. *N Engl J Med.* 2015; 372: 2229-2234.
10. Bieber T., D'Erme A.M., Akdis C.A. et al. Clinical Phenotypes and Endophenotypes of Atopic Dermatitis: Where Are We, and where Should We Go? *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 139 (4): 58–64.
11. Shute J. Biomarkers of asthma. *Minerva Med.* 2022; 113 (1): 63-78.
12. Puzzovio P.G., Levi-Schaffer F. Latest Progresses in Allergic Diseases Biomarkers: Asthma and Atopic Dermatitis. *Front Pharmacol.* 2021; 12: 747364.
13. Reddel H.K., Bateman E.D., Becker A. et al. A summary of the new GINA strategy: A roadmap to asthma control. *Eur. Respir. J.* 2015; 46: 622–639.
14. McIntyre A.P., Viswanathan R.K. Phenotypes and Endotypes in Asthma. *Adv Exp Med Biol.* 2023; 1426: 119-142.
15. Fajt M.L., Wenzel S.E. Asthma phenotypes and the use of biologic medications in asthma and allergic disease: The next steps toward personalized care. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 135: 299–310.
16. Wenzel S.E. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med.* 2012;18 (5): 716-725.
17. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы. М.: Российское респираторное общество, Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов; 2018. Доступно на: <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/> [Дата обращения: 16.03.2019].

18. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2018. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2018/04/wms-GINA-2018-report-V1.3-002.pdf> [Дата обращения: 16.03.2019].
19. Василевский И.В. Взаимодействие лекарство-ген и фармакологический ответ. *Международные обзоры: клиническая практика и здоровье*. 2020; 1: 7-19.
20. Reyna M.E., Bedard M.A., Subbarao P. Lung Function as a Biomarker of Health: An Old Concept Rediscovered. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023; 208 (2): 117–119.
21. Holgate S.T., Wenzel S., Postma D.S. Asthma. *Nat Rev Dis Primers*. 2015; 1: 15025.
22. Рубан А.П., Василевский И.В., Ростовцев В.Н. Определение фенотипов бронхиальной астмы у детей с помощью генетико-дисперсионного анализа. [Электронный ресурс].- Режим доступа: <http://www.medlinks.ru/article.php?sid=102724>. Дата доступа: № 1198 от 31.10.2022.
23. Conrad L.A., Cabana M.D., Rastogi D. Defining Pediatric Asthma: Phenotypes to Endotypes and Beyond. *Pediatr Res*. 2021; 90 (1): 45–51.
24. Lotvall J., Akdis C.A., Bacharier L.B. et al. Asthma endotypes: A new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2011;127: 355–360.
25. Tiotiu A. Biomarkers in asthma: State of the art. *Asthma Res. Pract*. 2018; 4: 10.
26. Chung K.F. Personalised medicine in asthma: time for action. *Eur. Respir. Rev*. 2017; 26 (145): pii: 170064.
27. Ненашева Н.М. Значение биомаркеров в диагностике и терапии бронхиальной астмы. *Практическая пульмонология*. 2017; 4: 3–9.
28. Schoettler N., Streck M.E. Recent Advances in Severe Asthma From Phenotypes to Personalized Medicine. *Chest*. 2020; 157 (3): 516–528.
29. Agache I., Akdis C.A. Endotypes of allergic diseases and asthma: An important step in building blocks for the future of precision medicine Invited review article. *Allergology International*. 2016; 65 (3): 243-252.
30. Amur S., LaVange L., Zineh I. et al. Biomarker Qualification: Toward a Multiple Stakeholder Framework for Biomarker Development, Regulatory Acceptance, and Utilization. *Clin Pharmacol Ther*. 2015; 98 (1): 34-46.
31. Василевский И.В. Фенотипы гаптоглобина - биологические маркеры бронхиальной астмы. *Международные обзоры: клиническая практика и здоровье*. 2017; 1: 47 – 59.

32. Василевский И.В. Зависимость эндотипов детей с бронхиальной астмой от характера адаптационно-приспособительных реакций. X Юбилейная науч. практ. конфер. «Воронцовские чтения. Санкт-Петербург — 2017». Материалы. Санкт-Петербург, 2017; 18 – 19.
33. Скепьян Е.Н., Василевский И.В. Бронхиальная гиперреактивность у детей с бронхиальной астмой. Монография: LAP – Lambert Academic Publishing GmbH and Co.KG.Heinrich-Bocking-Str. 6-8. Saarbrucen, Germany. 2012; 156 с.
34. Рубан А.П., Василевский И.В. Личностные особенности характера детей с бронхиальной астмой и их взаимосвязь с показателями функции внешнего дыхания. Медицинская панорама, 2013; 3: 26 – 28.
35. Рубан А.П., Ростовцев В.Н., Василевский И.В. Генетический подход к донозологической диагностике и прогнозу бронхиальной астмы у детей / В книге «Проблемы оценки и прогнозирования состояния индивидуального и популяционного здоровья при воздействии факторов риска».- СПб.: Крисмас+. 2015; 395 – 398.
36. Рубан А.П., Василевский И.В., Ростовцев В.Н. Фенотипы бронхиальной астмы у детей по результатам генетико-дисперсионного анализа / Материалы IX Российского форума с международным участием «Здоровье детей: профилактика и терапия социально-значимых заболеваний. Санкт-Петербург - 2015». СПб. 2015; 144 – 145.
37. Agache I., Sugita K., Morita H. et al. The complex type 2 endotype in allergy and asthma: from laboratory to bedside. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015; 15: 29.
38. Dramburg S., Hilger C., Santos A.F. et al. *Molecular Allergology User's Guide 2.0.* EAACI. *Pediatric Allergy and Immunology.* 2023; First published.
39. Ненашева Н.М. Т2-бронхиальная астма: характеристика эндотипа и биомаркеры. *Пульмонология.* 2019; 29 (2): 216–228.
40. Василевский И.В. Маркеры и формы наследственного предрасположения как основа прогнозирования бронхиальной астмы у детей. Автореферат дис. доктора медицинских наук. Санкт-Петербургский педиатрический медицинский институт. Санкт-Петербург. 1992; 40 с.
41. Пампура А.Н., Камаев А.В., Лебеденко А.А. Биомаркеры астмы у детей. Новые возможности, реальная практика и перспективы. *Медицинский вестник Юга России.* 2022; 13 (2): 91-101.
42. Архипов В.В., Григорьева Е.В., Гавришина Е.В. Контроль над бронхиальной астмой в России: результаты многоцентрового наблюдательного исследования НИКА. *Пульмонология.* 2011; 6: 87-93.

43. Roth M., Stolz D. Biomarkers and Personalised Medicine for Asthma. *Eur. Respir. J.* 2019; 53 (1): 1802094.
44. Bakker D. S., Nierkens S., Knol E.F. et al. Confirmation of Multiple Endotypes in Atopic Dermatitis Based on Serum Biomarkers. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2021; 147: 189–198.
45. Breiteneder H., Diamant Z., Eiwegger T. et al. Future Research Trends in Understanding the Mechanisms Underlying Allergic Diseases for Improved Patient Care. *Allergy.* 2019; 74 (12): 2293–2311.
46. Narendra D., Blixt J., Hanania N. A. Immunological Biomarkers in Severe Asthma. *Semin. Immunol.* 2019; 46: 101332.
47. Muraro A., Lemanske R.F.Jr., Hellings P.W. et al. Precision medicine in patients with allergic diseases: airway diseases and atopic dermatitis—PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 137: 1347-1358.
48. McDonald V.M., Hiles S.A., Godbout K. et al. Treatable traits can be identified in a severe asthma registry and predict future exacerbations. *Respirology.* 2019; 24 (1): 37–47.
49. Kreiner-Møller E., Strachan D.P., Linneberg A. et al. 17q21 gene variation is not associated with asthma in adulthood. *Allergy.* 2015; 70 (1): 107–114.
50. Fuchs O., Bahmer T., Weckmann M. et al. The all age asthma cohort (ALLIANCE) - from early beginnings to chronic disease: a longitudinal cohort study. *BMC Pulm Med.* 2018; 18 (1):140.
51. Breiteneder H., Peng Y.Q., Agache I. et al. Biomarkers for diagnosis and prediction of therapy responses in allergic diseases and asthma. *Allergy.* 2020; 75 (12): 3039-3068.
52. Konig I.R., Fuchs O., Hansen G. et al. What is precision medicine? *Eur Respir J.* 2017; 50 (4): 1700391.
53. Agache I., Palmer E., Sanver D. et al. Molecular allergology approach to allergic asthma. *Molecular Aspects of Medicine.* 2022; 85, 101027.
54. Guerra S., Vasquez M.M., Spangenberg A. et al. Club cell secretory protein in serum and bronchoalveolar lavage of patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 138 (3): 932-934.
55. Ma Y.N., Wang J., Lee Y.L. et al. Association of urine CC16 and lung function and asthma in Chinese children. *Allergy Asthma Proc.* 2015; 36 (4): 59-64.
56. Almuntashiri S., Zhu Y., Han Y. et al. Club Cell Secreted Protein CC16: Potential Applications in Prognosis and Therapy for Pulmonary Diseases. *J Clin Med.* 2020; 9 (12): 4039.

57. Konradsen J.R., Skantz E., Nordlund B. et al. Predicting asthma morbidity in children using proposed markers of Th2-type inflammation. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015; 26 (8): 772-779.
58. Busse W.W., Castro M., Casale T.B. Asthma Management in Adults. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023; 11 (1): 21-33.

R E F E R E N C E S

1. Agache I., Akdis C.A. Precision medicine and phenotypes, endotypes, genotypes, regiotypes, and theratypes of allergic diseases. *J Clin Invest.* 2019; 129 (4): 1493–1503.
2. Vasilevsky I.V. Endotype-oriented approach in the study of allergic diseases. [Electronic resource].- Access mode: <http://www.medlinks.ru/article.php?sid=102680>. Access date: No. 1197 of 10/24/2022. [(in Russian)]
3. Papapostolou N., Makris M. Allergic Asthma in the Era of Personalized Medicine. *J Pers Med.* 2022; 12 (7): 1162.
4. Шляхто Е.В., Конради А.О. Персонализированная медицина. История, современное состояние проблемы и перспективы внедрения. *Российский журнал персонализированной медицины.* 2021; 1(1): 6-20.
5. Chung K.F. Precision medicine in asthma: Linking phenotypes to targeted treatments. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2018; 24: 4–10.
6. Chung K.F. New treatments for severe treatment-resistant asthma: targeting the right patient. *The lancet Respiratory medicine.* 2013; 1(8): 639-652.
7. Akdis C.A., Ballas Z. Precision medicine & precision health: building blocks to foster a revolutionary healthcare model. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 137: 1359-1361.
8. Galli S. Toward precision medicine and health: promises opportunities and challenges in allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 137: 1289-1300.
9. Jameson J.L., Longo D.L. Precision medicine – personalized, problematic, and promising. *N Engl J Med.* 2015; 372: 2229-2234.
10. Bieber T., D'Erme A.M., Akdis C.A. et al. Clinical Phenotypes and Endophenotypes of Atopic Dermatitis: Where Are We, and where Should We Go? *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 139 (4): 58–64.
11. Shute J. Biomarkers of asthma. *Minerva Med.* 2022; 113 (1): 63-78.

12. Puzzovio P.G., Levi-Schaffer F. Latest Progresses in Allergic Diseases Biomarkers: Asthma and Atopic Dermatitis. *Front Pharmacol.* 2021; 12: 747364.
13. Reddel H.K., Bateman E.D., Becker A. et al. A summary of the new GINA strategy: A roadmap to asthma control. *Eur. Respir. J.* 2015; 46: 622–639.
14. McIntyre A.P., Viswanathan R.K. Phenotypes and Endotypes in Asthma. *Adv Exp Med Biol.* 2023; 1426: 119-142.
15. Fajt M.L., Wenzel S.E. Asthma phenotypes and the use of biologic medications in asthma and allergic disease: The next steps toward personalized care. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 135: 299–310.
16. Wenzel S.E. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med.* 2012;18 (5): 716-725.
17. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of bronchial asthma. Moscow: Russian Respiratory Society, Russian Association of Allergists and Clinical Immunologists; 2018. Available at: <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/> [Date of access: 03/16/2019]. [(in Russian)]
18. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2018. Available at: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2018/04/wms-GINA-2018-report-V1.3-002.pdf> [Дата обращения: 16.03.2019].
19. Vasilevsky I.V. Drug-gene interaction and pharmacological response. *International Reviews: Clinical Practice and Health.* 2020; 1: 7-19. [(in Russian)]
20. Reyna M.E., Bedard M.A., Subbarao P. Lung Function as a Biomarker of Health: An Old Concept Rediscovered. *Am J Respir Crit Care Med.* 2023; 208 (2): 117–119.
21. Holgate S.T., Wenzel S., Postma D.S. Asthma. *Nat Rev Dis Primers.* 2015; 1: 15025.
22. Ruban A.P., Vasilevsky I.V., Rostovtsev V.N. Determination of phenotypes of bronchial asthma in children using genetic analysis of variance. [Electronic resource].- Access mode: <http://www.medlinks.ru/article.php?sid=102724>. Access date: No. 1198 of 10/31/2022. [(in Russian)]
23. Conrad L.A., Cabana M.D., Rastogi D. Defining Pediatric Asthma: Phenotypes to Endotypes and Beyond. *Pediatr Res.* 2021; 90 (1): 45–51.
24. Lotvall J., Akdis C.A., Bacharier L.B. et al. Asthma endotypes: A new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011;127: 355–360.
25. Tiotiu A. Biomarkers in asthma: State of the art. *Asthma Res. Pract.* 2018; 4: 10.

26. Chung K.F. Personalised medicine in asthma: time for action. *Eur. Respir. Rev.* 2017; 26 (145): pii: 170064.
27. Nenasheva N.M. The value of biomarkers in the diagnosis and treatment of bronchial asthma. *Practical pulmonology.* 2017; 4: 3–9.
28. Schoettler N., Strek M.E. Recent Advances in Severe Asthma From Phenotypes to Personalized Medicine. *Chest.* 2020; 157 (3): 516–528.
29. Agache I., Akdis C.A. Endotypes of allergic diseases and asthma: An important step in building blocks for the future of precision medicine Invited review article. *Allergology International.* 2016; 65 (3): 243-252.
30. Amur S., LaVange L., Zineh I. et al. Biomarker Qualification: Toward a Multiple Stakeholder Framework for Biomarker Development, Regulatory Acceptance, and Utilization. *Clin Pharmacol Ther.* 2015; 98 (1): 34-46.
31. Vasilevsky I.V. Haptoglobin phenotypes are biological markers of bronchial asthma. *International Reviews: Clinical Practice and Health.* 2017; 1: 47-59. [(in Russian)]
32. Vasilevsky I.V. Dependence of endotypes of children with bronchial asthma on the nature of adaptive responses. X Anniversary scientific. practical conf. Vorontsov readings. St. Petersburg - 2017". *Materials. St. Petersburg.* 2017; 18 - 19. [(in Russian)]
33. Skepyan E.N., Vasilevsky I.V. Bronchial hyperreactivity in children with bronchial asthma. Monograph: LAP – Lambert Academic Publishing GmbH and Co.KG.Heinrich-Bocking-Str. 6-8. Saarbrucen, Germany. 2012; 156 p. [(in Russian)]
34. Ruban A.P., Vasilevsky I.V. Personal characteristics of the character of children with bronchial asthma and their relationship with indicators of the function of external respiration. *Medical panorama,* 2013; 3: 26-28. [(in Russian)]
35. Ruban A.P., Rostovtsev V.N., Vasilevsky I.V. Genetic approach to prenosological diagnosis and prognosis of bronchial asthma in children / In the book "Problems of assessing and predicting the state of individual and population health under the influence of risk factors" - St. Petersburg: Krismas +. 2015; 395 - 398. [(in Russian)]
36. Ruban A.P., Vasilevsky I.V., Rostovtsev V.N. Phenotypes of bronchial asthma in children according to the results of genetic analysis of variance / Proceedings of the IX Russian Forum with International Participation "Children's Health: Prevention and Treatment of Socially Significant Diseases. St. Petersburg - 2015". SPb. 2015; 144 - 145. [(in Russian)]
37. Agache I., Sugita K., Morita H. et al. The complex type 2 endotype in allergy and asthma: from laboratory to bedside. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015; 15: 29.

38. Dramburg S., Hilger C., Santos A.F. et al. Molecular Allergy User's Guide 2.0. EAACI. Pediatric Allergy and Immunology. 2023; First published.
39. Nenasheva N.M. T2-bronchial asthma: endotype characteristics and biomarkers. Pulmonology. 2019; 29 (2): 216–228. [(in Russian)]
40. Vasilevsky I.V. Markers and forms of hereditary predisposition as the basis for predicting bronchial asthma in children. Abstract dis. doctor of medical sciences. St. Petersburg Pediatric Medical Institute. St. Petersburg, 1992; 40 p. [(in Russian)]
41. Pampura A.N., Kamaev A.V., Lebedenko A.A. Biomarkers of asthma in children. New opportunities, real practice and prospects. Medical Bulletin of the South of Russia. 2022; 13 (2): 91-101. [(in Russian)]
42. Arkhipov V.V., Grigoryeva E.V., Gavrishina E.V. Asthma control in Russia: results of the NIKA multicenter observational study. Pulmonology. 2011; 6: 87-93.
43. Roth M., Stolz D. Biomarkers and Personalised Medicine for Asthma. Eur. Respir. J. 2019; 53 (1): 1802094.
44. Bakker D. S., Nierkens S., Knol E.F. et al. Confirmation of Multiple Endotypes in Atopic Dermatitis Based on Serum Biomarkers. J. Allergy Clin. Immunol. 2021; 147: 189–198.
45. Breiteneder H., Diamant Z., Eiwegger T. et al. Future Research Trends in Understanding the Mechanisms Underlying Allergic Diseases for Improved Patient Care. Allergy. 2019; 74 (12): 2293–2311.
46. Narendra D., Blixt J., Hanania N. A. Immunological Biomarkers in Severe Asthma. Semin. Immunol. 2019; 46: 101332.
47. Muraro A., Lemanske R.F.Jr., Hellings P.W. et al. Precision medicine in patients with allergic diseases: airway diseases and atopic dermatitis—PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. J Allergy Clin Immunol. 2016; 137: 1347-1358.
48. McDonald V.M., Hiles S.A., Godbout K. et al. Treatable traits can be identified in a severe asthma registry and predict future exacerbations. Respirology. 2019; 24 (1): 37–47.
49. Kreiner-Møller E., Strachan D.P., Linneberg A. et al. 17q21 gene variation is not associated with asthma in adulthood. Allergy. 2015; 70 (1): 107–114.
50. Fuchs O., Bahmer T., Weckmann M. et al. The all age asthma cohort (ALLIANCE) - from early beginnings to chronic disease: a longitudinal cohort study. BMC Pulm Med. 2018; 18 (1):140.
51. Breiteneder H., Peng Y.Q., Agache I. et al. Biomarkers for diagnosis and prediction of therapy responses in allergic diseases and asthma. Allergy. 2020; 75 (12): 3039-3068.

52. Konig I.R., Fuchs O., Hansen G. et al. What is precision medicine? *Eur Respir J.* 2017; 50 (4): 1700391.
53. Agache I., Palmer E., Sanver D. et al. Molecular allergology approach to allergic asthma. *Molecular Aspects of Medicine.* 2022; 85, 101027.
54. Guerra S., Vasquez M.M., Spangenberg A. et al. Club cell secretory protein in serum and bronchoalveolar lavage of patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 138 (3): 932-934.
55. Ma Y.N., Wang J., Lee Y.L. et al. Association of urine CC16 and lung function and asthma in Chinese children. *Allergy Asthma Proc.* 2015; 36 (4): 59-64.
56. Almutashiri S., Zhu Y., Han Y. et al. Club Cell Secreted Protein CC16: Potential Applications in Prognosis and Therapy for Pulmonary Diseases. *J Clin Med.* 2020; 9 (12): 4039.
57. Konradsen J.R., Skantz E., Nordlund B. et al. Predicting asthma morbidity in children using proposed markers of Th2-type inflammation. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015; 26 (8): 772-779.
58. Busse W.W., Castro M., Casale T.B. Asthma Management in Adults. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023; 11 (1): 21-33.