Бронхиальная астма в эпоху персонализированной медицины

А.Х. Ибишева, М.Р. Шахгиреева, А.Б. Хильдихароева, Л.С. Успанова, С.А. Шамсадова,
Л.В.-М. Джабраилова

*Республиканская детская клиническая больница им. Е.П. Глинки Минздрава Чеченской республики
364059, г. Грозный, ул. И.И. Бисултанова, 101*

Резюме

Бронхиальная астма является растущим бременем для системы здравоохранения во всем мире, преимущественно поражая население стран с низким уровнем дохода. Повсеместный рост заболеваемости оказывает существенное негативное влияние на качество жизни пациентов. Отсутствие радикального лечения астмы на протяжении многих лет можно объяснить недостаточным пониманием механизмов ее развития. В настоящее время признана гетерогенность бронхиальной астмы, которая отражается в многочисленных факторах риска. Достижения в изучении различных аспектов патогенеза этого сложного заболевания способствуют разработке новых и более эффективных терапевтических подходов. Понимание фенотипирования и эндотипирования астмы является важным аспектом, от которого зависит эффективность того или иного биологического препарата. Своевременная диагностика и правильно подобранная терапия предотвращают прогрессирование заболевания и позволяют добиться длительной ремиссии бронхиальной астмы. Многолетняя история изучения вопросов этиопатогенеза заболевания принесла прогрессивные перемены в эффективности его лечения. Целью настоящей работы является обзор фенотипических особенностей бронхиальной астмы, а также индивидуализированных методов лечения тяжелой астмы, прогностических и мониторинговых биомаркеров биологических препаратов. Поиск проведен с использованием баз данных PubMed, EMBASE. Использовались ключевые слова: «бронхиальная астма», «фенотипы астмы», «эндотипы астмы», «биомаркеры астмы».

Ключевые слова: бронхиальная астма, фенотипы, эндотипы, персонализированная медицина.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Ибишева А.Х., e-mail: ibisheva18@mail.ru

Для цитирования: Ибишева А.Х., Шахгиреева М.Р., Хильдихароева А.Б., Успанова Л.С., Шамсадова С.А., Джабраилова Л.В.-М. Бронхиальная астма в эпоху персонализированной медицины. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(6):41–47. doi: 10.18699/SSMJ20240604

Bronchial asthma in the era of personalized medicine

A.Kh. Ibisheva, M.R. Shakhgireeva, A.B. Khildikharoeva, L.S. Uspanova, S.A. Shamsadova,
L.V.-M. Dzhabrailova

*Glinka Republican Children's Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Chechen Republic
364059, Grozny, I.I. Bisultanova st., 101*

Abstract

Bronchial asthma is a growing burden on the health system worldwide, mainly affecting population of low-income countries. The widespread growth of morbidity has a significant negative impact on the quality of life of patients. The lack of radical treatment of asthma for many years can be explained by a lack of understanding of the mechanisms of its development. Currently, the heterogeneity of bronchial asthma is recognized, which is reflected in numerous risk factors. Advances in various aspects of the pathogenesis of this complex disease contribute to the development of new and more effective therapeutic approaches. Understanding the phenotyping and endotyping of asthma is an important aspect on which the effectiveness of a particular biological drug depends. Timely diagnosis and well-chosen therapy prevent the progression of the disease and allow achieving a long-term remission of bronchial asthma. The long-term history of studying the disease etiopathogenesis has brought progressive changes in the effectiveness of its treatment. The purpose of this work is to review the phenotypic features of bronchial asthma, as well as individualized treatment methods for severe asthma, prognostic and monitoring biomarkers of biological drugs. The search was conducted using

PubMed, and EMBASE databases. The following keywords were used: “bronchial asthma”, “asthma phenotypes”, “asthma endotypes”, “asthma biomarkers”.

Key words: bronchial asthma, phenotypes, endotypes, personalized medicine.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence author: Ibisheva A.K., e-mail: ibisheva18@mail.ru

Citation: Ibisheva A.Kh., Shakhgireeva M.R., Khildikharoeva A.B., Uspanova L.S., Shamsadova S.A., Dzhabrai-lova L.V.-M. Bronchial asthma in the era of personalized medicine. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(6):41–47. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240604

Введение

Бронхиальная астма (БА) – наиболее распространенное хроническое респираторное заболевание среди детей и взрослых [1]. Ученые считают, что частота этого заболевания выше в странах с высоким уровнем дохода, а смертность, связанная с ней, приходится на страны с низким уровнем дохода [2]. БА страдают более 300 млн человек во всем мире, из них ежегодно от последствий астмы умирают около 180 000 [3]. Смертность от детской астмы составляет 0–0,7 на 100 000 населения, распространенность тяжелой астмы среди детей 10 лет – 0,5–4,5 % [4]. Первая монография по БА опубликована в конце XVII в. Дж. Флойером, который связал это заболевание с сужением дыхательных путей. В 1892 г. У. Ослером дано морфологическое описание астмы, основанное на воспалении. Именно эти две составляющие лежат в основе определения и диагностики БА по сегодняшний день – факт обратимой обструкции и воспаление дыхательных путей. Позже начали изучать астму на клеточном и молекулярном уровне, а также лучше поняли их связь со структурными и функциональными дефектами дыхательных путей [3]. Таким образом, актуальным определением астмы является следующее: БА – гетерогенное заболевание, характеризующееся клинически повторяющимися эпизодами хрипов, кашля, одышки и стеснения в груди, патологически – хроническим воспалением и структурными изменениями в дыхательных путях, или же ремоделированием [5–7].

Учитывая гетерогенность клинической картины БА, начали выделять несколько фенотипов заболевания. Фенотип является результатом взаимодействия генетических факторов с факторами окружающей среды, включающим демографические, клинические особенности заболевания. Определение клинических фенотипов позволяет подбирать персонализированную терапию, прогнозировать ее эффективность, а также проводить динамическое наблюдение за развитием заболевания. В конце 1940-х годов астма была классифицирована на аллергическую и неаллергическую, классификация основана на клинико-

функциональных признаках заболевания. В настоящее время выделяют пять фенотипов БА [6–9]: аллергическая, неаллергическая, БА с поздним дебютом, БА с фиксированной обструкцией дыхательных путей, БА у больных с ожирением.

Наиболее распространена аллергическая астма, которая возникает чаще всего в детстве и обычно сопровождается коморбидными состояниями, такими как атопический дерматит и аллергический ринит [9]. При аллергическом воспалении воздействие различных аллергенов приводит к активации антигенпрезентирующих клеток, мигрирующих в лимфатические узлы и индуцирующих дифференцировку наивных Т-хелперов в Т-хелперы 2-го типа (Th2). Последние способствуют переключению класса В-клеточного иммуноглобулина на IgE, который активирует тучные клетки (ранняя фаза аллергического ответа) с последующим высвобождением из их гранул цитокинов, способствующих сокращению гладкой мускулатуры, повышению проницаемости сосудов и рекрутированию клеток Th2 и эозинофилов с повышенной секрецией цитокинов (поздняя фаза аллергического ответа) [10]. В лечении аллергической астмы сегодня наряду с ингаляционными кортикостероидами широко используются биологические препараты и аллерген-специфическая иммунотерапия [11].

Распространенность неаллергической БА составляет 10–33 % [12]. Неаллергическая астма чаще встречается у пациентов старшего возраста, имеющих разный профиль воспаления дыхательных путей – эозинофильный, нейтрофильный, смешанный или малогранулоцитарный. Эффективность терапии ингаляционными кортикостероидами пациентов с данным фенотипом зависит от характера воспаления [7]. БА у больных с ожирением характеризуется тяжелым течением, частыми обострениями, низким контролем и снижением чувствительности к стероидам [7]. По данным некоторых авторов, дети с избыточным весом и ожирением имеют высокий риск развития БА [13]. Цитокины, секретлируемые жировой тканью, могут вызывать системное воспаление, поражающее легкие [14]. Кроме того, астма у

больных с ожирением может быть и гипердиагностирована из-за сопутствующих заболеваний, так как ожирение может вызывать физиологические нарушения функции легких – уменьшение объема легких, ограничение грудной стенки и увеличение потребности в кислороде, как следствие – затруднение дыхания, аускультативно – хрипы, которые могут быть расценены как астма [15]. По данным других исследователей, в развитии астмы в сочетании с ожирением у детей лежит несколько механизмов – снижение физической активности, аномальная вентиляция легких, хроническое системное воспаление, гормональные изменения, генетический фактор и сопутствующие заболевания [16].

БА с фиксированной обструкцией связана с процессом ремоделирования, приводящего к утолщению стенок дыхательных путей и повреждению паренхимы легких и, тем самым, к уменьшению размеров просвета дыхательных путей и увеличению сопротивления потоку воздуха [17]. Астма с фиксированной обструкцией – вялотекущее воспаление, менее эффективно реагирующее на бронходилатационную терапию [18, 19].

Данная классификация бронхиальной астмы не раскрывает патогенетических различий неатопического фенотипа. Молекулярной основой фенотипа является эндотип, который может лежать в основе нескольких фенотипов [20]. Персонализированная медицина предполагает классификацию астмы по ее эндотипам, связывая наблюдаемые характеристики со специфическими иммунологическими механизмами. Различают два эндотипа астмы: БА, обусловленная воспалением 2-го типа, и БА, не связанная с воспалением 2-го типа. Ключевыми цитокинами Т2-воспаления являются интерлейкины ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13. До открытия врожденных лимфоидных клеток 2-го типа (ILC2) считалось, что они продуцируются только клетками Th2, и астма именовалась как Th2-астма, в настоящее время она носит название Т2-астма [21].

Т-хелперы 2 типа секретируют цитокины и активируют другие клетки врожденного и адаптивного иммунитета. Врожденные лимфоидные клетки 2-го типа важны для индукции воспалительных реакций 2-го типа путем выработки ИЛ-5 и ИЛ-13, которые отвечают за созревание эозинофилов в кровотоке. ИЛ-13, вызывая сокращение гладкой мускулатуры, стимулирует эпителиальные клетки к секреции муцина, тем самым вызывает фиброз. Ремоделирование дыхательных путей — результат структурных изменений, включающих нарушения процессов восстановления слизистой оболочки, которые характеризуются увеличением массы гладких мышц ды-

хательных путей, субэпителиальным фиброзом и увеличением количества слизистых желез и бокаловидных клеток под влиянием цитокинов, приводящих к гиперреактивности дыхательных путей [22–24].

В настоящее время наиболее подтвержденными биомаркерами астмы с высоким уровнем Т2 являются эозинофилы мокроты, крови, содержание оксида азота в выдыхаемом воздухе. Исследование эозинофилов в периферической крови широко используется в рутинной практике из-за его простоты и доступности. Однако в некоторых работах показано, что их содержание и активность не полностью отражают содержание и активность эозинофилов дыхательных путей [25]. Исследование, проведенное в Атланте, показало, что у детей раннего возраста высокий уровень эозинофилов в крови является хорошим прогностическим маркером эффективности ингаляционных кортикостероидов и биологических препаратов, но не всегда коррелирует с клиническим ответом или нормализацией эозинофилии мокроты [26, 27]. Определение уровня эозинофилов мокроты является «золотым стандартом» диагностики эозинофильного воспаления дыхательных путей [24], однако более полезным биомаркером эффективности биологической терапии служит количество эозинофилов в крови, а не в мокроте [28].

Еще одним маркером Т2-воспаления является периостин. G. Jia et al. показано, что его уровень в сыворотке значительно больше у больных с эозинофильным фенотипом астмы, чем у пациентов с минимальным эозинофильным воспалением дыхательных путей [29]. К неинвазивным методам идентификации фенотипа Т2-астмы относится определение уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе [30]. В начале 1990-х годов L. Gustafsson доказал присутствие NO в выдыхаемом воздухе [31], а в 1993 г. шведские ученые установили повышение уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе у больных астмой [32]. Кроме того, данный маркер может использоваться при оценке плохой приверженности или для прогнозирования ответа на лечение ингаляционными кортикостероидами и биологическими препаратами [30]. IgE – надежный показатель атопического статуса, однако неэффективен в качестве маркера эффективности терапии [33].

Самым исследуемым биомаркером не-Т2-астмы являются нейтрофилы. Астму с низким уровнем Т2 классифицируют в зависимости от результатов цитологического исследования индуцированной мокроты как олигогранулоцитарную и нейтрофильную. У здоровых людей нейтрофилы и макрофаги являются основными лейкоцитами в индуцированной мокроте; так, у больных

астмой количество нейтрофилов в мокроте увеличивается до 40–76 % [23].

При воздействии этиологических факторов на дыхательные пути макрофагами выделяются провоспалительные цитокины – такие как ИЛ-6, ИЛ-1 β . Одним из маркеров нейтрофильного воспаления является ИЛ-17, ответственный за привлечение нейтрофилов, которые в свою очередь повреждают эпителиальные клетки и увеличивают продукцию слизи [4]. Считается, что уровень ИЛ-17 в индуцированной мокроте в биоптатах бронхов повышается при тяжелой астме, однако из-за технической сложности его определение не получило широкого распространения для характеристики фенотипа астмы [34]. По данным некоторых авторов, TNF- α и IFN- γ способствуют прогрессированию Th2-низкой астмы, однако на сегодняшний день необходимы дополнительные исследования для оценки эффективности данных биомаркеров в клинической практике [35].

Признание БА гетерогенным заболеванием заставило искать новые пути решения эффективного лечения тяжелой астмы. После определения фенотипа пациента с тяжелой астмой главенствующей целью является рассмотрение терапевтических подходов [36]. Возможность определять эндотипы БА позволяет оптимизировать лечение и проводить персонализированную терапию, направленную на конкретные иммунологические механизмы основного заболевания [37]. Концепция персонализированной медицины подразумевает лечение пациента с учетом у него индивидуальных особенностей – генетических, возрастных, этнических, особенностей окружающей среды [38].

В настоящее время для пациентов с T2-опосредованным воспалением разработано шесть препаратов моноклональных антител, четыре из которых доступны для использования в детской практике – омализумаб, дупилумаб, меполизумаб, тезепелумаб. Омализумаб – первое рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело, разработанное для лечения тяжелой БА с 6 лет. Омализумаб образует иммунный комплекс, связываясь со свободным IgE, тем самым ингибирует его взаимодействие с рецепторами тучных клеток. IgE состоит из двух переменных фрагментов (Fab), которые взаимодействуют со специфическими антигенами, и константной области (Fc), которая связывается с рецепторами IgE. Выработка IgE происходит в лимфатических узлах и слизистой оболочке дыхательных путей под воздействием ИЛ-4, который запускает созревание наивных В-лимфоцитов в IgE-секретирующие плазматические клетки, в дальнейшем развиваются В-клетки памяти, которые секретируют

специфические IgE [39]. Омализумаб одобрен Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США в 2003 г. и Европейским агентством по лекарственным средствам в 2005 г. [40]. Дозу и частоту введения препарата устанавливают в зависимости от уровня общего сывороточного IgE и массы тела пациента [41].

Дупилумаб – рекомбинантное, полностью человеческое моноклональное антитело, направленное на α -субъединицу рецептора ИЛ-4, тем самым блокируя передачу сигналов интерлейкина-4 и интерлейкина-13 и, следовательно, воспаление 2 типа. Одобрен в 2017 г. для лечения атопического дерматита у взрослых, в 2023 г. зарегистрирован для лечения атопического дерматита с 6 месяцев, бронхиальной астмы с 6 лет. ИЛ-4 отвечает за дифференцировку наивных Т-клеток CD4+ в эффекторные клетки Th2, тогда как ИЛ-13 способствует гиперсекреции слизи и гиперреактивности дыхательных путей [42–44].

Меполизумаб, реслизумаб, бенрализумаб являются гуманизированными моноклональными антителами, блокирующими интерлейкин ИЛ-5, который контролирует пролиферацию, выживание и активацию эозинофилов [45]. Меполизумаб и реслизумаб взаимодействуют со свободным ИЛ-5, а бенрализумаб – с альфа-цепью высокоаффинного рецептора для ИЛ-5, обнаруженного на эозинофилах и базофилах [46]. Единственным биологическим препаратом без ограничений по биомаркерам, направленным на циркулирующий тимический стромальный лимфопоэтин, является тезепелумаб [47].

Заключение

Главной целью лечения БА является достижение контроля над заболеванием и улучшение качества жизни пациента, включающее в себя сокращение пропусков занятий в школе, повышение производительности труда и предотвращение неотложной помощи и госпитализации. За последние годы достигнут значительный прогресс в понимании иммунологии и патофизиологии БА, что привело к улучшению исходов тяжелой астмы. Понимание фенотипирования и эндотипирования БА крайне важно, так как неэффективность того или иного лекарственного препарата может быть результатом неправильного выбора фенотипа. Важнейший вопрос заключается в том, какова длительность биологической терапии БА? Актуальной является разработка препаратов, влияющих на механизмы развития и течения БА, не относящейся к типу T2. Поскольку астма – результат взаимодействия генетических факторов и факторов окружающей среды, объединяющей

их перспективной областью служит выявление функций генов под воздействием окружающей среды с помощью эпигенетики.

Список литературы / References

1. Popović-Grle S., Štajduhar A., Lampalo M., Rnjak D. Biomarkers in different asthma phenotypes. *Genes (Basel)*. 2021;12(6):801. doi: 10.3390/genes12060801
2. Dharmage S.C., Perret J.L., Custovic A. Epidemiology of asthma in children and adults. *Front. Pediatr*. 2019;7:246. doi: 10.3389/fped.2019.00246
3. Krčmová I. Evolution of fourview on the IgE molecule role in bronchial asthma and the clinical effects of its modulation by omalizumab: Where do we stand today? *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2020;34:2058738420942386. doi: 10.1177/2058738420942386
4. Song X.L., Liang J., Lin S.Z., Xie Y.W., Ke C.H., Ao D., Lu J., Chen X.M., He Y.Z., Liu X.H., Li W. Gut-lung axis and asthma: A historical review on mechanism and future perspective. *Clin. Transl. Allergy*. 2024;14(5):e12356. doi: 10.1002/ct2.12356
5. Samitas K., Delimpoura V., Zervas E., Gaga M. Anti-IgE treatment, airway inflammation and remodeling in severe allergic asthma: current knowledge and future perspectives. *Eur. Respir. Rev.* 2015;24(138):594–601. doi: 10.1183/16000617.00001715
6. Княжеская Н.П., Анаев Э.Х., Камелева А.А., Сафoshкина Е.В., Кириченко Н.Д. Таргетная терапия бронхиальной астмы. Бенрализумаб: в фокусе внимания пациента, принимающие системные глюкокортикостероиды. *Мед. сов.* 2020;(17):9–16. doi: 10.21518/2079-701X-2020-17-9-16
7. Князheskaya N.P., Anaev E.H., Kameneva A.A., Safoshkina E.V., Kirichenko N.D. Targeted therapy in bronchial asthma. Benralizumab: focus on patients using systemic glucocorticosteroids. *Meditinskii sovet = Medical Council*. 2020;(17):9–16. [In Russian]. doi: 10.21518/2079-701X-2020-17-9-16
8. Клинические рекомендации. Бронхиальная астма М., 2021. 114 с. Режим доступа: <https://raaci.ru/dat/pdf/BA.pdf>
Clinical recommendations. Bronchial asthma. Moscow, 2021. 114 p. Available at: <https://raaci.ru/dat/pdf/BA.pdf>
9. Авдеев С.Н., Ненашева Н.М., Жуденков К.В., Петраковская В.А., Изюмова Г.В. Распространенность, заболеваемость, фенотипы и другие характеристики тяжелой бронхиальной астмы в Российской Федерации. *Пульмонология*. 2018;28(3):341–358. doi: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-341-358
10. Avdeev S.N., Nenasheva N.M., Zhudenkov K.V., Petrakovskaya V.A., Izyumova G.V. Prevalence, morbidity, phenotypes and other characteristics of severe bronchial asthma in the Russian Federation. *Pul'monologiya = Pulmonology*. 2018;28(3):341–358. [In Russian]. doi: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-341-358
11. Akar-Ghibril N., Casale T., Custovic A., Phipatanakul W. Allergic endotypes and phenotypes of asthma. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2020;8(2):429–440. doi: 10.1016/j.jaip.2019.11.008
12. Ricciardolo F., Guida G., Bertolini F., di Stefano A., Carriero V. Phenotype overlap in the natural history of asthma. *Eur. Respir. Rev.* 2023;32(168):220201. doi: 10.1183/16000617.0201-2022
13. Bakakos P. Asthma: from phenotypes to personalized medicine. *J. Pers. Med.* 2022;2(11):1853. doi: 10.3390/jpm12111853
14. Kim H., Ellis A., Fischer D., Noseworthy M., Olivenstein R., Chapman K.R., Lee J. Asthma biomarkers in the age of biologics. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2017;13:48. doi: 10.1186/s13223-017-0219-4
15. Rastogi D. Pediatric obesity-related asthma: A prototype of pediatric severe non-T2 asthma. *Pediatr. Pulmonol.* 2020;55(3):809–817. doi: 10.1002/ppul.24600
16. Lugogo N., Kraft M., Dixon A. Does obesity produce a distinct asthma phenotype? *J. Appl. Physiol.* 2010;108(3):729–734. doi: 10.1152/jappphysiol.00845.2009
17. Beuther D.A., Sutherland E.R. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007;175(7):661–666. doi: 10.1164/rccm.200611-1717OC
18. Fainardi V., Passadore L., Labate M., Pisi G., Esposito S. An overview of the obese-asthma phenotype in children. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2022;19(2):636. doi: 10.3390/ijerph19020636
19. Hanania N.A., Fortis S., Haselkorn T., Gupta S., Mumneh N., Yoo B., Holweg C.J., Chipps B.E. Omalizumab in asthma with fixed airway obstruction: post hoc analysis of EXTRA. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2022;10(1):222–228. doi: 10.1016/j.jaip.2021.08.006
20. Bakakos A., Vogli S., Dimakou K., Hillas G. Asthma with fixed airflow obstruction: from fixed to personalized approach. *J. Pers. Med.* 2022;12(3):333. doi: 10.3390/jpm12030333
21. Курбачева О.М. Фенотипы и эндотипы бронхиальной астмы: от патогенеза и клинической картины к выбору терапии. *Рос. аллерг. ж.* 2013;(1):18–24.
22. Kurbacheva O.M. Phenotypes and endotypes of bronchial asthma: from pathogenesis and clinical features to therapy. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Allergy*. 2013(1):18–24. [In Russian].
23. Ненашева Н.М. Т2-бронхиальная астма: характеристика эндотипа и биомаркеры. *Пульмонология*. 2019;29(2):216–228. doi: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-216-228

- Nenasheva N.M. T2-asthma, endotype characteristics and biomarkers. *Pul'monologiya = Pulmonology*. 2019;29(2):216–228. [In Russian]. doi: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-216-228
21. Авдеев С.Н., Волкова О.А., Демко И.В., Игнатова Г.Л., Лещенко И.В., Канукова Н.А., Куделя Л.М., Невзорова В.А., Недашковская Н.Г., Уханова О.П., Шульженко Л.В., Фассахов Р.С. Организация помощи пациентам с тяжелой бронхиальной астмой в различных субъектах Российской Федерации. От эндотипов и фенотипов бронхиальной астмы к персонализированному выбору терапии. *Терапевт. арх.* 2020;92(2):119–123. doi: 10.26442/00403660.2020.02.000555
- Avdeev S.N., Volkova O.A., Demko I.V., Ignatova G.L., Leshchenko I.V., Kanukova N.A., Kudelya L.M., Nevzorova V.A., Nedashkovskaya N.G., Ukhanova O.P., Shulzhenko L.V., Fassakhov R.S. Severe bronchial asthma patient care organization in various regions of the Russian Federation. From endotypes and phenotypes of bronchial asthma to personalized choice of therapy. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2020;92(2):119–123. [In Russian]. doi: 10.26442/00403660.2020.02.000555
22. Galeone C., Scelfo C., Bertolini F., Caminati M., Ruggiero P., Facciolo N., Menzella F. Precision medicine in targeted therapies for severe asthma: is there any place for “Omics” technology? *Biomed. Res. Int.* 2018;2018:4617565. doi: 10.1155/2018/4617565
23. Habib N., Pasha M.A., Tang D.D. Current understanding of asthma pathogenesis and biomarkers. *Cells*. 2022;11(17):2764. doi: 10.3390/cells11172764
24. Kuruvilla M.E., Lee F.E., Lee G.B. Understanding asthma phenotypes, endotypes, and mechanisms of disease. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2019;56(2):219–233. doi: 10.1007/s12016-018-8712-1
25. Hastie A.T., Moore W.C., Li H., Rector B.M., Ortega V.E., Pascual R.M., Peters S.P., Meyers D.A., Bleecker E.R., National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. Biomarker surrogates do not accurately predict sputum eosinophil and neutrophil percentages in asthmatic subjects. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013;132(1):72–80. doi: 10.1016/j.jaci.2013.03.044
26. Fitzpatrick A.M., Jackson D.J., Mauger D.T., Boehmer S.J., Phipatanakul W., Sheehan W.J., Moy J.N., Paul I.M., Bacharier L.B., Cabana M.D., ... NIH/NHLBI AsthmaNet. Individualized therapy for persistent asthma in young children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016;138(6):1608–1618.e12. doi: 10.1016/j.jaci.2016.09.028
27. Nair P., Pizzichini M.M., Kjarsgaard M., Inman M.D., Efthimiadis A., Pizzichini E., Hargreave F.E., O'Byrne P.M. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N. Engl. J. Med.* 2009;360(10):985–993. doi: 10.1056/NEJMoa0805435
28. Yancey S.W., Keene O.N., Albers F.C., Ortega H., Bates S., Bleecker E.R., Pavord I. Biomarkers for severe eosinophilic asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017;140(6):1509–1518. doi: 10.1016/j.jaci.2017.10.005
29. Jia G., Erickson R.W., Choy D.F., Mosesova S., Wu L.C., Solberg O.D., Shikotra A., Carter R., Audusseau S., Hamid Q., Bradding P., ... Bronchoscopic Exploratory Research Study of Biomarkers in Corticosteroid-refractory Asthma (BOBCAT) Study Group. Periostin is a systemic biomarker of eosinophilic airway inflammation in asthmatic patients. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012;130(3):647–654.e10. doi: 10.1016/j.jaci.2012.06.025
30. Ragnoli B., Radaeli A., Pochetti P., Kette S., Morjaria J., Malerba M. Fractional nitric oxide measurement in exhaled air (FeNO): perspectives in the management of respiratory diseases. *Ther. Adv. Chronic. Dis.* 2023;14:20406223231190480. doi: 10.1177/20406223231190480
31. Ricciardolo F., Silkoff P. Perspectives on exhaled nitric oxide. *J. Breath Res.* 2017;11(4):047104. doi: 10.1088/1752-7163/aa7f0e
32. Alving K., Weitzberg E., Lundberg J.M. Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics. *Eur. Respir. J.* 1993;6(9):1368–1370.
33. Pillai P., Chan Y.C., Wu S.Y., Ohm-Laursen L., Thomas C., Durham S.R., Menzies-Gow A., Rajakulasingam R.K., Ying S., Gould H.J., Corrigan C.J. Omalizumab reduces bronchial mucosal IgE and improves lung function in non-atopic asthma. *Eur. Respir. J.* 2016;8(6):1593–1601. doi: 10.1183/13993003.01501-2015
34. Bullens D.M., Truyen E., Coteur L., Dilissen E., Hellings P.W., Dupont L.J., Ceuppens J.L. IL-17 mRNA in sputum of asthmatic patients: linking T cell driven inflammation and granulocytic influx? *Respir. Res.* 2006;7(1):135. doi: 10.1186/1465-9921-7-135
35. Brusselle G.G., Koppelman G.H. Biologic therapies for severe asthma. *N. Engl. J. Med.* 2022;386(2):157–171. doi: 10.1056/NEJMra2032506
36. Chung K.F., Dixey P., Abubakar-Waziri H., Bhavsar P., Patel P.H., Guo S., Ji Y. Characteristics, phenotypes, mechanisms and management of severe asthma. *Chin. Med. J.* 2022;135(10):1141–1155. doi: 10.1097/CM9.0000000000001990
37. Kaur R., Chupp G. Phenotypes and endotypes of adult asthma: Moving toward precision medicine. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019;144(1):1–12. doi: 10.1016/j.jaci.2019.05.031
38. Файзуллина Р.М., Викторов В.В., Гафурова Р.Р. Персонализированная медицина бронхиальной астмы: концепция и перспективы. *Вестн. Авиценны*. 2021;23(3):418–431. doi: 10.25005/2074-0581-2021-23-3-418-431
- Fayzullina R.M., Viktorov V.V., Gafurova R.R. Personalised medicine in bronchial asthma: current concepts and prospects. *Vestnik Avicenna = Bulletin of Avicenna*. 2021;23(3):418–431. [In Russian]. doi: 10.25005/2074-0581-2021-23-3-418-4

39. Pelaia C., Calabrese C., Terracciano R., de Blasio F., Vatrella A., Pelaia G. Omalizumab, the first available antibody for biological treatment of severe asthma: more than a decade of real-life effectiveness. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2018;12:1753466618810192. doi: 10.1177/1753466618810192
40. Samitas K., Delimpoura V., Zervas E., Gaga M. Anti-IgE treatment, airway inflammation and remodeling in severe allergic asthma: current knowledge and future perspectives. *Eur. Respir. Rev.* 2015;24(138):594–601. doi: 10.1183/16000617.00001715
41. Giovannini M., Mori F., Barni S., de Martino M., Novembre E. Omalizumab and mepolizumab in the landscape of biological therapy for severe asthma in children: how to choose? *Ital. J. Pediatr.* 2019;45(1):151. doi: 10.1186/s13052-019-0737-4
42. Thibodeaux Q., Smith M.P., Ly K., Beck K., Liao W., Bhutani T. A review of dupilumab in the treatment of atopic diseases. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2019;15(9):2129–2139. doi: 10.1080/21645515.2019.1582403
43. Castro M., Corren J., Pavord I.D., Maspero J., Wenzel S., Rabe K.F., Busse W.W., Ford L., Sher L., Fitz Gerald J.M.,... Teper A. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N. Engl. J. Med.* 2018;378(26):2486–2496. doi: 10.1056/NEJMoa1804092
44. Paller A.S., Simpson E.L., Siegfried E.C., Cork M.J., Wollenberg A., Arkwright P.D., Soong W., Gonzalez M.E., Schneider L.C., Sidbury R., ... Participating investigators. Dupilumab in children aged 6 months to younger than 6 years with uncontrolled atopic dermatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2022;400(10356):908–919. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01539-2
45. Jackson D.J., Bacharier L.B., Gergen P.J., Gagalis L., Calatroni A., Wellford S., Gill M.A., Stokes J., Liu A.H., Gruchalla R.S.,... US National Institute of Allergy and Infectious Disease's Inner City Asthma Consortium. 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(10351):502–511. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01198-9
46. Farne H.A., Wilson A., Powell C., Bax L., Milan S.J. Anti-IL5 therapies for asthma. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017;9(9):CD010834. doi: 10.1002/14651858.CD010834.pub3
47. Venditto L., Morano S., Ferrante G., Piazza M., Tenero L., Piacentini G., Pecoraro L. The evolution of scientific knowledge in childhood asthma over time: a surprising history. *Children (Basel).* 2024;11(2):262. doi: 10.3390/children11020262

Сведения об авторах:

Ибишева Асет Хамидовна, ORCID: 0000-0003-4732-4515, e-mail: ibisheva18@mail.ru

Шахгиреева Мадина Руслановна, к.м.н., e-mail: zlata-28@mail.ru

Хильдихароева Ася Багаудиновна, e-mail: asya.khildharoeva@mail.ru

Успанова Линда Сулиймановна, e-mail: linda/udpanova96@mail.ru

Шамсадова Сайхат Амхадовна, e-mail: shamsadova@mail.ru

Джабраилова Линда Ваха-Мурадовна, e-mail: djabrailova.linda@mail.ru

Information about the authors:

Aset Kh. Ibisheva, ORCID: 0000-0003-4732-4515, e-mail: ibisheva18@mail.ru

Madina R. Shakhgireeva, candidate of medical sciences, e-mail: zlata-28@mail.ru

Asya B. Khildikharoeva, e-mail: asya.khildharoeva@mail.ru

Linda S. Usanova, e-mail: linda/udpanova96@mail.ru

Saikhat A. Shamsadova, e-mail: shamsadova@mail.ru

Linda V.-M. Dzhabrailova, e-mail: djabrailova.linda@mail.ru

Поступила в редакцию 16.06.2024

После доработки 12.08.2024

Принята к публикации 12.11.2024

Received 16.06.2024

Revision received 12.08.2024

Accepted 12.11.2024