



DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13571-80>

Обзорная статья

ПОИСК НОВЫХ ТЕРАПЕВИЧЕСКИХ МИШЕНЕЙ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

© З.В. Нестеренко, О.В. Лагно, Е.А. Панков

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Нестеренко З.В., Лагно О.В., Панков Е.А. Поиск новых терапевтических мишеней при бронхиальной астме (обзор литературы) // Педиатр. – 2022. – Т. 13. – № 5. – С. 71–80. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13571-80>

Представлен обзор недавних публикаций, посвященных изучению факторов риска возникновения заболевания, механизмам, диагностике и лечению бронхиальной астмы с точки зрения молекулярной аллергологии. Рассматриваются новые концепции и проблемы в реализации экспосомной парадигмы и ее практическом применении, включая генетические и эпигенетические факторы, воздействие окружающей среды. Отмечены наиболее актуальные экспериментальные исследования, способствующие дальнейшему пониманию молекулярных и иммунных механизмов с потенциальными новыми мишенями для разработки терапевтических средств. Надежная диагностика астмы, эндотипирование заболевания и мониторинг его тяжести имеют большое значение в лечении астмы. Гетерогенность бронхиальной астмы обусловлена индивидуальной генетической и эпигенетической изменчивостью, воздействием отдельных факторов окружающей среды (зависящих от региональных характеристик, меняющихся климатических условий и распределения населения), что объясняет возникновение астмы, не связанной только с аллергией. Описана современная оценка и лечение сопутствующей/мультиморбидной астмы, включая взаимодействие с фенотипами астмы, что важно для формирования нового терапевтического персонализированного подхода прецизионной медицины и проверки прогностических биомаркеров. Даны результаты проведенных клинических испытаний, многоцентровых международных исследований на предмет использования новых подходов в диагностике астмы (биомаркеров-кандидатов) на основе молекулярной аллергологии и лечения взрослых и детей с применением биологических препаратов.

Ключевые слова: бронхиальная астма; биомаркеры; фенотипы; эндотипы; терапии; биотерапия.

Поступила: 11.08.2022

Одобрена: 21.09.2022

Принята к печати: 28.10.2022

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13571-80>

Review Article

SEARCH FOR NEW THERAPEUTIC TARGETS IN ASTHMA. REVIEW

© Zoia V. Nesterenko, Olga V. Lagno, Evgenii A. Pankov

St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Nesterenko ZV, Lagno OV, Pankov EA. Search for new therapeutic targets in asthma. Review. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2022;13(5):71-80. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13571-80>

A review of recent publications devoted to the study of risk factors for the onset of the disease, mechanisms, diagnosis and treatment of asthma from the point of view of molecular allergology is presented. New concepts and problems in the implementation of the exposome paradigm and its practical application are considered, including genetic and epigenetic factors, environmental impact. The most relevant experimental studies are noted that contribute to further understanding of molecular and immune mechanisms with potential new targets for the development of therapeutic agents. Reliable diagnosis of asthma, endotyping of the disease and monitoring of its severity are of great importance in the treatment of asthma. The heterogeneity of asthma is due to individual genetic and epigenetic variability, exposure to individual environmental factors (depending on regional characteristics, changing climatic conditions and population distribution), which explains the occurrence of asthma is not associated only with allergies. The modern assessment and treatment of comorbid/multimorbid asthma is described, including interaction with asthma phenotypes, which is important for the formation of a new therapeutic personalized approach to precision medicine and testing of prognostic biomarkers. The results of clinical trials, multicenter international studies on the use of new approaches in the diagnosis of asthma (candidate biomarkers) based on molecular allergology and treatment in adults and children using biological preparations are given.

Keywords: asthma; biomarkers; phenotypes; endotypes; teratypes; biotherapy.

Received: 11.08.2022

Revised: 21.09.2022

Accepted: 28.10.2022

Уровень распространенности аллергических заболеваний, таких как бронхиальная астма (БА), аллергический ринит и атопический дерматит, с годами значительно увеличивается [7, 8]. Патобиология БА сложна. За последние три десятилетия лучшее понимание различных видимых проявлений (фенотипов) и механизмов (эндотипов) астмы сформировало более совершенные диагностические и терапевтические инструменты в поддержку стратифицированных/персонализированных вмешательств, основанных на распознавании различий в реакции на терапевтические действия (тератипы). Кроме того, необходимо учитывать влияние факторов окружающей среды, генетические полиморфизмы и эпигенетические факторы, способствующие развитию БА, гетерогенности фенотипирования и чувствительности к стероидам. Выявлена сложная сеть экспосом, генома, транскриптома, протеома, эпигенома и метаболома, управляющая фенотипом и эндотипом БА. Заболеваемость и распространенность астмы увеличиваются, хотя регулярное применение ингаляционных кортикостероидов (ИКС) снижает смертность. Более половины больных БА, получающих лечение, не имеют контроля заболевания, что сопряжено с высоким риском развития обострений. Современный менеджмент БА требует глубокого анализа факторов, ответственных за прогрессирование заболевания и формирование обострений. Необходимы новые методы лечения и терапевтические цели для лучшего контроля симптомов и обострений у пациентов с тяжелой астмой [4, 14].

Значительное количество исследований поддерживает необходимость разделения БА на эндотипы: тип 2 и не тип 2. Астма 2-го типа обычно характеризуется высоким уровнем эозинофилов в мокроте и крови, IgE в крови, FeNO в выдыхаемом воздухе [1, 10]. Диагноз пациентов, не страдающих 2-м типом, которые обычно не реагируют на лечение ИКС, остается сложной задачей. Некоторые исследования показали, что повышенные уровни циркулирующих интерлейкинов IL-17, IL-6, IL-23 или другие факторы, такие как бактериальная инфекция, ожирение [2], участвуют в патогенезе астмы не типа 2. Нейтрофилия, наблюдаемая у этих больных, в отличие от пациентов со 2-м типом БА, чаще связана с рецидивирующей инфекцией дыхательных путей [15, 33–35].

За последнее десятилетие был достигнут значительный прогресс в изучении клеточных и молекулярных основ аллергических заболеваний, особенно в понимании сложной регуляции воспалительных процессов. К наиболее важным открытиям, определяющим направление будущих исследований

механизмов и лечения аллергического воспаления, относятся: роль анти-IL-33 при тяжелой гиперчувствительности; тимического стромального лимфопоэтина (TSLP); IL-4 α , транслокационного белка лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистой оболочкой (MALT1), филаггрина [15, 23, 25, 30].

Алармин IL-33 играет центральную роль в иницировании иммунных цитокиновых и хемокиновых ответов БА типа 2, которые усугубляют течение аллергического воспаления. Повышенный уровень IL-33 приводит в действие самовоспроизводящую петлю усиления, которая поддерживает бронхолегочную ткань в состоянии длительного воспалительного процесса и способствует ее ремоделированию, появлению обострений. В связи с чем блокада этих рецепторов может облегчить симптомы и предотвратить обострения путем подавления стойкого воспаления и ремоделирования дыхательных путей. Тезепелумаб, человеческое моноклональное антитело (против IL-25, рецептора IL-33 и/или TSLP), оценивали для лечения астмы и атопического дерматита [28].

Цитокин тимического стромального лимфопоэтина (TSLP) — ключевой фактор в поддержании иммунного гомеостаза и регуляции воспалительных реакций 2-го типа на слизистых барьерах при различных аллергических заболеваниях. Накопленные данные свидетельствуют, что TSLP является критическим восходящим цитокином в иммунных клетках, таких как дендритные клетки (DC), Т-клетки, базофилы, врожденные лимфоидные клетки группы 2 (ILC2) и, совсем недавно установлено, тучные клетки. TSLP является важным регулятором функции врожденных лимфоидных клеток (ILC), непосредственно стимулирует ILC2 при индуцированном врожденном иммунно-опосредованном воспалении дыхательных путей 2-го типа [3, 12, 23].

Рецептор интерлейкина-4 альфа (IL-4 α) играет важную роль при аллергическом воспалении, что связано с критической ролью IL-4 и его гетеродимерной цепи рецептора, связывающей цитокины, IL-4 α в организации аллергического ответа. Терапевтические мишени для передачи сигналов IL-4/IL-4 α были разработаны в качестве многообещающей стратегии лечения аллергических заболеваний, опосредованных Т-хелперами 2-го типа (Th2). Блокада рецептора IL-4 α предотвращает сенсibilизацию, благотворно влияя на ключевые иммунологические параметры, такие как секреция иммуноглобулина и цитокинов, сразу после иммунотерапии аллергеном и длительного праймирования иммунной памяти. Препарат дупилумаб, полностью гуманизированное моноклональное антитело IgG4, нацеленное на субъединицу

IL-4R α , ингибирует передачу сигналов IL-4 путем связывания с IL-4R α . Дупилумаб снижает локальные провоспалительные биомаркеры 2-го типа при аллергических заболеваниях, в том числе при БА [5, 6, 9, 35].

Дисфункция эпителиального барьера, через который проникают аллергены и микробы, приводит к высвобождению цитокинов 2-го типа, которые вызывают аллергическое воспаление и развитие анафилаксии. Филаггрин имеет решающее значение для структуры и функции рогового слоя, который обеспечивает физический барьер, играет важную роль в патогенезе различных аллергических заболеваний. Мутации гена филаггрина (FLG) являются значительным фактором риска аллергических заболеваний, таких как атопический дерматит, астма, аллергический ринит. Кроме того, варианты потери функции гена филаггрина модифицируют влияние грудного вскармливания на риск развития экземы в раннем детстве. Филаггрин широко известен не только как ключевой генетический фактор риска БА, но и модификатор клинического течения БА [9, 26, 31, 39].

Омикс-технологии в диагностике бронхиальной астмы

В лечении БА перспективными представляются такие направления, как геновая терапия и монотерапия биологическими препаратами с использованием в диагностике омикс-технологий. Применение тестов на основе антигенов в диагностике БА (component-resolved-diagnostics, CRD, — это мультиплексные анализы молекулярных аллергенов), позволяет клиницистам одновременно обнаруживать несколько аллергенов в одном тесте [17, 23, 32, 36].

Клеточные тесты: тест активации базофилов (ВАТ), анализ высвобождения гистамина (HRA) и тест активации тучных клеток (МАТ) добавляют значительную диагностическую ценность к методам тестирования на основе IgE [12, 18, 23].

Традиционные подходы к лечению атопических заболеваний сосредоточены на лечении пациентов с учетом фенотипа или наблюдаемых характеристик заболевания, однако, несмотря на сходные клинические симптомы и внешний вид, у нескольких пациентов может быть разный ответ на лечение и проявление траектории заболевания. Например, атопические заболевания могут быть симптомами одной и той же патологии. Это наблюдается при атопическом дерматите, который впервые проявляется в младенчестве с прогрессированием до пищевой аллергии, астмы и аллергического ринита [19, 20]. Таким образом, патофизиологическая

гетерогенность внутри каждого атопического фенотипа сместила усилия ученых с лечения определенных групп пациентов, основанных на клинических наблюдениях, на выявлении основных механизмов и биомаркеров, что дает возможность лучше ориентироваться в диагностике, лечении и прогнозе у отдельных пациентов. Достигнутый прогресс в биоинформационных технологиях позволил генерировать и анализировать крупномасштабные наборы биологических данных [10, 15, 18, 20, 21, 36].

С персонализированной или точной медициной появление технологий, которые идентифицируют биомаркеры для диагностики или мониторинга эффективности лечения, произвело революцию во многих областях медицины, особенно в диагностике аллергических заболеваний. Сегодня эти технологии обычно называют «омикс-технологиями» (Omics), являющимися важной движущей платформой последних разработок, позволяющие исследовать на молекулярном уровне белки, липиды и малые молекулы, включая бесчисленное множество последовательностей ДНК и РНК. Омикс-технологии предназначены для эмпирического анализа больших наборов патофизиологических данных, включая генетический состав (геномика), эпигенетические модификации (эпигеномика), экспрессию генов и белков (транскриптомика и протеомика соответственно), продукцию метаболитов (метаболомика) и микробиоты (микробиомика). В отличие от традиционных, основанных на гипотезах и редуccionистских методах, омический подход к биологическим исследованиям является целостным, интегративным, что помогает характеризовать и количественно определять широкий спектр клеточных компонентов из одного биологического образца с целью выявления сложных закономерностей и ассоциаций, точнее определять эндотипы астмы; принимать решения о лечении с учетом основного патологического механизма, расшифровывать профиль сенсibilизации на молекулярном уровне, прогнозировать urgentные аллергические реакции, оценивать тяжесть состояния, определять объективные показания и противопоказания к назначению аллерген-специфической иммунотерапии, а также максимально индивидуализировать лечение [1, 17, 21, 27, 32, 36].

Терапия бронхиальной астмы. Новое направление

Острую проблему в астмологии составляет тяжелое течение БА. Тяжелая астма, определяемая критериями ERS/ATS как астма, требующая эскалации до 5-й степени медикаментозной терапии (высокие дозы ИКС в сочетании со вторым конт-

ролирующим средством и/или дополнительной терапией системными кортикостероидами) для поддержания контроля, или астма, которая остается неконтролируемой, несмотря на использование препаратов, рекомендованных в объеме 5-й ступени терапии БА. Побочные эффекты из-за чрезмерной терапии кортикостероидами (часто в результате комбинированной назальной, накожной и/или ингаляционной терапии) признаны основной причиной огромных затрат в здравоохранении. Оптимизации терапии тяжелой астмы (то есть сокращению использования стероидов) в последние десятилетия уделяется значительное внимание с использованием целенаправленных подходов (биологических препаратов) [9, 24, 35, 38].

Глюкокортикоиды в основном используются на всех этапах лечения астмы. В соответствии с опосредованным подавлением стероидами продукции цитокинов Th2-клетками БА в настоящее время считается контролируемым заболеванием, учитывая эффективность и безопасность терапии на основе ИКС. Однако примерно 10 % пациентов с астмой неадекватно реагируют на стероиды и другие существующие терапевтические средства [24].

Нацеливание на активированные клетки, устойчивые к лечению стероидами, можно рассматривать как многообещающую стратегию для решения проблем, которые продолжают препятствовать эффективной терапии астмы.

Недавно обнаружена повышенная экспрессия переносчика аминокислот L-типа (L-type amino-acid transporter — LAT1) в активированных T-клетках. LAT1 регулирует включение различных незаменимых аминокислот в клетки, потенциально способствуя развитию аллергического воспаления, опосредованного T-клетками. Создание ингибитора LAT1 позволит использовать препарат в лечении БА, включая стероид-резистентные эндотипы [22, 29].

Благодаря разработке и внедрению новых аналитических подходов для оценки биологических проб (анализ микробиома респираторного тракта, эпигенетических факторов) и новых биостатистических методов удалось установить различные эндотипы БА: атопической/неатопической БА и эозинофильной/неэозинофильной БА. В формировании неатопической БА могут участвовать не один, а несколько эндотипов. В основе T2-типа астмы лежит активное вовлечение Th2-клеток и цитокинов 2-го типа, включая IL-4, IL5 и IL-13, вызывающих переключение на класс IgE, рекрутирование эозинофилов в очаги воспаления и продукцию слизи. IgE-опосредованная активация тучных клеток является ключевым каскадом, вызывающим аллергические реакции [11].

В дополнение к клеткам Th2 был идентифицирован другой клеточный источник цитокинов типа 2: аллергены, загрязнители и микроорганизмы, стимулирующие бронхиальные эпителиальные клетки к высвобождению IL-25, IL-33 и стромального лимфопоэтина тимуса (TSLP), которые активируют врожденные лимфоидные клетки группы 2 (ILC2) и, в свою очередь, способствуют высвобождению цитокинов типа 2. В отличие от клеток Th2, стероиды незначительно подавляют ILC2-опосредованную продукцию цитокинов 2-го типа. Эти результаты согласуются со значительной эффективностью биопрепаратов в отношении цитокинов типа 2 у пациентов со стероидорезистентной астмой [25, 30, 37].

Эндотип, отличный от T2, относится как к пациентам с нейтрофильным, так и малогранулоцитарным воспалительным паттерном дыхательных путей. Детская астма фенотипически более разнообразна и имеет сложную патофизиологию. Астма с преобладанием нейтрофилов — наиболее тяжелый фенотип у детей с плохой реакцией на кортикостероиды [38]. Меньше известно о биомаркерах малогранулоцитарной астмы. Роль биомаркеров в эндотипе, отличном от типа 2, еще предстоит полностью выяснить [24, 34, 38].

Субпопуляции Th-клеток, которые продуцируют цитокины, отличные от 2-го типа, также могут способствовать развитию аллергического воспаления без накопления эозинофилов. Клетки Th17 вовлечены в патологию астмы, отличную от T2, посредством продукции IL-17A, IL-17E и IL-22. Было показано, что IL-17A активируется в дыхательных путях и мокроте пациентов с астмой средней и тяжелой степени. IL-17A стимулируют бронхиальные фибробласты к продукции профибротических цитокинов и непосредственно повышают сократимость гладкой мускулатуры дыхательных путей. Примечательно, что лечение стероидами не подавляет Th17-опосредованные ответы [10, 33].

Поэтому в качестве новой стратегии лечения стероидорезистентной астмы было исследовано потенциальное использование антител против IL-17A и его рецептора. Так, препарат бродалумаб, моноклональное антитело к человеческому рецептору IL-17, одобренное для лечения бляшечного псориаза средней и тяжелой степени, не смог продемонстрировать высокую эффективность у пациентов с астмой средней и тяжелой степени в первом клиническом испытании; однако следует рассмотреть возможность проведения дальнейших исследований с адекватным набором пациентов с Th17-клеточно-зависимым эндотипом [13].

Астма не T2-типа вызывает острую необходимость в поиске потенциальных мишеней для

лекарств, поскольку такие пациенты демонстрируют сниженный ответ на терапию, нацеленную на цитокины 2-го типа.

Проходит клиническое испытание препарат JRN203, который может эффективно подавлять вызванную аллергеном гиперреактивность дыхательных путей и носа. JRN203 также подавляет продукцию IFN- γ активированными Т-клетками человека, что свидетельствует об участии LAT1 в других механизмах устойчивости к стероидам. Фармакологическое ингибирование LAT1 — это новая многообещающая стратегия контроля аллергических и воспалительных заболеваний. Необходимы дальнейшие углубленные исследования JRN203, включая изучение его эффективности, фармакокинетики и лекарственных форм для установления потенциального применения этого препарата в терапии трудноизлечимой астмы [16, 22, 29].

Европейское агентство по лекарственным средствам одобрило несколько биологических препаратов для лечения различных атопических расстройств: дупилумаб-моноклональное антитело IgG4 человека, направленное против α -цепи рецептора IL-4; три продукта против IL-5 (меполизумаб, реслизумаб и бенрализумаб) [6, 9, 35].

Однако выбор биопрепаратов для детей, нуждающихся в терапии в объеме 5-й ступени, ограничен 3 препаратами: омализумабом, дупилумабом и меполизумабом.

K.J. Flores и соавт. [19] заявили, что вполне вероятно, что биопрепараты станут альтернативой операции на пазухах при хроническом риносинусите с полипозом носа, который становится частым сопутствующим заболеванием тяжелой астмы.

Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии (European Academy of Allergy & Clinical Immunology — EAACI) недавно выпустила свои рекомендации по использованию биологических препаратов при тяжелой астме. Рекомендации следуют подходу GRADE для каждого заболевания и каждого исхода. Кроме того, предлагается алгоритм управления за использованием биологических препаратов в клинике [13, 18, 29, 35].

В качестве основного будущего направления лечения пациентов с аллергическими заболеваниями рассматриваются подходы, использующие генную терапию [39]. В вакцине PVX108 используются фрагменты белка аллергена, специально сконструированные таким образом, чтобы, избегая влияния на тучные клетки и базофилы, снизить чувствительность иммунной системы. Вакцина исследована на безопасность, и сейчас идет очередной этап клинических испытаний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение можно отметить, что за последнее десятилетие отмечен необычайный прогресс в раскрытии клеточных и молекулярных механизмов иммунной регуляции. Сегодня особенности аллергии и клинической иммунологии являются частью прецизионной медицины, которая разделяет болезни на конкретные подмножества и диагнозы, на новые варианты таргетной терапии, такие как биологические препараты и малые молекулы. При разработке лекарств в настоящее время происходит переход от использования химических веществ к биологическим. В прошлые десятилетия не было значительных прорывов в лечении пациентов с аллергическими заболеваниями, но сегодня наблюдается успех от применения основных биологических препаратов и новых методов иммунотерапии, специфичных для аллергенов. Важные будущие направления исследований будут включать дополнительные изыскания в разработке новых биологических препаратов, генной, иммунной терапии с применением омикс-технологий.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. spulmo.ru [Электронный ресурс]. Бронхиальная астма. Клинические рекомендации РФ. 2021. Доступ по ссылке: https://spulmo.ru/upload/kr/BA_2021.pdf
2. Косенкова Т.В., Новикова В.П. Бронхиальная астма и ожирение и у детей. Механизмы взаимосвязи // Медицина: теория и практика. 2019. Т. 4, № 1. С. 62–83.

3. Костинов М.П., Булгакова В.А., Абаева З.Р., и др. Иммунокоррекция в педиатрии. Москва: Медицина для всех, 2001.
4. Нестеренко З.В., Булатова Е.М., Лагно О.В. Формирование новой концептуальной платформы в астмологии. ЕААСI-2018 // Педиатр. 2019. Т. 10, № 4. С. 103–110. DOI: 10.17816/PED104103-110
5. Нестеренко З.В., Моисеенкова Ю.А., Ащепкова О.М., и др. Опыт использования биопрепарата в лечении атопического заболевания с дерматореспираторным синдромом // Медицина: теория и практика. 2022. Т. 7, № 2. С. 38–44. DOI: 10.56871/7775.2022.44.54.005
6. Суровенко Т.Н., Глушкова Е.Ф. Новые возможности терапии бронхиальной астмы у детей // Медицинский совет. 2018. № 17. С. 192–199. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-17-192-198
7. Титова О.Н., Куликов В.Д. Динамика показателей заболеваемости и смертности от бронхиальной астмы взрослого населения Северо-Западного федерального округа // Медицинский альянс. 2021. Т. 9, № 3. С. 31–39. DOI: 10.36422/23076348-2021-9-3-31-39
8. Титова О.Н., Куликов В.Д. Заболеваемость и смертность от болезней органов дыхания взрослого населения Санкт-Петербурга // Медицинский альянс. 2019. Т. 7, № 3. С. 42–48. DOI: 10.36422/2307-6348-2019-7-3-42-48
9. Agache I., Akdis C.A., Akdis M., et al. EAAACI biologicals guidelines-recommendations for severe asthma // Allergy. 2020. Vol. 76, No. 1. P. 1–31. DOI: 10.1111/all.14425
10. Agache I., Eguiluz-Gracia I., Cojanu C., et al. Advances and highlights in asthma in 2021 // Allergy. 2021. Vol. 76, No. 11. P. 3390–3407. DOI: 10.1111/all.15054
11. Akdis C.A., Arkwright P.D., Brüggemann M.-C., et al. Type 2 immunity in the skin and lungs // Allergy. 2020. Vol. 75, No. 7. P. 1582–1605. DOI: 10.1111/all.14318
12. Bahri R., Custovic A., Korosec P., et al. Mast cell activation test in the diagnosis of allergic disease and anaphylaxis // J Allergy Clin Immunol. 2018. Vol. 142, No. 2. P. 485–496.e6. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.01.043
13. Busse W.W., Holgate S., Kerwin E., et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab, a human anti-IL-17 receptor monoclonal antibody, in moderate to severe asthma // Am J Respir Crit Care Med. 2013. Vol. 188, No. 11. P. 1294–1302. DOI: 10.1164/rccm.201212-2318OC
14. Cevhertas L., Ogulur I., Maurer D.J., et al. Advances and recent developments in asthma in 2020 // Allergy. 2020. Vol. 75, No. 12. P. 3124–3146. DOI: 10.1111/all.14607
15. Cosmi L., Liotta F., Maggi E., et al. Th17 cells: New players in asthma pathogenesis // Allergy. 2011. Vol. 66, No. 8. P. 989–998. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2011.02576.x
16. De Lucia Finkel P., Xia W., Jefferies W.A. Beyond Unconventional: What Do We Really Know about Group 2 Innate Lymphoid Cells? // J Immunol. 2021. Vol. 206, No. 7. P. 1409–1417. DOI: 10.4049/jimmunol.2000812
17. Dhar S., Larché M. PVX108 peptide immunotherapy significantly reduces markers of peanut-induced anaphylaxis in a dose-dependent manner // J Allergy Clin Immunol. 2019. Vol. 143, No. 2. ID AB426. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.12.959
18. Flores Kim J., McCleary N., Nwaru B.I., et al. Diagnostic accuracy, risk assessment, and cost-effectiveness of component-resolved diagnostics for food allergy: a systematic review // Allergy. 2018. Vol. 73, No. 8. P. 1609–1621. DOI: 10.1111/all.13399
19. Fokkens W.J., Lund V., Bachert C., et al. EUFORA consensus on biologics for CRSwNP with or without asthma // Allergy. 2019. Vol. 74, No. 12. P. 2312–2319. DOI: 10.1111/all.13875
20. Gomes-Belo J., Hannachi F., Swan K., Santos A.F. Advances in food allergy diagnosis // Curr Pediatr Rev. 2018. Vol. 14, No. 3. P. 139–149. DOI: 10.2174/1573396314666180423105842
21. Jappe U., Breiteneder H. Peanut Allergy-Individual molecules as a key to precision medicine // Allergy. 2019. Vol. 74, No. 2. P. 216–219. DOI: 10.1111/all.13625
22. Hayashi K., Jutabha P., Endou H., et al. LAT1 is a critical transporter of essential amino acids for immune reactions in activated human T cells // J Immunol. 2013. Vol. 191, No. 8. P. 4080–4085. DOI: 10.4049/jimmunol.1300923
23. Han X., Krempski J.W., Nadeau K. Advances and novel developments in mechanisms of allergic inflammation // Allergy. 2020. Vol. 75, No. 12. P. 3100–3111. DOI: 10.1111/all.14632
24. Henderson I., Caiazzo E., McSharry C., et al. Why do some asthma patients respond poorly to glucocorticoid therapy? // Pharmacol Res. 2020. Vol. 160. ID105189. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.105189
25. Hong H., Liao S., Chen F., et al. Role of IL-25, IL-33, and TSLP in triggering united airway diseases toward type 2 inflammation // Allergy. 2020. Vol. 75, No. 11. P. 2794–2804. DOI: 10.1111/all.14526
26. Howard T.D., Koppelman G.H., Xu J., et al. Gene-gene interaction in asthma: IL4RA and IL13 in a Dutch population with asthma // Am J Hum Genet. 2002. Vol. 70, No. 1. P. 230–236. DOI: 10.1086/338242
27. Hussain M., Borcard L., Walsh K.P., et al. Basophil-derived IL-4 promotes epicutaneous antigen sensitization concomitant with the development of food allergy // J Allergy Clin Immunol. 2018. Vol. 141, No. 1. P. 223–234.e5. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.02.035

28. Kabata H., Moro K., Fukunaga K., et al. Thymic stromal lymphopoietin induces corticosteroid resistance in natural helper cells during airway inflammation // *Nat Commun*. 2013. Vol. 4. ID2675. DOI: 10.1038/ncomms3675
29. Kaminuma O., Nishimura T., Saeki M., et al. L-type amino acid transporter 1 (LAT1)-specific inhibitor is effective against T cell-mediated nasal hyperresponsiveness // *Allergol Int*. 2020. Vol. 69, No. 3. P. 455–458. DOI: 10.1016/j.alit.2019.12.006
30. Khodoun M.V., Tomar S., Tocker J.E., et al. Prevention of food allergy development and suppression of established food allergy by neutralization of thymic stromal lymphopoietin, IL-25, and IL-33 // *J Allergy Clin Immunol*. 2018. Vol. 141, No. 1. P. 171–179. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.02.046
31. Kono M., Akiyama M., Inoue Y., et al. Filaggrin gene mutations may influence the persistence of food allergies in Japanese primary school children // *Br J Dermatol*. 2018. Vol. 179, No. 1. P. 190–191. DOI: 10.1111/bjd.16375
32. Long A., Bunning B., Borro M., et al. The future of omics for clinical practice // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019. Vol. 123, No. 6. P. 535–536. DOI: 10.1016/j.anai.2019.07.016
33. Molet S., Hamid Q., Davoine F., et al. IL-17 is increased in asthmatic airways and induces human bronchial fibroblasts to produce cytokines // *J Allergy Clin Immunol*. 2001. Vol. 108, No. 3. P. 430–438. DOI: 10.1067/mai.2001.117929
34. Nabe T. Steroid-Resistant Asthma and Neutrophils // *Biol Pharm Bull*. 2020. Vol. 43, No. 1. P. 31–35. DOI: 10.1248/bpb. b19-00095
35. Papadopoulos N.G., Barnes P., Canonica G.W., et al. The evolving algorithm of biological selection in severe asthma // *Allergy*. 2020. Vol. 75, No. 7. P. 1555–1563. DOI: 10.1111/all.14256
36. Pfaar O., Agache I., de Blay F., et al. Perspectives in allergen immunotherapy: 2019 and beyond // *Allergy*. 2019. Vol. 74, No. S108. P. 3–25. DOI: 10.1111/all.14077
37. Pusceddu I., Dieplinger B., Mueller T. ST2 and the ST2/IL-33 signalling pathway-biochemistry and pathophysiology in animal models and humans // *Clin Chim Acta*. 2019. Vol. 495. P. 493–500. DOI: 10.1016/j.cca.2019.05.023
38. Su M.-W., Lin W.-C., Tsai C.-H., et al. Childhood asthma clusters reveal neutrophil-predominant phenotype with distinct gene expression // *Allergy*. 2018. Vol. 73, No. 10. P. 2024–2032. DOI: 10.1111/all.13439
39. Suaini N.H.A., Wang Y., Soriano V.X., et al. Genetic determinants of paediatric food allergy: a systematic review // *Allergy*. 2019. Vol. 74, No. 9. P. 1631–1648. DOI: 10.1111/all.13767

REFERENCES

1. spulmo.ru [Internet]. *Bronkhial'naya astma. Klinicheskie rekomendatsii RF*. 2021. Available at: https://spulmo.ru/upload/kr/BA_2021.pdf (In Russ.)
2. Kosenkova TV, Movikova VP. Bronchial asthma and obesity in children. Mechanisms of interrelation. *Medicine: theory and practice*. 2019;4(1):62–83. (In Russ.)
3. Kostinov MP, Bulgakova VA, Abaeva ZR, et al. *Immunokorreksiya v pediatrii*. Moscow: Meditsina dlya vseh, 2001. (In Russ.)
4. Nesterenko ZV, Bulatova EM, Lagno OV. Development of a new conceptual platform in asthmology. EAACI 2018. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2019;10(4):103–110. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED104103-110
5. Nesterenko ZV, Moiseenkova YuA, Ashchepkova OM, et al. Experience of using a biopreparat in the treatment of atopic disease with dermatorespiratory syndrome. *Medicine: theory and practice*. 2022;7(2):38–44. (In Russ.) DOI: 10.56871/7775.2022.44.54.005
6. Surovenko TN, Glushkova EF. New possibilities for asthma therapy in children. *Medical Council*. 2018;(17):192–199. (In Russ.) DOI: 10.21518/2079-701X-2018-17-192-198
7. Titova ON, Kulikov VD. Bronchial asthma incidence and mortality dynamics in adult population of the North-Western federal district. *Medical Alliance*. 2021;9(3):31–39. (In Russ.) DOI: 10.36422/23076348-2021-9-3-31-39
8. Titova ON, Kulikov VD. Morbidity and mortality from respiratory diseases adult population of St. Petersburg. *Medical Alliance*. 2019;7(3):42–48. (In Russ.) DOI: 10.36422/2307-6348-2019-7-3-42-48
9. Agache I, Akdis CA, Akdis M, et al. EAACI biologicals guidelines-recommendations for severe asthma. *Allergy*. 2020;76(1):1–31. DOI: 10.1111/all.14425
10. Agache I, Eguiluz-Gracia I, Cojanu C, et al. Advances and highlights in asthma in 2021. *Allergy*. 2021;76(11):3390–3407. DOI: 10.1111/all.15054
11. Akdis CA, Arkwright PD, Brügger M-C, et al. Type 2 immunity in the skin and lungs. *Allergy*. 2020;75(7):1582–1605. DOI: 10.1111/all.14318
12. Bahri R, Custovic A, Korosec P, et al. Mast cell activation test in the diagnosis of allergic disease and anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142(2):485–496. e6. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.01.043
13. Busse WW, Holgate S, Kerwin E, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab, a human anti-IL-17 receptor monoclonal antibody, in moderate to severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(11):1294–1302. DOI: 10.1164/rccm.201212-23180C
14. Cevhertas L, Ogulur I, Maurer DJ, et al. Advances and recent developments in asthma in 2020. *Allergy*. 2020;75(12):3124–3146. DOI: 10.1111/all.14607

15. Cosmi L, Liotta F, Maggi E, et al. Th17 cells: New players in asthma pathogenesis. *Allergy*. 2011;66(8): 989–998. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2011.02576.x
16. De Lucía Finkel P, Xia W, Jefferies WA. Beyond Unconventional: What Do We Really Know about Group 2 Innate Lymphoid Cells? *J Immunol*. 2021;206(7): 1409–1417. DOI: 10.4049/jimmunol.2000812
17. Dhar S, Larché M. PVX108 peptide immunotherapy significantly reduces markers of peanut-induced anaphylaxis in a dose-dependent manner. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(2): AB426. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.12.959
18. Flores Kim J, McCleary N, Nwaru BI, et al. Diagnostic accuracy, risk assessment, and cost-effectiveness of component-resolved diagnostics for food allergy: a systematic review. *Allergy*. 2018;73(8):1609–1621. DOI: 10.1111/all.13399
19. Fokkens WJ, Lund V, Bachert C, et al. EUFOREA consensus on biologics for CRSwNP with or without asthma. *Allergy*. 2019;74(12):2312–2319. DOI: 10.1111/all.13875
20. Gomes-Belo J, Hannachi F, Swan K, Santos AF. Advances in food allergy diagnosis. *Curr Pediatr Rev*. 2018;14(3):139–149. DOI: 10.2174/1573396314666180423105842
21. Jappe U, Breiteneder H. Peanut Allergy-Individual molecules as a key to precision medicine. *Allergy*. 2019;74(2):216–219. DOI: 10.1111/all.13625
22. Hayashi K, Jutabha P, Endou H, et al. LAT1 is a critical transporter of essential amino acids for immune reactions in activated human T cells. *J Immunol*. 2013;191(8): 4080–4085. DOI: 10.4049/jimmunol.1300923
23. Han X, Krempski JW, Nadeau K. Advances and novel developments in mechanisms of allergic inflammation. *Allergy*. 2020;75(12):3100–3111. DOI: 10.1111/all.14632
24. Henderson I, Caiazzo E, McSharry C, et al. Why do some asthma patients respond poorly to glucocorticoid therapy? *Pharmacol Res*. 2020;160:105189. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.105189
25. Hong H, Liao S, Chen F, et al. Role of IL-25, IL-33, and TSLP in triggering united airway diseases toward type 2 inflammation. *Allergy*. 2020;75(11): 2794–2804. DOI: 10.1111/all.14526
26. Howard TD, Koppelman GH, Xu J, et al. Gene-gene interaction in asthma: IL4RA and IL13 in a Dutch population with asthma. *Am J Hum Genet*. 2002;70(1): 230–236. DOI: 10.1086/338242
27. Hussain M, Borcard L, Walsh KP, et al. Basophil-derived IL-4 promotes epicutaneous antigen sensitization concomitant with the development of food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(1):223–234.e5. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.02.035
28. Kabata H, Moro K, Fukunaga K, et al. Thymic stromal lymphopoietin induces corticosteroid resistance in natural helper cells during airway inflammation. *Nat Commun*. 2013;4:2675. DOI: 10.1038/ncomms3675
29. Kaminuma O, Nishimura T, Saeki M, et al. L-type amino acid transporter 1 (LAT1)-specific inhibitor is effective against T cell-mediated nasal hyper-responsiveness. *Allergol Int*. 2020;69(3):455–458. DOI: 10.1016/j.alit.2019.12.006
30. Khodoun MV, Tomar S, Tocker JE, et al. Prevention of food allergy development and suppression of established food allergy by neutralization of thymic stromal lymphopoietin, IL-25, and IL-33. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(1):171–179. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.02.046
31. Kono M, Akiyama M, Inoue Y, et al. Filaggrin gene mutations may influence the persistence of food allergies in Japanese primary school children. *Br J Dermatol*. 2018;179(1):190–191. DOI: 10.1111/bjd.16375
32. Long A, Bunning B, Borro M, et al. The future of omics for clinical practice. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;123(6):535–536. DOI: 10.1016/j.anai.2019.07.016
33. Molet S, Hamid Q, Davoine F, et al. IL-17 is increased in asthmatic airways and induces human bronchial fibroblasts to produce cytokines. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(3):430–438. DOI: 10.1067/mai.2001.117929
34. Nabe T. Steroid-Resistant Asthma and Neutrophils. *Biol Pharm Bull*. 2020;43(1):31–35. DOI: 10.1248/bpb. b19-00095
35. Papadopoulos NG, Barnes P, Canonica GW, et al. The evolving algorithm of biological selection in severe asthma. *Allergy*. 2020;75(7):1555–1563. DOI: 10.1111/all.14256
36. Pfaar O, Agache I, de Blay F, et al. Perspectives in allergen immunotherapy: 2019 and beyond. *Allergy*. 2019;74(S108):3–25. DOI: 10.1111/all.14077
37. Pusceddu I, Dieplinger B, Mueller T. ST2 and the ST2/IL-33 signalling pathway-biochemistry and pathophysiology in animal models and humans. *Clin Chim Acta*. 2019;495:493–500. DOI: 10.1016/j.cca.2019.05.023
38. Su M-W, Lin W-C, Tsai C-H, et al. Childhood asthma clusters reveal neutrophil-predominant phenotype with distinct gene expression. *Allergy*. 2018;73(10): 2024–2032. DOI: 10.1111/all.13439
39. Suaini NHA, Wang Y, Soriano VX, et al. Genetic determinants of paediatric food allergy: a systematic review. *Allergy*. 2019;74(9):1631–1648. DOI: 10.1111/all.13767

◆ Информация об авторах

**Зоя Васильевна Нестеренко* – д-р мед. наук, профессор кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9522-897X>; e-mail: zvnesterenko@gmail.com

Ольга Васильевна Лагно – канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: olga1526@yandex.ru

Евгений Альбертович Панков – канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской педиатрии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: avas7@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

◆ Information about the authors

**Zoia V. Nesterenko* – MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Propediatrics Childhood Diseases with a Course of care for Patients General Care. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9522-897X>; e-mail: zvnesterenko@gmail.com

Olga V. Lagno – MD, PhD, Assistant Professor, Department of Propediatrics Childhood Diseases with a Course of care for Patients General Care. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: olga1526@yandex.ru

Evgenii A. Pankov – MD, PhD, Assistant Professor, Department of Faculty Pediatrics. Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: avas7@mail.ru