

УДК 616.008;616-08;616-036.8
ББК 52.7

Т.С. ЛУТКОВА, Л.М. КАРЗАКОВА, Н.В. ЖУРАВЛЕВА,
Н.П. АНДРЕЕВА, Н.Д. УХТЕРОВА, Н.А. КОМЕЛЯГИНА,
Э.С. ГАВРИЛОВА, С.И. КУДРЯШОВ

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ТЕРАПИИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Ключевые слова: аллергические заболевания, биомаркеры аллергии, персонализированная медицина, иммунобиологическая терапия, аллергенспецифическая иммунотерапия.

В настоящее время предпринимаются большие усилия для оптимизации диагностических и терапевтических стандартов в аллергологии. Внедрение биологических препаратов (омализумаб, меполизумаб, реслизумаб, бенрализумаб, дупилумаб) в клиническую практику увеличивает потребность в биомаркерах аллергических заболеваний, позволяющих адекватно выбирать схему лечения, определять продолжительность терапии дорогостоящими биопрепаратами. В статье обсуждаются возможности использования в клинической практике биомаркеров, разработанных в последние годы благодаря так называемым «омиксным» технологиям. Рассмотрены биомаркеры, используемые для диагностики и лечения бронхиальной астмы, атопического дерматита, аллергического ринита, пищевой аллергии, гиперчувствительности к лекарственным препаратам, а также – для оценки эффективности аллергенспецифической иммунотерапии. Внедрение биомаркеров в клиническую практику позволило провести эндотипирование некоторых аллергических заболеваний, что открывает перспективы новых подходов к классификации данных заболеваний, разработке индивидуальных целевых показателей лечения и показаний для назначения персонализированной терапии. Ожидается, что эндотипирование заболеваний будет переведено в разряд диагностических тестов. Однако требуется преодолеть ряд проблем, прежде чем лечение, основанное на определении эндотипа, будет внедрено в повседневную практику при аллергических заболеваниях и бронхиальной астме. В настоящее время большая часть исследований по эндотипированию заболеваний проводится при тяжелых формах аллергических заболеваний. Безусловно, в ближайшем будущем будут найдены лучшие способы лечения аллергии заболеваний, с терапевтическим подходом, ориентированным на конкретного пациента, с учетом пожеланий пациента, наличия противопоказаний, психологических особенностей больного, ожидаемой приверженности к терапии и возможных побочных эффектов.

Аллергические заболевания представляют собой группу патологических состояний, вызванных повышенной чувствительностью иммунной системы к аллергенам, присутствующим в окружающей среде [11]. Данная группа заболеваний включает пищевую аллергию, бронхиальную астму (БА), атопический дерматит (АД), аллергический ринит (АР), конъюнктивит, хронический риносинусит с полипозом носа или без него [1, 28]. 100-летний опыт лечения аллергических заболеваний способствовал тому, что аллергологи одними из первых среди медицинских специалистов осознали важность персонализированного подхода к лечению заболеваний – новой модели медицины. Использование «омиксных» технологий, основанных на достижениях геномики, метагеномики, протеомики, метаболомики, позволило обнаружить новые биомаркеры аллергических заболеваний [7]. Как правило, биомаркер – это количественный показатель наличия и тяжести заболеваний или реакции данных характеристик заболевания на лечение. Что касается прогнозирования, диагностики или мониторинга заболеваний, биомаркеры приобретают все большее значение в клинической практике, поскольку они обеспечивают объективный и измеримый

способ характеристики заболевания. Однако определить специфические биомаркеры конкретного заболевания весьма сложно, поскольку генетические и регуляторные сети у отдельных пациентов при одном и том же заболевании значительно различаются [8]. В качестве биомаркеров аллергических заболеваний могут выступать показатели, характеризующие различного характера изменения на клеточном, биохимическом или молекулярном уровнях при аллергическом процессе, которые можно измерить в крови, мокроте или выделениях из носа [10]. Биомаркеры используются для диагностики заболеваний, выбора целевой терапии, мониторинга и прогнозирования исхода заболевания. Помимо широко известных биомаркеров, таких как IgE, эозинофилия крови или мокроты, фракционный выдыхаемый оксид азота [26], на роль потенциальных биомаркеров аллергических заболеваний в настоящее время претендуют провоспалительные медиаторы, полиморфные гены, показатели эпителиального барьера и микробиома [20, 33].

Данная работа посвящена рассмотрению возможностей использования в клинической практике идентифицированных к настоящему времени биомаркеров и потенциальных таргетных (целевых) методов лечения аллергии.

Важной проблемой современной медицины продолжает оставаться лечение больных БА. БА – гетерогенное заболевание с различными патогенетическими механизмами, обуславливающими различия в результатах лечения стандартными методами [30]. В 2002 г. был предложен новый термин – «эндотип» – для обозначения молекулярной гетерогенности БА [12]. Преимущество классификации БА по группам эндотипов заключается в том, что комплекс терапевтических препаратов подбирается для каждого эндотипа в зависимости от причинного молекулярного механизма, лежащего в основе патогенеза эндотипа. Известны два эндотипа БА – эндотип 2-го (высокого) типа и не 2-го (или низкого 2-го типа) типа, которые отличаются степенью выраженности активации иммунного ответа типа 2 у пациентов с данными типами заболевания. Парадигма иммунного ответа типа 1 и типа 2 описывает различные иммунные реакции, которые регулируются субпопуляциями CD4⁺ Т-клеток, известных как Т-хелперы 1-го типа (Th1) и Т-хелперы 2-го типа (Th2), соответственно. Th1-клетки секретируют интерлейкин-2 (IL-2), интерферон-γ (IFNγ) и лимфотоксин-α, стимулируют иммунный ответ клеточного, или 1-го, типа, который характеризуется выраженной фагоцитарной активностью [32]. Напротив, Th2-клетки в основном секретируют прототипные цитокины IL-4, IL-5 и IL-13 и стимулируют иммунитет гуморального, или 2-го, типа, который характеризуется высокими титрами антител эозинофилией [37]. Иммунные реакции типа 2 индуцируются паразитарными гельминтами и связаны с атопическими заболеваниями, такими как АД и БА. Иммунный ответ 2-го типа дыхательных путей в основном опосредован эозинофилами, тучными клетками, базофилами, Th2-клетками, врожденными лимфоидными клетками 2-го типа (ILC2) и IgE-продуцирующими В-клетками. Данный тип иммунных реакций реализуется в верхних дыхательных путях при развитии АР, а в нижних дыхательных путях – при развитии БА. Цитокины, связанные с активностью Th2 клеток (IL-4, IL-5 и IL-13) и ILC2 клеток (IL-25, IL-33 и TSLP), запускают каскад событий в дыхательных путях: вызванную антителами IgE гиперчувствительность к аэроаллергенам, активацию эпителиоцитов дыхательных путей, хемоаттракцию эффекторных клеток (тучных клеток, эозинофилов и базофилов) и ремоделирование эпителия и субэпителиального матрикса. Для астмы с высокой степенью тяжести 2-го типа

потенциальными биомаркерами могут быть аллергенспецифический IgE сыворотки крови (sIgE), фракционный выдыхаемый оксид азота (FeNO) и эозинофилы крови (или мокроты). В некоторых специализированных центрах определяется другой маркер – периостин. Кроме того, цитокины 2-го типа (IL-4, IL-5 и IL-13) и врожденные (эпителиальные) цитокины (IL-25, IL-33 и TSLP) также могут быть важными биомаркерами [19].

К настоящему времени разработаны биологические препараты, которые успешно используются в клинической практике для лечения случаев БА, ассоциированных с биомаркерами высокого эндотипа типа 2. Это антитела к IgE (омализумаб), антитела к IL-5 (меполизумаб, реслизумаб, бенрализумаб) и антитела к IL-4/IL-13 (дюпилумаб). Диагноз астмы с низким уровнем 2-го типа устанавливается сложнее. Маркерами данного эндотипа служат увеличение количества нейтрофилов в мокроте или пауцигранулоцитов при нормальных уровнях маркеров 2-го типа и цитокинов, не относящихся к 2-му типу (IL-8 или IL-17). При этом учитывают характерные для астмы с низким уровнем 2-го типа признаки: ожирение, табакокурение, психологические аспекты. Для лечения пациентов с БА 2-го типа с низкой степенью тяжести могут быть использованы антибиотики группы макролидов и немедикаментозное воздействие – бронхиальная термопластика [3].

Не обойтись при лечении БА без применения базисных противовоспалительных препаратов ступенчатой терапии БА. Ступенчатый подход лечения БА предполагает увеличение объема терапии при отсутствии контроля и/или наличия факторов риска обострений заболевания. Ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) на 1-й и 2-й ступенях, а также их комбинации с длительно действующими β_2 -агонистами (ДДБА), начиная с 3-й ступени, являются наиболее эффективными и целесообразными препаратами для достижения контроля с любым фенотипом астмы [2]. И только тогда, когда при полном объеме базисных препаратов и адекватной приверженности к лечению пациента на 4-й ступени не удастся достичь контроля симптомов, БА можно считать тяжелой. В таких случаях возможен и предпочтителен перевод больного на терапию биологическими (таргетными) препаратами, но врач должен быть уверен в том, что пациент в основе своего заболевания имеет Th2 тип воспаления. По данным исследований, проведенных в различных странах, тяжелое течение астмы встречается менее чем у 10% пациентов [21]. Применение системных глюкокортикостероидов (СГКС) в связи с известными многочисленными побочными эффектами, особенно при длительной терапии, крайне нецелесообразно [25]. В то же время назначение препаратов биологической терапии может помочь перевести БА с тяжелым персистирующим течением в среднетяжелую форму [16].

Традиционная терапия АР включает топические кортикостероиды, антигистаминные препараты, стабилизаторы тучных клеток, деконгестанты. Препарат МР29-02 – комбинация назального кортикостероида и антигистаминного средства, является новым местным лекарством, которое доказало свою эффективность в снижении носовой гиперреактивности и носовых медиаторов, таких как вещество Р, у пациентов с АР [15]. Показано, что омализумаб значительно улучшает симптомы у пациентов с неадекватно контролируемой АР [35]. Кроме того, продемонстрировано облегчение назальных симптомов у пациентов с неконтролируемой БА и сопутствующим АР при использовании дюпилумаба, биологического препарата, нацеленного на IL-4Ra и способного блокировать активность как IL-4, так и IL-13 [40].

Биомаркеры могут использоваться в диагностике и прогнозировании результатов лечения при пищевой аллергии. Традиционные клинические подходы к диагностике пищевой аллергии включают семейный анамнез, оценку целостности кожи и реакцию на пероральный прием пищи. В настоящее время изучаются расширенные подходы, фокусирующиеся на генетических факторах риска, аллерген-специфических и неспецифических гуморальных и клеточных биомаркерах. Развитие пищевой аллергии может быть связано с нарушением целостности эпителия и барьерной функции кожи вследствие нарушений на уровне генов, эпигенов и мРНК [34]. Определение связывания антител IgE и IgG4 с линейными или конформационными эпитопами может быть более эффективным для диагностики пищевой аллергии, чем обычные подходы [5]. Растворимый высокоаффинный рецептор IgE (FcεRI) также может выступать в качестве биомаркера для IgE-опосредованных патологических состояний [23]. Кроме того, в качестве новых клеточных биомаркеров были обнаружены клетки Th2A, специфичные к аллергенам и В-клетки памяти [39]. Функциональные тесты, имитирующие воздействие аллергенов *in vitro* или *ex vivo*, такие как тест активации базофилов и тест активации тучных клеток, дают возможность оценить перекрестное связывание IgE, индуцированное аллергеном [13].

Реакции гиперчувствительности к лекарственным препаратам включают реакции, опосредованные специфическими иммунологическими механизмами, и реакции, опосредованные неспецифическим механизмами [22]. Иммуноопосредованные реакции на лекарственные препараты включают реакции по типу гиперчувствительности немедленного типа (опосредованные IgE) и реакции по типу гиперчувствительности замедленного типа (опосредованные Т-клетками). В IgE-опосредованных реакциях лекарственно-индуцированная поляризация Th2-клеток из Th0-клеток способствует продукции В-клетками специфического IgE (sIgE). Последний связывается с рецептором FcεRI на тучных клетках. При последующих контактах с лекарственными препаратами одновременное распознавание препаратов по крайней мере двумя молекулами sIgE инициирует дегрануляцию и высвобождение медиаторов аллергии. Реакции замедленного типа, как правило, характеризуются Th1-ответом сповышенной секрецией IFNγ Th1-клетками и гранулизином NK-клетками [27].

К аллергическим реакциям, не связанным с механизмами адаптивного иммунитета, относится перекрестная непереносимость нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). При этом пациенты реагируют на НПВП из разных фармакологических групп, которые обладают ингибирующей активностью в отношении ЦОГ-1 и, следовательно, способностью активировать тучные клетки и другие иммунocyты без участия адаптивного иммунитета. Во время респираторного заболевания введение НПВП обеспечивает сильную активацию 5-липоксигеназы (5LOX) и дальнейшее образование лейкотриена E4 (LTE4). Последний индуцирует высвобождение IL-33 и TSLP и последующую активацию тучных клеток, при этом происходит сужение бронхов в результате прямого воздействия LTC4, простагландина D2 (PGD2) и других продуктов, синтезируемых тучными клетками. PGD2 рекрутирует эффекторные клетки, такие как Th2, ILC2s, базофилы и эозинофилы, в дыхательные пути. При ангионевротическом отеке, связанном с приемом НПВП, повышенный уровень PGD2 может воздействовать на эпидермис кожи [9]. Поскольку основной механизм непереносимости НПВП связан с метаболизмом арахидоновой кислоты, при ее диагностике определяют метаболиты лейкотриенов и простагландинов. Информативным является определение уровня LTE4 в моче [17].

К настоящему времени накоплен самый большой опыт таргетной терапии как у взрослых пациентов, так и у детей препаратом омализумаб, который представлен антителами класса IgG [4]. Омализумаб, являясь рекомбинантным гуманизированным моноклональным антителом, связывает свободно циркулирующий IgE, образуя с ним неактивный комплекс, предотвращая развитие аллергического воспаления. Препарат дозируется индивидуально, в зависимости от массы тела пациента и исходного уровня общего IgE, назначается в виде подкожных инъекций один раз в 2–4 недели. Однако этот метод разработан и может быть применён только при атопическом, IgE-зависимом фенотипе заболевания. В проведенных исследованиях было показано, что у больных БА значительно снижалась частота обострений болезни, ночных симптомов, необходимость применения системных ГКС, а также улучшался спирометрический показатель – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) [3]. Наиболее частыми побочными реакциями, описанными при использовании омализумаба, являются местные реакции, которые, как правило, проходят самостоятельно и не требуют дополнительной терапии. В 0,2% случаев описан риск развития анафилаксии [4]. Опубликованы результаты клинических исследований эффективности и безопасности использования омализумаба при АР, аллергическом кератоконъюнктивите, хроническом риносинусите, назальных полипах, хронической идиопатической крапивнице, пищевой аллергии, АД, аллергическом бронхолегочном аспергиллезе – в случаях коморбидности с БА и при алергенспецифической иммунотерапии (АСИТ) [14]. Показано, что определение числа эозинофилов в крови можно применять для оценки эффективности терапии биологическими препаратами. Так, известно, что чем выше содержание эозинофилов в крови у пациентов, тем выраженнее положительное влияние бенрализумаба, дупилумаба и меполизумаба на течение БА, что проявляется в уменьшении числа тяжелых обострений заболевания. Функция легких значительно увеличилась в подгруппе с высоким содержанием эозинофилов для бенрализумаба, дупилумаба и реслизумаба. Влияние омализумаба на обострения БА не зависело от эозинофилов крови. Ни атопический статус, ни общий IgE не предсказывали величину эффекта бенрализумаба, а пороги сывороточного IgE (в пределах нормативных пределов) не влияли на результат от лечения омализумабом [29].

Ввиду малодоступности биологических препаратов для широкого круга больных, важное значение имеют своевременная диагностика врачами аллергического заболевания и направление на ранних стадиях болезни на консультацию к врачу аллергологу-иммунологу для проведения АСИТ. Данный метод основан на регулярном повторном введении доз лечебного аллергена для восстановления баланса в функционировании иммунной системы. АСИТ – это единственная терапия, которая может изменить естественный ход иммунных реакций на конкретные аллергены, направляя их на десенсибилизацию и, возможно, на формирование иммунологической толерантности. Лечебные аллергены могут вводиться подкожно, наочно, сублингвально в полость рта [18]. Лицензированы средства АСИТ для терапии АР, аллергической БА, инсектной аллергии и АД [36, 38]. Профилактический эффект АСИТ может сохраняться до 7–12 лет. Положительные результаты АСИТ обусловлены изменением соотношения Т-клеток, а именно: под воздействием терапии происходит активация Th1-клеток и Т-регуляторных клеток (Treg) на фоне угнетения функции Th2-клеток, а также снижение синтеза IL-4, специфических IgE-антител и общего IgE. Усиливается продукция противовоспалительного цитокина IL-10

и происходит переключение синтеза антител к аллергену в сторону продукции класса IgG4. Полагают, что IgG4 и другие растворимые факторы ингибируют IgE-опосредованную дегрануляцию тучных клеток и базофилов [31]. Особенно успешным проведение АСИТ оказалось у детей и пациентов молодого возраста, а приверженность и безопасность к терапии оказалась выше при сублингвальной иммунотерапии (СЛИТ) [24]. Естественно, что пациенты с низкой приверженностью к лечению дают более худший результат при проведении АСИТ. Больной также должен адекватно относиться к тому, что после одного курса АСИТ ему еще может потребоваться прием ранее применявшихся противоаллергических препаратов. АСИТ проводится, прежде всего, для снижения рисков утяжеления уже имеющегося заболевания у больного, а самое главное для того, чтобы не сформировались новые аллергические болезни. Именно поэтому инструкции, скрепленные документом информационного согласия на лечение, должны быть краткими и понятными для больных. Определение соотношения IgG4/IgE может быть полезным для оценки эффективности АСИТ [6]. Противоречивые результаты получены при попытках использовать для оценки эффективности АСИТ таких биомаркеров, как уровни цитокинов – IL-4, IL-10, число Treg клеток, тест активации базофилов, эпигенетические маркеры, биомаркеры эпителиального барьера [3].

В настоящее время изучается возможность совместного использования иммунобиологической терапии омализумабом и АСИТ, что в будущем, по-видимому, будет иметь большое значение. Очень сложным и нерешенным вопросом во всем мире пока остается АСИТ пищевыми и лекарственными аллергенами, на стадии разработки за рубежом находится АСИТ при аллергии к эпидермису кошки [3].

Выводы. Аллергические заболевания – это группа сложных и разнородных заболеваний. В настоящее время предпринимаются большие усилия для оптимизации диагностических и терапевтических стандартов в аллергологии. Большое внимание уделяется изучению биомаркеров аллергических заболеваний. Большинство биомаркеров разрабатываются с помощью «омиксных» технологий, некоторые из них уже используются для классификации эндотипов аллергических заболеваний. Внедрение биологических препаратов (омализумаб, меполизумаб, реслизумаб, бенрализумаб, дюпилумаб) в клиническую практику увеличивает потребность в биомаркерах аллергических заболеваний, позволяющих адекватно выбирать схему лечения, определять продолжительность терапии дорогостоящими биопрепаратами. В данной работе мы рассмотрели биомаркеры, используемые для диагностики и лечения БА, АД, АР, пищевой аллергии, гиперчувствительности к лекарственным препаратам и для оценки эффективности АСИТ. Специфические, чувствительные и надежные биомаркеры, эндотипирование аллергических заболеваний имеют решающее значение для выбора правильного лечения для конкретного пациента и назначения персонализированной терапии. Ожидается, что эндотипирование заболеваний будет переведено в разряд диагностических тестов и откроет путь к точной классификации заболеваний и разработке индивидуальных целевых показателей лечения. Однако требуется преодолеть ряд проблем, прежде чем лечение, основанное на определении эндотипа, будет внедрено в повседневную практику при аллергических заболеваниях и БА. В настоящее время большая часть исследований по эндотипированию заболеваний проводится при тяжелых формах аллергических заболеваний. Безусловно, в ближайшем будущем

будут найдены лучшие способы лечения аллергических заболеваний, с терапевтическим подходом, ориентированным на конкретного пациента, с учетом пожеланий пациента, наличия противопоказаний, психологических особенностей больного, ожидаемой приверженности к терапии и возможных побочных эффектов.

Литература / References

1. *Barbarot S., Auziere S., Gadkari A. et al.* Epidemiology of atopic dermatitis in adults: results from an international survey. *Allergy*, 2018, vol. 73(6), pp. 1284–1293.
2. *Bateman E.D., Boushey H.A., Bousquet J. et al.* Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2004, vol. 170, no. 8, pp. 836–844.
3. *Breiteneder H., Peng Y.Q., Agache I. et al.* Biomarkers for diagnosis and prediction of therapy responses in allergic diseases and asthma. *Allergy*, 2020, vol. 75(12), pp. 3039–3068.
4. *Busse W.W., Morgan W.J., Gergen P.J. et al.* Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. *N. Engl. J. Med.*, 2011, vol. 364, no. 11, pp. 1005–1015.
5. *Caubet J.C., Lin J., Ahrens B., et al.* Natural tolerance development in cow's milk allergic children: IgE and IgG4 epitope binding. *Allergy*, 2017, vol. 72(11), pp. 1677–1685.
6. *Datema M.R., Eller E., Zwinderman A.H. et al.* Ratios of specific IgG4 over IgE antibodies do not improve prediction of peanut allergy nor of its severity compared to specific IgE alone. *Clin Exp Allergy.*, 2019, vol. 49(2), pp. 216–226.
7. *De Meulder B, Lefaudeux D, Bansal A.T. et al.* A computational framework for complex disease stratification from multiple large-scale datasets. *BMC Syst Biol.*, 2018, vol. 12(1), p. 60.
8. *Diamant Z., Vijverberg S., Alving K. et al.* Toward clinically applicable biomarkers for asthma: an EAACI position paper. *Allergy*, 2019, vol. 74(10), pp. 1835–1851.
9. *Dona I., Perez-Sanchez N., Eguiluz-Gracia I. et al.* Progress in understanding hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy*, 2020, vol. 75(3), pp. 561–575.
10. *Eguiluz-Gracia I., Tay T.R., Hew M. et al.* Recent developments and highlights in biomarkers in allergic diseases and asthma. *Allergy*, 2018, vol. 73(12), pp. 2290–2305.
11. *Galli S.J., Tsai M., Piliponsky A.M.* The development of allergic inflammation. *Nature*, 2008, vol. 454(7203), pp. 445–454.
12. *Green R.H. et al.* Analysis of induced sputum in adults with asthma: identification of subgroup with isolated sputum neutrophilia and poor response to inhaled corticosteroids. *Thorax*, 2002, vol. 57, pp. 875–879.
13. *Hung L., Obernolte H., Sewald K., Eiwegger T.* Human ex vivo and in vitro disease models to study food allergy. *Asia Pac Allergy*, 2019, vol. 9(1). DOI: e4 10.5415/apallergy.2019.9.e4.
14. *Kawakami T., Blank U.* From IgE to omalizumab. *J Immunol.*, 2016, vol. 197, pp. 4187–4192. DOI: 10.4049/jimmunol.1601476.
15. *Kortekaas K.I., Callebaut I., Alpizar Y.A. et al.* MP29-02 reduces nasal hyperreactivity and nasal mediators in patients with house dust mite-allergic rhinitis. *Allergy*, 2018, vol. 73(5), pp. 1084–1093.
16. *Leckie M.J., ten Brinke A., Khan J. et al.* Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet*, 2000, vol. 356, no. 9248, pp. 2144–2148.
17. *Lee H.Y., Ye Y.M., Kim S.H. et al.* Identification of phenotypic clusters of nonsteroidal anti-inflammatory drugs exacerbated respiratory disease. *Allergy*, 2017, vol. 72(4), pp. 616–626.
18. *Lei D.K., Saltoun C.* Allergen immunotherapy: definition, indications, and reactions. *Allergy Asthma Proc.*, 2019, vol. 40(6), pp. 369–371.
19. *Locksley R.M.* Asthma and allergic inflammation. *Cell.*, 2010, vol. 140, pp. 777–783.
20. *Lunjani N., Satitsuksanoa P., Lukasik Z., Sokolowska M., Eiwegger T., O'Mahony L.* Recent developments and highlights in mechanisms of allergic diseases: microbiome. *Allergy*, 2018, vol. 73(12), pp. 2314–2327.
21. *Maio S., Baldacci S., Bresciani M. et al.* RiTA: the Italian severe/uncontrolled asthma registry. *Allergy*, 2018, vol. 73, no. 3, pp. 683–695.
22. *Mayorga C., Fernandez T.D., Montanez M.I., Moreno E., Torres M.J.* Recent developments and highlights in drug hypersensitivity. *Allergy*, 2019, vol. 74(12), pp. 2368–238.
23. *Monino-Romero S., Lexmond W.S., Singer J. et al.* Soluble Fc γ epsilonRI: a biomarker for IgE-mediated diseases. *Allergy*, 2019, vol. 74(7), pp. 1381–1384.
24. *Normansell R., Kew K.M., Bridgman A.L.* Sublingual immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2015, no. 8: CD011293. DOI: 10.1002/14651858.cd011293.pub2.
25. *Pavord I.D.* Oral corticosteroid-dependent asthma: current knowledge and future needs. *Curr. Opin. Pulm. Med.*, 2019, vol. 25, no. 1, pp. 51–58.
26. *Rodrigo-Muñoz J.M., Cañas J.A., Sastre B. et al.* Asthma diagnosis using integrated analysis of eosinophil microRNAs. *Allergy*, 2019, vol. 74(3), pp. 507–517.

27. Romano A., Atanaskovic-Markovic M., Barbaud A. et al. Towards a more precise diagnosis of hypersensitivity to beta-lactams: an EAACI position paper. *Allergy*, 2020, vol. 75(6), pp. 1300–1315.
28. Samitas K., Carter A., Kariyawasam H.H., Xanthou G. Upper and lower airway remodelling mechanisms in asthma, allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis: the one airway concept revisited. *Allergy*, 2018, vol. 73(5), pp. 993–1002.
29. Santesso N., Glenton C., Dahm P. et al. GRADE guidelines 26: Informative statements to communicate the findings of systematic reviews of interventions. *J Clin Epidemiol.*, 2020, vol. 119, pp. 126–135.
30. Seys S.F., Quirce S., Agache I. et al. Severe asthma: Entering an era of new concepts and emerging therapies: highlights of the 4th international severe asthma forum, Madrid, 2018. *Allergy*, 2019, vol. 74(11), pp. 2244–224.
31. Shamji M.H., Kappen J.H., Akdis M. et al. Biomarkers for monitoring clinical efficacy of allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and allergic asthma: an EAACI Position Paper. *Allergy*, 2017, vol. 72(8), pp. 1156–1173.
32. Spellberg B., Edwards J.E., Jr Type 1/type 2 immunity in infectious diseases. *Clin Infect Dis.*, 2001, vol. 32, pp. 76–102.
33. 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(10), pp. 2024–2032.
34. Suaini N.H.A., Wang Y., Soriano V.X. et al. Genetic determinants of paediatric food allergy: a systematic review. *Allergy*, 2019, vol. 74(9), pp. 1631–1648.
35. Tsabouri S., Tseretopoulou X., Priftis K., Ntzani E.E. Omalizumab for the treatment of inadequately controlled allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Allergy Clin Immunol Pract.*, 2014, vol. 2(3), pp. 332–340.
36. Varona R., Ramos T., Escribese M.M. et al. Persistent regulatory T-cell response 2 years after 3 years of grass tablet SLIT: links to reduced eosinophil counts, sIgE levels, and clinical benefit. *Allergy*, 2019, vol. 74(2), pp. 349–360.
37. Voehringer D., Reese T.A., Huang X., Shinkai K., Locksley R.M. Type 2 immunity is controlled by IL-4/IL-13 expression in hematopoietic non-eosinophil cells of the innate immune system. *J Exp Med.*, 2006, vol. 203, pp. 1435–1446.
38. Wahn U., Bachert C., Heinrich J., Richter H., Zielen S. Real-world benefits of allergen immunotherapy for birch pollen-associated allergic rhinitis and asthma. *Allergy*, 2019, vol. 74(3), pp. 594–604.
39. Wambre E., Bajzik V., DeLong J.H. et al. A phenotypically and functionally distinct human TH2 cell subpopulation is associated with allergic disorders. *Sci Transl Med.*, 2017, vol. 9(401): eaam9171 10.1126/scitranslmed.aam9171.186.
40. Weinstein S.F., Katial R., Jayawardena S. et al. Efficacy and safety of dupilumab in perennial allergic rhinitis and comorbid asthma. *J Allergy Clin Immunol.*, 2018, vol. 142(1), pp. 171–177.

ЛУТКОВА ТАТЬЯНА СЕРГЕЕВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (Its21@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2368-5084>).

КАРЗАКОВА ЛУИЗА МИХАЙЛОВНА – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (luizak58@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5899-6352>).

ЖУРАВЛЕВА НАДЕЖДА ВЛАДИМИРОВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (Zhuravlevanv@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6470-7724>).

АНДРЕЕВА НАТАЛИЯ ПЕТРОВНА – кандидат медицинских наук, врач – аллерголог-иммунолог, Городская детская клиническая больница, Россия, Чебоксары (gdb3priem@med.cap.ru).

УХТЕРОВА НАДЕЖДА ДИМИТРИЕВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (55dd@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1808-6845>).

КОМЕЛЯГИНА НАДЕЖДА АНАТОЛЬЕВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (comelya76@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4155-4849>).

ГАВРИЛОВА ЭЛЬВИРА СТАНИСЛАВОВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (ges2201@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6962-4266>).

КУДРЯШОВ СЕРГЕЙ ИГОРЕВИЧ – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (medicpro21@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2277-9425>).

Tatyana S. LUTKOVA, Luisa M. KARZAKOVA, Nadezhda V. ZHURAVLEVA,
Nataliya P. ANDREEVA, Nadezhda D. UKHTEROVA, Nadezhda A. KOMELYAGINA,
Elvira S. GAVRILOVA, Sergey I. KUDRYASHOV

MODERN APPROACHES TO THE DIAGNOSIS AND THERAPY OF ALLERGIC DISEASES

Key words: allergic diseases, allergy biomarkers, personalized medicine, immunobiological therapy, allergen-specific immunotherapy.

Currently, great efforts are being made to optimize diagnostic and therapeutic standards in allergology. The introduction of biological drugs (omalizumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab, dupilumab) into clinical practice increases the need for biomarkers of allergic diseases that make it possible to adequately choose a treatment regimen, determine the duration of therapy with expensive biopreparations. The article discusses the possibilities of using biomarkers developed in recent years thanks to the so-called "omics" technologies in clinical practice. Biomarkers used for the diagnosis and treatment of bronchial asthma, atopic dermatitis, allergic rhinitis, food allergies, hypersensitivity to drugs, as well as for evaluating the effectiveness of allergen – specific immunotherapy are considered. The introduction of biomarkers into clinical practice has made it possible to carry out endotyping of some allergic diseases, which opens up prospects for new approaches to classification of these diseases, development of individual treatment targets and indications for administering personalized therapy. Endotyping of diseases is expected to be transferred to the category of diagnostic tests. However, it is necessary to overcome a number of problems before the treatment based on endotype determination will be introduced into everyday practice in allergic diseases and bronchial asthma. Currently, most of the research on the endotyping of diseases is carried out in severe forms of allergic diseases. It is beyond argument that the best ways to treat allergic diseases will be found in the near future, with a therapeutic approach focused on a specific patient, taking into account the patient's wishes, the presence of contraindications, the psychological characteristics of the patient, his expected adherence to therapy and possible side effects.

TATYANA S. LUTKOVA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Internal Diseases, Chuvash State University, Cheboksary, Russia (lts21@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2368-5084>).

LUISA M. KARZAKOVA – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Internal Diseases, Chuvash State University, Cheboksary, Russia (luizak58@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5899-6352>).

NADEZHDA V. ZHURAVLEVA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Internal Diseases, Chuvash State University, Cheboksary, Russia (zhuravlevanv@mail.ru). <http://orcid.org/0000-0001-6470-7724>

NATALIYA P. ANDREEVA – Candidate of Medical Sciences, Allergist-Immunologist, City Children's Clinical Hospital, Russia, Cheboksary (gdb3-priem@med.cap.ru).

NADEZHDA D. UKHTEROVA – Candidate of Medical SCIENCES, Associate Professor, Department of Internal Diseases, Chuvash State University, Cheboksary (55dd@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1808-6845>).

NADEZHDA A. KOMELYAGINA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Internal Diseases, Chuvash State University, Cheboksary (comelya76@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4155-4849>).

ELVIRA S. GAVRILOVA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Department of Internal Diseases, Chuvash State University, Cheboksary (ges2201@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6962-4266>).

SERGEY I. KUDRYASHOV – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Department of Internal Diseases, Chuvash State University, Cheboksary, Russia (medicpro21@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2277-9425>).

Формат цитирования: Луткова Т.С., Карзакова Л.М., Журавлева Н.В., Андреева Н.П., Ухтерова Н.Д., Комелягина Н.А., Гаврилова Э.С., Кудряшов С.И. Современные подходы к диагностике и терапии аллергических заболеваний [Электронный ресурс] // Acta medica Eurasica. – 2021. – № 3. – С. 60–68. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2021/3/7>. DOI: 10.47026/2413-4864-2021-3-60-68.