

Современные представления о бронхиальной астме с низким уровнем Т2-воспаления у детей школьного возраста (обзор)

Е.Г.Фурман¹, Ю.С.Алиева^{1,2}, Е.А.Хузина^{1,2}

¹ Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Пермь, Россия

² Краевая детская клиническая больница, Пермь, Россия

Аннотация

Бронхиальная астма у детей, является гетерогенным заболеванием, в связи с этим определение эндотипа заболевания является важным с позиции персональной терапии, преодоления рефрактерности к лечению БА и при подборе таргетного биологического препарата.

Эндотип заболевания, не связанный с эозинофилией и, соответственно, характеризующийся недостаточным ответом на ингаляционные кортикостероиды, может начинаться в школьном возрасте.

Распространенность бронхиальной астмы с низким уровнем Т2-воспаления у детей школьного возраста изучена недостаточно, однако приведенные в статье факты подтверждают наличие данного эндотипа. Этот эндотип БА у детей характеризуется клиническими и патогенетическими особенностями, включая низкую степень аллергической сенсибилизации, сниженный уровень общего IgE, ограниченное количество положительных аллергических тестов, уменьшение концентрации оксида азота в выдыхаемом воздухе и содержания эозинофилов в крови.

Роль нейтрофилов в развитии и прогнозе бронхиальной астмы у детей в настоящее время является недостаточно изученной и определенной, тем не менее, известно, что нейтрофильный тип воспаления связан с более тяжелым течением заболевания и недостаточным контролем.

Важно подчеркнуть необходимость дальнейших исследований эндотипов бронхиальной астмы у детей с выявлением новых биомаркеров и молекулярных механизмов, лежащих в основе астмы с низким уровнем Т2-воспаления. Это в дальнейшем может позволить добиться контроля над БА с различными воспалительными эндотипами.

Ключевые слова: бронхиальная астма, биомаркеры воспаления, Т2-воспаление, эндотип.

Current knowledge of bronchial asthma with low T2 inflammation in school-aged children (review)

Furman E.G.¹, Alieva J.S.¹, Khuzina E.A.¹

¹Perm State Medical University named after academician E.A. Wagner, Perm, Russia

Abstract

Bronchial asthma (BA) in children is a heterogeneous disease; therefore, determination of the disease endotype is important for personalized therapy, overcoming refractoriness to BA treatment, and selecting a targeted biologic drug.

The endotype of the disease, which is not associated with eosinophilia and, therefore, characterized by an insufficient response to inhaled corticosteroids, may begin at school age.

The prevalence of low T2-inflammatory bronchial asthma in school-aged children is poorly understood, but the evidence presented in this article supports the presence of this endotype. This endotype of BA in children is characterized by clinical and pathogenetic features, including low degree of allergic sensitization, reduced level of total IgE, limited number of positive allergy tests, decreased concentration of nitric oxide in exhaled air and eosinophil content in blood.

The role of neutrophils in the development and prognosis of bronchial asthma in children is currently insufficiently studied and defined, nevertheless, it is known that the neutrophilic type of inflammation is associated with a more severe course of the disease and inadequate control.

It is important to emphasize the need for further research into the endotypes of bronchial asthma in children with the identification of novel biomarkers and molecular mechanisms underlying asthma with low T2 inflammation. This may further enable the achievement of control of AD with different inflammatory endotypes.

Keywords: bronchial asthma, biomarkers of inflammation, T2- inflammation, endotype.

Бронхиальная астма (БА) - наиболее распространенное хроническое заболевание дыхательных путей в детском возрасте, которым страдают около 10% детей и подростков во всем мире [34]. БА у детей школьного возраста может включать в себя несколько отдельных фенотипов, определяемых следующими клиническими характеристиками: тяжестью заболевания, возрастом начала симптомов и сопутствующими состояниями. Такие фенотипы могут быть дополнительно охарактеризованы в соответствии с эндотипами, определяемыми патогенетическими механизмами [33].

Признаки БА с высоким и низким уровнем T2-воспаления

Основываясь на профилях экспрессии генов в образцах бронхиального эпителия у взрослых, выделяются следующие эндотипы БА: с высоким уровнем T2-воспаления (T2-БА) и низким уровнем T2-воспаления, в ряде публикаций обозначаемой как «БА с не-T2-воспалением». При этом следует отметить, что такие эндотипы могут перекрываться и меняться с течением времени, а также после лечения [33,20].

T2-БА характеризуется эозинофильным воспалением дыхательных путей и высоким уровнем интерлейкинов (ИЛ)-4, ИЛ-5 и ИЛ-13, и может быть дополнительно разделена на аллергическую и неаллергическую, в зависимости от наличия аллергической сенсibilизации [15]. В клинической практике количество эозинофилов в крови более 300 кл/мкл и концентрация выдыхаемого оксида азота более 25 ppb часто используется в качестве доступных биомаркеров воспаления дыхательных путей при T2-БА детского возраста.

Астма с низким-T2-типом воспаления определяется отсутствием биомаркеров астмы T2-типа и может подразделяться на астму с высоким уровнем T17-воспаления (характеризующуюся нейтрофильным воспалением дыхательных путей и высокими циркулирующими концентрациями ИЛ-17 и ИЛ-22) и астму с низким-T2-типом воспаления в сочетании с низким уровнем T17-воспаления (рис.1).

T2-БА с низким уровнем воспаления характеризуется слабой или отсутствующей аллергической сенсibilизацией, низким уровнем общего IgE, меньшим числом положительных аллергических тестов, сниженной концентрацией выдыхаемого оксида азота и уровнем эозинофилов, а также вариабельностью в ответе на лечение. Выявление эндотипов БА может влиять на лечение основного заболевания и сопутствующей патологии, включая выбор биопрепаратов у детей и подростков с тяжелой формой астмы [15].

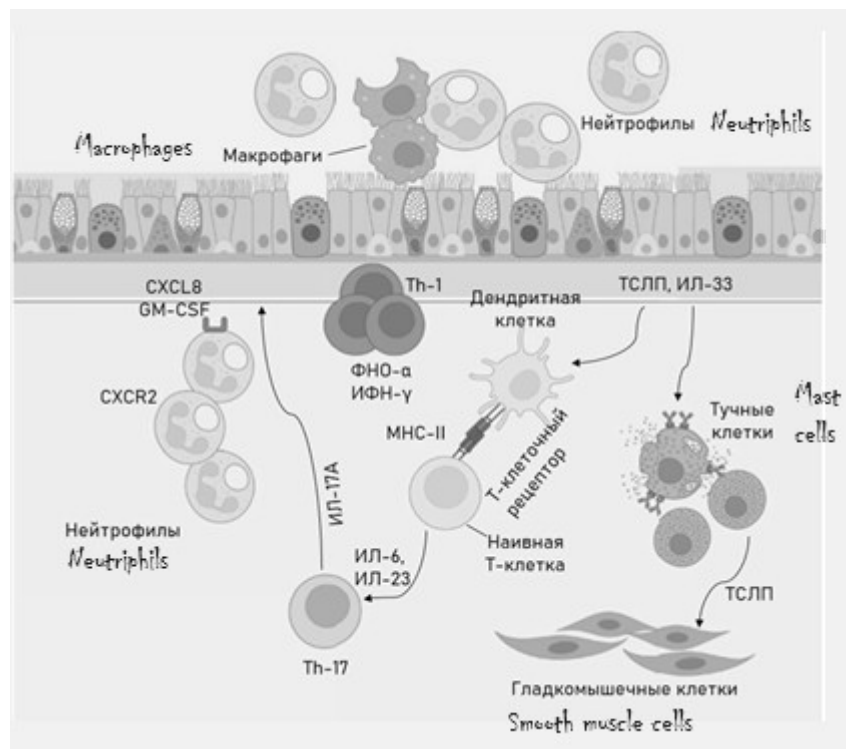


Рис. 1. Предполагаемый механизм развития астмы с низким уровнем T2 – воспаления / Fig. 1. Hypothetical Mechanism of Asthma Development with Low-Level Type 2 Inflammation.

Примечания: ИЛ – интерлейкин. ИФН – интерферон. Th – Т-хелпер. ТСЛП – тимусный стромальный лимфопоэтин. ФНО – фактор некроза опухоли. CXCL8 – интерлейкин 8. CXCR2 – бета-рецептор интерлейкина 8. МНС – главный комплекс гистосовместимости. GM-CSF – гранулоцитарно- макрофагальный колониестимулирующий фактор.

Notes: IL – interleukin. IFN – interferon. Th – T-helper. TSLP – thymic stromal lymphopoietin. TNF – tumor necrosis factor. CXCL8 – interleukin 8. CXCR2 – interleukin 8 beta receptor. MHC – major histocompatibility complex. GM-CSF – granulocyte-macrophage colony-stimulating factor.

Эозинофилы и T2-БА у детей

Долгое время считалось, что T2-БА является основным эндотипом астмы у детей школьного возраста, что основано на одновременном возникновении астмы и атопии, которая варьируется в зависимости от наличия аллергических заболеваний или биомаркеров аллергической сенсibilизации (наличия высокого уровня иммуноглобулина класса E (IgE) или положительной реактивности кожного теста) к одному или нескольким аллергенам [2]. Отмечается, что и в дошкольном возрасте доминирующим фенотипом БА является эозинофильный эндотип [5, 8].

Эозинофилы являются одними из основных воспалительных клеток-эффекторов при T2-БА, поэтому определение их количества в периферической крови часто рекомендуется как доступный биомаркер. Большинство специалистов считает абсолютной эозинофилией периферической крови превышение 300–500 клеток/мкл. Эозинофилия в клиническом анализе крови расценивается как суррогатный маркер эозинофилии дыхательных путей. Различные пороги эозинофилии периферической крови связаны с трёхкратным повышением риска развития БА к 6 годам (более 300 кл/мкл на первом году

жизни) [11], а при установленном диагнозе БА - с большей частотой обострений и более плохим контролем заболевания (>400 клеток/мкл) [34]. В педиатрической когорте эозинофилия в периферической крови (≥ 300 клеток/мкл) связана с большей тяжестью БА, большим количеством обострений, снижением индекса Тифно (ОФВ1/ФЖЕЛ), гиперреактивностью бронхов, утолщением стенки бронхов [24].

В диссертационной работе А.В. Камаева, на этапе кросс-секционного исследования [3] было установлено, что вариабельность содержания эозинофилов в периферической крови была очень высокой; в то же время, этот показатель ни разу не превышал порога в 300 кл/мкл только у 32,3% пациентов детского возраста и у 23,2% пациентов подросткового возраста.

Собственное проспективное когортное одноцентровое исследование [1] показало, что на момент обследования 100 детей с БА в возрасте от 9 до 15 лет содержание эозинофилов в крови распределилось следующим образом: в 31% случаев уровень эозинофилов в крови был >300 клеток/мкл, в 17% - содержание эозинофилов крови ≥ 150 клеток/мкл и в 52% – менее 150 клеток/мкл. У 57% уровень общего IgE был менее 100 МЕ/мл. Ограничением для интерпретации этих данных являлось то, что 65% обследованных пациентов регулярно использовали ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС).

На неоднородность воспаления при БА у детей указывают также результаты кросс-секционного исследования, в котором было установлено, что содержание эозинофилов периферической крови произвольно менялось в пределах нормальных значений и не коррелировало с контролем БА и уровнем тимического стромального лимфопоэтина [4].

Атопия и Т2-БА у детей

Во всем мире существуют заметные различия в доле случаев астмы, связанных с атопией в школьном возрасте.

Было проведено многоцентровое кросс-секционное исследование случайных выборок детей в возрасте от 8 до 12 лет ($n = 1000$ в каждом центре), которое выполнялось в соответствии со стандартизированной методологией второй фазы Международного исследования астмы и аллергии у детей (ISAAC). В исследовании приняли участие 30 исследовательских центров в 22 странах мира, которые отражают широкий спектр условий жизни, от сельской Африки до городской Европы. Сбор данных осуществлялся с помощью анкетирования родителей ($n = 54\,439$), выполнялись кожные пробы ($n = 31\,759$) и определялся уровень аллерген-специфических IgE в сыворотке крови ($n = 8\,951$). Установлено, что доля астмы, обусловленной атопией (определяемой как положительная реактивность кожного теста на ≥ 1 аллерген), варьировала от 2% в Мумбаи (Индия), до 39,4% в Мюнхене (Германия) и 93,8% в Гуанчжоу (Китай) [42]. Кроме того, степень и время аллергической сенсibilизации влияют на силу связи между атопией и астмой в школьном возрасте, поскольку дети, сенсibilизированные к нескольким аллергенам в возрасте 3-4 лет, имеют гораздо более высокий риск развития астмы в возрасте 10-11 лет, чем те, кто сенсibilизирован к меньшему количеству аллергенов или сенсibilизирован позже в детстве [25].

Одновременное возникновение атопии и астмы — это не то же самое, что астма Т2-типа.

Проведен проспективный многоцентровой анализ когорты ALLIANCE Немецкого центра исследования легких (DZL), в которую включались дети из пяти педиатрических специализированных центров Германии. Исходная демографическая и клиническая информация была собрана для 254 детей в возрасте 6-18 лет с бронхиальной астмой. Данная группа пациентов с астмой была разделена на четыре подгруппы: только атопия (т.е. с ≥ 1 аллерген-специфичным IgE $\geq 0,70$ МЕ/мл; 41,3%), только эозинофилия крови (т.е. количество эозинофилов ≥ 90 - го перцентиля или ≥ 470 кл/мкл; 2,4%), Т2-БА (т.е. атопия и эозинофилия; 40,2%) и не-Т2-БА (т.е. ни атопии, ни эозинофилии; 16,1%) [26]. Дети с бронхиальной астмой и атопией были немного старше, чем дети в других группах, и имели показатель оксида азота в выдыхаемом воздухе 22,5 ppb (SD (SD – стандартное отклонение) - 17,7 ppb), что аналогично показателю в группе с астмой с низким уровнем Т2-воспаления (13,1 ppb; SD – 15 ppb), но значительно ниже, чем в группе с астмой с высоким уровнем Т2-воспаления (42,3 ppb; SD - 57,7 ppb) или в группе только с эозинофилией (39,5 ppb; SD - 52,5 ppb). После стимуляции цельной крови анти-CD3/CD28 продукция ИЛ-5 (но не ИЛ-4 или ИЛ-13) была ниже только в группах с атопией и с астмой не- Т2-типа, по сравнению с группой с астмой Т2-типа и группой только с эозинофилией. Эти результаты подтверждают необходимость уточнения и использования более высоких пороговых значений содержания эозинофилов в крови и фракции оксида азота в выдыхаемом воздухе для более точного выявления астмы Т2-типа у детей школьного возраста.

Возрастная эволюция Т2-воспаления и БА у детей

Возникновение бронхиальной астмы в дошкольном возрасте не характеризуется Т2 воспалением. Цитокины Т2 воспаления не обнаруживаются в дыхательных путях у детей дошкольного возраста в дебюте астмы. При этом установлено, что увеличение толщины ретикулярной базальной мембраны и гиперплазия гладкой мускулатуры дыхательных путей у детей в возрасте 2-3 лет были связаны с последующим развитием БА, увеличение количества эозинофилов в стенке дыхательных путей было выявлено в возрасте 5 лет [14, 26, 30]. Все это позволяет предположить, что ремоделирование дыхательных путей может предшествовать воспалению дыхательных путей при развитии астмы в дошкольном возрасте.

В одноцентровом кросс-секционном исследовании, выполненном в Королевской Бромптонской больнице, были проанализированы 105 детей в возрасте от 1 до 5 лет с рецидивирующим тяжелым синдромом бронхиальной обструкции (и, следовательно, с повышенным риском развития астмы).

Проведенный кластерный анализ позволил выделить четыре группы на основании количества эозинофилов в крови, атопии (≥ 1 аллергенспецифического IgE $\geq 0,35$ МЕ/мл) и анализов бронхоальвеолярного лаважа (БАЛЖ) (процентное содержание нейтрофилов и эозинофилов, вирусных и бактериальных культур). Первая группа – «атопическая» (характеризуется атопией, высоким уровнем эозинофилов в крови и умеренной

частотой инфекций; 23,1%), вторая группа «неатопическая» с низкой частотой инфекций и широким использованием ИГКС (36,5%), третья группа – «неатопическая» с высокой частотой инфекций и самым высоким уровнем нейтрофилов БАЛЖ (21,2%) и четвертая – «неатопическая» с низкой частотой инфекций и ограниченным использованием ИГКС (19,2%) [35]. Хотя эти результаты нельзя экстраполировать на детей школьного возраста, высокая доля детей в последних трех группах (76,9%) поддерживают необходимость будущих длительных исследований для оценки того, являются ли такие кластеры предикторами персистирующей астмы с низким уровнем Т2-воспаления в школьном возрасте.

Особенности БА с низким уровнем Т2-воспаления у детей

Астма с низким уровнем Т2-воспаления, характеризующаяся небольшим количеством эозинофилов или их отсутствием, может начинаться и в школьном и в подростковом возрасте и ассоциироваться с ожирением, курением и дисфункцией гладкой мускулатуры бронхов и недостаточной чувствительностью к стероидам [7, 37, 36, 20, 21, 23, 39].

В исследовании «случай-контроль», которое являлось частью многоцентрового проспективного эпидемиологического исследования выполненного в СибГМУ «Профилактика ожирения у детей и подростков (клинико-метаболические, диагностические и реабилитационные аспекты)» было установлено, что цитокины не Т-хелперов (Th) 2 типа, такие как ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, вовлеченные в системное воспаления при ожирении, также участвуют и в развитие воспаления при аллергической астме. В частности, участие данного воспалительного пути, может составлять основу вклада ожирения как фактора риска БА у детей, возможно, через избыточную продукцию указанных провоспалительных цитокинов [9].

Знание распространенности и особенности астмы с низким уровнем Т2-воспаления и с различной активностью Т17-воспаления в школьном возрасте может улучшить понимание причинно-следственных связей, анамнеза развития и оптимального лечения детской астмы (например, известно, что астма с высоким уровнем Т17-воспаления может быть менее чувствительной к стероидам).

«Золотым стандартом» определения эндотипа БА является изучение транскриптомных профилей в образцах бронхиального эпителия, которая является нестандартизированной и инвазивной процедурой. Это обстоятельство объясняет поиск альтернативных подходов определения эндотипа БА у детей. Перспективным подходом является забор и изучение назальных проб, поскольку транскриптомные профили 105 генов эпителия носа и бронхов обладают сильной корреляцией (коэффициент Спирмена $r=0,87$).

В рамках исследования Genes environments & Admixture in Latino Americans (GALA II), проведено обследование 50 детей с БА и 50 детей без БА, проживающих на острове Пуэрто-Рико. Анализ экспрессии 105 генов в носовой полости с помощью целевого секвенирования РНК был использован для профилирования дифференциальной экспрессии и последующего кластерного анализа в этих двух группах детей. По результатам кластерного анализа были выявлены профили Т2-высокого и Т2-низкого уровни у всех

участников, также было показано, что профиль астмы Т2-типа связан с атопией, атопической астмой и эозинофилией крови [32].

Нейтрофилы и БА у детей

Роль нейтрофилов при детской астме до сих пор остается неопределенной [27]. Основная сложность исследования нейтрофилии дыхательных путей связана с трудностями адекватного отбора проб из нижних дыхательных путей у детей. Одно из немногих предшествующих обсервационных исследований показало, что нейтрофильная астма встречается почти у 30 % взрослых и у 20 % детей со стабильной астмой [41]. Собственное поперечное когортное одноцентровое исследование цитологических показателей индуцированной мокроты у 50 детей с легкой и среднетяжелой БА позволило выявить три группы в зависимости от преобладающего клеточного паттерна индуцированной мокроты. Первая группа – с преобладанием эозинофилов (54%), вторая группа – с преобладанием нейтрофилов (38%) и третья группа – с «аклеточным паттерном» [10].

Важной проблемой обнаруженной нейтрофилии дыхательных путей является более четкое определение ее роли в развитии воспаления бронхов, связанного с Т2-воспалительной реакцией у детей с тяжелой астмой. Например, в одном из исследований у детей с тяжелой рефрактерной астмой было отмечено повышенное количество нейтрофилов в мокроте [16]; эти данные не подтвердились в трех других исследованиях, проведенных на БАЛЖ [14, 19, 28]. Наконец, было показано, что повышенное количество интраэпителиальных нейтрофилов в биоптатах бронхов у детей с тяжелой астмой связано с улучшением функции легких и меньшим количеством обострений [11].

Несмотря на повышение уровня нейтрофилов и выраженным провоспалительным профилем у детей с тяжелой астмой, не было отмечено значимых клинических различий между детьми с высоким или низким числом нейтрофилов [22].

В когортном проспективном исследовании при бронхоскопическом обследовании 126 детей с тяжелой астмой, у 52% БАЛЖ был пауцигранулоцитарными, с обратимостью воздушного потока после бронходилатации и с меньшей эозинофилией крови, в то время как 15% имели изолированную нейтрофилию дыхательных путей. В группе детей с изолированной нейтрофилией дыхательных путей у 65% были обнаружены респираторные патогены (вирусы или бактерии), в то время как у остальных не было клинически подтвержденной инфекции [39]. Другие недавние исследования также указывают на то, что повышение уровня нейтрофилов в дыхательных путях может наблюдаться у 30% детей с тяжелой астмой [23, 29]. В кросс-секционном исследовании с проведением дискриминантного анализа, было выявлено повышенное содержание нейтрофилов в субпопуляции детей с тяжелой астмой, что коррелировало с повышением уровня белков, ответственных за активацию нейтрофилов и их хемотаксис [17].

В одноцентровом кросс-секционном исследовании была выявлена повышенная экспрессия рецептора ИЛ-17, который способствует созреванию нейтрофилов [11], и практически не обнаруживаемую концентрацию ИЛ-4,

ИЛ-5 и ИЛ-13 в дыхательных путях у большинства детей с тяжелой астмой [14], что позволяет предположить, что воспаление у этих детей связано не только с эозинофилами. Действительно, в недавно проведенном исследовании детей и подростков с тяжелой астмой и локальной нейтрофилией было отмечено, что нейтрофилы этих пациентов были в большей степени провоспалительными, обладали большей фагоцитарной активностью с образованием внеклеточных нейтрофильных ловушек [22]. Однако следует отметить, что у большинства пациентов в этом исследовании не было изолированной нейтрофилии дыхательных путей, а отмечалась смешанная гранулоцитарная картина с одновременным повышением уровня эозинофилов в БАЛЖ.

Анализ БАЛЖ у детей с рефрактерной нейтрофильной астмой выявил цитокиновый паттерн, соответствующий смешанному Th17/Th1/Th2-ответу, схожему с таковым у взрослых с нейтрофильной астмой. В частности, была выявлена сильная связь с цитокинами, ответственными за хемотаксис нейтрофилов, такими как ИЛ-8, ИЛ-10 и фактор некроза опухоли (TNF)- α , а также – за дифференцировку нейтрофилов (ИЛ-6) и с экспрессией Th17 (ИЛ-17) [38]. Пациенты, включенные в данное исследование, имели ряд общих характеристик: 1) данные дети принимали высокие дозы ИГКС, а многие также принимали пероральные кортикостероиды, что привело к снижению количества эозинофилов в периферической крови; 2) вирусные и бактериальные инфекции обнаруживались в основном у пациентов с наличием нейтрофилов в БАЛЖ, но без клинических признаков инфекции.

В другом недавнем исследовании была обнаружена положительная корреляция между уровнем нейтрофилов в мокроте и ИЛ-8 и ИЛ-17 в мокроте при нейтрофильной астме у детей, что усиливает связь между Th17-иммунитетом и патогенезом нейтрофильной астмы [41].

Заключение

Бронхиальная астма у детей, является гетерогенным заболеванием, в связи с этим определение эндотипа заболевания является важным с позиции персональной терапии, преодоления рефрактерности к лечению БА и при подборе таргетного биологического препарата.

«Золотым стандартом» определения эндотипа БА является изучение транскриптомных профилей в образцах бронхиального эпителия, которая является нестандартизированной и инвазивной процедурой. Это обстоятельство объясняет поиск альтернативных подходов определения эндотипа БА у детей.

Одним из неинвазивных подходов определения эндотипа БА у детей является анализ доступных в реальной клинической практике биомаркеров воспаления. С современных позиций выделяют следующие основные воспалительные эндотипы БА у детей: эндотип с высоким уровнем Т2-воспаления (Т2-БА), эндотип БА с низким-Т2-типом воспаления, который в свою очередь может сочетаться, как с астмой с высоким уровнем Т17-воспаления, так и с низким уровнем Т-17-воспаления.

Считается, что у детей с БА преобладает эндотип с высоким уровнем Т2-воспаления (Т2-БА), который характеризуется эозинофилией, повышенной

концентрацией выдыхаемого оксида азота, сочетаться с повышением концентрации IgE характеризуется хорошей терапевтической чувствительностью к кортикостероидам. При этом остается нерешенным вопрос о том, какой порог отличает эозинофильную (высокий уровень Т2-воспаления) от неэозинофильной (низкий уровень Т2-воспаления) бронхиальной астмы у детей.

Распространенность бронхиальной астмы с низким уровнем Т2-воспаления у детей школьного возраста изучена недостаточно, однако приведенные в статье факты подтверждают наличие данного эндотипа. Этот эндотип БА у детей характеризуется клиническими и патогенетическими особенностями, включая низкую степень аллергической сенсибилизации, сниженный уровень общего IgE, ограниченное количество положительных аллергических тестов, уменьшение концентрации оксида азота в выдыхаемом воздухе и содержания эозинофилов в крови. Приведенные в статье данные подтверждают связи повышенного содержания нейтрофилов, ИЛ-8, ИЛ-17 и Т-17-воспаления, которое в свою очередь может ассоциироваться с БА с низким уровнем Т2-воспаления у детей. Клинически важным аспектом является то, что дети с бронхиальной астмой и с низким уровнем Т2-воспаления могут иметь сопутствующее ожирение, недостаточный ответ на противовоспалительную терапию и неконтролируемое течение заболевания. Возможно, перспективным направлением лечения детей и подростков с тяжелой бронхиальной астмой с низким уровнем Т2-воспаления окажется применение блокатора тимусного стромального лимфопоэтина (TSLP) тезепелумаба [43].

Важно подчеркнуть необходимость дальнейших исследований эндотипов бронхиальной астмы у детей с выявлением новых биомаркеров и молекулярных механизмов, лежащих в основе астмы с низким уровнем Т2-воспаления. Это в дальнейшем может позволить добиться контроля над БА с различными воспалительными эндотипами.

Список литературы:

1. Алиева Ю.С., Фурман Е.Г., Хузина Е.А. и др. Биомаркеры воспаления и контроль бронхиальной астмы у детей. Вопросы практической педиатрии. 2023; 18(5): 13–20. DOI: 10.20953/1817-7646-2023-5-13-20
2. Зайцева С. В., Застрожина А.К., Зайцева О.В. и др. Фенотипы бронхиальной астмы у детей: от диагностики к лечению. Практическая пульмонология. 2018; 3: 76-86.
3. Камаев А.В. Возрастная эволюция течения, клинико- лабораторных характеристик бронхиальной астмы и эффективности базисной терапии в зависимости от фенотипических маркеров. Автореф.дис. ... док.мед.наук. Спб.; 2023.
4. Камаев А. В., Мизерницкий Ю.Л., Трусова О.В. и др. Зависимость концентрации тимического стромального лимфопоэтина от уровня контроля бронхиальной астмы и функциональных показателей легких у пациентов разных возрастных групп. Медицинский совет. 2022; 16 (1): 319-326. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-1-319-326
5. Мицкевич С. Э. Фенотипы бронхиальной астмы у детей и дифференцированная тактика диагностики и лечения. Вестник Челябинского

государственного университета. 2014; 4 (333): 79-85

6. 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

7. Нестеренко З. В., Булатова Е. М., Лагно О. В. Формирование новой концептуальной платформы в астмологии. Педиатр. 2019; 10 (4): 98-105. DOI: 10.17816/PED104103-110

8. Пампура А. Н., Камаев А. В., Лебеденко А. А. Биомаркеры астмы у детей. Новые возможности, реальная практика и перспективы. Медицинский вестник Юга России. 2022; 13 (2): 91-101. DOI: 10.21886/2219-8075-2022-13-2-91-101

9. Тарабрина А. А., Огородова Л.М., Самойлова Ю.Г. и др. Цитокиновый профиль при ожирении и бронхиальной астме у детей. Бюллетень сибирской медицины. 2023; 22 (2): 97-103. DOI: 10.20538/1682-0363-2023-2-97-103

10. Хузина, Е. А. Фурман Е.Г., Яруллина А.М. Паттерны локальных маркеров воспаления и степень контроля над бронхиальной астмой у детей, получающих ингаляционную кортикостероидную терапию. Пермский медицинский журнал. 2012; 29 (2): 51-58.

11. Andersson, C.K., Adams A., Nagakumar P., et al. Intraepithelial neutrophils in pediatric severe asthma are associated with better lung function. J. Allergy Clin. Immunol. 2016; 139: 1819–1829. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.09.022

12. Anderson H.M, Lemanske R.F Jr, Arron JR, et al. Relationships among aeroallergen sensitization, peripheral blood eosinophils, and periostin in pediatric asthma development. J Allergy Clin Immunol. 2017; 139(3): 790-796. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.05.033

13. Bonato M, Bazzan E, Snijders D., et al. Blood eosinophils relate to atopy and not to tissue eosinophils in wheezing children. Allergy. 2020; 75: 1497–501. DOI: 10.1111/all.14170

14. Bossley C.J., Fleming L., Gupta A., et al. Pediatric severe asthma is characterized by eosinophilia and remodeling without TH2 cytokines. J. Allergy Clin. Immunol. 2012; 129, 974–982. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.01.059

15. Brusselle G. G., Koppelman G. H. Biologic therapies for severe asthma. New England Journal of Medicine. 2022; 386 (2): 157-171. DOI: 10.1056/NEJMr2032506

16. Eller M.C.N., Vergani K.P., Saraiva-Romanholo B.M., et al. Can inflammatory markers in induced sputum be used to detect phenotypes and endotypes of pediatric severe therapy-resistant asthma? Pediatr. Pulmonol. 2018; 53: 1208–1217. DOI: 10.1002/ppul.24075

17. Fitzpatrick A.M, Higgins M, Holguin F, et al..The molecular phenotype of severe asthma in children. J Allergy Clin Immunol. 2010;125: 851- 857 DOI: 10.1016/j.jaci.2010.01.048

18. Fitzpatrick A. M., Chipps B.E., Holguin F., Woodruff P.G. T2-“low” asthma: overview and management strategies. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. 2020; 8 (2): 452-463. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.11.006

19. Fleming L, Tsartsali L., Wilson N., et al. Sputum inflammatory phenotypes are not stable in children with asthma. Thorax. 2012; 67: 675–681. DOI:

10.1136/thoraxjnl-2011-201064

20. Gibson P.G, Henry R.L, Thomas P. Noninvasive assessment of airway inflammation in children: induced sputum, exhaled nitric oxide, and breath condensate. *Eur Respir J.* 2000;16:1008-15. PMID: 11153569

21. Gibson P.G, Simpson J.L, Hankin R, et al. Relationship between induced sputum eosinophils and the clinical pattern of childhood asthma. *Thorax.* 2003; 58:116-21. DOI: 10.1136/thorax.58.2.116

22. Grunwell J.R., Stephenson S.T., Tirouvanziam R., et al. Children with Neutrophil-Predominant Severe Asthma Have Proinflammatory Neutrophils With Enhanced Survival and Impaired Clearance. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2019; 7: 516–525. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.08.024

23. Guiddir T, Saint-Pierre P, Purenne-Denis E, et al. Neutrophilic steroid-refractory recurrent wheeze and eosinophilic steroid refractory asthma in children. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017; 5: 1351-1361. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.02.003

24. Konradsen J.R, Skantz E, Nordlund B, et al. Predicting asthma morbidity in children using proposed markers of Th2-type inflammation. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015; 26: 772-779. DOI: 10.1111/pai.12457

25. Lazic N., Roberts G., Custovic A, et al. Multiple atopy phenotypes and their associations with asthma: similar findings from two birth cohorts. *Allergy.* 2013; 68 (6): 764-770. DOI: 10.1111/all.12134

26. Maisson N., Omony J, Illi S, et al. T2-high asthma phenotypes across lifespan. *European Respiratory Journal.* 2022; 60 (3): 2102288. DOI: 10.1183/13993003.02288-2021

27. Mishra P. E., Melen E., Koppelman G.H., Celedon J.C. T2-low asthma in school-aged children: unacknowledged and understudied. *The Lancet Respiratory Medicine.* 2023; 11 (12): 1044-1045. DOI: 10.1183/13993003.02395-2021.

28. Nagakumar P., Denney L., Fleming L., et al. Type 2 innate lymphoid cells in induced sputum from children with severe asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 137: 624–626. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.06.038

29. O'Brien C.E, Tsirilakis K, Santiago M.T, et al. Heterogeneity of lower airway inflammation in children with severe-persistent asthma. *Pediatr Pulmonol.* 2015; 50:1200-4. DOI: 10.1002/ppul.23165

30. O'Reilly R, Ullmann N, Irving S, et al. Increased airway smooth muscle in preschool wheezers who have asthma at school age. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 131: 1024–32. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.08.044

31. Peri F., Amaddeo A, Badina L, et al. T2-Low Asthma: A Discussed but Still Orphan Disease. *Biomedicines.* 2023; 11 (4): 1226. DOI: 10.3390/biomedicines11041226

32. Poole A, Urbanek C, Eng C, et al. Dissecting childhood asthma with nasal transcriptomics distinguishes subphenotypes of disease. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 670–78 DOI: 10.1016/j.jaci.2013.11.025

33. Porsbjerg C, Melén E, Lehtimäki L, Shaw D. Asthma. *Lancet.* 2023 Mar 11;401(10379):858-873. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)02125-0

34. Price D.B, Rigazio A, Campbell J.D, et al. Blood eosinophil count and prospective annual asthma disease burden: a UK cohort study. *Lancet Respir Med.* 2015; 3(11): 849-58. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00367-7

35. Robinson P.F.M, Fontanella S, Ananth S, et al. Recurrent severe preschool wheeze: from prespecified diagnostic labels to underlying endotypes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021; 204: 523–35. DOI: 10.1164/rccm.202009-3696OC
36. Samitas K., Zervas E., Gaga M. T2-low asthma: Current approach to diagnosis and therapy. *Curr. Opin. Pulm. Med*. 2017; 23: 48–55. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000342
37. Sansone F., Attanasi M, Di Pillo S, et al. Asthma and obesity in children. *Biomedicines*. 2020; 8 (7): 231. DOI: 10.3390/biomedicines8070231
38. Steinke J.W., Lawrence M.G., Teague W.G., et al. Bronchoalveolar lavage cytokine patterns in children with severe neutrophilic and paucigranulocytic asthma. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2020; 147: 686–693. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.05.039
39. Teague W.G, Lawrence M.G, Shirley D.T, et al. Lung lavage granulocyte patterns and clinical phenotypes in children with severe, therapy-resistant asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019; 7: 1803-1812. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.12.027
40. Wang F., He X.Y., Baines K.J., Gunawardhana L.P., et al. Different inflammatory phenotypes in adults and children with acute asthma. *Eur. Respir. J*. 2011; 38: 567–574. DOI: 10.1183/09031936.00170110
41. Wei Q., Liao J., Jiang M., et al. Relationship between Th17-mediated immunity and airway inflammation in childhood neutrophilic asthma. *Allergy, Asthma Clin. Immunol*. 2021; 17: 4. DOI: 10.1186/s13223-020-00504-3
42. Weinmayr G., Weiland S.K, Björkstén B, et al. Atopic sensitization and the international variation of asthma symptom prevalence in children. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2007; 176 (6): 565-574. DOI: 10.1164/rccm.200607-994OC
43. Menzies-Gow A. et al. Tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma // *New England Journal of Medicine*. – 2021. – T. 384. – №. 19. – C. 1800-1809.

REFERENCES

1. Alieva Ju.S., Furman E.G., Huzina E.A. i dr. Biomarkery vospaleniya i kontrol' bronhial'noj astmy u detej. [Biomarkers of inflammation and bronchial asthma control in children] *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2023; 18(5): 13–20. . DOI: 10.20953/1817-7646-2023-5-13-20;
2. Zaitseva S.V., Zastrozhina A.K., Zaitseva O.V., et al. Fenotipy bronhial'noy astmy u detey: ot diagnostiki k lecheniyu [Phenotypes of bronchial asthma in children: from diagnosis to treatment]. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2018; 3: 76-86. (in Russian)
3. Kamaev A.V. Vozrastnaya evolyutsiya techeniya, kliniko-laboratornykh kharakteristik bronhial'noy astmy i effektivnosti bazisnoy terapii v zavisimosti ot fenotipicheskikh markerov [Age evolution of the course, clinical and laboratory characteristics of bronchial asthma and the effectiveness of basic therapy depending on phenotypic markers]. *Avtoref. dis. ... dok.med.nauk. Spb.*; 2023. (in Russian)

4. Kamaev A.V., Mizernitskiy Yu.L., Trusova O.V., et al. Zavisimost' kontsentratsii timicheskogo stromal'nogo limfopoetina ot urovnya kontrolya bronkhial'noy astmy i funktsional'nykh pokazateley legkikh u patsientov raznykh vozrastnykh grupp [Dependence of the concentration of thymic stromal lymphopoietin on the level of control of bronchial asthma and functional lung indicators in patients of different age groups]. Meditsinskiy sovet. 2022; 16 (1): 319-326. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-1-319-326. (in Russian)
5. Miskevich S.Ye. Fenotipy bronkhial'noy astmy u detey i differentsirovannaya taktika diagnostiki i lecheniya [Phenotypes of bronchial asthma in children and a differentiated approach to diagnosis and treatment]. Vestnik Chelyabinskogo gosudarstvennogo universiteta. 2014; 4 (333): 79-85. (in Russian)
6. Nenasheva N.M. T2-bronkhial'naya astma: kharakteristika endotipa i biomarkery [T2-bronchial asthma: endotype characteristics and biomarkers]. Pul'monologiya. 2019; 29 (2): 216-228. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-216-228. (in Russian)
7. Nesterenko Z.V., Bulatova E.M., Lagno O.V. Formirovanie novoy konseptual'noy platformy v astmologii [Formation of a new conceptual platform in asthma studies]. Pediatr. 2019; 10 (4): 98-105. DOI: 10.17816/PED104103-110. (in Russian)
8. Pampura A.N., Kamaev A.V., Lebedenko A.A. Biomarkery astmy u detey. Novye vozmozhnosti, real'naya praktika i perspektivy [Asthma biomarkers in children. New opportunities, real practice, and prospects]. Meditsinskiy vestnik Yuga Rossii. 2022; 13 (2): 91-101. DOI: 10.21886/2219-8075-2022-13-2-91-101. (in Russian)
9. Tarabrina A.A., Ogorodova L.M., Samoylova Yu.G., et al. Tsitokinovyy profil' pri ozhireнии i bronkhial'noy astme u detey [Cytokine profile in obesity and bronchial asthma in children]. Byulleten' sibirskoy meditsiny. 2023; 22 (2): 97-103. DOI: 10.20538/1682-0363-2023-2-97-103. (in Russian)
10. Huzina E.A., Furman E.G., Yarullina A.M. Patterny lokal'nykh markerov vospaleniya i stepen' kontrolya nad bronkhial'noy astmoy u detey, poluchayushchikh inhalatsionnuyu kortikosteroidnuyu terapiyu [Patterns of local inflammation markers and the degree of control over bronchial asthma in children receiving inhaled corticosteroid therapy]. Permskiy meditsinskiy zhurnal. 2012; 29 (2): 51-58. (in Russian)
11. Andersson, C.K., Adams A., Nagakumar P., et al. Intraepithelial neutrophils in pediatric severe asthma are associated with better lung function J. Allergy Clin. Immunol. 2016; 139: 1819–1829. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.09.022
12. Anderson H.M, Lemanske R.F Jr, Arron JR, et al. Relationships among aeroallergen sensitization, peripheral blood eosinophils, and periostin in pediatric asthma development. J Allergy Clin Immunol. 2017; 139(3): 790-796. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.05.033
13. Bonato M, Bazzan E, Snijders D., et al. Blood eosinophils relate to atopy and not to tissue eosinophils in wheezing children. Allergy. 2020; 75: 1497–501. DOI: 10.1111/all.14170
14. Bossley C.J., Fleming L., Gupta A., et al. Pediatric severe asthma is characterized by eosinophilia and remodeling without TH2 cytokines. J. Allergy Clin. Immunol. 2012; 129, 974–982. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.01.059
15. Brusselle G. G., Koppelman G. H. Biologic therapies for severe asthma.

New England Journal of Medicine. 2022; 386 (2): 157-171. DOI: 10.1056/NEJMra2032506

16. Eller M.C.N., Vergani K.P., Saraiva-Romanholo B.M., et al. Can inflammatory markers in induced sputum be used to detect phenotypes and endotypes of pediatric severe therapy-resistant asthma? *Pediatr. Pulmonol.* 2018; 53: 1208–1217. DOI: 10.1002/ppul.24075

17. Fitzpatrick A.M, Higgins M, Holguin F, et al..The molecular phenotype of severe asthma in children. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125: 851-857 DOI: 10.1016/j.jaci.2010.01.048

18. Fitzpatrick A. M., Chipps B.E., Holguin F., Woodruff P.G. T2-“low” asthma: overview and management strategies. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice.* 2020; 8 (2): 452-463. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.11.006

19. Fleming L, Tsartsali L., Wilson N., et al. Sputum inflammatory phenotypes are not stable in children with asthma. *Thorax.* 2012; 67: 675–681. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-201064

20. Gibson P.G, Henry R.L, Thomas P. Noninvasive assessment of airway inflammation in children: induced sputum, exhaled nitric oxide, and breath condensate. *Eur Respir J.* 2000;16:1008-15. PMID: 11153569

21. Gibson P.G, Simpson J.L, Hankin R, et al. Relationship between induced sputum eosinophils and the clinical pattern of childhood asthma. *Thorax.* 2003; 58:116-21. DOI: 10.1136/thorax.58.2.116

22. Grunwell J.R., Stephenson S.T., Tirouvanziam R., et al. Children with Neutrophil-Predominant Severe Asthma Have Proinflammatory Neutrophils With Enhanced Survival and Impaired Clearance. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2019; 7: 516–525. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.08.024

23. Guiddir T, Saint-Pierre P, Purenne-Denis E, et al. Neutrophilic steroid-refractory recurrent wheeze and eosinophilic steroid refractory asthma in children. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017; 5: 1351-1361. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.02.003

24. Konradsen J.R, Skantz E, Nordlund B, et al. Predicting asthma morbidity in children using proposed markers of Th2-type inflammation. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015; 26: 772-779. DOI: 10.1111/pai.12457

25. Lazic N., Roberts G., Custovic A, et al. Multiple atopy phenotypes and their associations with asthma: similar findings from two birth cohorts. *Allergy.* 2013; 68 (6): 764-770. DOI: 10.1111/all.12134

26. Maison N., Omony J, Illi S, et al. T2-high asthma phenotypes across lifespan. *European Respiratory Journal.* 2022; 60 (3): 2102288. DOI: 10.1183/13993003.02288-2021

27. Mishra P. E., Melen E., Koppelman G.H., Celedon J.C. T2-low asthma in school-aged children: unacknowledged and understudied. *The Lancet Respiratory Medicine.* 2023; 11 (12): 1044-1045. DOI: 10.1183/13993003.02395-2021.

28. Nagakumar P., Denney L., Fleming L., et al. Type 2 innate lymphoid cells in induced sputum from children with severe asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 137: 624–626. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.06.038

29. O’Brien C.E, Tsirilakis K, Santiago M.T, et al. Heterogeneity of lower airway inflammation in children with severe-persistent asthma. *Pediatr Pulmonol.* 2015; 50:1200-4. DOI: 10.1002/ppul.23165

30. O’Reilly R, Ullmann N, Irving S, et al. Increased airway smooth muscle in

preschool wheezers who have asthma at school age. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 131: 1024–32. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.08.044

31. Peri F., Amaddeo A, Badina L, et al. T2-Low Asthma: A Discussed but Still Orphan Disease. *Biomedicines*. 2023; 11 (4): 1226. DOI: 10.3390/biomedicines11041226

32. Poole A, Urbanek C, Eng C, et al. Dissecting childhood asthma with nasal transcriptomics distinguishes subphenotypes of disease. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 670–78 DOI: 10.1016/j.jaci.2013.11.025

33. Porsbjerg C, Melén E, Lehtimäki L, Shaw D. Asthma. *Lancet*. 2023 Mar 11;401(10379):858-873. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)02125-0

34. Price D.B, Rigazio A, Campbell J.D, et al. Blood eosinophil count and prospective annual asthma disease burden: a UK cohort study. *Lancet Respir Med*. 2015; 3(11): 849-58. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00367-7

35. Robinson P.F.M, Fontanella S, Ananth S, et al. Recurrent severe preschool wheeze: from prespecified diagnostic labels to underlying endotypes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021; 204: 523–35. DOI: 10.1164/rccm.202009-3696OC

36. Samitas K., Zervas E., Gaga M. T2-low asthma: Current approach to diagnosis and therapy. *Curr. Opin. Pulm. Med*. 2017; 23: 48–55. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000342

37. Sansone F., Attanasi M, Di Pillo S, et al. Asthma and obesity in children. *Biomedicines*. 2020; 8 (7): 231. DOI: 10.3390/biomedicines8070231

38. Steinke J.W., Lawrence M.G., Teague W.G., et al. Bronchoalveolar lavage cytokine patterns in children with severe neutrophilic and paucigranulocytic asthma. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2020; 147: 686–693. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.05.039

39. Teague W.G, Lawrence M.G, Shirley D.T, et al. Lung lavage granulocyte patterns and clinical phenotypes in children with severe, therapy-resistant asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019; 7: 1803-1812. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.12.027

40. Wang F., He X.Y., Baines K.J., Gunawardhana L.P., et al. Different inflammatory phenotypes in adults and children with acute asthma. *Eur. Respir. J*. 2011; 38: 567–574. DOI: 10.1183/09031936.00170110

41. Wei Q., Liao J., Jiang M., et al. Relationship between Th17-mediated immunity and airway inflammation in childhood neutrophilic asthma. *Allergy, Asthma Clin. Immunol*. 2021; 17: 4. DOI: 10.1186/s13223-020-00504-3

42. Weinmayr G., Weiland S.K, Björkstén B, et al. Atopic sensitization and the international variation of asthma symptom prevalence in children. *American*

journal of respiratory and critical care medicine. 2007; 176 (6): 565-574.
10.1164/rccm.200607-994OC

DOI:

43. Menzies-Gow A. et al. Tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma //New England Journal of Medicine. – 2021. – T. 384. –