

Персистенция эозинофильного фенотипа при легком течении бронхиальной астмы в дошкольном возрасте

И.А. Федоров, О.Г. Рыбакова

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск



Оригинальная
статья

Цель исследования: изучить в динамике особенности воспалительного фенотипа и цитоиммунологических показателей индуцированной мокроты (ИнМ) у детей дошкольного возраста с легкой персистирующей бронхиальной астмой (БА).

Дизайн: проспективное когортное исследование.

Материалы и методы. В течение 2 лет наблюдались 53 ребенка с легкой персистирующей БА в возрасте от 1,5 года до 5 лет (группа БА). Группу сравнения составили 20 детей того же возраста без аллергических заболеваний.

В начале и в конце исследования было проведено определение уровней эозинофилов общего анализа крови, общего иммуноглобулина Е крови, клеточного состава назального секрета (НС) и ИнМ, иммунологических факторов ИнМ.

Результаты. У большинства детей с БА на всем протяжении исследования отмечались высокие уровни эозинофилов НС ($\geq 5\%$) и эозинофилов ИнМ ($\geq 2,5\%$). У 60% детей с БА в начале и в конце исследования преобладал эозинофильный воспалительный фенотип ИнМ, распространенность смешанного воспалительного фенотипа ИнМ к концу исследования статистически значимо не изменялась ($p > 0,05$). Уровни провоспалительных факторов ИнМ у детей с БА были статистически значимо ($p < 0,05$) выше, чем в группе сравнения, как в начале исследования, так и в период ремиссии БА.

Заключение. Выявленные изменения свидетельствуют о наличии персистирующего воспаления при БА, которое сохраняется даже в период ремиссии легкой БА.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, индуцированная мокрота, эозинофилы, воспалительный фенотип.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Федоров И.А., Рыбакова О.Г. Персистенция эозинофильного фенотипа при легком течении бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста // Доктор.Ру. 2019. № 5 (160). С. 47–51. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-160-5-47-51

Persistence of the Eosinophilic Phenotype in Preschool Children with Mild Bronchial Asthma

I.A. Fedorov, O.G. Rybakova

Yuzhno-Uralsky State Medical University of the Ministry of Health of Russia; 10 Ryleev Str., Chelyabinsk, Russian Federation 454092



Original
Paper

Study Objective: To study the dynamic characteristics of the inflammatory phenotype and cytoimmunologic features of induced sputum (IS) in preschool children with mild persistent bronchial asthma (BA).

Study Design: prospective cohort study.

Materials and Methods: 53 children with mild persistent BA aged 1.5 to 5 years (BA group) were followed up for 2 years. The control group included 20 non-allergic children of the same age.

In the beginning and at the end of the study, subjects had their blood eosinophils, total blood IgE, cell composition of nasal discharges (ND) and IS, IS immunology assessed.

Study Results: The majority of children with BA demonstrated high ND eosinophils ($\geq 5\%$) and IS eosinophils ($\geq 2.5\%$) counts throughout the study. In the beginning and at the end of the study, 60% of children with BA had eosinophilic inflammatory phenotype of IS; prevalence of combined inflammatory phenotype of IS did not significantly change as well ($p > 0.05$). Pro-inflammatory IS factors in children with BA were statistically higher ($p < 0.05$) than in controls, both in the beginning of the study and during BA remission.

Conclusion: These changes evidence persistent inflammation in BA even during mild BA remission.

Keywords: children, bronchial asthma, induced sputum, eosinophils, inflammatory phenotype.

The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For reference: Fedorov I.A., Rybakova O.G. Persistence of the Eosinophilic Phenotype in Preschool Children with Mild Bronchial Asthma. Doctor.Ru. 2019; 5(160): 47–51. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-160-5-47-51

Бронхиальная астма (БА) является мультифакторным заболеванием, и основные аспекты ее патофизиологии в настоящее время активно изучаются. Один из таких аспектов — аллергическое воспаление, которое часто охватывает всю респираторную систему и является главной

отличительной чертой БА: оно персистирует и поэтому выявляется даже в межприступный период и в период ремиссии вне зависимости от тяжести течения заболевания [1, 2]. Одной из причин персистенции воспаления при БА является процесс ремоделирования дыхательных путей, который

Рыбакова Ольга Геннадьевна — к. м. н., ассистент кафедры протекции детских болезней и педиатрии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. 454092, г. Челябинск, ул. Рылеева, д. 10. eLIBRARY.RU SPIN: 1334-6396. E-mail: gallo53@mail.ru

Федоров Игорь Анатольевич — д. м. н., доцент, заведующий кафедрой факультетской педиатрии им. Н.С. Тюриной ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 16. eLIBRARY.RU SPIN: 4305-6948. E-mail: ifedorov@mail.ru

обнаруживается при любой степени тяжести заболевания, во всех возрастных группах и представляет собой не только следствие циклов повреждения и репарации при аллергическом воспалении, но и независимый фактор, поддерживающий воспаление при БА [2–4].

Эозинофилы считаются основными клетками, способствующими запуску и поддержанию аллергического воспаления дыхательных путей при БА. Высвобождаемые ими биологически активные субстанции — эозинофильный катионный протеин (ЭКП), большой основной протеин — приводят к повреждению и нарушению функции реснитчатого эпителия, развитию неспецифической бронхиальной гиперреактивности и поддерживают процесс ремоделирования дыхательных путей [1, 2, 5]. Эозинофилы определяются в жидкости бронхоальвеолярного лаважа, мокроте и биопсийном материале не только во время обострения, но и в период ремиссии заболевания [1, 5–7]. В настоящее время некоторыми учеными принято выделять воспалительные фенотипы БА, в основу их разделения положен клеточный состав индуцированной мокроты (ИНМ) [5, 7].

Цель исследования: изучить в динамике особенности воспалительного фенотипа и цитоиммунологических показателей индуцированной мокроты у детей дошкольного возраста с бронхиальной астмой легкого персистирующего течения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В двухлетнее проспективное когортное исследование включались дети, поступившие на обследование и лечение в детские аллергологическое и кардиологическое отделения Городской клинической больницы № 1 (г. Челябинск).

В группу БА входили 53 ребенка в возрасте от 1,5 года до 5 лет (средний возраст — $3,0 \pm 1,3$ года) с легкой персистирующей БА. Эта группа была сформирована методом случайной выборки из пациентов, которым по результатам обследования у аллерголога-иммунолога был выставлен диагноз «бронхиальная астма, легкое персистирующее течение» с назначением базисной терапии низкими дозами ингаляционных и назальных глюкокортикостероидов [1]. Пациенты с БА регулярно осматривались аллергологом с целью оценки эффективности базисной терапии и, при необходимости, ее пересмотра (step-down). Контролируемость БА оценивалась с помощью опросника TRACK, разработанного для оценки респираторных симптомов и контроля БА у детей младше 5 лет [1].

Группу сравнения составили 20 детей того же возраста без аллергических заболеваний и без эпизодов острогоструктивного бронхита в анамнезе.

На всех детей была заполнена персональная анкета, в начале исследования (перед назначением базисной терапии) и в конце исследования (во время перерыва в приеме базисной терапии) проводилось определение уровней эозинофилов общего анализа крови, общего IgE крови, клеточного состава назального секрета (НС) и ИНМ, иммунологических факторов ИНМ (IgG4, IgE, IL-1 β , IL-4, IL-8, IL-13, TNF- α , IFN- γ , NOx — суммарное количество нитритов и нитратов).

Статистический анализ полученных результатов проводили при помощи пакетов статистических программ Statistica 6.0 (StatSoft, США, 2001). Для описания количественных признаков в выборке рассчитывали медиану и интерквартильный размах (Ме [25%–75%]). Для сравнительного анализа данных при распределении количественных признаков, отличным от нормального, использовали

непараметрический U-тест Манна — Уитни. Сравнительный анализ данных в двух зависимых группах при распределении количественных признаков, отличным от нормального, выполняли с применением критерия Вилкоксона (P_{wik}). Для всех видов анализа статистическую значимость различий констатировали при значениях $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

За время наблюдения БА у детей была контролируемой, т. е. у всех пациентов по опроснику TRACK насчитывалось не менее 80 баллов. У 17 из 53 (32,1%) детей БА за время наблюдения не обострялась, у 20 (37,7%) детей было отмечено одно обострение, у 16 (30,2%) детей наблюдались 2 обострения. Обострения протекали в виде приступа БА легкой степени тяжести, не требовавшего госпитализации. В 14 из 52 (26,9%) случаев заболевание обострялось на фоне респираторной инфекции, в одном случае (1,9%) провоцирующим фактором был аллерген, в 37 (71,2%) наблюдениях обострение БА происходило на фоне респираторной инфекции и действия триггерного аллергена. Обострения возникали в период перерыва в приеме базисной терапии.

При анализе лабораторных показателей в начале исследования повышенный уровень эозинофилов крови ($\geq 5\%$) был выявлен у 30 (56,6%) детей группы БА и 3 (15,0%) детей группы сравнения ($p < 0,05$). У детей с БА высокий уровень общего IgE крови (> 100 МЕ/мл) отмечался в 54,7% случаев ($n = 29$), высокий уровень ЭКП (> 10 нг/мл) — в 39,6% ($n = 21$), высокий уровень эозинофилов НС ($\geq 5\%$) — в 83,0% ($n = 44$), высокий уровень эозинофилов ИНМ ($\geq 2,5\%$) — в 79,2% случаев ($n = 42$). У детей группы сравнения эти показатели были в пределах принятой нормы.

В конце исследования статистически значимых изменений лабораторных маркеров в группе БА выявлено не было. Высокий уровень эозинофилов НС сохранялся у 33 (62,3%) детей, высокий уровень эозинофилов ИНМ был отмечен у 43 (81,1%) обследованных ($p > 0,05$).

При анализе воспалительного фенотипа по данным ИНМ [5] в начале исследования у 60,4% детей ($n = 32$) был выявлен эозинофильный воспалительный фенотип, у 30,2% ($n = 16$) — смешанный воспалительный фенотип, у 5,7% ($n = 3$) — нейтрофильный воспалительный фенотип и у 3,8% детей ($n = 2$) — малогранулоцитарный воспалительный фенотип.

Через 2 года распределение воспалительных фенотипов статистически значимо не изменилось: частота эозинофильного фенотипа составила 60,4%, смешанного — 34,0%, нейтрофильного — 1,9%, малогранулоцитарного фенотипа — 3,8% ($p > 0,05$). Полученные результаты соотносятся с данными других исследователей [5–7].

В таблице 1 лабораторные показатели обследованных детей представлены в виде Ме [25%–75%]. Как видно из этой таблицы, уровень эозинофилов крови (%) у детей группы БА статистически значимо ($p < 0,05$) превышал таковой в группе сравнения. Значения общего IgE крови и эозинофилов НС (%) у детей с БА были статистически значимо выше показателей в группе сравнения ($p < 0,05$) и нормы (до 100 МЕ/мл и до 5% соответственно; $p < 0,05$).

Наличие воспалительных изменений на уровне слизистой оболочки бронхов выявлялось по данным клеточного состава и иммунологических показателей ИНМ [8]. Как видно из таблицы 1, уровень эозинофилов ИНМ (%) у детей группы БА был выше показателя группы сравнения и превышал 2,5% (показатель, принятый нами за верхнюю

Таблица 1

Лабораторные показатели обследованных детей, Ме [25%–75%]

Показатель	Эозинофилы крови (%)	Общий IgE крови (МЕ/мл)	ЭКП крови (нг/мл)	Эозинофилы НС (%)	Эозинофилы ИнМ (%)
Начало исследования					
Группа БА	4,0 [2,0–6,0]	115,0 [27,5–268,0]	35,9 [15,0–61,6]	22,0 [8,0–40,0]	9,0 [3,0–21,0]
Группа сравнения	1,0 [1,0–3,0]	32,0 [22,0–60,0]	10,0 [4,0–15,0]	0 [0,0–0,0]	0,0 [0,0–0,3]
P	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05
Конец исследования					
Группа БА	4,5 [2,0–7,0]	122,0 [30,5–220,0]	30,2 [13,0–46,4]	17,0 [4,0–41,0]	13,0 [5,0–22,0]
P _{wilk}	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Примечание. БА — бронхиальная астма; ИнМ — индуцированная мокрота; НС — назальный секрет; ЭКП — эозинофильный катионный протеин; Ig — иммуноглобулин.

границу нормы), в обоих случаях различия статистически значимы (p < 0,05). Это соотносится с данными других исследователей [9–11].

Следующим этапом работы было определение иммунологических показателей ИнМ в динамике. У детей первых пяти лет жизни происходит поэтапное становление клеточного и гуморального звеньев иммунитета, продолжают рост и дифференцировка органов респираторной системы, ввиду чего на эту возрастную группу нельзя транспонировать результаты, полученные у старших пациентов. Именно незрелость иммунной системы и анатомо-физиологические особенности респираторного тракта определяют течение БА у детей дошкольного возраста. Поэтому представлялось актуальным исследование иммунологических факторов мокроты у детей с БА и их ровесников из группы сравнения (табл. 2).

В начале исследования уровень IgE ИнМ у детей с БА был в 1,8 раза выше, чем в группе сравнения, к концу исследова-

ния эта разница нивелировалась. Повышение содержания IgE в крови считается маркером атопии, многие ученые рассматривают его в качестве биологического маркера БА [6, 12–14].

Уровень IgG4 ИнМ у детей группы БА был стабильно высоким: в начале и в конце исследования он превышал таковой в группе сравнения в 15 и 10 раз соответственно. Подкласс IgG4, в отличие от IgE, не является реагином, но он может участвовать в аллергическом ответе, многими исследователями выявлено повышение этого показателя в мокроте у больных БА [6, 13, 15].

Значение IL-13 ИнМ у детей с БА превышало таковое у детей группы сравнения в начале и в конце исследования в 3,7 и 3,6 раза соответственно. IL-13 переключает иммунокомпетентные клетки на продукцию IgE, IgG4, может дублировать функции IL-4 в его отсутствие, инициирует гиперреактивность дыхательных путей и является хемоат-

Таблица 2

Иммунологические показатели индуцированной мокроты обследованных детей, Ме [25%–75%]

Показатель	Группа БА		Группа сравнения (3)	P	P _{wilk}
	начало исследования (1)	конец исследования (2)			
IgE, МЕ/мг белка	0,9 [0,3–2,4]	0,5 [0,3–1,2]	0,5 [0,0–0,9]	p ₁₋₃ < 0,05	> 0,05
IgG4, мкг/мг белка	0,3 [0,2–0,4]	0,2 [0,1–0,3]	0,02 [0,00–0,06]	p ₁₋₃ < 0,05 p ₂₋₃ < 0,05	> 0,05
IL-13, пг/мг белка	4,1 [1,8–5,3]	4,0 [2,0–6,5]	1,1 [0,0–3,8]	p ₁₋₃ < 0,05 p ₂₋₃ < 0,05	> 0,05
IL-4, пг/мг белка	8,6 [5,5–12,8]	8,2 [3,1–17,0]	0,6 [0,0–1,9]	p ₁₋₃ < 0,05 p ₂₋₃ < 0,05	> 0,05
IL-1β, пг/мг белка	4,0 [2,5–8,2]	2,3 [0,7–5,4]	2,3 [0,8–4,1]	p ₁₋₃ < 0,05	< 0,05
IL-8, пг/мг белка	129,6 [70,6–167,4]	38,4 [17,3–275,0]	18,2 [3,2–24,2]	p ₁₋₃ < 0,05 p ₂₋₃ < 0,05	< 0,05
TNF-α, пг/мг белка	3,3 [1,6–8,0]	2,8 [0,9–4,6]	1,0 [0,6–3,2]	p ₁₋₃ < 0,05 p ₂₋₃ < 0,05	> 0,05
IFN-γ, пг/мг белка	6,1 [2,5–8,8]	2,0 [0,9–5,6]	14,9 [2,8–22,7]	p ₁₋₃ < 0,05 p ₂₋₃ < 0,05	> 0,05
NOx, мкмоль/г белка	11,7 [7,3–17,6]	6,0 [4,1–13,6]	3,7 [2,3–5,0]	p ₁₋₃ < 0,05 p ₂₋₃ < 0,05	< 0,05

Примечание. IFN — интерферон; Ig — иммуноглобулин; IL — интерлейкин; NOx — суммарное количество нитритов и нитратов; TNF — фактор некроза опухоли.

трактантом для эозинофилов. Стабильное повышение этого фактора в мокроте логично и подтверждает наличие хронического аллергического воспаления в дыхательных путях у пациентов с БА [10, 13, 16–18].

Уровень IL-4 ИнМ у детей группы БА превышал таковой у детей группы сравнения как в начале (в 14,3 раза), так и в конце исследования (в 13,7 раза). Следует отметить, что IL-4 является ростковым фактором В-клеток и переключает продукцию IgM на IgE, IgG4 [13, 17–20].

Показатель IL-1β ИнМ у детей с БА в начале исследования был в 1,7 раза выше, чем в группе сравнения, но через 2 года данные сравнялись. IL-1β синтезируется в основном макрофагами в ответ на различные иммунные стимулы, он вызывает активацию эндотелиальных клеток, рекрутирование и поддержание жизнедеятельности эозинофилов. Исследования по изучению полиморфизма гена IL-1β продолжаются [21–23].

Уровень IL-8 ИнМ у детей с БА в начале исследования был в 7,1 раза выше, чем в группе сравнения, к концу исследования отмечалось его снижение, но уровень группы сравнения достигнут не был. Участие IL-8 в развитии аллергического и других видов воспаления несомненно. Основными клетками-продуцентами IL-8 являются активированные моноциты, макрофаги и клетки эндотелия. IL-8 привлекает в очаг воспаления иммунокомпетентные клетки, активирует эозинофилы и базофилы, подавляет синтез IgE и инактивирует противовирусную активность IFN-γ. Повышенные уровни этого цитокина в мокроте у больных БА отмечены в работах российских и зарубежных исследователей [3, 6, 8, 24].

Значения TNF-α ИнМ у детей группы БА были стабильно высокими, они превышали показатель у детей группы сравнения в начале и в конце исследования в 3,3 и 2,8 раза соответственно. По данным отечественных и иностранных ученых, у больных БА отмечается повышение уровня TNF-α в мокроте [6, 23, 25].

Показатель IFN-γ ИнМ у детей группы БА был значительно снижен относительно такового в группе сравнения как в начале, так и в конце исследования. Выявленная особенность не противоречит данным других исследователей, которые указывают на то, что у детей с атопией уровни IFN-γ крови ниже, чем у других детей [26–29].

Концентрация NOx (общий NO) в ИнМ у детей с БА в 3,2 и 1,6 раза превышала показатель группы сравнения

в начале и в конце исследования соответственно. Была отмечена тенденция к снижению NOx в динамике у детей с БА к концу исследования. Высокий уровень NO в выдыхаемом воздухе определяется у детей с обострением БА, поэтому некоторые ученые относят его к маркерам БА [8, 30].

Выводы

У детей с БА как в начале, так и в конце исследования отмечалась высокая распространенность повышенных уровней эозинофилов НС (83% и 62% соответственно) и эозинофилов ИнМ (79% и 81% соответственно), несмотря на то, что дети курсами получали контролируемую терапию низкими дозами ингаляционных и назальных глюкокортикостероидов. Контролирующая терапия считалась достаточной, так как за два года наблюдения у 32% детей БА не обострялась, у 38% детей было одно обострение и у 30% детей — 2 обострения в виде приступа легкой степени тяжести, не требовавшего госпитализации.

При анализе воспалительного фенотипа по данным ИнМ было выявлено, что у детей с БА как в начале, так и в конце исследования преобладает и одинаково часто встречается эозинофильный воспалительный фенотип — его частота составила 60%. Распространенность смешанного воспалительного фенотипа к концу исследования тоже статистически значимо не изменилась, увеличившись с 30% до 34%.

При изучении иммунологических показателей ИнМ как в начале, так и в конце исследования обнаружены высокие уровни цитокинов IgG4, IL-4, IL-8, IL-13, TNF-α, NOx относительно данных в группе сравнения. Значения IL-8, IL-1β и NOx ИнМ у детей с БА статистически значимо снизились к концу исследования, что отчасти может быть объяснено модулирующим влиянием контролирующей терапии на хроническое аллергическое воспаление, в частности на секрецию клетками этих цитокинов [21, 22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявленные изменения в клеточном составе и иммунологических показателях индуцированной мокроты свидетельствуют о том, что у детей дошкольного возраста с бронхиальной астмой (БА) наблюдается персистенция воспаления на уровне слизистой оболочки бронхиального дерева, которая сохраняется в период ремиссии легкой БА. Это подчеркивает необходимость проведения контролирующей терапии детям с легкой БА.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 5-е изд., перераб. и доп. М.: Оригинал-макет; 2017. 160 с. [Natsional'naya programma "Bronkhialnaya astma u detei. Strategiya lecheniya i profilaktika". 5-e izd., pererab. i dop. M.: Original-maket; 2017. 160 s. (in Russian)]
2. Henderson A.J. Childhood asthma phenotypes. *Breathe*. 2014; 10(2): 101–8. DOI: 10.1183/20734735.014613
3. Федоров И.А. Клинические особенности и иммуноморфологические аспекты патогенеза тяжелого течения бронхиальной астмы у детей: Дис. ... докт. мед. наук. Челябинск; 1999. 305 с. [Fedorov I.A. Klinicheskie osobennosti i immunomorfologicheskie aspekty patogeneza tyazhelogo techeniya bronkhial'noi astmy u detei: Dis. ... dokt. med. nauk. Chelyabinsk; 1999. 305 s. (in Russian)]
4. Гиниатуллин Р.У., Жаков Я.И., Федоров И.А. Морфологические аспекты патогенеза атопической бронхиальной астмы тяжелого течения у детей. *Педиатрия. Журн. им. Г.Н. Сперанского*. 1997; 76(5): 4–8. [Giniatullin R.U., Zhakov Ya.I., Fedorov I.A. Morfologicheskie aspekty patogeneza atopicheskoi bronkhial'noi

- astmy tyazhelogo techeniya u detei. *Pediatrics. Zhurn. im. G.N. Speranskogo*. 1997; 76(5): 4–8. (in Russian)]
5. Simpson J.L., Scott R., Boyle M.J., Gibson P.G. Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using induced sputum. *Respirology*. 2006; 11(1): 54–61. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2006.00784.x
6. Минина Е.Е., Медведева Л.В., Жаков Я.И. Использование неинвазивных методов исследования для оценки цито-иммунологических показателей у детей с легкой интермиттирующей бронхиальной астмой. В кн.: Белов А.В., Потопов Т., Чупров Л.Ф. Международная научная школа «Парадигма»: сб. науч. ст. Т. 7. Варна; 2015: 223–9. [Minina E.E., Medvedeva L.V., Zhakov Ya.I. Ispol'zovanie neinvazivnykh metodov issledovaniya dlya otsenki tsito-immunologicheskikh pokazatelei u detei s legkoi intermittiruyushchei bronkhial'noi astmoi. V kn.: Belov A.V., Potapov T., Chuprov L.F. Mezhdunarodnaya nauchnaya shkola "Paradigma": sb. nauch. st. T. 7. Varna; 2015: 223–9. (in Russian)]
7. Schleich F.N., Manise M., Sele J., Henket M., Seidel L., Louis R. Distribution of sputum cellular phenotype in a large asthma cohort: predicting factors for eosinophilic vs neutrophilic inflammation. *BMC Pulm. Med*. 2013; 13: 11. DOI: 10.1186/1471-2466-13-11

8. Мизерницкий Ю.Л., Жаков Я.И., Минина Е.Е., Рыбакова О.Г., Давыдова Е.В. Уровень метаболитов оксида азота в индуцированной мокроте: сравнительная характеристика у детей с рецидивирующим обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой. Рос. аллергол. журн. 2008; 1: 179–80. Прил. 1: Труды Национальной конференции «Аллергология и клиническая иммунология — междисциплинарные проблемы». [Mizernitskii Yu.L., Zhakov Ya.I., Minina E.E., Rybakova O.G., Davydova E.V. Uroven' metabolitov oksida azota v indutsirovannoi mokrote: sravnitel'naya kharakteristika u detei s retsidiviruyushchim obstruktivnym bronkhitom i bronkhial'noi astmoi. Ros. allergol. zhurn. 2008; 1: 179–80. Pril. 1: Trudy Natsional'noi konferentsii "Allergologiya i klinicheskaya immunologiya — mezhdistitsiplinarnye problemy". (in Russian)]
9. Stătescu S., Chereches-Panta P., Ichim G., Valeanu M., Nanulescu M.V. The Value of Induced Sputum in the Diagnosis and Management of Children with Bronchial Asthma. Clujul Med. 2014; 87(3): 171–6. DOI: 10.15386/cjmed-284
10. Szeffler S.J., Wenzel S., Brown R., Erzurum S.C., Fahy J.V., Hamilton R.G. et al. Asthma outcomes: biomarkers. J. Allergy Clin. Immunol. 2012; 129(3. Suppl): S9–3. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.12.979
11. Fedorov I.A., Rybakova O.G.; Kravets O.Ja., ed. Analysis of clinical, anamnestic and laboratory data in children with asthma and children with a risk of asthma development. Selected Papers of the International Scientific School "Paradigma" Winter–2016 (Varna, Bulgaria). Yelm; 2016: 24–31.
12. Kukhtinova N.V., Kondyurina E.G., Lentze M.J. Atopic and Nonatopic Asthma in Children: Two Different Diseases? Int. J. Biomed. 2012; 2(3): 214–21.
13. Rogosch T., Kerzel S., Dey F., Wagner J.J., Zhang Z., Maier R.F. et al. IgG4 and IgE transcripts in childhood allergic asthma reflect divergent antigen-driven selection. J. Immunol. 2014; 193(12): 5801–8. DOI: 10.4049/jimmunol.1401409
14. Kumar R.M., Pajanivel R., Koteeswaran G., Menon S.K., Charles P.M. Correlation of total serum immunoglobulin E level, sputum, and peripheral eosinophil count in assessing the clinical severity in bronchial asthma. Lung India. 2017; 34(3): 256–61. DOI: 10.4103/lungindia.lungindia_73_16
15. Varga E.M., Kausar F., Aberer W., Zach M., Eber E., Durham S.R. et al. Tolerant beekeepers display venom-specific functional IgG4 antibodies in the absence of specific IgE. J. Allergy Clin. Immunol. 2013; 131(5): 1419–21. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.08.037
16. Vijverberg S.J., Hilvering B., Raaijmakers J.A., Lammers J.W., Maitland-van der Zee A.H., Koenderman L. Clinical utility of asthma biomarkers: from bench to bedside. Biologics. 2013; 7: 199–210. DOI: 10.2147/BTT.S29976
17. Kratzer B., Pickl W.F. Years in Review: Recent Progress in Cellular Allergology. Int. Arch. Allergy Immunol. 2016; 169(1): 1–12. DOI: 10.1159/000444753
18. Barnes P.J. The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease J. Clin. Invest. 2008; 118(11): 3546–56. DOI: 10.1172/JCI36130
19. Жаков Я.И., Мизерницкий Ю.Л., Рыбакова О.Г., Минина Е.Е. Клиническое значение исследования цито-иммунологических показателей индуцированной мокроты при бронхиальной астме у детей в возрасте до 5 лет. Вopr. практ. педиатрии. 2010; 5(1): 8–12. [Zhakov Ya.I., Mizernitskii Yu.L., Rybakova O.G., Minina E.E. Klinicheskoe znachenie issledovaniya tsito-immunologicheskikh pokazatelei indutsirovannoi mokrototy pri bronkhial'noi astme u detei v vozraste do 5 let. Vopr. prakt. pediatrii. 2010; 5(1): 8–12. (in Russian)]
20. Mătacuta-Bogdan I., Neamtu M.-L. Asthma: an immunological perspective. Acta Med. Transilvan. 2015; 20(1): 26–8.
21. Sobkowiak P., Wojsyk-Banaszak I., Kowalewska M., Wasilewska E., Langwiński W., Kyrcel Z. et al. Interleukin 1 β polymorphism and serum level are associated with pediatric asthma. Pediatr. Pulmonol. 2017; 52(12): 1565–71. DOI: 10.1002/ppul.23893
22. Du W., Zhou L., Ni Y., Yu Y., Wu F., Shi G. Inhaled corticosteroids improve lung function, airway hyper-responsiveness and airway inflammation but not symptom control in patients with mild intermittent asthma: A meta-analysis. Exp. Ther. Med. 2017; 14(2): 1594–608. DOI: 10.3892/etm.2017.4694
23. Борисова Т.В., Караулов А.В., Сокуренок С.И. Цитокины: участие в патогенезе и перспективы лечебного применения при бронхиальной астме. Клин. практика. 2010; 2(2): 81–7. [Borisova T.V., Karaulov A.V., Sokurenko S.I. Tsitokiny: uchastie v patogeneze i perspektivy lechebnogo primeneniya pri bronkhial'noi astme. Klin. praktika. 2010; 2(2): 81–7. (in Russian)]
24. Vizmanos-Lamotte G., Moreno-Galdó A., Muñoz X., Gómez-Ollés S., Gartner S., Cruz M.J. Induced sputum cell count and cytokine profile in atopic and non-atopic children with asthma. Pediatr. Pulmonol. 2013; 48(11): 1062–9. DOI: 10.1002/ppul.22769
25. Charrad R., Berraies A., Hamdi B., Ammar J., Hamzaoui K., Hamzaoui A. Anti-inflammatory activity of IL-37 in asthmatic children: Correlation with inflammatory cytokines TNF- α , IL- β , IL-6 and IL-17A Immunobiology. 2016; 221(2): 182–7. DOI: 10.1016/j.imbio.2015.09.009
26. Bégin P., Nadeau K.C. Epigenetic regulation of asthma and allergic disease. Allergy Asthma Clin. Immunol. 2014; 10(1): 27. DOI: 10.1186/1710-1492-10-27
27. Fuchs O., von Mutius E. Prenatal and childhood infections: implications for the development and treatment of childhood asthma. Lancet Respir. Med. 2013; 1: 743–54. DOI: 10.1016/S2213-2600(13)70145-0
28. Жаков Я.И., Минина Е.Е., Рыбакова О.Г., Куличков В.И. Сравнительная характеристика иммунологических показателей индуцированной мокроты у детей с бронхиальной астмой легкой степени тяжести. Уральский мед. журн. 2008; 4(44): 11–4. [Zhakov Ya.I., Minina E.E., Rybakova O.G., Kulichkov V.I. Sravnitel'naya kharakteristika immunologicheskikh pokazatelei indutsirovannoi mokrototy u detei s bronkhial'noi astmoi legkoi stepeni tyazhesti. Ural'skii med. zhurn. 2008; 4(44): 11–4. (in Russian)]
29. Степанов О.Г., Жаков Я.И., Федоров И.А., Пушкарева Ю.Э. Применение Лейкинферона у детей с тяжелой бронхиальной астмой. В кн.: Человек и лекарство. Тезисы докладов VI Рос. нац. конгресса; 1999: 236 [Stepanov O.G., Zhakov Ya.I., Fedorov I.A., Pushkareva Yu.E. Primenenie Leikinferona u detei s tyazheloi bronkhial'noi astmoi. V kn.: Chelovek i lekarstvo. Tezisy dokladov VI Ros. nats. kongressa; 1999: 236. (in Russian)]
30. Bouzigon E., Monier F., Boussaha M., Le Moual N., Huuyaert H., Matran R. et al.; EGEA Cooperative Group. Associations between nitric oxide synthase genes and exhaled NO-related phenotypes according to asthma status. PLoS One. 2012; 7(5): e36672. DOI: 10.1371/journal.pone.0036672