

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED15253-62>

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

Е.Г. Фурман, Ю.С. Алиева, Е.А. Хузина

Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера, Пермь, Россия

## АННОТАЦИЯ

Бронхиальная астма у детей — гетерогенное заболевание, в связи с этим определение его эндотипа является важным с позиции персональной терапии, преодоления рефрактерности к его лечению 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 у детей характеризуется клиническими и патогенетическими особенностями, включая низкую степень аллергической сенситизации, сниженный уровень общего иммуноглобулина Е, 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 на сегодняшний день недостаточно изучена и определена. Тем не менее известно, что нейтрофильный тип воспаления ассоциируется с более тяжелым течением заболевания и недостаточным контролем астмы. 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 бронхиальной астмой с различными воспалительными эндотипами.

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

## Как цитировать

Фурман Е.Г., Алиева Ю.С., Хузина Е.А. Современные представления о бронхиальной астме с низким уровнем Т2-воспаления у детей школьного возраста (обзор литературы) // Педиатр. 2024. Т. 15. № 2. С. 53–62. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED15253-62>

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED15253-62>

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

Evgeny G. Furman, Julia S. Alieva, Ekaterina A. Khuzina

Academician Ye.A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia

## ABSTRACT

Bronchial asthma in children is a heterogeneous disease; therefore, determination of the disease endotype is important for personalized therapy, overcoming refractoriness to bronchial asthma 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 bronchial asthma 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 bronchial asthma with different inflammatory endotypes.

**Keywords:** bronchial asthma; biomarkers of inflammation; T2-inflammation; endotype.

## To cite this article

Furman EG, Alieva JuS, Khuzina EA. Current knowledge of bronchial asthma with low T2-inflammation in school-aged children (review). *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2024;15(2):53–62. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED15253-62>

Received: 26.02.2024

Accepted: 27.03.2024

Published: 30.04.2024

## ВВЕДЕНИЕ

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 [31]. Такие фенотипы могут быть дополнительно охарактеризованы в соответствии с эндотипами, определяемыми патогенетическими механизмами [33, 40].

## ПРИЗНАКИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ С ВЫСОКИМ И НИЗКИМ УРОВНЕМ Т2-ВОСПАЛЕНИЯ

Основываясь на профилях экспрессии генов в образцах бронхиального эпителия у взрослых, выделяются следующие эндотипы БА: с высоким уровнем Т2-воспаления (Т2-БА) и низким уровнем Т2-воспаления, в ряде публикаций обозначаемой как «БА с не-Т2-воспалением». При этом следует отметить, что такие эндотипы могут перекрываться и меняться с течением времени, а также после лечения [20, 33].

Т2-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 сенсибилизации [15]. В клинической практике количество эозинофилов в крови более 300 кл/мкл и концентрация выдыхаемого оксида азота

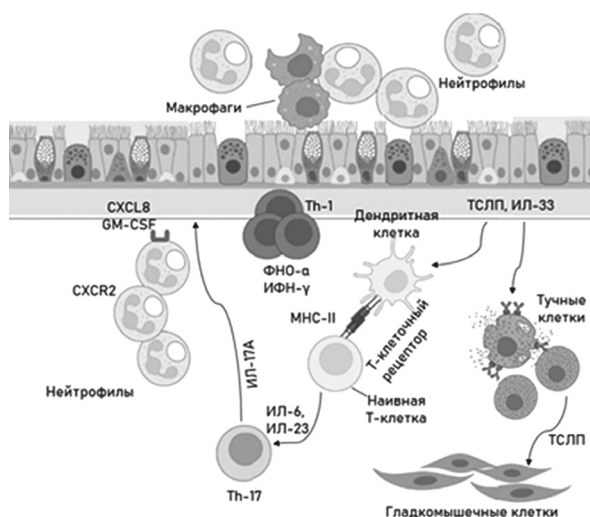
более 25 ppb часто используется в качестве доступных биомаркеров воспаления дыхательных путей при Т2-БА детского возраста.

Астма с низким Т2-типом воспаления определяется отсутствием биомаркеров астмы Т2-типа и может подразделяться на астму с высоким уровнем Т17-воспаления (характеризующуюся нейтрофильным воспалением дыхательных путей и высокими циркулирующими концентрациями ИЛ-17 и ИЛ-22) и астму с низким Т2-типом воспаления в сочетании с низким уровнем Т17-воспаления (см. рисунок) [44].

Т2-БА с низким уровнем воспаления характеризуется слабой или отсутствующей аллергической сенсибилизацией, низким уровнем общего иммуноглобулина Е (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].

## ЭОЗИНОФИЛЫ И БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА С ВЫСОКИМ УРОВНЕМ Т2-ВОСПАЛЕНИЯ У ДЕТЕЙ

Долгое время считалось, что Т2-БА — это основной эндотип астмы у детей школьного возраста, что основано на одновременном возникновении астмы и атопии, которая варьируется в зависимости от наличия аллергических заболеваний или биомаркеров аллергической сенсибилизации (наличия высокого уровня IgE или положительной реактивности кожного теста) к одному или



**Рисунок.** Предполагаемый механизм развития астмы с низким уровнем Т2-воспаления [27]. 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

**Figure.** Hypothetical mechanism of asthma development with low-level type 2 inflammation [27]. 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

нескольким аллергенам [2]. Отмечается, что и в дошкольном возрасте доминирующим фенотипом БА является эозинофильный эндотип [5, 6, 8].

Эозинофилы — одни из основных воспалительных клеток-эффекторов при Т2-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 трехкратным повышением риска развития БА к 6 годам (более 300 клеток/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 ( $\geq 300$  клеток/мкл) связана с большей тяжестью БА, большим количеством обострений, снижением индекса Генслера (ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub> — объем форсированного выдоха, ФЖЕЛ — жизненная емкость легких), гиперреактивностью бронхов, утолщением стенки бронхов [24].

На этапе кросс-секционного исследования 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 клеток/мкл только у 32,3 % пациентов детского возраста и у 23,2 % пациентов подросткового возраста [3].

Собственное проспективное когортное одноцентровое исследование 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 % —  $\geq 150$  клеток/мкл, в 52 % — <150 клеток/мкл. У 57 % уровень общего IgE был менее 100 МЕ/мл [1]. Ограничением для интерпретации этих данных служило то, что 65 % обследованных пациентов регулярно использовали ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС). У некоторых детей наблюдается эозинофильное воспаление в тканях, не связанное с эозинофилией крови и атопией [13].

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 БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА С ВЫСОКИМ УРОВНЕМ Т2-ВОСПАЛЕНИЯ 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) [42]. 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 ( $n = 8951$ ). Установлено, что доля астмы, обусловленной атопией (определяемой как положительная реактивность кожного теста на  $\geq 1$  аллерген), варьировала от 2 % в Индии (Мумбаи), до 39,4 % в Германии (Мюнхен) и 93,8 % в Китае (Гуанчжоу) [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 позже в детстве [12, 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 (то есть с  $\geq 1$  аллерген-специфичным IgE  $\geq 0,70$  МЕ/мл; 41,3 %), только эозинофилия крови (количество эозинофилов  $\geq 90$ -го перцентиля или  $\geq 470$  клеток/мкл; 2,4 %), Т2-БА (атопия и эозинофилия; 40,2 %) и не-Т2-БА (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 (стандартное отклонение, SD — 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 БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

Возникновение БА 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 их воспалению при развитии астмы в дошкольном возрасте.

В одноцентровом кросс-секционном исследовании, выполненном в Королевской Бromptонской больнице, было обследовано 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 ( $\geq 1$  аллергенспецифического IgE  $\geq 0,35$  МЕ/мл) и анализов бронхоальвеолярного лаважа (бронхоальвеолярная лаважная жидкость (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 %; четвертая группа — 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 %) поддерживает необходимость будущих длительных исследований для оценки того, являются ли такие кластеры предикторами персистирующей астмы с низким уровнем Т2-воспаления в школьном возрасте.

## ОСОБЕННОСТИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ 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, 20, 21, 23, 36, 37, 39, 43].

В исследовании «случай – контроль», которое являлось частью многоцентрового проспективного эпидемиологического исследования «Профилактика ожирения у детей и подростков (клинико-метаболические, диагностические и реабилитационные аспекты)», выполненного на базе Сибирского государственного медицинского университета, было установлено, что цитокины не Т-хелперов (Th) 2-го типа, такие как ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, вовлеченные в системное воспаление при ожирении, также участвуют и в развитии воспаления при аллергической астме. В частности, участие данного воспалительного пути может объяснять вклад ожирения как фактора риска бронхиальной астмы 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 бронхиальной астмы является изучение транскриптомных профилей в образцах бронхиального эпителия, что представляет собой нестандартизованную и инвазивную процедуру. Это обстоятельство объясняет поиск альтернативных подходов определения эндотипа БА у детей. Перспективный подход состоит во взятии и изучении 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) было обследовано 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 уровней у всех участников, также было показано, что профиль астмы Т2-типа связан с атопией, атопической астмой и эозинофилией крови [32].

## НЕЙТРОФИЛЫ И БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА 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 выделить 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 выраженный провоспалительный профиль 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 пауцигранулоцитарным, с обратимостью воздушного потока после бронходилатации и с меньшей эозинофилией крови. В то же время у 15 % детей была выявлена изолированная нейтрофилия дыхательных путей. В группе детей с изолированной нейтрофилией дыхательных путей у 65 % были обнаружены респираторные патогены (вирусы или бактерии), тогда 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 с участием 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 альфа (TNF- $\alpha$ ), 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 его эндотипа важно с позиции персональной терапии, преодоления рефрактерности к лечению БА и при подборе таргетного биологического препарата [18].

Золотой стандарт определения эндотипа БА — изучение транскриптомных профилей в образцах бронхиального эпителия, что является нестандартизированной и инвазивной процедурой. Это обстоятельство объясняет поиск альтернативных подходов определения эндотипа БА у детей.

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

Считается, что у детей с БА преобладает эндотип с высоким уровнем Т2-воспаления (Т2-БА), который характеризуется эозинофилией, повышенной концентрацией выдыхаемого оксида азота и повышением концентрации IgE. Этот эндотип обычно отличается хорошей терапевтической чувствительностью к кортикостероидам. Однако остается нерешенным вопрос, какой порог отличает эозинофильную (высокий уровень Т2-воспаления) от незозинофильной (низкий уровень Т2-воспаления) БА у детей.

Распространенность БА 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 БА и 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 формой БА с низким уровнем Т2-воспаления окажется применение блокатора тимусного стромального лимфопоэтина (TSLP) тезепелумаба.

## 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. Т. 18, № 5. С. 13–20. EDN: ASHHYL doi: 10.20953/1817-7646-2023-5-13-20
2. Зайцева С.В., Застрожина А.К., Зайцева О.В., Снитко С.Ю. Фенотипы бронхиальной астмы у детей: от диагностики к лечению // Практическая пульмонология. 2018. № 3. С. 76–86. EDN: YWRYFF
3. Камаев А.В. Возрастная эволюция течения, клинико-лабораторных характеристик бронхиальной астмы и эффективности базисной терапии в зависимости от фенотипических маркеров: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Санкт-Петербург, 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. Т. 16, № 1. С. 319–326. EDN: UODVQX 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. С. 79–85. EDN: SGMQLB

Важно подчеркнуть необходимость дальнейших исследований эндотипов БА 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.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

## ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

6. Ненашева Н.М. Т2-бронхиальная астма: характеристика эндотипа и биомаркеры // Пульмонология. 2019. Т. 29, № 2. С. 216–228. EDN: DWUTWL 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. Т. 10, № 4. С. 103–110. EDN: LROYQC 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. Т. 13, № 2. С. 91–101. EDN: EJCZBX 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. Т. 22, № 2. С. 97–103. EDN: HFJPXW 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. Т. 29, № 2. С. 51–58. EDN: NLGXLW
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. Vol. 139, N 6. P. 1819–1829. doi: 10.1016/j.jaci.2016.09.022

12. Anderson H.M., Lemanske R.F. Jr., Arron J.R., et al. Relationships among aeroallergen sensitization, peripheral blood eosinophils, and periostin in pediatric asthma development // *J Allergy Clin Immunol.* 2017. Vol. 139, N 3. P. 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. Vol. 75, N 6. P. 1497–1501. 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. Vol. 129, N 4. P. 974–982. doi: 10.1016/j.jaci.2012.01.059
15. Brusselle G.G., Koppelman G.H. Biologic therapies for severe asthma // *N Engl J Med.* 2022. Vol. 386, N 2. P. 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. Vol. 53, N 9. P. 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. Vol. 125, N 4. P. 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 // *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020. Vol. 8, N 2. P. 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. Vol. 67, N 8. P. 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. Vol. 16, N 5. P. 1008–1015.
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. Vol. 58, N 2. P. 116–121. 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. Vol. 7, N 2. P. 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. Vol. 5, N 5. P. 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. Vol. 26, N 8. P. 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. Vol. 68, N 6. P. 764–770. doi: 10.1111/all.12134
26. Maison N., Omony J., Illi S., et al. T2-high asthma phenotypes across lifespan // *Eur Respir J.* 2022. Vol. 60, N 3. ID 2102288. doi: 10.1183/13993003.02288-2021
27. Mishra P.E., Melén E., Koppelman G.H., Celedon J.C. T2-low asthma in school-aged children: unacknowledged and understudied // *Lancet Respir Med.* 2023. Vol. 11, N 12. P. 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. Vol. 137, N 2. P. 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. Vol. 50, N 12. P. 1200–1204. 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. Vol. 131, N 4. P. 1024–1032. 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. Vol. 11, N 4. ID 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. Vol. 133, N 3. P. 670–678. doi: 10.1016/j.jaci.2013.11.025
33. Porsbjerg C., Melén E., Lehtimäki L., Shaw D. Asthma // *Lancet.* 2023. Vol. 401, N 10379. P. 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. Vol. 3, N 11. P. 849–858. 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. Vol. 204, N 5. P. 523–535. 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. Vol. 23, N 1. P. 48–55. doi: 10.1097/MCP.0000000000000342
37. Sansone F., Attanasi M., Di Pillo S., Chiarelli F. Asthma and obesity in children // *Biomedicines.* 2020. Vol. 8, N 7. ID 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. Vol. 147, N 2. P. 686–693. doi: 10.1016/j.jaci.2020.05.039
39. Teague W.G., Lawrence M.G., Shirley D.-A.T., et al. Lung lavage granulocyte patterns and clinical phenotypes in children with severe, therapy-resistant asthma // *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019. Vol. 7. P. 1803–1812. doi: 10.1016/j.jaip.2018.12.027
40. Wang F., He X.Y., Baines K.J., et al. Different inflammatory phenotypes in adults and children with acute asthma // *Eur Respir J.* 2011. Vol. 38, N 3. P. 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. Vol. 17, N 1. ID 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 // *Am J Respir Crit Care Med.* 2007. Vol. 176, N 6. P. 565–574. doi: 10.1164/rccm.200607-9940C
43. Menzies-Gow A., Corren J., Bourdin A., et al. Tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma // *N Engl J Med.* 2021. Vol. 384, N 19. P. 1800–1809. doi: 10.1056/NEJMoa2034975
44. Mishra P.E., Melén E., Koppelman G.H., Celedon J.C. T2-low asthma in school-aged children: unacknowledged and understudied // *Lancet Respir Med.* 2023. Vol. 11, N 12. P. 1044–1045. doi: 10.1016/S2213-2600(23)00369-7



## REFERENCES

1. Alieva YuS, Furman EG, Khuzina EA, et al. Biomarkers of inflammation and control of bronchial asthma in children. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2023;18(5):13–20. EDN: ASHHYL doi: 10.20953/1817-7646-2023-5-13-20
2. Zaitseva SV, Zastrozhina AK, Zaitseva OV, Snitko SYu. Asthma phenotypes in children: from diagnosis to treatment. *Practical pulmonology*. 2018;(3):76–86. EDN: YWRYFF
3. Kamaev AV. *Age-related evolution of the course, clinical and laboratory characteristics of bronchial asthma and efficacy of baseline therapy depending on phenotypic markers* [dissertation abstract]. Saint Petersburg; 2023. (In Russ.)
4. Kamaev AV, Mizernitsky YuL, Trusova OV, et al. Dependence of thymic stromal lymphopoietin serum concentration from bronchial asthma control level and lung function results in patients of different age groups. *Medical Council*. 2022;16(1):319–326. EDN: UODVQX doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-1-319-326
5. Mitskevich SE. Asthma phenotypes in children and differential tactic of diagnostic and treatment. *Bulletin of Chelyabinsk State University*. 2014;(4):79–85. EDN: SGMQLB
6. Nenasheva NM. T2-high and T2-low bronchial asthma, endotype characteristics and biomarkers. *Pulmonologiya*. 2019;29(2):216–228. EDN: DWUTWL doi: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-216-228
7. Nesterenko ZV, Bulatova EM, Lagno OV. Development of a new conceptual platform in asthmology. EAACI 2018. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2019;10(4):103–110. EDN: LROYQC doi: 10.17816/PED104103-110
8. Pampura AN, Kamaev AV, Lebedenko AA. Asthma biomarkers in children. New opportunities, real practice and frontiers. *Medical Herald of the South of Russia*. 2022;13(2):91–101. EDN: EJCZBX doi: 10.21886/2219-8075-2022-13-2-91-101
9. Tarabrina AA, Ogorodova LM, Samoilova YuG, et al. The cytokine profile in obesity and asthma in children. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2023;22(2):97–103. EDN: HFJPXW doi: 10.20538/1682-0363-2023-2-97-103
10. Khuzina EA, Furman EG, Yarullina AM. Patterns of local inflammatory markers and the degree of bronchial asthma control in children receiving inhaled corticosteroid therapy. *Perm medical journal*. 2012;29(2):51–58. (In Russ.) EDN: NLGXLW
11. Andersson CK, Adams A, Nagakumar P, et al. Intraepithelial neutrophils in pediatric severe asthma are associated with better lung function. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;139(6):1819–1829. doi: 10.1016/j.jaci.2016.09.022
12. Anderson HM, Lemanske RF 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(6):1497–1501. doi: 10.1111/all.14170
14. Bossley CJ, Fleming L, Gupta A, et al. Pediatric severe asthma is characterized by eosinophilia and remodeling without TH2 cytokines. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(4):974–982. doi: 10.1016/j.jaci.2012.01.059
15. Brusselle GG, Koppelman GH. Biologic therapies for severe asthma. *N Engl J Med*. 2022;386(2):157–171. doi: 10.1056/NEJMra2032506
16. Eller MCN, Vergani KP, Saraiva-Romanholo BM, 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(9):1208–1217. doi: 10.1002/ppul.24075
17. Fitzpatrick AM, Higgins M, Holguin F, et al. The molecular phenotype of severe asthma in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(4):851–857. doi: 10.1016/j.jaci.2010.01.048
18. Fitzpatrick AM, Chipps BE, Holguin F, Woodruff PG. T2-“low” asthma: overview and management strategies. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 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(8):675–681. doi: 10.1136/thoraxjnl-2011-201064
20. Gibson PG, Henry RL, Thomas P. Noninvasive assessment of airway inflammation in children: induced sputum, exhaled nitric oxide, and breath condensate. *Eur Respir J*. 2000;16(5):1008–1015.
21. Gibson PG, Simpson JL, Hankin R, et al. Relationship between induced sputum eosinophils and the clinical pattern of childhood asthma. *Thorax*. 2003;58(2):116–121. doi: 10.1136/thorax.58.2.116
22. Grunwell JR, Stephenson ST, 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(2):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(5):1351–1361. doi: 10.1016/j.jaip.2017.02.003
24. Konradsen JR, Skantz E, Nordlund B, et al. Predicting asthma morbidity in children using proposed markers of Th2-type inflammation. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015;26(8):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. *Eur Respir J*. 2022;60(3):2102288. doi: 10.1183/13993003.02288-2021
27. Mishra PE, Melen E, Koppelman GH, Celedon JC. T2-low asthma in school-aged children: unacknowledged and understudied. *Lancet Respir Med*. 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(2):624–626. doi: 10.1016/j.jaci.2015.06.038
29. O'Brien CE, Tsirilakis K, Santiago MT, et al. Heterogeneity of lower airway inflammation in children with severe-persistent asthma. *Pediatr Pulmonol*. 2015;50(12):1200–1204. 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(4):1024–1032. 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. *Biomedicine*. 2023;11(4):1226. doi: 10.3390/biomedicine11041226
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(3):670–678. doi: 10.1016/j.jaci.2013.11.025
33. Porsbjerg C, Melén E, Lehtimäki L, Shaw D. Asthma. *Lancet*. 2023;401(10379):858–873. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02125-0
34. Price DB, Rigazio A, Campbell JD, et al. Blood eosinophil count and prospective annual asthma disease burden:

a UK cohort study. *Lancet Respir Med.* 2015;3(11):849–858. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00367-7

**35.** Robinson PFM, 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(5):523–535. 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(1):48–55. doi: 10.1097/MCP.0000000000000342

**37.** Sansone F, Attanasi M, Di Pillo S, Chiarelli F. Asthma and obesity in children. *Biomedicines.* 2020;8(70):231. doi: 10.3390/biomedicines8070231

**38.** Steinke JW, Lawrence MG, Teague WG, et al. Bronchoalveolar lavage cytokine patterns in children with severe neutrophilic and paucigranulocytic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;147(2):686–693. doi: 10.1016/j.jaci.2020.05.039

**39.** Teague WG, Lawrence MG, Shirley D-AT, et al. Lung lavage granulocyte patterns and clinical phenotypes in children with se-

vere, therapy-resistant asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7:1803–1812. doi: 10.1016/j.jaip.2018.12.027

**40.** Wang F, He XY, Baines KJ, et al. Different inflammatory phenotypes in adults and children with acute asthma. *Eur Respir J.* 2011;38(3):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(1):4. doi: 10.1186/s13223-020-00504-3

**42.** Weinmayr G, Weiland SK, Björkstén B, et al. Atopic sensitization and the international variation of asthma symptom prevalence in children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(6):565–574. doi: 10.1164/rccm.200607-9940C

**43.** Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, et al. Tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *N Engl J Med.* 2021;384(19):1800–1809. doi: 10.1056/NEJMoa2034975

**44.** Mishra PE, Melén E, Koppelman GH, Celedon JC. T2-low asthma in school-aged children: unacknowledged and understudied. *Lancet Respir Med.* 2023;11(12):1044–1045. doi: 10.1016/S2213-2600(23)00369-7

## ОБ АВТОРАХ

**\*Евгений Григорьевич Фурман**, д-р мед. наук, профессор, чл.-кор. РАН, заведующий кафедрой факультетской педиатрии и госпитальной педиатрии, ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России; адрес: Россия, 614990, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26; ORCID: 0000-0002-1751-5532; eLibrary SPIN: 7373-9210; e-mail: furman1@yandex.ru

**Юлия Сергеевна Алиева**, ассистент кафедры факультетской и госпитальной педиатрии, ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия; ORCID: 0000-0002-0283-088X; e-mail: dolgomiroyay@mail.ru

**Екатерина Александровна Хузина**, канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской и госпитальной педиатрии, ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия; ORCID: 0000-0003-0901-7944; eLibrary SPIN: 6816-0587; e-mail: eka-khuzina@yandex.ru

## AUTHORS' INFO

**\*Evgeny G. Furman**, MD, PhD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Faculty Pediatrics and Hospital Pediatrics, Academician E.A. Wagner Perm State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; address: 26 Petropavlovskaya st., Perm, 614990, Russia; ORCID: 0000-0002-1751-5532; eLibrary SPIN: 7373-9210; e-mail: furman1@yandex.ru

**Julia S. Alieva**, Assistant Professor at the Department of Faculty Pediatrics and Hospital Pediatrics, Academician E.A. Wagner Perm State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Perm, Russia; ORCID: 0000-0002-0283-088X; e-mail: dolgomiroyay@mail.ru

**Ekaterina A. Khuzina**, MD, PhD, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor, Department of Faculty Pediatrics and Hospital Pediatrics, Academician E.A. Wagner Perm State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Perm, Russia; ORCID: 0000-0003-0901-7944; eLibrary SPIN: 6816-0587; e-mail: eka-khuzina@yandex.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author