

Обзор
УДК: 616.248
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2022-13-2-91-101>

Биомаркеры астмы у детей. Новые возможности, реальная практика и перспективы

А. Н. Пампура^{1,2,3}, А. В. Камаев⁴, А. А. Лебеденко⁵

¹ Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю. Е. Вельтищева, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

³ Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ, Москва, Россия

⁴ Первый Санкт-Петербургский Государственный Медицинский Университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

⁵ Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Автор, ответственный за переписку: Пампура Александр Николаевич, apampura@pedklin.ru

Аннотация. Персонализация ведения детей с хроническими воспалительными неинфекционными заболеваниями, в том числе и бронхиальной астмой (БА), исключительно активно разрабатывается в течение последнего десятилетия. Одним из наиболее важных условий разработки этого направления является выявление биомаркеров, обладающих высокой клинической информативностью. Возможности и эффективность использования биомаркеров определяются выбором цели, патогенетической обоснованностью параметра, адекватным выбором биоматериала, валидностью тестирования и т.д. В статье представлены характеристики наиболее перспективных биомаркеров БА, обозначены их преимущества и недостатки при использовании в педиатрической практике. Рациональное использование биомаркеров уже сегодня позволяет выделить группу риска по развитию БА, предложить рациональную профилактику, в ряде случаев обосновать диагноз и оценить тяжесть заболевания, оптимизировать противовоспалительную терапию, прогнозировать ответ на фармакотерапию, оценить вероятность развития будущих обострений, своевременно выделить детей с тяжелым течением БА, которым необходимо дифференцированно инициировать и провести биологическую терапию.

Ключевые слова: биомаркеры, бронхиальная астма, дети, ImmunoCAP, аллергочип, ISAC-обзор

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки

Для цитирования: 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.

Asthma biomarkers in children. New opportunities, real practice and frontiers

N. Pampura^{1,2,3}, A. V. Kamaev⁴, A. A. Lebedenko⁵

¹ Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

³ Morozov Children's Municipal Clinical Hospital, Moscow, Russia

⁴ Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

⁵ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Corresponding author: Alexander N. Pampura, apampura@pedklin.ru

Abstract. Personalized management of children with chronic inflammatory non-communicable diseases, including bronchial asthma, have been extremely elaborated last decade. Highly informative biomarkers exploring is one of important conditions of this management. Testing aim, molecule's pathogenetic role, adequate biomaterial choice and test validity determine possibility and effectiveness of biomarker application. The paper represents key features of most perspective asthma biomarkers and discuss advantages and disadvantages of their using in pediatric practice. With rational biomarkers implementation nowadays one can separate patients with asthma development risk, provide a rational prevention, confirm the diagnosis and evaluate severity in some cases, optimize anti-inflammatory treatment, prognose the treatment response, evaluate future exacerbation probability, devote children with severe asthma in-time to initiate and conduct biological therapy for them.

Keywords: biomarkers, asthma, children, ImmunoCAP, Immuno Solid-phase Allergy Chip, summary

Financing: The study did not have sponsorship

For citation: Pampura A. N., Kamaev A. V., Lebedenko A. A. Asthma biomarkers in children. New opportunities, real practice and frontiers. *Medical Herald of the South of Russia*. 2022;13(2):91-101. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-2-91-101.

Имплементация достижений прецизионной медицины (Precision medicine) в области аллергических заболеваний принципиально изменяет подходы к реальной клинической практике и разработке новых научных направлений [1]. Прецизионная медицина особенно актуальна в педиатрии, где она максимально эффективно объединяет методы современной классической медицины, результаты эпидемиологических исследований, достижения генетической и молекулярной диагностики, основанные в том числе на омиксных технологиях [2]. Это позволяет разработать принципиально новые подходы к лечению и профилактике аллергических заболеваний, учитывающие эндотипы и фенотипы, а также множество индивидуальных особенностей (генетических, экологических, образа жизни и т.д.). Ключевую роль в разработке персонализированного ведения больных с хроническими неинфекционными воспалительными заболеваниями отводят биомаркерам, под которыми понимают измеряемые показатели, которые могут подтверждать наличие заболевания, степень его тяжести или ответ на проводимую терапию. Чаще всего к биомаркерам относят лабораторные показатели, которые можно измерить количественно и для которых определена чёткая граница между состояниями «нормы» и «патологии». Валидный биомаркер должен измеряться в аналитической тестовой системе с хорошо установленными эксплуатационными характеристиками и иметь научно-обоснованные данные относительно физиологической, токсикологической, фармакологической или клинической значимости результатов теста.

Как для клинической практики, так и для научных исследований крайне актуальным является выбор среды, в которой исследуются биомаркеры. От этого зависит получение достоверных данных (наличие стандартизированной предподготовки образцов, сертифицированного лабораторного оборудования, возможность динамического наблюдения и т.д.) инвазивность процедуры сбора биологического материала (соблюдение этических аспектов). Классическим биологическим материалом для оценки иммунологических изменений при бронхиальной астме (БА) выступает сыворотка крови. При этом часть медиаторов, вырабатываемых, например, бронхиальными эпителиоцитами, может не достигать системного кровотока или присутствовать в венозной крови в концентрациях, недостаточных для определения. Исходя из предложенной Жаном Бюске концепции «единых дыхательных путей», воспалительные молекулы бронхиальной стенки могут быть обнаружены и в назальном эпителии [3]. В качестве менее инвазивных технологий оценки молекулярного пейзажа бронхиального эпителия, особенно актуальных для педиатрических пациентов, предложены изучение конденсата выдыхаемого воздуха, браш-биоптаты стенки носа, оценка концентрации провоспалительных метаболитов (оксид азота) или летучих органических веществ в выдыхаемом воздухе [4]. Для конденсата выдыхаемого воздуха и для материала, получаемого при назальной браш-биопсии, важными ограничениями выступают затрудненная точная оценка объёма полученного биоматериала (для расчёта концентрации)

и крайне низкое содержание маркеров, что повышает требования к чувствительности и специфичности используемых тест-систем.

Когортные исследования и кластерный анализ больших массивов данных выявили четыре основных клинических фенотипа БА, различающиеся патогенетическими механизмами и ответом на стандартную терапию [5]:

- 1) аллергическая астма с ранним началом;
- 2) аллергическая астма с ранним началом, среднетяжёлая-тяжёлая;
- 3) неаллергическая эозинофильная астма с поздним началом;
- 4) неаллергическая неэозинофильная астма с поздним началом.

Позднее начало болезни и неаллергический фенотип ассоциированы с более тяжёлыми клиническими манифестациями и менее полным ответом на фармакотерапию. По спектру регуляторных молекул (интерлейкины 4, 5, 13 либо интерлейкины 17, 31 и интерфероны) выделяют Т2-эндотип БА (включающий оба аллергических фенотипа и эозинофильную астму) и не-Т2-эндотип БА. Большинство международных руководств предлагает биомаркеры БА разделять на молекулы, характерные для Т2-эндотипа воспаления, и маркеры гетерогенной и менее изученной группы эндотипов не-Т2-воспаления [6,7]. Среди детей с БА доля пациентов с не-Т2-эндотипом крайне мала; одним из ведущих анамнестических маркеров БА наряду с характерными жалобами и лабильностью клиники является атопия в личном и семейном анамнезе, что однозначно относит большинство педиатрических пациентов к Т2-эндотипу [8].

К анамнестическим маркерам риска формирования БА уверенно можно отнести атопический дерматит (АтД); при этом важны нюансы клинического течения этого заболевания. Показано, что тяжёлые неконтролируемые формы АтД, а также клинически манифестный АтД в возрасте после трёх лет и особенно АтД, обострения которого не связаны с пищевой аллергией, — более специфичные анамнестические маркеры риска дебюта БА, чем диагноз АтД как такового или АтД в анамнезе [9]. К другим важным анамнестическим маркерам можно отнести клинические признаки бронхиальной гиперреактивности: реакции серийным кашлем/одышкой или дистантными свистящими хрипами на физическую или эмоциональную нагрузку, контакт с резкими запахами или аллергенами [10].

Для выделения группы риска развития БА или для подтверждения диагноза БА среди детей с рецидивирующими обструктивными осложнениями острых респираторных инфекций можно использовать оценку концентрации молекул-предикторов развития БА. [7,9,11]. Достаточно условно можно выделить две группы прогностических маркеров. К первой относятся менее лабильные маркеры, отражающие генетическую предрасположенность ребенка к нарушению барьерных свойств эпителиальных тканей (тимический стромальный лимфопоэтин (ТСЛП), наличие мутаций филаггрина и др.) или изменённому иммунному реагированию на стимулы внешней среды (специфические IgE к ингаляционным аллергенам). У детей достоверное определение специфических IgE (sIgE) необходимо для адекватного

назначения элиминационных мероприятий и аллерген-специфической иммунотерапии. Рациональное использование достижений молекулярной аллергологии позволяет принципиально изменить течение заболевания.

Во вторую группу прогностических маркеров входят субстанции, концентрация которых достаточно быстро изменяется и непосредственно связана с воспалением бронхиальной стенки (периостин, оксид азота выдыхаемого воздуха (FeNO), эозинофильный катионный белок (ЕСР), лейкотриены и др.) [7,11]. Мониторинг концентрации маркеров активности воспаления после подтверждения диагноза БА может быть использован и как инструмент оценки ответа на терапию, которая в настоящее время носит симптоматический/патогенетический характер, но не излечивающий. Базисная терапия БА, изменяемая на основании биомаркеров, вероятно, могла бы снизить лекарственную нагрузку и риск будущих обострений. В настоящее время коррекция объема противовоспалительного лечения на основании оценки маркеров неоправдана с позиций фармакоэкономики и в общей популяции не демонстрирует значимых преимуществ. Наиболее перспективен такой подход для пациентов с тяжёлым, трудно контролируемым течением БА, которые рассматриваются как кандидаты на назначение терапии моноклональными антителами [7].

Учитывая продолжающийся рост распространённости БА, в том числе выявление этого заболевания у пациентов, не имевших наследственной предрасположенности в семейном анамнезе, представляют интерес и прогностические биомаркеры, снижающие риск формирования БА (например, белок СС16, или утероглобин) [12]. Концентрация утероглобина в сыворотке крови и в жидкости бронхоальвеолярного лаважа ниже у пациентов с БА в сравнении со здоровыми добровольцами [12,13]. Показано, что уровень белка СС16 исходно более низок у детей, которым впоследствии устанавливали диагноз БА; далее он постоянно понижается с увеличением стажа заболевания [14]. Обнаружена выраженная обратная корреляция уровня секреторного белка СС16 сыворотки и аллергической сенсибилизацией к ингаляционным аллергенам [14].

В рамках данной публикации невозможно охватить характеристики всех используемых и перспективных биомаркеров БА, поэтому мы представим преимущества и недостатки только наиболее актуальных из них (табл. 1).

Эозинофилы являются одними из основных воспалительных клеток-эффекторов при БА Т2 эндотипа, поэтому определение их количества в периферической крови часто рекомендуется как доступный биомаркер. Большинство специалистов считает абсолютной эозинофилией периферической крови превышение 300–500 клеток/мкл, а относительной — более 5% лейкоцитов [15]. Эозинофилия в клиническом анализе крови расценивается как суррогатный маркер эозинофилии дыхательных путей, однако отмечают пациенты, у которых эта взаимосвязь отсутствует [16].

Значимость эозинофилии для первичной диагностики БА невысока, так как содержание этих клеток может повышаться и при других аллергических болезнях (ринит, дерматит и т.п.), паразитарных инвазиях и некоторых аутоиммунных заболеваниях [17]. При этом уровень

эозинофилов в крови $\geq 4\%$ относится к малым критериям как оригинального, так и модифицированного **предиктивного индекса астмы** (API) [18]. Различные пороги эозинофилии периферической крови связаны с трёхкратным повышением риска развития БА к 6 годам (более 300 кл/мкл на первом году жизни) [19], а при установленном диагнозе БА — с большей частотой обострений и более плохим контролем заболевания (>400 клеток/мкл) [20]. В педиатрической когорте эозинофилия в периферической крови (≥ 300 клеток/мкл) связана с большей тяжестью БА, большим количеством обострений, снижением ОФВ1/ФЖЕЛ, гиперреактивностью бронхов, утолщением стенки бронхов [21].

Содержание эозинофилов в периферической крови менее 470 клеток/мкл является более чувствительным предиктором отсутствия рецидивов бронхиальной обструкции, чем отрицательные результаты специфических IgE или прик-тестов [22]. Дети с атопической БА и эозинофилией ≥ 300 клеток/мкл более значимо клинически реагируют на иГКС [23]. Снижение числа эозинофилов периферической крови наблюдается при повышении дозы иГКС [24].

В качестве биомаркеров БА также используют белки, продуцируемые эозинофилами: главный основной белок, эозинофильная пероксидаза, эозинофильный нейротоксин, катионный белок эозинофилов. Последний наиболее доступен для использования в рутинной педиатрической практике, так как для него разработана стандартизованная коммерческая тест-система. Этот белок находится в гранулах эозинофилов и высвобождается при активации этих клеток (например, через ИЛ-5) путем выброса гранул; уровень ЕСР выраженно прямо коррелирует с интенсивностью аллергического воспаления дыхательных путей [25]. Концентрация ЕСР в сыворотке крови повышается при обострении БА и нормализуется, коррелируя с уменьшением сопротивления дыхательных путей, после восьми недель лечения монтелукастом [26]. При этом у детей с более высоким исходным уровнем ЕСР сыворотки крови наблюдалось более значимое улучшение функции лёгких в результате лечения иГКС [27], что позволяет рекомендовать этот маркер для отбора детей младшего возраста на лечение иГКС и титрования дозы [28].

Оксид азота выдыхаемого воздуха образуется в дыхательных путях с помощью фермента индуцибельной синтазы оксида азота, активность которой зависит от провоспалительных цитокинов Т2-ответа, а именно ИЛ-4 и ИЛ-13. Было показано, что уровень FeNO максимальный в группе пациентов с аллергической астмой, довольно высокий в группе пациентов с неаллергической астмой и минимальный в группе здоровых добровольцев [29]. Содержание FeNO прямо коррелирует с выраженностью обратимой бронхиальной обструкции, количеством эозинофилов периферической крови и степенью бронхиальной гиперреактивности [30]. Предложены различные пороговые значения этого биомаркера, но общепризнанным остается то, что показатель менее 25 частичек на миллиард (ppb) не связан с эозинофильным воспалением, а результат более 50 ppb уверенно указывает на эозинофильное воспаление [30]. На уровень FeNO влияют пол, курение,

Таблица / Table 1

Сравнительная характеристика биомаркеров БА
Comparative characteristics of BA biomarkers

Маркер / Biomarker	Биоматериал / Biomaterial	Достоинства / Advantages	Недостатки / Disadvantages	Оптимальный возраст применения / Optimal utilization age
Эозинофилы периферической крови / Blood eosinophil count	Цельная кровь / Whole blood	Доступность / Availability	Низкая специфичность / Low specificity	Без ограничений / No limits
Эозинофильный катионный белок / Eosinophilic cationic protein	Сыворотка / Serum	Показатель активности аллергического воспаления / Marker of allergic inflammation activity	Умеренная специфичность / Moderate specificity	Без ограничений / No limits
Оксид азота / FeNO	Выдыхаемый воздух / Exhaled air	Активность воспаления в бронхиальной стенке / Bronchial wall inflammation activity Неинвазивный / Non-invasive	Большая лабильность показателя / High variability of the marker Трудность экспираторного маневра / Expiration technical issues	Старше 4 лет / Above 4 years old
Общий IgE / Total IgE	Сыворотка / Serum	Доступность / Availability	Неспецифичный маркер / Non-specific marker	Без ограничений / No limits
Специфические IgE к ингаляционным аллергенам / Inhalational allergens-specific IgE	Сыворотка / Serum	Возможность выявить этиологию заболевания и возможные риски / Possible etiology of the disease and future risks	Необходимо различать сенситизацию и истинную аллергию / Sensitization and true allergy must be distinguished	Без ограничений* / No limits*
Лейкотриен E4 / Leukotriene E4	Моча / Urine	Неинвазивность / Non-invasive	Низкая специфичность / Low specificity	Без ограничений / No limits
Периостин / Periostin	Сыворотка / назальный материал / Serum/ Nasal material	Один из немногих маркеров ремоделинга / Rare remodeling marker	Некоторые противоречия в результатах исследований / Some published data are controversial	Без ограничений / No limits
Тимический стромальный лимфопоэтин / Thymic stromal lymphopoietin	Сыворотка / Serum	Высокие уровни коррелируют с высоким риском дебюта БА до клинических проявлений / High levels correlate with asthma debut before clinical manifestation	Не отражает текущее состояние бронхиальной стенки. Может быть повышен из-за воспалительных изменений в коже или ЖКТ / Do not reflect current state of bronchial wall. Could be elevated due to skin or gut inflammation	Без ограничений / No limits

Примечание. при условии использования количественных валидизированных тест-систем (например, ImmunoCAP).
Note. in case of quantitative validated test-systems (i.e. ImmunoCAP)

атопия, избыточная масса тела, а также назальные полипы даже в отсутствии БА. В трёхлетнем наблюдательном исследовании пациентов с тяжелой БА было показано, что подгруппа с наиболее высоким уровнем FeNO (≥ 50 ppb) отличалась большим числом обострений и меньшей продолжительностью периода без обострений БА в сравнении с подгруппой пациентов с постоянно низкими уровнями FeNO (< 25 ppb). Снижение уровня FeNO обратно коррелирует с приверженностью

пациента к применению ингаляционных глюкокортикостероидов [31].

Концентрация **общего IgE** в сыворотке крови может быть повышена у пациентов разного возраста с atopическими болезнями, однако альтернативными причинами повышения этого показателя выступают также и паразитарные инвазии, инвазивные микозы, некоторые инфекции, а также аутоиммунные заболевания и первичные иммунодефициты [32]. У детей

с установленным диагнозом atopической БА уровень общего IgE сыворотки крови умеренно коррелирует с тяжестью БА, гиперреактивностью дыхательных путей и утолщением стенки бронхов [21]. Применение общего сывороточного IgE в качестве диагностического биомаркера БА в реальной практике нецелесообразно в связи с его низкой специфичностью и чувствительностью. Высокие уровни общего IgE в сыворотке крови могут указывать на наличие сенсибилизации; данный параметр учитывается при определении показаний и расчёте дозы одного из препаратов моноклональных антител (омализумаба). В ходе лечения этим средством повторное определение общего IgE в сыворотке крови неинформативно и не рекомендовано для мониторинга эффективности терапии [33].

Специфические IgE—сыворотки крови к различным аллергенам в настоящее время представляются одним из ключевых прогностических биомаркеров развития и течения БА. По данным проспективных когортных исследований, проведённых в различных странах, ранняя сенсибилизация (концентрация специфических IgE в сыворотке крови с 6 до 24 месяцев жизни) к ингаляционным аллергенам прямо указывает на высокий риск формирования БА у детей к школьному возрасту [34]. Для качественной клинической интерпретации принципиально важно оценивать сенсибилизацию с использованием современных прецизионных технологий, например, ImmunoCap или алергочип ISAC. Использование алергочипа ISAC у детей в возрасте 3–4 лет позволяет выявить сенсибилизацию к наиболее значимым ингаляционным аллергенам и оценить риск развития и/или персистирования БА. К молекулам риска в зависимости от исследуемой когорты относят Betv1 (пыльца березы), Feld1 (кошка), Phlp1 и Phlp5 (пыльца тимopheевки), Derp1/2 (Dermatophagoides pteronyssinus), Derf1/2 (Dermatophagoides farinae) [35]. Наличие sIgE к мажорным аллергенам молока, яйца, арахиса, рыбы также имеет прогностическую значимость повышения риска развития БА, хотя и менее выраженную, чем ингаляционная сенсибилизация. Не вызывает сомнения то, что у детей раннего возраста с atopическим дерматитом, полисенсибилизация к пищевым аллергенам выступает в качестве биомаркера развития БА [34,36].

К актуальным биомаркерам БА относятся и продукты 5-липоксигеназного пути окисления арахидоновой кислоты: лейкотриены (ЛТ): LTC4 и LTE4, LTD4 (цистеинил-лейкотриены, CysLT) и LTB4. Источники CysLT включают многие типы воспалительных клеток верхних и нижних дыхательных путей, такие как эозинофилы, тучные клетки, базофилы, макрофаги, тромбоциты и нейтрофилы. Высвобождение CysLT из лейкоцитов периферической крови atopиков происходит как при специфической (аллергены), так и неспецифической (фактор активации тромбоцитов) стимуляции [37]. Цистеиниловые лейкотриены стимулируют выработку, мобилизацию и активацию воспалительных клеток, в том числе эозинофилов, а также Th2-клеток, IL2, моноцитов/макрофагов и дендритных клеток. LTE4 является стабильным метаболитом LTC4/ LTD4, и он доступен для измерения в моче [38]. Уровни LTE4

в моче повышаются во время обострений бронхиальной астмы и коррелируют со степенью обструктивных нарушений. Показано повышение концентрации LTE4 в моче под воздействием значимых ингаляционных аллергенов детей с аллергической БА, а также при провокации аспирином у больных с гиперчувствительностью к последнему [39,40].

Периостин — это белок внеклеточного матрикса эпителия человека, который активно выделяется фибробластами, эпителиоцитами и некоторыми другими клетками. Физиологическая роль периостина состоит в обеспечении адгезии и миграции клеток эпителия; кроме того, периостин активно секретируется при их повреждении и развитии воспалительных процессов [41]. В различных биоматериалах (кровь, мокрота, бронхиальные биоптаты и жидкость бронхоальвеолярного лаважа) концентрации периостина были существенно выше у пациентов с БА, чем у лиц, не страдающих астмой [42]. Периостин участвует в острой фазе астматического воспаления, обеспечивая синтез и секрецию эозинофилами ИЛ-6, ИЛ-8, трансформирующих факторов роста бета-1 и -2, цистениловых лейкотриенов и простагландина E2 [43]. В хронической фазе воспаления периостин формирует скопления в базальной мембране бронхов, обеспечивая её утолщение и ремоделирование [44]. Показано, что концентрация периостина у пациентов с БА стабильна независимо от времени года, периода заболевания или времени суток [44]. Предполагается, что пациенты с более высокой концентрацией периостина сыворотки крови отличаются персистированием воспаления бронхиальной стенки, более высоким риском будущих обострений, а также большей вероятностью ремоделирования бронхиальной стенки (соединительно-тканной перестройки подслизистого слоя эпителия) [45,46]. По нашим данным, концентрация периостина сыворотки была значимо выше у пациентов, не достигших контролируемого течения БА в течение одного года наблюдения независимо от возрастной группы [47]. Кроме того, в этом же наблюдении в группе подростков с БА показана умеренная обратная корреляция назальной концентрации периостина и объёма форсированного выдоха за первую секунду.

В ответ на механическое нарушение целостности или микробную атаку клетки различных эпителиальных барьеров (кожи, стенки бронхов и кишечника) выделяют «медиаторы тревоги» — алармины (короткоживущие интерлейкины-25 и -33 и тимический стромальный лимфопоэтин) [48,49]. В физиологических условиях ТСЛП стимулирует защитную реакцию врождённых лимфоидных и фагоцитирующих клеток с развитием воспаления. Патологическое увеличение концентрации этого хемоаттрактанта приводит к хронизации воспалительного процесса и вовлечению адаптивного звена иммунного ответа. Под воздействием ТСЛП дендритные клетки и Т-хелперы приобретают Т2-поляризацию, то есть начинают активно синтезировать интерлейкины 4, 5 и 13, формируют хроническое воспаление и патологическую реакцию на аллергены [50]. ТСЛП влияет на созревание и дифференцировку дендритных клеток и лимфоцитов в красном

Таблица / Table 2

Показания к использованию отдельных биомаркеров
Indications for the use of individual biomarkers

Маркер / <i>Biomarker</i>	Риска возник- новения БА (груп- па ри- ска) / <i>Risk of asthma debut</i>	Рациональ- ной про- филактики / <i>Reasonable prevention</i>	Тяжести / <i>Severity</i>	Эндоти- па (выбо- ра вида те- рапии) / <i>Endotype (treatment choice)</i>	Ответа на терапию / <i>Therapy response</i>	Монитори- рование те- чения за- болевания / <i>Asthma monitoring</i>	Развития других ал- лергиче- ских забо- леваний / <i>Other allergic diseases debut risk</i>
Эозинофилы перифериче- ской крови / <i>Blood eosinophil count</i>	Да / <i>Yes</i>	Нет / <i>No</i>	Нет / <i>No</i>	Да / <i>Yes</i>	Да / <i>Yes</i>	Косвенно / <i>Indirect</i>	Да / <i>Yes</i>
Эозинофиль- ный катион- ный белок / <i>Eosinophilic cationic protein</i>	Косвенно / <i>Indirect</i>	Нет / <i>No</i>	Нет / <i>No</i>	Косвенно / <i>Indirect</i>	Да / <i>Yes</i>	Да / <i>Yes</i>	Нет / <i>No</i>
Оксид азота / <i>FeNO</i>	Да / <i>Yes</i>	Нет / <i>No</i>	Косвенно / <i>Indirect</i>	Да / <i>Yes</i>	Да / <i>Yes</i>	Да / <i>Yes</i>	Нет / <i>No</i>
Общий IgE / <i>Total IgE</i>	Нет / <i>No</i>	Нет / <i>No</i>	Нет / <i>No</i>	Да / <i>Yes</i>	Нет / <i>No</i>	Нет / <i>No</i>	Косвенно / <i>Indirect</i>
Специфиче- ские IgE к ин- галяционным аллергенам / <i>Inhalational allergens-specific IgE</i>	Да / <i>Yes</i>	Да / <i>Yes</i>	Нет / <i>No</i>	Да / <i>Yes</i>	Нет / <i>No</i>	Косвенно / <i>Indirect</i>	Да / <i>Yes</i>
Лейкотриен E4 / <i>Leukotriene E4</i>	Да / <i>Yes</i>	Нет / <i>No</i>	Да / <i>Yes</i>	Да / <i>Yes</i>	Да / <i>Yes</i>	Нет / <i>No</i>	Нет / <i>No</i>
Периостин / <i>Periostin</i>	Нет / <i>No</i>	Нет / <i>No</i>	Нет / <i>No</i>	Косвенно / <i>Indirect</i>	Нет / <i>No</i>	Косвенно / <i>Indirect</i>	Нет / <i>No</i>
Тимический стромальный лимфопоэтин / <i>Thymic stromal lymphopoietin</i>	Да / <i>Yes</i>	Нет / <i>No</i>	Нет / <i>No</i>	Да / <i>Yes</i>	Нет / <i>No</i>	Нет / <i>No</i>	Да / <i>Yes</i>

костном мозге, а также поддерживает T2-поляризацию цитокинового профиля эозинофилов и тучных клеток [51]. Повышение концентрации ТСЛП в сыворотке крови описано, кроме БА, при atopическом дерматите, аллергическом рините, бронхиальной астме и эозинофильном эзофагите [7,52,53].

При выполнении биопсии бронхиальной стенки материал, полученный от пациентов с БА, в сравнении со здоровыми добровольцами отличался более высокой концентрацией ТСЛП [48]. У пациентов с БА описана прямая выраженная корреляция концентрации интерлейкина-5 и других медиаторов, характерных для T2 воспаления, с уровнем ТСЛП сыворотки крови [51]. При этом показано, что у пациентов с более тяжёлым, неконтролируемым течением БА, содержание ТСЛП

сыворотки крови было более высоким [54]. По нашим собственным данным, обнаружена сильная прямая корреляция между концентрацией ТСЛП сыворотки крови и продолжительностью периодов потери контроля БА в течение года наблюдения ($r=0,74$). Концентрация ТСЛП сыворотки крови была максимальной у пациентов с atopической БА с клещевой сенсibilизацией (792.6 ± 114.1 пг/мл). Пациенты, у которых показатель ОФВ1 на фоне оптимальной терапии БА в течение года не достиг 80% от должного, имели более высокое содержание ТСЛП сыворотки крови [55].

Основной фармакологической мишенью при БА является воспаление, поэтому **маркерами ответа на терапию** могут выступать молекулы и показатели, которые отражают активность воспалительного процесса в

бронхиальной стенке. Можно выделить показатели, которые выступают предикторами хорошего ответа на ту или иную группу лекарственных средств до начала их применения, а также маркеры, которые используют как индикаторы эффективности по окончании курса терапии. Известно, что пациенты, у которых исходно более выражена Т2-поляризация иммунного воспалительного ответа, более быстро и более полно отвечают на терапию ингаляционными ГКС [56]. Поэтому предикторами хорошего ответа на ИГКС будут наследственная отягощённость по аллергическим заболеваниям, коморбидные астме аллергический ринит и атопический дерматит, высокие показатели абсолютной эозинофилии крови, общего и специфических IgE сыворотки, высокие результаты FeNO [6,7,11]. Показано, что пациенты с высоким уровнем ЛТЕ4 в моче, наоборот, полнее, быстрее и более стойко отвечают на терапию антилейкотриеновыми препаратами, чем на лечение ИГКС [38]. Для отбора на современные таргетные методы лечения (моноклональные антитела) в качестве биомаркеров активно используют уровень эозинофилов в периферической крови, общего IgE, FeNO и, косвенно, специфические IgE как индикатор атопического фенотипа БА [11, 57]. В частности, эозинофилия периферической крови используется как биомаркер отбора на терапию и контроля эффективности лечения препаратами анти-IL-5 (меполизумаб и реслизумаб), анти-IL-5Ra (бенрализумаб)

антител [58]. В то же время для омализумаба и дупилумаба опубликованы данные о независимости клинического ответа от исходного уровня биомаркеров Т2-опаления [59].

Таким образом, разработка и имплементация в реальную педиатрическую клиническую практику биомаркеров уже сегодня позволяет выделить группу риска по развитию БА, предложить рациональную профилактику, в ряде случаев обосновать диагноз и оценить тяжесть заболевания. Для детей с уже установленным диагнозом «БА» применение биомаркеров контроля воспаления и прогноза ответа на терапию позволяет оценить вероятность развития будущих обострений и приверженность лечению, оптимизировать противовоспалительную терапию, выделить детей с тяжёлым течением БА, которым необходимо дифференцированно иницировать и провести биологическую терапию. Научные исследования предлагают целую палитру биомаркеров при ведении детей с риском развития или наличием БА; каждая молекула обладает определёнными показаниями к использованию и ограничениями в применении (табл. 2). Своевременный, обоснованный и индивидуальный выбор биомаркеров для измерения у конкретного пациента может способствовать профилактике необратимых изменений бронхиальной стенки (ремоделирования), снижению лекарственной нагрузки и улучшению прогноза течения БА у детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. König IR, Fuchs O, Hansen G, von Mutius E, Kopp MV. What is precision medicine? *Eur Respir J.* 2017;50(4):1700391. DOI: 10.1183/13993003.00391-2017.
2. Пампура А.Н. Проблемы и перспективы развития детской аллергологии. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2015;60(1):7-15. eLIBRARY ID: 23093968
3. Bousquet J, Hellings PW, Agache I, Bedbrook A, Bachert C, et al. ARIA 2016: Care pathways implementing emerging technologies for predictive medicine in rhinitis and asthma across the life cycle. *Clin Transl Allergy.* 2016;6:47. DOI: 10.1186/s13601-016-0137-4.
4. Raulf-Heimsoth M, Wirtz C, Papenfuss F, Baur X. Nasal lavage mediator profile and cellular composition of nasal brushing material during latex challenge tests. *Clin Exp Allergy.* 2000;30(1):110-21. DOI: 10.1046/j.1365-2222.2000.00690.x.
5. Kaur R, Chupp G. Phenotypes and endotypes of adult asthma: Moving toward precision medicine. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;144(1):1-12. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.05.031.
6. Arron JR, Izuahara K. Asthma biomarkers: what constitutes a 'gold standard'? *Thorax.* 2015;70(2):105-7. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-206069.
7. Breiteneder H, Peng YQ, Agache I, Diamant Z, Eiwegger T, et al. Biomarkers for diagnosis and prediction of therapy responses in allergic diseases and asthma. *Allergy.* 2020;75(12):3039-3068. DOI: 10.1111/all.14582.
8. Геппе Н.А., Иванова Н.А., Камаев А.В., Колосова Н.Г., Кондюрина Е.Г., и др. *Бронхиальная обструкция на фоне острой респираторной инфекции у детей дошкольного возраста: диагностика, дифференциальная диагностика, терапия и профилактика.* М.: МедКом-Про; 2019. eLIBRARY ID: 37324018

REFERENCES

1. König IR, Fuchs O, Hansen G, von Mutius E, Kopp MV. What is precision medicine? *Eur Respir J.* 2017;50(4):1700391. DOI: 10.1183/13993003.00391-2017.
2. Pampura A.N. Development of pediatric allergology: Problems and prospects. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2015;60(1):7-15. (In Russ.). eLIBRARY ID: 23093968
3. Bousquet J, Hellings PW, Agache I, Bedbrook A, Bachert C, et al. ARIA 2016: Care pathways implementing emerging technologies for predictive medicine in rhinitis and asthma across the life cycle. *Clin Transl Allergy.* 2016;6:47. DOI: 10.1186/s13601-016-0137-4.
4. Raulf-Heimsoth M, Wirtz C, Papenfuss F, Baur X. Nasal lavage mediator profile and cellular composition of nasal brushing material during latex challenge tests. *Clin Exp Allergy.* 2000;30(1):110-21. DOI: 10.1046/j.1365-2222.2000.00690.x.
5. Kaur R, Chupp G. Phenotypes and endotypes of adult asthma: Moving toward precision medicine. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;144(1):1-12. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.05.031.
6. Arron JR, Izuahara K. Asthma biomarkers: what constitutes a 'gold standard'? *Thorax.* 2015;70(2):105-7. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-206069.
7. Breiteneder H, Peng YQ, Agache I, Diamant Z, Eiwegger T, et al. Biomarkers for diagnosis and prediction of therapy responses in allergic diseases and asthma. *Allergy.* 2020;75(12):3039-3068. DOI: 10.1111/all.14582.
8. Geppe N.A., Ivanova N.A., Kamaev A.V., Kolosova N.G., Kondyurina E.G., et al. *Bronchial obstruction against the background of acute respiratory infection in preschool children: diagnosis, differential diagnosis, therapy and prevention.* Moscow: MedCom-Pro. 2019. (In Russ.). eLIBRARY ID: 37324018

9. Yaneva M, Darlenski R. The link between atopic dermatitis and asthma- immunological imbalance and beyond. *Asthma Res Pract.* 2021;7(1):16. DOI: 10.1186/s40733-021-00082-0.
10. Hallas HW, Chawes BL, Rasmussen MA, Arianto L, Stokholm J, et al. Airway obstruction and bronchial reactivity from age 1 month until 13 years in children with asthma: A prospective birth cohort study. *PLoS Med.* 2019;16(1):e1002722. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002722.
11. Puzzovio PG, Levi-Schaffer F. Latest Progresses in Allergic Diseases Biomarkers: Asthma and Atopic Dermatitis. *Front Pharmacol.* 2021;12:747364. DOI: 10.3389/fphar.2021.747364.
12. Guerra S, Vasquez MM, Spangenberg A, Halonen M, Martin RJ. Club cell secretory protein in serum and bronchoalveolar lavage of patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(3):932-934.e1. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.03.047.
13. Ma YN, Wang J, Lee YL, Ren WH, Lv XF, et al. Association of urine CC16 and lung function and asthma in Chinese children. *Allergy Asthma Proc.* 2015;36(4):59-64. DOI: 10.2500/aap.2015.36.3853.
14. Almunashiri S, Zhu Y, Han Y, Wang X, Somanath PR, Zhang D. Club Cell Secreted Protein CC16: Potential Applications in Prognosis and Therapy for Pulmonary Diseases. *J Clin Med.* 2020;9(12):4039. DOI: 10.3390/jcm9124039.
15. Kim HJ, Jung Y. The Emerging Role of Eosinophils as Multifunctional Leukocytes in Health and Disease. *Immune Netw.* 2020;20(3):e24. DOI: 10.4110/in.2020.20.e24.
16. Korevaar DA, Westerhof GA, Wang J, Cohen JF, Spijker R, et al. Diagnostic accuracy of minimally invasive markers for detection of airway eosinophilia in asthma: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med.* 2015;3(4):290-300. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00050-8.
17. Narendra D, Blixt J, Hanania NA. Immunological biomarkers in severe asthma. *Semin Immunol.* 2019;46:101332. DOI: 10.1016/j.smim.2019.101332.
18. Castro-Rodriguez JA, Cifuentes L, Martinez FD. Predicting Asthma Using Clinical Indexes. *Front Pediatr.* 2019;7:320. DOI: 10.3389/fped.2019.00320.
19. Anderson HM, Lemanske RF Jr, Arron JR, Holweg CTJ, Rajamanickam V, 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.
20. Price DB, Rigazio A, Campbell JD, Bleecker ER, Corrigan CJ, 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.
21. Konradsen JR, Skantz E, Nordlund B, Lidegran M, James A, et al. Predicting asthma morbidity in children using proposed markers of Th2-type inflammation. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015;26(8):772-9. DOI: 10.1111/pai.12457.
22. Just J, Nicoloyanis N, Chauvin M, Pribil C, Grimfeld A, Duru G. Lack of eosinophilia can predict remission in wheezy infants? *Clin Exp Allergy.* 2008;38(5):767-73. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2008.02966.x.
23. Fitzpatrick AM. Severe Asthma in Children: Lessons Learned and Future Directions. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4(1):11-9; quiz 20-1. DOI: 10.1016/j.jaip.2015.10.008.
24. Jabbal S, Lipworth BJ. Blood eosinophils: The forgotten man of inhaled steroid dose titration. *Clin Exp Allergy.* 2018;48(1):93-95. DOI: 10.1111/cea.13057.
9. Yaneva M, Darlenski R. The link between atopic dermatitis and asthma- immunological imbalance and beyond. *Asthma Res Pract.* 2021;7(1):16. DOI: 10.1186/s40733-021-00082-0.
10. Hallas HW, Chawes BL, Rasmussen MA, Arianto L, Stokholm J, et al. Airway obstruction and bronchial reactivity from age 1 month until 13 years in children with asthma: A prospective birth cohort study. *PLoS Med.* 2019;16(1):e1002722. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002722.
11. Puzzovio PG, Levi-Schaffer F. Latest Progresses in Allergic Diseases Biomarkers: Asthma and Atopic Dermatitis. *Front Pharmacol.* 2021;12:747364. DOI: 10.3389/fphar.2021.747364.
12. Guerra S, Vasquez MM, Spangenberg A, Halonen M, Martin RJ. Club cell secretory protein in serum and bronchoalveolar lavage of patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(3):932-934.e1. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.03.047.
13. Ma YN, Wang J, Lee YL, Ren WH, Lv XF, et al. Association of urine CC16 and lung function and asthma in Chinese children. *Allergy Asthma Proc.* 2015;36(4):59-64. DOI: 10.2500/aap.2015.36.3853.
14. Almunashiri S, Zhu Y, Han Y, Wang X, Somanath PR, Zhang D. Club Cell Secreted Protein CC16: Potential Applications in Prognosis and Therapy for Pulmonary Diseases. *J Clin Med.* 2020;9(12):4039. DOI: 10.3390/jcm9124039.
15. Kim HJ, Jung Y. The Emerging Role of Eosinophils as Multifunctional Leukocytes in Health and Disease. *Immune Netw.* 2020;20(3):e24. DOI: 10.4110/in.2020.20.e24.
16. Korevaar DA, Westerhof GA, Wang J, Cohen JF, Spijker R, et al. Diagnostic accuracy of minimally invasive markers for detection of airway eosinophilia in asthma: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med.* 2015;3(4):290-300. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00050-8.
17. Narendra D, Blixt J, Hanania NA. Immunological biomarkers in severe asthma. *Semin Immunol.* 2019;46:101332. DOI: 10.1016/j.smim.2019.101332.
18. Castro-Rodriguez JA, Cifuentes L, Martinez FD. Predicting Asthma Using Clinical Indexes. *Front Pediatr.* 2019;7:320. DOI: 10.3389/fped.2019.00320.
19. Anderson HM, Lemanske RF Jr, Arron JR, Holweg CTJ, Rajamanickam V, 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.
20. Price DB, Rigazio A, Campbell JD, Bleecker ER, Corrigan CJ, 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.
21. Konradsen JR, Skantz E, Nordlund B, Lidegran M, James A, et al. Predicting asthma morbidity in children using proposed markers of Th2-type inflammation. *Pediatr Allergy Immunol.* 2015;26(8):772-9. DOI: 10.1111/pai.12457.
22. Just J, Nicoloyanis N, Chauvin M, Pribil C, Grimfeld A, Duru G. Lack of eosinophilia can predict remission in wheezy infants? *Clin Exp Allergy.* 2008;38(5):767-73. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2008.02966.x.
23. Fitzpatrick AM. Severe Asthma in Children: Lessons Learned and Future Directions. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4(1):11-9; quiz 20-1. DOI: 10.1016/j.jaip.2015.10.008.
24. Jabbal S, Lipworth BJ. Blood eosinophils: The forgotten man of inhaled steroid dose titration. *Clin Exp Allergy.* 2018;48(1):93-95. DOI: 10.1111/cea.13057.

25. Koh GC, Shek LP, Goh DY, Van Bever H, Koh DS. Eosinophil cationic protein: is it useful in asthma? A systematic review. *Respir Med.* 2007;101(4):696-705. DOI: 10.1016/j.rmed.2006.08.012.
26. Kato M, Yamada Y, Maruyama K, Hayashi Y. Serum eosinophil cationic protein and 27 cytokines/chemokines in acute exacerbation of childhood asthma. *Int Arch Allergy Immunol.* 2010;152 Suppl 1:62-6. DOI: 10.1159/000312127.
27. Spahn JD, Covar RA, Jain N, Gleason M, Shimamoto R, et al. Effect of montelukast on peripheral airflow obstruction in children with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;96(4):541-9. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)63548-X.
28. Fitzpatrick AM. Biomarkers of asthma and allergic airway diseases. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015;115(5):335-40. DOI: 10.1016/j.anai.2015.09.003.
29. Meteran H, Sivapalan P, Stæhr Jensen JU. Treatment Response Biomarkers in Asthma and COPD. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(9):1668. DOI: 10.3390/diagnostics11091668.
30. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(5):602-15. DOI: 10.1164/rccm.9120-11ST.
31. Abe Y, Suzuki M, Kimura H, Shimizu K, Makita H, et al. Annual Fractional Exhaled Nitric Oxide Measurements and Exacerbations in Severe Asthma. *J Asthma Allergy.* 2020;13:731-741. DOI: 10.2147/JAA.S289592.
32. Joshi AY, Iyer VN, Boyce TG, Hagan JB, Park MA, Abraham RS. Elevated serum immunoglobulin E (IgE): when to suspect hyper-IgE syndrome-A 10-year pediatric tertiary care center experience. *Allergy Asthma Proc.* 2009;30(1):23-7. DOI: 10.2500/aap.2009.30.3193.
33. Humbert M, Taillé C, Mala L, Le Gros V, Just J, et al. Omalizumab effectiveness in patients with severe allergic asthma according to blood eosinophil count: the STELLAIR study. *Eur Respir J.* 2018;51(5):1702523. DOI: 10.1183/13993003.02523-2017.
34. Moustaki M, Loukou I, Tsaouri S, Douros K. The Role of Sensitization to Allergen in Asthma Prediction and Prevention. *Front Pediatr.* 2017;5:166. DOI: 10.3389/fped.2017.00166.
35. Wickman M, Lupinek C, Andersson N, Belgrave D, Asarnoj A, et al. Detection of IgE Reactivity to a Handful of Allergen Molecules in Early Childhood Predicts Respiratory Allergy in Adolescence. *EBioMedicine.* 2017;26:91-99. DOI: 10.1016/j.ebiom.2017.11.009.
36. Garib V, Rigler E, Gastager F, Campana R, Dorofeeva Y, et al. Determination of IgE and IgG reactivity to more than 170 allergen molecules in paper-dried blood spots. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(1):437-440. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.08.047.
37. Пампура А.Н. Значение липидных медиаторов воспаления при сочетанном atopическом поражении кожи и желудочно-кишечного тракта в обосновании терапии. Автореферат дис. кандидата медицинских наук. Моск. НИИ педиатрии и детской хирургии. Москва, 1995.
38. Rabinovitch N, Graber NJ, Chinchilli VM, Sorkness CA, Zeiger RS, et al. Urinary leukotriene E4/exhaled nitric oxide ratio and montelukast response in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(3):545-51.e1-4. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.07.008.
25. Koh GC, Shek LP, Goh DY, Van Bever H, Koh DS. Eosinophil cationic protein: is it useful in asthma? A systematic review. *Respir Med.* 2007;101(4):696-705. DOI: 10.1016/j.rmed.2006.08.012.
26. Kato M, Yamada Y, Maruyama K, Hayashi Y. Serum eosinophil cationic protein and 27 cytokines/chemokines in acute exacerbation of childhood asthma. *Int Arch Allergy Immunol.* 2010;152 Suppl 1:62-6. DOI: 10.1159/000312127.
27. Spahn JD, Covar RA, Jain N, Gleason M, Shimamoto R, et al. Effect of montelukast on peripheral airflow obstruction in children with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;96(4):541-9. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)63548-X.
28. Fitzpatrick AM. Biomarkers of asthma and allergic airway diseases. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015;115(5):335-40. DOI: 10.1016/j.anai.2015.09.003.
29. Meteran H, Sivapalan P, Stæhr Jensen JU. Treatment Response Biomarkers in Asthma and COPD. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(9):1668. DOI: 10.3390/diagnostics11091668.
30. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(5):602-15. DOI: 10.1164/rccm.9120-11ST.
31. Abe Y, Suzuki M, Kimura H, Shimizu K, Makita H, et al. Annual Fractional Exhaled Nitric Oxide Measurements and Exacerbations in Severe Asthma. *J Asthma Allergy.* 2020;13:731-741. DOI: 10.2147/JAA.S289592.
32. Joshi AY, Iyer VN, Boyce TG, Hagan JB, Park MA, Abraham RS. Elevated serum immunoglobulin E (IgE): when to suspect hyper-IgE syndrome-A 10-year pediatric tertiary care center experience. *Allergy Asthma Proc.* 2009;30(1):23-7. DOI: 10.2500/aap.2009.30.3193.
33. Humbert M, Taillé C, Mala L, Le Gros V, Just J, et al. Omalizumab effectiveness in patients with severe allergic asthma according to blood eosinophil count: the STELLAIR study. *Eur Respir J.* 2018;51(5):1702523. DOI: 10.1183/13993003.02523-2017.
34. Moustaki M, Loukou I, Tsaouri S, Douros K. The Role of Sensitization to Allergen in Asthma Prediction and Prevention. *Front Pediatr.* 2017;5:166. DOI: 10.3389/fped.2017.00166.
35. Wickman M, Lupinek C, Andersson N, Belgrave D, Asarnoj A, et al. Detection of IgE Reactivity to a Handful of Allergen Molecules in Early Childhood Predicts Respiratory Allergy in Adolescence. *EBioMedicine.* 2017;26:91-99. DOI: 10.1016/j.ebiom.2017.11.009.
36. Garib V, Rigler E, Gastager F, Campana R, Dorofeeva Y, et al. Determination of IgE and IgG reactivity to more than 170 allergen molecules in paper-dried blood spots. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(1):437-440. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.08.047.
37. Pampura A.N. The importance of lipid mediators of inflammation in combined atopic lesions of the skin and gastrointestinal tract in the justification of therapy. Abstract of the dissertation of the Candidate of medical Sciences. Moscow. Research Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery. Moscow, 1995. (In Russ.).
38. Rabinovitch N, Graber NJ, Chinchilli VM, Sorkness CA, Zeiger RS, et al. Urinary leukotriene E4/exhaled nitric oxide ratio and montelukast response in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(3):545-51.e1-4. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.07.008.

39. Rabinovitch N, Mauger DT, Reisdorph N, Covar R, Malka J, et al. Predictors of asthma control and lung function responsiveness to step 3 therapy in children with uncontrolled asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(2):350-6. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.07.039.
40. Bochenek G, Stachura T, Szafraniec K, Plutecka H, Sanak M, et al. Diagnostic Accuracy of Urinary LTE4 Measurement to Predict Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease in Patients with Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(2):528-535. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.07.001.
41. Hellings PW, Steelant B. Epithelial barriers in allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(6):1499-1509. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.04.010.
42. Izuhara K, Nunomura S, Nanri Y, Ono J, Takai M, Kawaguchi A. Periostin: An emerging biomarker for allergic diseases. *Allergy.* 2019;74(11):2116-2128. DOI: 10.1111/all.13814.
43. Noguchi T, Nakagome K, Kobayashi T, Uchida Y, Soma T, et al. Periostin upregulates the effector functions of eosinophils. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(5):1449-1452.e5. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.05.020.
44. Matsumoto H. Role of serum periostin in the management of asthma and its comorbidities. *Respir Investig.* 2020;58(3):144-154. DOI: 10.1016/j.resinv.2020.02.003.
45. Burgess JK, Jonker MR, Berg M, Ten Hacken NTH, Meyer KB, et al. Periostin: contributor to abnormal airway epithelial function in asthma? *Eur Respir J.* 2021;57(2):2001286. DOI: 10.1183/13993003.01286-2020.
46. James A, Janson C, Malinovschi A, Holweg C, Alving K, et al. Serum periostin relates to type-2 inflammation and lung function in asthma: Data from the large population-based cohort Swedish GA(2)LEN. *Allergy.* 2017;72(11):1753-1760. DOI: 10.1111/all.13181.
47. Камаев А.В. Периостин как предиктор неконтролируемого течения астмы и снижения показателей функции легких у пациентов разных возрастных групп. *Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова.* 2020;27(4):71-79. DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-4-71-79
48. Ziegler SF. Thymic stromal lymphopoietin and allergic disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(4):845-52. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.07.010.
49. Roan F, Obata-Ninomiya K, Ziegler SF. Epithelial cell-derived cytokines: more than just signaling the alarm. *J Clin Invest.* 2019;129(4):1441-1451. DOI: 10.1172/JCI124606.
50. Lin SC, Cheng FY, Liu JJ, Ye YL. Expression and Regulation of Thymic Stromal Lymphopoietin and Thymic Stromal Lymphopoietin Receptor Heterocomplex in the Innate-Adaptive Immunity of Pediatric Asthma. *Int J Mol Sci.* 2018;19(4):1231. DOI: 10.3390/ijms19041231.
51. Ying S, O'Connor B, Ratoff J, Meng Q, Mallett K, et al. Thymic stromal lymphopoietin expression is increased in asthmatic airways and correlates with expression of Th2-attracting chemokines and disease severity. *J Immunol.* 2005;174(12):8183-90. DOI: 10.4049/jimmunol.174.12.8183.
52. Зайнуллина О.Н., Печкуров Д.В., Хисматуллина З.Р., Ганковская Л.В. Пилотное исследование уровней Toll-подобного рецептора 2 и тимического стромального лимфопоэтина в сыворотке крови детей с atopическим дерматитом. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2021;100(2):64-71. DOI: 10.24110/0031-403x-2021-100-2-64-71
39. Rabinovitch N, Mauger DT, Reisdorph N, Covar R, Malka J, et al. Predictors of asthma control and lung function responsiveness to step 3 therapy in children with uncontrolled asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(2):350-6. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.07.039.
40. Bochenek G, Stachura T, Szafraniec K, Plutecka H, Sanak M, et al. Diagnostic Accuracy of Urinary LTE4 Measurement to Predict Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease in Patients with Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(2):528-535. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.07.001.
41. Hellings PW, Steelant B. Epithelial barriers in allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(6):1499-1509. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.04.010.
42. Izuhara K, Nunomura S, Nanri Y, Ono J, Takai M, Kawaguchi A. Periostin: An emerging biomarker for allergic diseases. *Allergy.* 2019;74(11):2116-2128. DOI: 10.1111/all.13814.
43. Noguchi T, Nakagome K, Kobayashi T, Uchida Y, Soma T, et al. Periostin upregulates the effector functions of eosinophils. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(5):1449-1452.e5. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.05.020.
44. Matsumoto H. Role of serum periostin in the management of asthma and its comorbidities. *Respir Investig.* 2020;58(3):144-154. DOI: 10.1016/j.resinv.2020.02.003.
45. Burgess JK, Jonker MR, Berg M, Ten Hacken NTH, Meyer KB, et al. Periostin: contributor to abnormal airway epithelial function in asthma? *Eur Respir J.* 2021;57(2):2001286. DOI: 10.1183/13993003.01286-2020.
46. James A, Janson C, Malinovschi A, Holweg C, Alving K, et al. Serum periostin relates to type-2 inflammation and lung function in asthma: Data from the large population-based cohort Swedish GA(2)LEN. *Allergy.* 2017;72(11):1753-1760. DOI: 10.1111/all.13181.
47. Kamaev A.V. Periostin as a predictor of uncontrolled asthma and lung function decrease in patient of different age groups. *The Scientific Notes of the Pavlov University.* 2020;27(4):71-79. (In Russ.) DOI: 10.24884/1607-4181-2020-27-4-71-79
48. Ziegler SF. Thymic stromal lymphopoietin and allergic disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(4):845-52. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.07.010.
49. Roan F, Obata-Ninomiya K, Ziegler SF. Epithelial cell-derived cytokines: more than just signaling the alarm. *J Clin Invest.* 2019;129(4):1441-1451. DOI: 10.1172/JCI124606.
50. Lin SC, Cheng FY, Liu JJ, Ye YL. Expression and Regulation of Thymic Stromal Lymphopoietin and Thymic Stromal Lymphopoietin Receptor Heterocomplex in the Innate-Adaptive Immunity of Pediatric Asthma. *Int J Mol Sci.* 2018;19(4):1231. DOI: 10.3390/ijms19041231.
51. Ying S, O'Connor B, Ratoff J, Meng Q, Mallett K, et al. Thymic stromal lymphopoietin expression is increased in asthmatic airways and correlates with expression of Th2-attracting chemokines and disease severity. *J Immunol.* 2005;174(12):8183-90. DOI: 10.4049/jimmunol.174.12.8183.
52. Zaynullina O.N., Pechkurov D.V., Hismatullina Z.R., Gankovskaya L.V. The pilot study of Toll-like receptor level 2 and thymic stromal lymphopoietin in children with atopie dermatitis. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky.* 2021;100(2):64-71. (In Russ.). DOI: 10.24110/0031-403x-2021-100-2-64-71

53. Nejman-Gryz P, Górski K, Paplińska-Goryca M, Proboszcz M, Krenke R. Periostin and Thymic Stromal Lymphopoietin-Potential Crosstalk in Obstructive Airway Diseases. *J Clin Med*. 2020;9(11):3667. DOI: 10.3390/jcm9113667.
54. Shikotra A, Choy DF, Ohri CM, Doran E, Butler C, et al. Increased expression of immunoreactive thymic stromal lymphopoietin in patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(1):104-11.e1-9. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.08.031.
55. Камаев А.В., Мизерницкий Ю.Л., Трусова О.В., Камаева И.А., Шапорова Н.Л. Зависимость концентрации тимического стромального лимфопоэтина от уровня контроля бронхиальной астмы и функциональных показателей легких у пациентов разных возрастных групп. *Медицинский Совет*. 2022;(1):319-326. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-1-319-326
56. Ненасева 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
57. Runnstrom M, Pitner H, Xu J, Lee FE, Kuruvilla M. Utilizing Predictive Inflammatory Markers for Guiding the Use of Biologicals in Severe Asthma. *J Inflamm Res*. 2022;15:241-249. DOI: 10.2147/JIR.S269297.
58. Cevhertas L, Ogulur I, Maurer DJ, Burla D, Ding M, et al. Advances and recent developments in asthma in 2020. *Allergy*. 2020;75(12):3124-3146. DOI: 10.1111/all.14607.
59. Agache I, Akdis CA, Akdis M, Canonica GW, Casale T, et al. EAACI Biologicals Guidelines-Recommendations for severe asthma. *Allergy*. 2021;76(1):14-44. DOI: 10.1111/all.14425.
53. Nejman-Gryz P, Górski K, Paplińska-Goryca M, Proboszcz M, Krenke R. Periostin and Thymic Stromal Lymphopoietin-Potential Crosstalk in Obstructive Airway Diseases. *J Clin Med*. 2020;9(11):3667. DOI: 10.3390/jcm9113667.
54. Shikotra A, Choy DF, Ohri CM, Doran E, Butler C, et al. Increased expression of immunoreactive thymic stromal lymphopoietin in patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(1):104-11.e1-9. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.08.031.
55. Kamaev A.V., Mizernitsky Yu.L., Trusova O.V., Kamaeva I.A., Shapорова N.L. Dependence of thymic stromal lymphopoietin serum concentration from bronchial asthma control level and lung function results in patients of different age groups. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2022;(1):319-326. (In Russ.) DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-1-319-326
56. Nenasheva N.M. T2-high and T2-low bronchial asthma, endotype characteristics and biomarkers. *PULMONOLOGIYA*. 2019;29(2):216-228. (In Russ.) DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-216-228
57. Runnstrom M, Pitner H, Xu J, Lee FE, Kuruvilla M. Utilizing Predictive Inflammatory Markers for Guiding the Use of Biologicals in Severe Asthma. *J Inflamm Res*. 2022;15:241-249. DOI: 10.2147/JIR.S269297.
58. Cevhertas L, Ogulur I, Maurer DJ, Burla D, Ding M, et al. Advances and recent developments in asthma in 2020. *Allergy*. 2020;75(12):3124-3146. DOI: 10.1111/all.14607.
59. Agache I, Akdis CA, Akdis M, Canonica GW, Casale T, et al. EAACI Biologicals Guidelines-Recommendations for severe asthma. *Allergy*. 2021;76(1):14-44. DOI: 10.1111/all.14425.

Информация об авторах

Пампура Александр Николаевич, д.м.н. заведующий отделом аллергологии и клинической иммунологии, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю. Е. Вельтищева, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия, apampura@pedklin.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5039-8473>

Камаев Андрей Вячеславович, к.м.н., доцент, кафедра общей практики (семейной медицины), Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, andykam@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9654-3429>

Лебеденко Александр Анатольевич, д.м.н., проф., заведующий кафедры детских болезней №2, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, lebedenko@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4525-1500>

Вклад авторов

А. Н. Пампура — разработка дизайна исследования;
А. В. Камаев — написание текста рукописи;
А. А. Лебеденко — анализ публикаций по теме статьи.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the authors

Alexander N. Pampura, Dr. Sci. (Med.), Head of Allergy and Clinical Immunology Department, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, apampura@pedklin.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5039-8473>

Andrey V. Kamaev, Cand. Sci. (Med.), associated professor; department of general practice (family medicine) of Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia, andykam@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9654-3429>

Alexander A. Lebedenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, head of Department of childhood diseases № 2, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, lebedenko@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4525-1500>

Authors' contribution:

Alexander N. Pampura — research design development;
Andrey V. Kamaev — writing the text of the manuscript;
Alexander A. Lebedenko — analysis of publications on the topic of the article.

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / Received: 26.04.2022

Доработана после рецензирования / Revised: 29.04.2022

Принята к публикации / Accepted: 20.05.2022