

УДК 616.241-058.86:612.112.92

DOI: 10.14427/jipai.2017.1.52

Характеристика эозинофильного фенотипа бронхиальной астмы у детей

Е.Г. Асирян¹, Н.Д. Титова²¹Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, Витебск, Беларусь²ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», Витебск, Беларусь

Characteristic of the eosinophilic phenotype of bronchial asthma in children

E.G. Asiryun¹, N.D. Titova²¹Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Belarus²Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

Аннотация

Цель работы клиническое и лабораторное обследование детей с эозинофильным фенотипом бронхиальной астмы. *Материалы и методы.* Обследовано 160 детей в возрасте от 5 до 18 лет: 130 пациентов с atopической бронхиальной астмой, 30 детей контрольной группы. В ходе работы определяли уровень эозинофилов, уровень эозинофилов, несущих FcεRI⁺ и CD23⁺IgE⁺ рецептор, уровень общего IgE, IgE антител к бытовым и эпидермальным аллергенам в сыворотке крови, изучали клинико-anamnestические данные.

Результаты. У детей с atopической бронхиальной астмой относительное и абсолютное содержание эозинофилов, а также эозинофилов, несущих FcεRI⁺ и CD23⁺IgE⁺ рецепторы, статистически значимо выше, чем в контрольной группе ($p < 0,001$). У 71 (54,62%) ребенка с бронхиальной астмой выявлена эозинофилия, при этом 58 (81,69%) пациентов имели высокий уровень эозинофилов, несущих FcεRI⁺ рецептор, и 56 (78,87%) детей – высокий уровень эозинофилов, несущих CD23⁺IgE⁺ рецептор.

В группе детей с бронхиальной астмой установлена корреляция между уровнем общего IgE и уровнем эозинофилов, несущих FcεRI⁺ ($r = +0,389$; $p < 0,01$) и CD23⁺IgE⁺ рецепторы ($r = +0,677$; $p < 0,0001$). У детей с эозинофилией в большинстве случаев наблюдается наследственный характер заболевания, первые проявления аллергии присутствуют уже на первом году жизни, установлена сопутствующая аллергопатология. Оптимальный эффект при лечении пациентов с эозинофилией получен при назначении, в качестве базисной терапии, ингаляционных глюкокортикостероидов, а также β₂-агонистов короткого действия для купирования эпизодов бронхообструкции. У большинства пациентов с БА, имеющих эозинофилию, в сыворотке крови выявляется повышенный уровень IgE антител к Dermatophagoides pteronyssinus, к шерсти кошки и шерсти собаки, а также выявлены положительные

Summary

The purpose of the work is clinical and laboratory examination of children with an eosinophilic phenotype of bronchial asthma.

Materials and methods. 160 children aged 5 to 18 years were examined: 130 patients with atopical bronchial asthma, 30 children of the control group. During the work, the level of eosinophils, the level of eosinophils carrying FcεRI⁺ and CD23⁺IgE⁺ receptor, the level of total IgE, IgE antibodies to domestic and epidermal allergens in the blood serum were determined, clinical and anamnesic data were studied.

Results. In children with atopical bronchial asthma, the relative and absolute content of eosinophils, as well as eosinophils carrying FcεRI⁺ and CD23⁺IgE⁺ receptors, is statistically significantly higher than in the control group ($p < 0.001$). In 71 (54.62%) children with bronchial asthma, eosinophilia was detected, with 58 (81.69%) patients having a high level of eosinophils bearing the FcεRI⁺ receptor and 56 (78.87%) children with a high level of eosinophils carrying CD23⁺IgE⁺ receptor. In the group of children with bronchial asthma, a correlation was established between the level of total IgE and the level of eosinophils carrying FcεRI⁺ ($r = +0.389$; $p < 0.01$) and CD23⁺IgE⁺ receptors ($r = +0.677$; $p < 0.0001$). In children with eosinophilia, in most cases, the hereditary nature of the disease is observed, the first manifestations of allergy are already present in the first year of life, concomitant allergopathology has been established. The optimal effect in the treatment of patients with eosinophilia was obtained with the appointment, as a basic therapy, of inhaled glucocorticosteroids, as well as short-acting β₂-agonists for arresting episodes of bronchial obstruction. In most patients with asthma who have eosinophilia, serum levels of IgE antibodies to Dermatophagoides pteronyssinus, to the coat of the cat and the dog's coat are revealed, and positive skin scarification tests with these allergens are detected.

Conclusion. In children with atopical bronchial asthma, there

кожные скарификационные пробы с этими аллергенами. **Вывод.** У детей с атопической бронхиальной астмой установлены признаки эозинофильного фенотипа: эозинофилия, высокая экспрессия FcεRI⁺ и CD23⁺IgE⁺ рецепторов, повышенный уровень общего IgE и IgE-антител, положительные кожные пробы с бытовыми и эпидермальными аллергенами, наследственная предрасположенность, эффективность ингаляционных глюкокортикостероидов.

Ключевые слова

Бронхиальная астма, эозинофильный фенотип, IgE-антитела, FcεRI рецепторы.

Введение

В разных странах мира бронхиальная астма (БА) занимает лидирующие позиции среди аллергических заболеваний органов дыхания, как среди взрослого населения, так и у детей. При данной патологии наблюдается развитие синдрома гиперчувствительности и гиперреактивности на аллергены и неспецифические агенты, раздражители [1]. Хроническое воспаление обуславливает возникновение повторяющихся приступов обструкции бронхов, обратимых спонтанно либо в результате лечения [2, 3].

В результате различных исследований становится понятным, что существуют различные фенотипы бронхиальной астмы, имеющие определенные клинические и биологические характеристики [4]. Актуальность выделения определенных фенотипов этого заболевания объясняется тем, что именно эти данные должны являться основой для лечения и разработки индивидуальных схем терапии. Фенотипирование бронхиальной астмы основывается на выявлении доминирующего подтипа воспаления и биологических маркеров, которые присутствуют либо в моноварианте, либо дополняют друг друга [5]. С атопической формой бронхиальной астмы связывают эозинофильный фенотип, при котором наблюдается эозинофильная клеточная инфильтрация [6]. В основе патогенеза при этом лежит активация эозинофилов в очаге воспаления и выброс агрессивных медиаторов, которые являются биологическими маркерами данного воспалительного процесса [7].

Известно, что уровень эозинофилов в крови при аллергии увеличивается до 10-20%, что получило название «эозинофилия» [8]. В гранулах эозинофилов содержатся белки, основными являются цитотоксин и нейротоксин. Эти белки способны повреждать собственные клетки организма. В результате активации эозинофилов из гранул высвобождаются медиаторы аллерги-

are signs of an eosinophilic phenotype: eosinophilia, high expression of FcεRI⁺ and CD23⁺IgE⁺ receptors, increased levels of total IgE and IgE antibodies, positive skin tests with domestic and epidermal allergens, hereditary predisposition, effectiveness of inhaled glucocorticosteroids.

Key words

Bronchial asthma, eosinophilic phenotype, IgE-antibodies, FcεRI receptors.

ческих реакций, а также цитокины: ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-13, ГМ-КСФ и ФНОα. Помимо этого эти клетки несут на своей поверхности рецепторы для C4, C3, C3b компонентов компонента, а также для Fc-фрагментов IgG, IgE. CD23 является низкоаффинным рецептором для IgE [9]. Большая часть IgE связана с рецепторами, несвязанная – циркулирует в сыворотке крови, где и определяют уровень общего IgE. Экспрессия рецепторов на клетках, как и концентрация иммуноглобулинов в крови при аллергическом процессе меняется. Взаимоотношение «Fc-рецептор-иммуноглобулин» определяет их уровень в крови и на клетках, и от этого зависит развитие патологического процесса [9, 10].

Несмотря на имеющиеся в литературе данные, четких клинических и иммунологических критериев определенных фенотипов не разработано, что является необходимым для дифференцированного подхода к выбору терапии и профилактики бронхиальной астмы.

Цель работы – характеристика эозинофильного фенотипа бронхиальной астмы у детей.

Материалы и методы

В обследование включено 160 детей в возрасте от 5 до 18 лет. 130 пациентов наблюдались по поводу атопической бронхиальной астмы. Диагноз установлен на основании международных рекомендаций, подтвержден данными анамнеза, клинической картиной заболевания, результатами аллергологических и инструментальных исследований [11]. Контрольную группу составили 30 здоровых детей обоих полов 5-18 лет, не имеющих аллергических заболеваний. В ходе работы определяли следующие показатели: относительный и абсолютный уровень эозинофилов, уровень эозинофилов, несущих FcεRI⁺ и CD23⁺IgE⁺ рецепторы, уровень общего IgE.

Фенотипирование клеток проводили на точном цитометре Cytomics FC 500 (Beckman

Coulter Inc., США) с использованием моноклональных антител производства ОДО «НИКП РЕСАН», Беларусь. Для лизиса эритроцитов использовали лизирующий раствор OptiLyse C.

У детей с бронхиальной астмой, имеющих высокий уровень эозинофилов, изучали анамнез жизни и заболевания, наследственность, особенности клинической картины бронхиальной астмы, оценивали результаты аллергологического исследования. Аллергологическое обследование включало проведение кожных скарификационных проб (КСП), а также определение специфических IgE-антител в сыворотке крови к бытовым (клещ постельный *Dermatophagoides pteronyssinus*) и эпидермальным (шерсть кошки, шерсть собаки) аллергенам.

Статистическую обработку данных проводили с использованием стандартного пакета прикладных программ «Statistica 6.0». Критерий Шапиро-Уилка применяли для принятия решения о виде распределения количественного признака. Для описания признака распределение, которого отличается от нормального использовали медиану и интерквартильный интервал. Использовались непараметрические методы статистического исследования: критерий Манна-Уитни (для анализа различий в двух независимых группах по количественному признаку). Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

В норме абсолютный уровень эозинофилов в периферической крови составляет $0,055-0,550 \times 10^9$ (55,0-550,0 кл/мкл), относительное содержание – 1-5% [9]. Относительный уровень эозинофилов у детей обследуемой группы составил 6% [3,0; 8,0%], абсолютный показатель – 417,0 кл/мкл [232,0; 636,0 кл/мкл], что достоверно выше уровня детей контрольной группы, где относительный уровень равен 2,5% [1,0; 3,0%], аб-

солютное значение – 166,5 кл/мкл [86,0; 213,0 кл/мкл] ($p < 0,001$).

При определении уровня эозинофилов, несущих FcεRI⁺ рецептор, который является высокоаффинным рецептором для IgE, показатель составил 420,0 кл/мкл [250,0; 660,0 кл/мкл], что достоверно выше уровня контрольной группы, где этот показатель равен 200,0 кл/мкл [140,0; 240,0 кл/мкл] ($p < 0,001$). Уровень, превышающий референтные значения (<440,0 кл/мкл), установлен у 61 (46,92%) пациентов с бронхиальной астмой. В этой группе детей этот показатель равен 660,0 кл/мкл [580,0; 840,0 кл/мкл]. У 58 пациентов высокий уровень эозинофилов сочетался с высоким уровнем эозинофилов, несущих FcεRI⁺ рецептор.

Количество эозинофилов, несущих на своей поверхности CD23⁺IgE⁺ рецептор, составило 62,2% [35,4; 76,6%], абсолютный показатель равен 223,371 кл/мкл [105,30; 375,24 кл/мкл]. Полученные результаты достоверно выше показателей детей контрольной группы, где относительный уровень равен 25,45% [14,30; 30,60%] ($p < 0,001$), а абсолютный – 30,88 кл/мкл [25,63; 42,84 кл/мкл] ($p < 0,0001$) (таблица 1).

Относительный уровень эозинофилов, несущих CD23⁺IgE⁺ рецептор, превышал референтные значения (<40%) у 92 (70,77%) детей, в этой группе относительный показатель равен 70,6% [58,25; 80,30%], абсолютный уровень составил 289,80 кл/мкл [172,36; 405,31 кл/мкл]. При этом 56 детей с эозинофилией имели высокий уровень этого показателя.

У детей с бронхиальной астмой определяли уровень общего IgE в сыворотке крови, как маркер аллергического процесса. Этот показатель составил 430,0 МЕ/мл [220,0; 760,0 МЕ/мл]. У 14 (10,77%) пациентов установлен уровень общего IgE менее 100 МЕ/мл. При сопоставлении показателей, изучаемых в ходе работы, установле-

Таблица 1. Фенотипирование эозинофилов у детей с бронхиальной астмой (n=130)

| Показатели | Единицы измерения | Ме [LQ-UQ] (нижний и верхний квартиль) | | Референтные значения |
|------------------------------------|-------------------|--|---------------------------|----------------------|
| | | Дети с БА (n=130) | Контрольная группа (n=30) | |
| Эозинофилы | % | 6,0 [3,0; 8,0]* | 2,5 [1,0; 3,0] | <5% |
| | кл/мкл | 417,0 [232,0; 636,0]* | 166,5 [86,0; 213,0] | 55,0-550,0 |
| FcεRI ⁺ | кл/мкл | 420,0 [250,0; 660,0]* | 200,0 [140,0; 240,0] | <440,0 |
| CD23 ⁺ IgE ⁺ | % | 62,2 [35,4; 76,6]* | 25,45 [14,30; 30,60] | <40% |
| | кл/мкл | 223,37 [105,30; 375,24]** | 30,88 [25,63; 42,84]** | |

Примечание: * – отличие от контроля с $p < 0,001$; ** – отличие от контроля с $p < 0,0001$

ны корреляционные взаимоотношения между уровнем общего IgE и абсолютным уровнем эозинофилов ($r=+0,367$; $p<0,01$), соответственно уровень общего IgE коррелировал с уровнем эозинофилов, несущих FcεRI⁺ рецептор ($r=+0,389$; $p<0,01$). Высокий уровень корреляции также установлен между уровнем эозинофилов, несущих FcεRI⁺ рецептор и абсолютным уровнем эозинофилов, несущих CD23⁺IgE⁺ рецептор ($r=+0,677$; $p<0,0001$).

В ходе работы эозинофилия выявлена у 71 (54,62%) ребенка с бронхиальной астмой. При изучении семейного анамнеза, установлено, что у детей с эозинофилией в большинстве случаев прослеживается наследственный характер заболевания. 56 (78,87%) детей имели близких родственников, страдающих аллергическими заболеваниями. Наибольший процент приходился на долю бронхиальной астмы – 24 (33,80%) и атопического дерматита – 17 (23,94%).

Первые проявления аллергии наблюдались у 45 (63,38%) детей на первом году жизни. Чаще всего в клинической картине выявлялись кожные проявления непереносимости пищевых продуктов, причем у 19 (26,76%) пациентов кожные высыпания появились в возрасте до трех месяцев, у 12 (16,90%) – в возрасте до полугода, 14 (19,72%) пациентов отметили появление первых кожных проявлений после 6 месяцев. У большинства детей наблюдалась сыпь в области щек, за ушами, на ягодицах и голенях. Родители отмечали, что сыпь сопровождалась выраженным зудом.

У 43 (60,56%) детей с бронхиальной астмой, имеющих повышенный уровень эозинофилов в общем анализе крови, выявлена сопутствующая патология аллергической природы. Наиболее часто у пациентов наблюдался аллергический ринит, эта патология установлена у 21 (29,58%) ребенка. 9 (12,68%) детей имели атопический дерматит, у 3 (4,23%) детей в анамнезе была лекарственная аллергия, 1 (1,41%) ребенок страдал хронической крапивницей.

Наиболее часто первые эпизоды бронхообструкции у детей с бронхиальной астмой с эозинофилией наблюдались в возрасте двух-трех лет. Это было характерно для 41 (57,75%) ребенка. Однако у 8 (11,27%) детей первые эпизоды бронхообструкции наблюдались уже на первом году жизни. Для 17 (23,94%) пациентов впервые бронхообструктивный синдром наблюдался в возрасте 4-6 лет. В школьном возрасте, после 6 лет, впервые одышка наблюдалась только у 9 (12,68%) пациентов. Учитывая данные анамнеза, диагноз БА в возрасте до 3-х лет установлен у 45

(63,38%) детей, у 26 (36,62%) пациентов диагноз установлен в дошкольном или школьном возрасте.

Для купирования бронхообструкции 62 (87,32%) ребенка использовали β₂-агонисты короткого действия, применение которых позволяло быстро улучшить состояние пациентов и устранить явления обструкции. В качестве базисной терапии для пациентов с бронхиальной астмой с эозинофилией наилучший терапевтический эффект наблюдался после применения ингаляционных глюкокортикостероидов. Эти лекарственные средства в качестве базисной терапии использовали 66 (92,96%) детей.

При проведении аллергологического обследования у детей с эозинофилией наблюдались следующие особенности. Положительные кожные пробы к *Dermatophagoides pteronyssinus* выявлены у 49 (69,01%) детей: реакцию на ++++ и +++ имели 15 ребенка, на ++ – 22, и на + – 12. Сенсibilизация к аллергену шерсть кошки по результатам кожных проб выявлялась у 23 (32,39%) детей: сенсibilизацию на ++++ и +++ имели 10 детей, на ++ – 8, и на + – 5. Положительные результаты к аллергену шерсть собаки наблюдались у 14 (19,72%) детей, результаты распределились следующим образом: ++++ и +++ – у 5 детей, ++ – у 6 пациентов, + – у 3 детей. Одновременно к двум аллергенам сенсibilизация установлена у 18 детей, у 9 пациентов – к трем аллергенам.

При определении уровня IgE-антител к *Dermatophagoides pteronyssinus* у 67 (94,37%) пациентов с эозинофилией установлен показатель выше референтных значений ($<0,35$ МЕ/мл), составил 28,54 МЕ/мл [7,93; 47,54 МЕ/мл]. У 58 (81,69%) детей установлен высокий уровень IgE-антител к аллергену шерсть кошки, составил 3,41 МЕ/мл [0,70; 16,06 МЕ/мл]. К аллергену шерсть собаки этот показатель находился на уровне 0,69 МЕ/мл [0,38; 2,04 МЕ/мл], высокий уровень установлен у 39 (54,93%) детей. Все дети, имеющие положительные результаты КСП, имели высокий уровень IgE-антител к этому аллергену в сыворотке крови, однако в ряде случаев IgE-антитела в сыворотке крови выявлялись, при этом результаты КСП были отрицательными. Полученные результаты свидетельствуют о более высокой информативности лабораторных тестов, что может быть обусловлено низкой чувствительностью кожных покровов в детском возрасте.

Обсуждение

Для пациентов с БА, имеющих определенный фенотип характерно наличие общих клиниче-

ских и биологических признаков заболевания, формирование которых происходит на основе генотипа пациента с участием факторов окружающей среды [12]. С целью выявления клинического фенотипа БА оценивают клинические и анамнестические характеристики, которые позволяют распределить пациентов по подгруппам (фенотипировать) [13]. Основные характеристики и сопутствующие состояния, которые учитываются при разделении на клинические фенотипы, включают определение времени дебюта заболевания, возрастных особенностей, наличие или отсутствие атопии и т.д. [14].

В ходе нашего исследования при изучении анамнеза и клинической картины заболевания установлено, что у детей с эозинофилией в большинстве случаев наблюдается наследственный характер заболевания, появление первых проявлений аллергии уже на первом году жизни, у 60,56% детей этой группы установлена сопутствующая аллергопатология. Диагноз бронхиальной астмы у большинства пациентов с эозинофилией установлен в возрасте до трех лет. Оптимальный эффект при лечении пациентов этой группы получен при назначении в качестве базисной терапии ингаляционных глюкокортикостероидов, а также β_2 -агонистов короткого действия для купирования эпизодов бронхообструкции.

В тоже время клиническое фенотипирование не предусматривает описание этиологических и патофизиологических механизмов и их взаимосвязей. С точки зрения патогенеза бронхиальной астмы следует изучать эндотипы заболевания, которые лежат в основе формирования определенного клинического фенотипа [15, 16]. В основе биологического эндотипирования лежит выявление доминирующего подтипа воспаления и его биологических маркеров (индикаторах), которые присутствуют либо в моноварианте, либо дополняют друг друга [14, 15].

У детей с атопической бронхиальной астмой при выявлении эозинофильного фенотипа наблюдались следующие особенности аллергоиммунологического обследования. У большинства пациентов этой группы в сыворотке крови выявляется повышенный уровень IgE антител к бытовым и эпидермальным аллергенам, а также наблюдаются положительные кожные скарификационные пробы с этими аллергенами. При иммунологическом обследовании у пациентов с эозинофильным фенотипом установлено статистически значимое увеличение количества эози-

нофилов, несущих несущих FcεRI+ рецептор, а также эозинофилов, экспрессирующих CD23⁺IgE⁺ рецептор, а также установлена корреляция между этими показателями ($r=+0,677$; $p<0,0001$). Так, в группе детей с эозинофилией 58 (81,69%) пациентов имели высокий уровень эозинофилов, несущих FcεRI⁺ рецептор, и 56 (78,87%) детей – высокий уровень эозинофилов, несущих CD23⁺IgE⁺ рецептор.

Таким образом, дальнейшее изучение взаимосвязей между клинической картиной и результатами аллергологических и иммунологических исследований, изучение взаимосвязи фенотипа и механизма развития заболевания поможет провести более четкое выделение подгрупп с общими характеристиками и будет способствовать правильному подбору лекарственных средств в зависимости от варианта течения бронхиальной астмы.

Выводы

1. У детей с атопической бронхиальной астмой относительное и абсолютное содержание эозинофилов, а также эозинофилов несущих FcεRI⁺ и CD23⁺IgE⁺ рецепторы, статистически значимо выше, чем в контрольной группе. В группе детей с эозинофилией 58 (81,69%) пациентов имели высокий уровень эозинофилов, несущих FcεRI⁺ рецептор, и 56 (78,87%) детей – высокий уровень эозинофилов, несущих CD23⁺IgE⁺ рецептор.
2. В группе детей с бронхиальной астмой установлена корреляция между уровнем общего IgE и уровнем эозинофилов, несущих FcεRI⁺ ($r=+0,389$; $p<0,01$) и CD23⁺IgE⁺ рецепторы ($r=+0,677$; $p<0,0001$).
3. У детей с эозинофилией в большинстве случаев наблюдается наследственный характер заболевания, первые проявления аллергии присутствуют уже на первом году жизни, установлена сопутствующая аллергопатология.
4. У большинства пациентов с БА, имеющих эозинофилию, в сыворотке крови выявляется повышенный уровень IgE антител к бытовым и эпидермальным аллергенам, а также наблюдаются положительные кожные скарификационные пробы с этими аллергенами.
5. Оптимальный эффект при лечении пациентов с эозинофилией получен при назначении, в качестве базисной терапии, ингаляционных глюкокортикостероидов, а также β_2 -агонистов короткого действия для купирования эпизодов бронхообструкции.

Литература

1. Новикова В.И., Новиков П.Д., Титова Н.Д. Гетерогенность аллергии при бронхиальной астме у детей. Вестник ВГМУ. 2014; №13(4): 110-116.
2. Титова Н.Д. Гетерогенность механизмов аллергии при бронхиальной астме у детей. Аллергология и иммунология. 2011; Т. 12, № 3: 251-253.
3. Patel T.R., Sur S. IgE and eosinophils as therapeutic targets in asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2017 Feb; 17(1): 42-49.
4. Горячкина Л.А., Битеева Д.В., Фомина Д.С. Основные маркеры нейтрофильного воспаления при бронхиальной астме тяжелого течения. Российский аллергологический журнал. 2012. № 1. С. 21-28.
5. Macedo P., Hew M., Norrego A. et al. Inflammatory biomarkers in airways of patients with severe asthma compared with nonsevere asthma. *Clin. Exp. Allergy*. 2009, v. 39, p. 1668-1676.
6. John V. Fahy. Type 2 inflammation in asthma – present in most, absent in many. *Nat. Rev. Immunol*. 2015. Jan; 15(1): 57–65.
7. Fahy J.V. Eosinophilic and neutrophilic inflammation in asthma. Insights from clinical studies. *Proc. Am. Thorac. Soc*. 2009, v. 6, p. 256-259.
8. Чучалин А.Г. Гиперэозинофилия при заболеваниях органов дыхания. Русский медицинский журнал. 2002; №23: 1047.
9. Новиков Д.К., Новиков П.Д. Клиническая иммунопатология: руководство. М.: Мед. лит. 2009: 464 с.
10. Borkowski T. A., Jouvin M. H., Lin S. Y., and Kinet J.P. Minimal requirements for IgE-mediated regulation of surface Fc epsilon RI. *J. Immunol*. 2001; 167: 1290-1296.
11. Global Strategy for asthma management and prevention GINA. URL: <http://www.slideshare.net/cristobalbunuel/gina-report-2015>.
12. Выхристенко Л.Р. Терапия антагонистами лейкотриеновых рецепторов с учетом фенотипических особенностей бронхиальной астмы. Медицинские новости. 2015. №10. С. 7–13.
13. Wenzel S.E. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med*. 2012 May 4; 18(5): 716-725.
14. Фомина Д.С., Дробик О.С., Горячкина Л.А. Фенотипирование бронхиальной астмы с элементами эндотипирования: перспективы развития направления. *Consilium Medicum. Consilium Medicum. (Прил.)* 2012; 11: 55-57.
15. Agache I., Akdis C., Jutel M., Virchow J.C. Untangling asthma phenotypes and endotypes. *Allergy* 2012; 67 (7): 835–46.
16. Anuradha Ray, Timothy B. Oriss, and Sally E. Wenzel. Emerging molecular phenotypes of asthma. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2015. Jan 15; 308(2): 130-140.

Сведения об авторах:

Асирян Е.Г. - доцент кафедры педиатрии Витебского государственного медицинского университета, e-mail: lena.asiry@mail.ru.

Титова Н.Д. - д.м.н., доцент кафедры поликлинической педиатрии Белорусской медицинской академии последипломного образования. Беларусь, г. Минск. e-mail: nadytitova@mail.ru

Поступила 26.12.2016 г.