

УДК 616.2
ББК 54.1

ФЕНОТИПЫ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ И ДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ ТАКТИКА ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

С. Э. Мицкевич

*ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ,
Челябинск, Россия*

Бронхиальная астма — самое распространённое хроническое заболевание дыхательной системы у детей. Своевременная диагностика затруднительна, особенно в раннем возрасте вследствие патофизиологической и клинической гетерогенности заболевания. Наиболее трудна для дифференцированного подхода тяжёлая бронхиальная астма. Выделение фенотипов и эндотипов с изучением соответствующих биологических маркеров ведёт к патогенетически обоснованной базисной терапии.

Ключевые слова: *бронхиальная астма, контролируемость, фенотип, эндотип, базисная терапия, триггеры, биомаркеры, ингаляционные глюкокортикостероиды, антилейкотриеновые препараты.*

Бронхиальная астма (БА) более распространена среди детей, чем среди взрослых. По данным самого крупного международного эпидемиологического исследования ISAAC, динамика распространённости симптомов БА у детей в различных городах России за временной промежуток с 1996 по 2004 год составила от 7,2 до 13,2 % среди первоклассников и от 5,05 до 16,9 % среди восьмиклассников. Аналогичные показатели, отражающие распространённость диагноза БА, составляют от 0,66 до 6,8 % и от 0,66 до 9,5 % в соответствующих возрастных группах [1]. Таким образом, гиподиагностика и поздняя диагностика БА остаётся проблемой современной отечественной педиатрии. В детском возрасте на БА приходится более 90 % всех случаев бронхообструктивного синдрома. В 27–33 % случаев БА начинается до 1 года, в 55 % случаев — до 3 лет, в 80–85 % — до 6 лет. В школьном и подростковом возрасте БА дебютирует реже [8]. Однако БА является наиболее частой причиной госпитализации в школьном и подростковом возрасте. В связи с БА госпитализируется 72 % детей в возрасте до 3 лет, 78 % — от 3 до 8 лет, 90 % — 8–14 лет и 94 % — старше 14 лет. БА, начавшись в детском возрасте, продолжается у 40–70 % взрослых пациентов, нередко принимая тяжёлое течение [1]. Случаи угрожающих жизни приступов отмечены именно у подростков. У 30–50 % детей БА может прекратиться в период полового созревания, однако в зрелом возрасте болезнь возвращается, а у 74–87 % детей БА продолжается в зрелом возрасте. Являясь одной из наиболее распространённых хронических детских болезней, БА обуславлива-

ет не только крайне высокий уровень расходов здравоохранения на данную нозологию, но и значительное снижение качества жизни пациентов и членов их семей. Поэтому БА у детей является серьёзной медико-социальной и экономической проблемой [1; 2].

Около 70 % детей с БА составляют пациенты с лёгкими и среднетяжелыми формами болезни. Для предупреждения развития тяжёлой БА и инвалидизации детей необходимы своевременные и адекватные схемы лечения. Трудности диагностики и лечения БА у детей, особенно в раннем возрасте, связаны с незрелостью дыхательной и иммунной систем, влиянием преморбидного фона, трудностями выбора адекватного способа доставки лекарственных средств, различной, иногда непредсказуемой реакцией на лечение, а также с небольшим количеством доказательных рекомендаций по лечению астмы у детей [6; 7].

Материалы и методы исследования. Главная цель ведения больного с БА — достижение полного контроля над симптомами. Причинами отсутствия контроля над заболеванием могут быть следующие моменты [5; 11]:

1. Необходимо убедиться в правильности диагноза БА во всех случаях резистентности к антиастматической терапии и нетипичного течения заболевания.

2. Влияние сопутствующих заболеваний и состояний (аллергический ринит и атопический дерматит, синусит, ГЭРБ, ожирение, заболевания щитовидной железы, вегетативные нарушения и т. д.).

3. Неадекватная базисная терапия вследствие недостаточной квалификации врача или недооценки тяжести состояния больного из-за отсутствия мониторингования клинико-функциональных показателей.

4. Перманентное воздействие триггеров.

5. Низкая приверженность назначенной терапии.

6. Эндогенные факторы (снижение чувствительности к ингаляционным глюкокортикостероидам (ИГКС): первичная резистентность — генетическая и вторичная — приобретённая; генетически детерминированные индивидуально высокие темпы развития воспаления; неуправляемая бронхиальная гиперреактивность и т. д.).

Для улучшения контроля над заболеванием необходимо, чтобы выбор терапии для каждого пациента производился исходя из индивидуальных патогенетических особенностей течения заболевания, а также с учётом ожидаемых эффективности и безопасности лечения. Целесообразно дополнительное введение в терапию таргетных препаратов (target-цель), действие которых блокирует соответствующее звено патогенеза, доминирующего у конкретного больного; персонализированный подход к терапии больного БА с учётом фенотипа заболевания [3; 4].

Результаты исследования и их обсуждение. Впервые фенотипические особенности БА у детей и различные подходы к лечению были определены в международном согласительном документе PRACTALL, 2008 г. Были идентифицированы вирус-индуцированный, аллерген-индуцированный фенотипы и фенотип БА физического усиления.

Понятие «фенотипы и эндотипы» астмы основывается на патофизиологической гетерогенности и клинической многоликости различных форм БА. По данным S. Wenzel, определение клинического фенотипа БА включает клинические и анамнестические характеристики, которые позволяют распределить пациентов по подгруппам (фенотипировать) с учётом общих, статистически усреднённых функциональных показателей и триггерных факторов. Клинический подход к фенотипированию способствует обеспечению индивидуального подхода к ведению пациентов на этапах динамического наблюдения, выбора терапии и прогнозирования возможного противовоспалительного ответа. Проявления фенотипов следующие: клинические, патофизиологические,

функциональные, ответ на терапию, прогностические факторы [8; 9; 12].

Эндотипы БА — более сложное, отличающееся от фенотипов, но сопряжённое с ними понятие. Эндотип БА — многофакторная система свойств, включающая патоморфологические (воспаление и ремоделирование), физиологические, а также генетические аспекты заболевания. Эндотип в моно- или сочетанном варианте должен характеризовать патогенетические механизмы, лежащие в основе формирования определённого клинического фенотипа. Доминирующий эндотип (подтип) воспаления существует в моноварианте, сосуществует с другим подтипом либо синергично взаимодействует с ним. Доминирующий подтип воспаления имеет специфические биологические маркеры. Выделяют следующие типы биомаркеров: диагностические, прогностические, биомаркеры тяжести заболевания, предиктивные, биомаркеры для оценки эффективности терапии [20].

В детской практике методы оценки воспаления должны быть простые неинвазивные, дающие возможность многократного проведения с отсутствием противопоказаний и ограничений.

Основные клинические фенотипы БА, связанные с эндотипами, разделёнными на две подгруппы в зависимости от преобладающего направления иммунного ответа (с Th-2 и не Th-2 механизмами ответа):

– не Th-2 Поздний дебют (поздний дебют, женщины; астма и ожирение; астма и курение, нейтрофильная; резидентные клетки, агранулоцитарный);

– Th-2 Ранний дебют (аллергическая астма; астма физического усиления);

– Th-2 Средний возраст (поздний дебют эозинофильная; аспириновая БА).

По типу воспаления при БА на современном этапе выделяют следующие эндотипы: эозинофильный, нейтрофильный, смешанный и агранулоцитарный. Эозинофильный эндотип наиболее изучен, ассоциирован с атопической формой БА, связан с атопическим дерматитом и аллергическим риноконъюнктивитом, дебютом в детском возрасте и обострением после контакта с аллергеном. Биомаркерами данного эндотипа являются Th-2 цитокины: IL-4, IL-13, IL-5, IL-6, IL-10; морфологически характерно повреждение эпителия, гиперплазия бокаловидных клеток, утолщение ретикулярной пластины базальной мембраны и гипертрофия гладкой мускулатуры бронхов.

Содержание оксида азота в выдыхаемом воздухе при данном эндотипе увеличено, для эозинофильного эндотипа характерно благоприятное течение и хороший ответ на ИГКС [6; 7].

Нейтрофильный эндотип недостаточно изучен (либо это уникальная форма астмы, либо определённая степень тяжести). Менее всего известно о распространённости нейтрофильной астмы у детей. Данный эндотип характерен для детей с неатопической астмой, у взрослых он чаще встречается среди женщин. Нейтрофильное воспаление ассоциировано с продуктами активных нейтрофилов: нейтрофильная эластаза, α -1-антитрипсин, IL-8, IL-17; поддержание нейтрофильного воспаления обусловлено ролью Th-17 клеток. Содержание оксида азота в выдыхаемом воздухе снижено, характерно агрессивное течение заболевания, выраженная деструкция тканей, низкий ответ на ИГКС. С нейтрофильным воспалением ассоциируют тяжёлое течение БА [6; 7].

Примеры эндотипов БА по J. Lotvall, C. A. Akdis, L. V. Bacharier, 2011 г. [9; 18].

1. Аспирин-чувствительная астма.
2. Аллергический бронхолегочный микоз (аспергиллёз).
3. Аллергическая астма взрослых.
4. Свистящее дыхание у ИПА (IPA-index predict asthma) положительных детей дошкольного возраста.
5. Тяжёлая гиперэозинофилия с поздним дебютом.
6. Астма лыжников.

Наиболее сложна для определения ведущего эндотипа воспаления, а значит, и для лечения и контролируемости тяжёлая БА. Фенотипически для тяжёлой астмы у детей характерна высокая степень аллергической сенсибилизации, повышение уровня выдыхаемого оксида азота, снижение возрастных функциональных показателей внешнего дыхания за счёт значительного ограничения воздушного потока и воздушных ловушек. При тяжёлой БА рано обнаруживаются структурные изменения воздушных путей, что в сочетании с выраженным и нерегулируемым воспалением и оксидативным стрессом может объяснять природу различной чувствительности к кортикостероидам. Группа детей с тяжёлой БА неоднородна по характеру воспаления и по клиническим особенностям [10; 15; 16]. По мнению ряда исследователей, тяжёлая БА у детей — это неконтролируемая астма, при которой повышен риск частых тяжёлых обострений или смерти и/или извращён-

ная реакция на медикаменты и/или постоянно присутствующие проявления болезни, включая ограничение лёгочной функции или нарушение роста лёгких у детей [19]. Фенотип тяжёлой БА у детей уникален, он отличается от фенотипа лёгкой и среднетяжелой БА у детей и от тяжёлой БА взрослых по клиническим, функциональным параметрам, биологическим маркерам воспаления, по ответу на терапию и прогнозу.

Возможно, тяжёлая форма астмы идентифицируется в очень раннем возрасте и отличается от других заболеваний, связанных с wheezing (свистящим дыханием). Утолщение ретикулярной базальной мембраны и эозинофилия воздушных путей ещё не обнаруживались у 12–24-месячных младенцев с синдромом wheezing, однако присутствовали у некоторых дошкольников после 24 мес [11]; у других дошкольников преобладал нейтрофильный паттерн воспаления, связанный с повышением IL-8 [9]. Дети с тяжёлой БА имеют нарушенную регуляцию антиоксидантной защиты, глутатиона, жидкости эпителиальной выстилки, что способствует бронхиальной обструкции, нарушает макрофагальную функцию, тем самым приводит к повышенной тяжести респираторных инфекций и к относительной стероидоустойчивости [15–17].

Дети с тяжёлой БА имеют уникальный молекулярный фенотип воспаления, который определён не относится ни к Th1, ни к Th2 фенотипу, а характерная для него модификация ключевых протеинов и транскрипционных факторов (нуклеарный фактор Nrf2) связана с угнетением глутатиона и повышенным оксидативным стрессом. Поэтому восстановление антиоксидантного статуса дыхательных путей может быть полезным в лечении детей с тяжёлой БА [16; 17].

Классификация тяжести БА в настоящее время, согласно GINA 2011, основана на объёме терапии, который требуется для достижения контроля над течением заболевания. Тяжёлая БА — это БА, для контроля которой необходим большой объём терапии (4-я ступень по GINA), или БА, контроля над которой достичь не удаётся, несмотря на большой объём терапии. Однако понятия «контроль» и «тяжесть» неоднозначны. Выраженность бронхиальной обструкции или симптомов не является показателем тяжести, а свидетельствует об отсутствии контроля [2].

У пациентов с различными фенотипами БА наблюдается разный ответ на традиционное лечение. Появление специфического лечения для каж-

дого фенотипа возможно изменит подходы к понятию тяжёлой БА. Биомаркеры тяжёлой БА у детей предмет для исследований (не понятна окончательно биологическая связь между фенотипом и ответом на терапию). Кроме хорошо известных маркеров воспаления, обнаруживаемых в спонтанной и индуцированной мокроте и в выдыхаемом воздухе, определённый интерес вызывают данные исследований о возможном участии «новых» для тяжёлой астмы, недостаточно изученных биомаркеров. Так, лейкотриен Е-4 был обнаружен в повышенном количестве в моче у детей с тяжёлой БА на фоне пассивного курения, а преобладание данного показателя в моче над уровнем выдыхаемого оксида азота у детей с тяжёлой БА являлось предиктором лучшего ответа на монтелукаст, чем на флутиказон [13; 14]. Сниженный уровень сывороточного 25-гидрокси-витамина D ассоциировалось с учащением симптомов БА, снижением лёгочной функции, большим количеством обострений и объёмом терапии, а также повышением массы гладких мышц [16].

Ингаляционные кортикостероиды являются одними из наиболее эффективных препаратов для контроля заболевания, доступными на сегодняшний день. Все международные рекомендации утверждают, что ИГКС являются основным компонентом лечения персистирующей астмы любой степени тяжести. Монотерапия ИГКС может помочь контролировать персистирующую астму у значительной части пациентов. Противовоспалительные эффекты могут снижать гиперчувствительность дыхательных путей, частоту и тяжесть обострений. Регулярное использование ИГКС может помочь снизить количество связанных с астмой обращений в отделения неотложной помощи, госпитализаций и других нежелательных исходов, обусловленных БА [1; 2].

Относительно новым, но уже эффективно себя зарекомендовавшим направлением патоген-

нетической терапии БА, является использование антагонистов лейкотриеновых рецепторов. Противовоспалительное действие антилейкотриеновых препаратов не дублирует механически аналогичный эффект ИГКС, а реализуется через подавление совсем других механизмов воспаления, поэтому эти две группы препаратов оказывают взаимодополняющий противовоспалительный эффект. Возможности влияния на ремоделирование бронхиального дерева антилейкотриеновых препаратов связывают с их способностью снижать проницаемость сосудов дыхательных путей и пролиферацию гладкомышечных элементов [4; 5]. Основная ниша для применения антагонистов лейкотриеновых рецепторов в педиатрической практике – это лечение аллергического ринита и персистирующей БА, начиная со 2-й ступени по GINA [8].

Таким образом, БА у детей гетерогенна клинически, что определяется особенностями воспаления, ремоделирования и ответа на терапию (эндотип астмы). Доминирующим фенотипом в дошкольном возрасте является эозинофильный; эндотипом — свистящее дыхание у детей с положительным предиктивным индексом астмы. ИГКС-патогенетически обоснованная терапия для лечения персистирующей БА со 2-й ступени; антилейкотриеновые препараты дополняют противовоспалительный эффект ИКС, действуя на другие звенья воспаления; они могут использоваться как в виде монотерапии, так и в сочетанной терапии с ИКС. Основанием для положительного терапевтического эффекта антилейкотриеновых препаратов при тяжёлой БА может служить повышенное количество лейкотриена Е4 в моче. Дальнейший поиск биомаркеров, в том числе предиктивных и для оценки эффективности терапии, возможно, приведёт к разработке специфического лечения для каждого фенотипа и эндотипа БА.

Список литературы

1. Астафьева, Н. Г. Трудности диагностики и лечения бронхиальной астмы у детей первых пяти лет жизни / Н. Г. Астафьева, И. В. Гамова, Д. Ю. Кобзев // Лечащий врач. 2011. № 1. Спец. вып. С. 1–8.
2. Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика : национальная программа. 4-е изд., испр. и доп. М. : Атмосфера, 2012. 108 с.
3. Вишнева, Е. А. Детская астма: ключевые принципы достижения контроля на современном этапе / Е. А. Вишнева, Л. С. Намазова-Баранова, А. А. Алексеева // Педиатр. фармакология. 2013. Т. 10, № 4. С. 1–12.
4. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы / под ред. А. С. Белевского. М. : Рос. респиратор. о-во, 2012. 107 с.

5. Елисеев, Е. В. Клиническое применение ронколейкина и беталейкина в сочетании с антибактериальной терапией для лечения мужчин с воспалительными заболеваниями половой системы: метод. рекомендации / Е. В. Елисеев, Т. Н. Воронцов, М. В. Трегубова, В. В. Нагаева. Челябинск : УГМАДО, 2004. 52 с.
6. Курбачева, О. М. Фенотипы и эндотипы бронхиальной астмы: от патогенеза и клинической картины к выбору терапии / О. М. Курбачева, К. С. Павлова // Рос. аллергол. журн. 2013. № 1. С. 15–24.
7. Овсянников, Д. Ю. Бронхиальная астма у детей первых пяти лет жизни / Д. Ю. Овсянников, Т. Б. Оболадзе, Н. И. Петрук // Аллергология и иммунология в педиатрии. Клиническая фармакология в педиатрической аллергологии и иммунологии. 2011. № 3. С. 1–8.
8. Фомина, Д. С. Современная концепция фенотипирования бронхиальной астмы – взгляд клинициста / Д. С. Фомина, Л. А. Горячкина // Фарматека. Аллергология. Дерматология. 2013. № s1-13. С. 30–34.
9. Agache, C. Untangling asthma phenotypes and endotypes / C. Agache, C. Akdis, M. Jutel, J. S. Virchow // European J. of Allergy and Clinical Immunology. 2012. № 67. P. 835–846.
10. Lotvall, J. Asthma endotypes: A new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome / J. Lotvall, C. A. Akdis, L. B. Bacharier, S. E. Wenzel // J. Allergy Clinical Immunology. 2011. Vol. 127, № 2. P. 355–360.
11. Fitzpatrick, A. M. Severe Asthma in Childhood: Recent Advances in Phenotyping and Pathogenesis / A. M. Fitzpatrick, C. E. Baena-Cagnani, L. B. Bacharier // Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. 2012. Vol. 12 (2). P. 193–201.
12. Bush, A. Management of severe asthma in children / A. Bush, S. Saglani // Lancet. № 4. 2010. P. 814–825.
13. Moore, W. C. Identification of Asthma Phenotypes Using Cluster Analysis in the Severe Asthma Research Program / W. C. Moore, D. A. Meyers, S. E. Wenzel // Am J. Respir. Crit. Care Med. 2010. № 15. P. 315–323.
14. Rabinovitch, N. Urinary leukotriene E4 levels identify children with tobacco smoke exposure at risk for asthma exacerbation / N. Rabinovitch, N. Reisdorph, L. Silveira, E. W. Gelfand // J. Allergy Clin. Immunol. 2011. № 128 (2). P. 323–327.
15. Rabinovitch, N. Urinary leukotriene E4/exhaled nitric oxide ratio and montelukast response in childhood asthma / N. Rabinovitch, N. J. Graber, V. M. Chinchilli // J. Allergy Clin. Immunol. 2010. № 126 (3). P. 545–551.
16. Fitzpatrick, A. M. Heterogeneity of severe asthma in childhood: Confirmation by cluster analysis of children in the National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program / A. M. Fitzpatrick, W. G. Teague, D. A. Meyers // J. Allergy Clin. Immunol. 2011. № 127 (2). P. 382–402.
17. Fitzpatrick, A. M. Thiol redox disturbances in children with severe asthma are associated with posttranslational modification of the transcription factor nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 / A. M. Fitzpatrick, S. T. Stephenson, G. R. Hadley // J. Allergy Clin. Immunol. 2011. № 127 (6). P. 1604–11.
18. Fitzpatrick, A. M. The molecular phenotype of severe asthma in children / A. M. Fitzpatrick, M. Higgins, F. Holguin // J. Allergy Clin. Immunol. 2010. № 125 (4). P. 851–857.
19. Lotvall, J. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome / J. Lotvall, C. A. Akdis, L. B. Bacharier // J. Allergy Clin. Immunol. 2011. № 127 (2). P. 355–60.
20. Bousquet, J. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma / J. Bousquet, E. Mantzouranis, A. A. Cruz // J. Allergy Clin. Immunol. 2010. № 126 (5). P. 926–38.
21. Moore, W. C. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. Am / W. C. Moore, D. A. Meyers, S.E. Wenzel // J. Respir Crit. Care Med. 2010. № 181 (4). P. 315–23.

Сведения об авторе

Мицкевич Светлана Эдуардовна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской педиатрии Южно-Уральского государственного медицинского университета, Челябинск, Россия. se_mic@rambler.ru

*Bulletin of Chelyabinsk State University. 2014. № 4 (333).
Education and Healthcare. Issue 3. P. 79–85.*

ASTHMA PHENOTYPES IN CHILDREN AND DIFFERENTIAL TACTIC OF DIAGNOSTIC AND TREATMENT

S. E. Mitskevich

*Candidate of Medical Sciences, Assistant, Department of the Faculty Pediatrics, South-Ural State Medical University
of Roszdrav, Chelyabinsk, Russia. se_mic@rambler.ru*

Bronchial asthma is the most widespread chronic respiratory disease in childhood. Timely diagnostic is difficult, especially in early childhood due to pathophysiological and clinical heterogeneity. Severe Asthma in children is the most hard for identification and treatment. Defining asthma phenotypes and endotypes, study of corresponding biomarkers will lead to pathogenetic targeted treatment.

Keywords: *bronchial asthma, asthma control, phenotype, endotype, basis therapy, triggers, biomarkers, inhaled glucocorticosteroids, antileukotriene drugs.*

References

1. Astafjeva, N. G. Difficulties of diagnosis and treatment of bronchial asthma in children's first five years of life / N. G. Astafjeva, I. V. Gamova, D. U. Kobzev // *The doctor*. 2011. № 1. Special issue. P. 1–8.
2. Vishneva, E. A. The children's asthma: key principles for achieving the control / E. A. Vishneva, L. S. Namazova-Baranova, A. A. Alexeeva // *Pediatric pharmacology*. 2013. Vol. 10, № 4. P. 1–12.
3. Geppe, N. A. Antagonists leukotrien receptor in the treatment of mild to moderate asthma in young children / N. A. Geppe, A. B. Malahov, L. S. Starostina, V. S. Malyshev // *Effective pharmacotherapy. Pediatric*. 2012. P. 1–7.
4. Geppe, N. A. Montelukast-antagonist leukotrien receptor in the treatment of mild to moderate asthma in young children / N. A. Geppe, E. V. Frolkova // *Doctor. Pulmanologiya*. 2013. № 8 (86). P. 3–6.
5. Global strategy for the prevention and treatment of bronchial asthma / A. C. Belevskij. Moscow : Russian respiratory society, 2012. 107 p.
6. Eliseev, E. V. Physiology of male genital tract inflammation in local natural resistance mechanisms: Stud. Manual / E. V. Eliseev, T.N. Voroncov, V. V. Nagaeva, M. V. Tregubova / Under a general ed. doctor, Prof. V. S. Soloviev. Tyumen : TSU, 2003. 106 p.
7. Ovsyannikov, D. U. Bronchial asthma in children of the first five years of life / D. U. Ovsyannikov, T. B. Oboladze, N. I. Petruk // *Allergology and Immunology in Pediatrics. Clinical Pharmacology in pediatric Allergology and Immunology*. 2011. № 3. P. 1–8.
8. Bousquet, J. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma / J. Bousquet, E. Mantzouranis, A. A. Cruz // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010. № 126 (5). P. 926–38.
9. Agache, C. Untangling asthma phenotypes and endotypes / C. Agache, C. Akdis, M. Jutel, J. S. Virchow // *European J. of Allergy and Clinical Immunology*. 2012. № 67. P. 835–846.
10. Lotvall, J. Asthma endotypes: A new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome / J. Lotvall, C. A. Akdis, L. B. Bacharier, S. E. Wenzel // *J. Allergy Clinical Immunology*. 2011. Vol. 127, № 2. P. 355–360.
11. Fitzpatrick, A. M. Severe Asthma in Childhood: Recent Advances in Phenotyping and Pathogenesis / A. M. Fitzpatrick, C. E. Baena-Cagnani, L. B. Bacharier // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2012. Vol. 12 (2). P. 193–201.
12. Bush, A. Management of severe asthma in children / A. Bush, S. Saglani // *Lancet*. № 4. 2010. P. 814–825.
13. Moore, W. C. Identification of Asthma Phenotypes Using Cluster Analysis in the Severe Asthma Research Program / W. C. Moore, D. A. Meyers, S. E. Wenzel // *Am J. Respir. Crit. Care Med.* 2010. № 15. P. 315–323.
14. Rabinovitch, N. Urinary leukotriene E4 levels identify children with tobacco smoke exposure at risk for asthma exacerbation / N. Rabinovitch, N. Reisdorph, L. Silveira, E. W. Gelfand // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011. № 128 (2). P. 323–327.

15. Rabinovitch, N. Urinary leukotriene E4/exhaled nitric oxide ratio and montelukast response in childhood asthma / N. Rabinovitch, N. J. Graber, V. M. Chinchilli // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010. № 126 (3). P. 545–551.
16. Fitzpatrick, A. M. Heterogeneity of severe asthma in childhood: Confirmation by cluster analysis of children in the National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program / A. M. Fitzpatrick, W. G. Teague, D. A. Meyers // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011. № 127 (2). P. 382–402.
17. Fitzpatrick, A. M. Thiol redox disturbances in children with severe asthma are associated with posttranslational modification of the transcription factor nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 / A. M. Fitzpatrick, S. T. Stephenson, G. R. Hadley // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011. № 127 (6). P. 1604–11.
18. Fitzpatrick, A. M. The molecular phenotype of severe asthma in children / A. M. Fitzpatrick, M. Higgins, F. Holguin // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010. № 125 (4). P. 851–857.
19. Lotvall, J. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome / J. Lotvall, C. A. Akdis, L. B. Bacharier // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011. № 127 (2). P. 355–60.
20. Bousquet, J. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma / J. Bousquet, E. Mantzouranis, A. A. Cruz // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010. № 126 (5). P. 926–38.
21. Moore, W. C. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. Am / W. C. Moore, D. A. Meyers, S.E. Wenzel // *J. Respir Crit. Care Med.* 2010. № 181 (4). P. 315–23.