

# Фенотипы и эндотипы бронхиальной астмы у детей

С.Ю.Терещенко, М.В.Смольникова ✉

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» – Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3Г

## Резюме

Бронхиальная астма (БА) остается наиболее распространенным хроническим неинфекционным заболеванием дыхательных путей у детей, затрагивая около 14–15 % детской популяции во всем мире. По данным современных исследований показано, что БА представляет собой не единое заболевание, а спектр различных эндотипов и фенотипов. Наблюдаемые демографические и клинические характеристики БА описывают фенотипы, в то время как эндотипы отражают составляющие основу заболевания патогенетические механизмы. **Целью** обзора являлась систематизация современных данных о клинических фенотипах (аллергическая и неаллергическая БА, БА дошкольного возраста, тяжелая БА) и воспалительных эндотипах (T2-high и T2-low) БА у детей. **Результаты.** Проанализированы биомаркеры, используемые для идентификации эндотипов, и их клиническая значимость. Выделены основные проблемы в определении фенотипов и эндотипов БА у детей, включая возможность сочетания нескольких фенотипов у одного пациента, временную нестабильность биомаркеров и влияние коморбидных состояний. Особое внимание уделено недостаточной изученности неаллергической БА и T2-low-эндотипа у детей. **Заключение.** Показано, что определение фенотипов и эндотипов БА имеет критическое значение для персонализации терапии и улучшения прогноза заболевания. Однако для более эффективного применения в клинической практике необходимы дальнейшие исследования их стабильности во времени и валидация в проспективных исследованиях.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, дети, фенотипы, эндотипы, биомаркеры, персонализированная терапия.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках государственного задания Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» – Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера Министерства науки и высшего образования Российской Федерации» «Разработка технологий оценки факторов риска и маркеров неконтролируемого течения бронхиальной астмы у детей» (FWES-2024-0051).

© Терещенко С.Ю., Смольникова М.В., 2025

Для цитирования: Терещенко С.Ю., Смольникова М.В. Фенотипы и эндотипы бронхиальной астмы у детей. *Пульмонология*. 2025; 35 (5): 623–634. DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-5-623-634

# Phenotypes and endotypes of asthma in children

Sergey Yu. Tereshchenko, Marina V. Smolnikova ✉

Federal State Budgetary Scientific Institution “Federal Research Center Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences” – separate division of the Research Institute for Medical Problems of the North, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: ul. Partizana Zheleznyaka 3G, Krasnoyarsk, 660022, Russia

## Abstract

Asthma remains the most common chronic non-infectious respiratory disease in children, affecting about 14 – 15% of the global pediatric population. Current research shows that asthma is not a single disease, but a spectrum of different endotypes and phenotypes. Phenotypes describe the observed demographic and clinical characteristics of asthma, while endotypes reflect the underlying pathogenetic mechanisms of the disease.

**The aim.** The review systematizes current data on clinical phenotypes (allergic and non-allergic asthma, preschool-age asthma, severe asthma) and inflammatory endotypes (T2-high and T2-low) of asthma in children. **Results.** Biomarkers used to identify endotypes and their clinical significance are analyzed. The main problems in determining phenotypes and endotypes of asthma in children are highlighted, including the possibility of combining several phenotypes in one patient, temporal instability of biomarkers, and the influence of comorbid conditions. Particular attention is paid to insufficient study of non-allergic asthma and T2-low endotype in children. **Conclusion.** It is shown that the determination of phenotypes and endotypes of asthma is critical for personalizing therapy and improving the prognosis of the disease. However, further studies of their stability over time and validation in prospective studies are needed for more effective use in clinical practice.

**Key words:** asthma; children; phenotypes; endotypes; biomarkers; personalized therapy.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Funding.** The work was carried out within the framework of the state assignment of the Federal State Budgetary Scientific Institution “Federal Research Center Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences” – separate division of the Research Institute for Medical Problems of the North, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation “Development of technologies for assessing risk factors and markers of uncontrolled asthma in children” (FWES-2024-0051).

© Tereshchenko S.Yu., Smolnikova M.V., 2025

For citation: Tereshchenko S.Yu., Smolnikova M.V. Phenotypes and endotypes of asthma in children. *Pul'monologiya*. 2025; 35 (5): 623–634 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2025-35-5-623-634

Бронхиальная астма (БА) продолжает оставаться наиболее распространенным хроническим неинфекционным заболеванием дыхательных путей (ДП) у детей, занимая лидирующие позиции в структуре заболеваемости и инвалидности детского населения в глобальном масштабе. Согласно последним данным Всемирной организации здравоохранения, БА страдают около 14–15 % детей и подростков, с каждым годом эта цифра продолжает увеличиваться в различных регионах мира, особенно в странах с развитыми системами здравоохранения (*Global Asthma Report*, 2024) [1]. По данным метаанализа эпидемиологических исследований (1993–2000) показано, что распространенность БА у детей и подростков Российской Федерации различается: от 2,4–2,5 % – в Новосибирске и горных районах Дагестана до 8,3–9,3 % – в Казани и Москве (медиана распространенности – 5,8 %) [2]. Согласно официальным данным Министерства здравоохранения Российской Федерации, в 2022 г. зарегистрированы 313 тыс. пациентов от 0 до 18 лет с диагнозом БА, из них 229 тыс. – дети до 14 лет, 84 тыс. – подростки 15–17 лет [3]. Таким образом, БА детского и подросткового возраста остается серьезной проблемой для российского здравоохранения, при которой требуются дальнейшее изучение, улучшение диагностики и внедрения персонализированных подходов к лечению.

Если в первой половине XX столетия БА рассматривалась как единое нозологическое образование, то по данным современных молекулярно-генетических и иммунологических исследований убедительно продемонстрирована гетерогенная природа заболевания, представляющая собой комплексный спектр взаимосвязанных фенотипов и эндотипов [4–6]. Фенотипы описывают наблюдаемые демографические и клинические характеристики БА, такие как пол, этническая принадлежность, возраст начала заболевания, частота и паттерны симптомов, триггеры обострений, тяжесть болезни, коморбидность и ответ на лечение. Эндотипы же относятся к составляющим основу заболевания патогенетическим механизмам, таким как специфические воспалительные пути, молекулярные маркеры и генетические факторы и, как правило, включают в себя определенный набор биомаркеров, характерных для определенного фенотипа (концепция «фенотип–биомаркер–эндотип») [7–9]. Основной целью фенотипирования БА является оптимизация клинических подходов к диагностике, прогнозированию течения, лечению и профилактике заболевания, в то время как выделение эндотипов прежде всего служит поиску новых терапевтических подходов и лекарственных средств [10–12].

Целью настоящего обзора явилось обобщение современных знаний об эндотипах и фенотипах БА у детей при особом внимании к их клиническим, молекулярным и терапевтическим аспектам. В обзоре рассматриваются различные варианты выделения фенотипов БА у детей и подростков, таких как БА дошкольного возраста, аллергическая и неаллергическая БА, фенотипы тяжелой БА (ТБА), а также основные эндотипы, включая T2-high и T2-low патогенетические варианты.

При написании обзора проводился систематический поиск литературы в базах данных *eLibrary*, *PubMed* и *Google Scholar*. Отбирались оригинальные исследования, метаанализы, систематические обзоры и клинические рекомендации 2012–2025 гг., касающиеся фенотипов и эндотипов БА у детей. В некоторых случаях также были использованы статьи без указания возраста и статьи, касающиеся взрослых пациентов.

## Гетерогенность бронхиальной астмы у детей

Гетерогенность БА у детей представляет собой серьезную проблему для диагностики, лечения и прогнозирования течения заболевания. Эта гетерогенность проявляется в различных аспектах патологии, включая различия в начале и развитии заболевания, тяжести симптомов, частоте обострений, профиле воспаления и реакции на терапию [13]. В силу выраженной полиморфности клинического течения БА существенно осложняются процессы прогнозирования долгосрочных клинических исходов, при этом требуется персонализированный подход к диагностике и терапии.

Основы концепции гетерогенности БА были заложены *F.M. Rackemann* (1947), который впервые предложил дифференциацию БА на экзогенную (*extrinsic*) и эндогенную (*intrinsic*) формы, базируясь на клинико-этиологических особенностях заболевания [14]. Со временем исследователи начали осознавать, что БА – это не единое заболевание, фактически она представляет собой синдром, состоящий из различных подтипов, что стало основой для дальнейших исследований. В это время акцент сместился на изучение клинических фенотипов, таких как аллергическая и неаллергическая БА [15]. Принципиальный сдвиг в понимании гетерогенности БА произошел в 2011 г. с выходом Консенсусного отчета PRACTALL, подготовленного ведущими экспертами Европейской и Американской академий аллергологии и иммунологии [16]. Благодаря этому документу впервые системно обоснована концепция эндотипирования БА, установлены сложные взаимосвязи между фенотипами и эндотипами.

Начиная с 2019 г., гетерогенность входит в определение БА, формулируемое консенсусным документом международного руководства «Глобальная инициатива по бронхиальной астме» (*Global Initiative for Asthma – GINA*) [2]. В последние годы акцент на гетерогенности БА продолжает углубляться с использованием «омиксных» технологий, позволяющих анализировать генетические, эпигенетические и метаболические аспекты заболевания [6, 17].

У детей гетерогенность БА дополнительно осложняется отсутствием четкого определения и критериев диагностики заболевания в дошкольном возрасте, когда эпизоды рецидивирующей обструкции могут быть как дебютом БА, так и преходящим со временем состоянием рецидивирующих вирус-индуцированных обструктивных бронхитов [18]. Так, *N.G. Papadopoulos et al.* подчеркивается, что отсутствие четкого определения БА дошкольного возраста препятствует

ее своевременной диагностике и эффективному лечению [19].

Фенотип БА у детей представляет собой клиническую группу, которая объединяется видимыми или измеряемыми характеристиками, такими, например, как демографические данные, влияние защитных и провоцирующих экологических факторов, выраженность и частота симптомов, физиологические параметры и некоторые биомаркеры. Эндотип БА описывает конкретный биологический механизм, который составляет основу патофизиологии заболевания у определенной части пациентов и включает в себя набор биомаркеров и / или генетических особенностей [9, 20]. Выделение фенотипов и эндотипов БА может основываться на выдвинутых гипотезах, при которых требуется подтверждение в клинически релевантных конечных точках, либо представлять собой результат статистической кластеризации больших данных с использованием «омиксных» технологий, что также должно впоследствии подтверждаться результатами клинических исследований [21]. Клиническому фенотипу, как правило, соответствует определенный эндотип (например, аллергической БА с дебютом в детском возрасте чаще всего соответствует T2-high воспалительный эндотип), однако в пределах одного клинического фенотипа могут существовать и несколько эндотипов [20, 22]. Важно подчеркнуть, что у части пациентов могут наблюдаться признаки разных фенотипов, а со временем преобладающий фенотип может изменяться.

Существует целый ряд сложностей с использованием фенотипов и эндотипов БА в непосредственной клинической практике у детей. Например, у одного ребенка могут наблюдаться признаки нескольких фенотипов одновременно, что затрудняет классификацию (например, сочетание аллергической БА и БА физического усилия). Кроме того, уровни биомаркеров (таких, например, как количество эозинофилов в мокроте) могут значительно колебаться со временем, при этом затрудняется определение эндотипа (проблема временной стабильности уровней биомаркеров) [23]. Ситуация осложняется влиянием некоторых коморбидных состояний на клинические проявления БА (например, последствий бронхопальмональной дисплазии, ларингомалации, ожирения, гастроэзофагеального рефлюкса и др.). Наконец, отдельные фенотипы и эндотипы БА у детей (например, неаллергическая БА и T2-low эндотип) изучены к настоящему времени недостаточно для обоснования конкретных клинических решений [24].

Справедливости ради необходимо отметить, что существуют и альтернативные точки зрения на проблему необходимости и возможности выделения фенотипов и эндотипов БА у детей. Например, Ю.Л. Мизерницким в недавней полемической статье указывается на то, что «... не размывая рамок БА как единой нозологической формы, следует отметить многоликость этого заболевания, высокую индивидуальную вариабельность! На современном этапе это результируется модной тенденцией выделения разнообразных фенотипов (т. е. клинических вариантов) заболевания, что небезосновательно,

т. к. обуславливает некоторые нюансы терапевтических подходов, но не должно разрушать рамок единой нозологической принадлежности» [25]. Авторы данной статьи согласны с Ю.Л. Мизерницким в той части его тезисов, что чрезмерное дробление клинических вариантов БА у детей с выделением фенотипов и субфенотипов, эндотипов и субэндотипов чревато размыванием границ заболевания и разнообразными осложнениями классификаций, не имеющими явной клинической пользы. Это еще в большей степени подчеркивает необходимость систематизации современного состояния проблемы фенотипов и эндотипов БА у детей с формированием соответствующих консенсусных документов, опирающихся на качественные научные исследования с учетом различных точек зрения.

### Клинические фенотипы бронхиальной астмы у детей

В настоящее время существует несколько подходов для выделения клинических фенотипов БА у детей, которые зависят от набора конкретных анамнестических и клинических признаков и цели классификации, выбранной исследователями. В недавней работе М.В. Pijnenburg *et al.* [26] предлагаются 4 домена признаков, на основании которых могут выделяться фенотипы БА у детей:

1. Диагностические признаки (фенотипы, основанные на клинических особенностях, факторах риска, триггерах и биомаркерах).
2. Временные признаки: прогнозирование дебюта и развития симптомов во времени (транзиторные, рецидивирующие и персистирующие фенотипы).
3. Признаки, основанные на оценке эффекта от терапии (обратимая / фиксированная бронхиальная обструкция; БА, трудно поддающаяся лечению; резистентная к терапии ТБА).
4. Признаки стабильности симптомов (контролируемая / неконтролируемая БА, «хрупкая» БА, стабильная / нестабильная БА).

Многими исследователями предлагается обособление особого возрастного периода, когда траектория болезни еще неясна, а рутинные спирометрические тесты невозможны — БА дошкольного возраста, внутри которого выделяются 2 основных фенотипа, основанные на оценке частоты симптомов и триггеров обострения [17, 27, 28]:

- эпизодическое вирус-индуцированное шумное дыхание (*episodic viral wheeze* — EVW): характеризуется возникновением обструктивных симптомов только во время острой вирусной инфекции и отсутствием симптоматики между эпизодами;
- мультитриггерное шумное дыхание (*multi-trigger wheeze* — MTW): характеризуется возникновением клинических признаков бронхиальной обструкции не только во время острой вирусной инфекции, но и при воздействии других триггеров (физическая нагрузка, воздействие аллергенов).

Если EVW, часто манифестируя уже в грудном возрасте, имеет тенденцию с самопроизвольной редукции в процессе взросления ребенка, то MTW с большей

вероятностью будет персистировать за пределами дошкольного возраста и в конечном итоге с большей вероятностью приведет к установлению диагноза БА [28]. По результатам лонгитюдных исследований показана временная стабильность этих фенотипов в возрасте 4–6 лет [29] и их высокая клиническая значимость [30]. Работа в этом направлении ранее позволила валидизировать такой показатель, как *Asthma Predictive Index* (API), который у 3-летних детей достаточно надежно предсказывает формирование БА к 7-летнему возрасту [31].

Среди детей, у которых диагноз БА уже установлен, выделяется фенотип аллергической (атопической) БА, который характеризуется наличием сенсибилизации к аллергенам (положительные кожные тесты и / или специфические иммуноглобулины (Ig E) и / или наличие на момент осмотра или в анамнезе другого атопического заболевания (атопический дерматит, аллергический ринит). Неаллергический (неатопический) фенотип БА характеризуется отсутствием сенсибилизации и других атопических заболеваний. В детском и подростковом возрасте БА в большинстве случаев проявляется аллергическим фенотипом, ассоциированным с эозинофильным воспалением, наличием T2-биомаркеров (T2-high эндотип) и хорошим ответом на терапию ингаляционными глюкокортикостероидами (иГКС) [32]. Патогенетические особенности и терапевтические возможности при неаллергическом фенотипе БА у детей (ассоциированным с T2-low эндотипом) изучены в настоящее время недостаточно.

При прогнозировании на основе анализа дебюта бронхообструкции и ее рецидивирования выделены фенотипы с ранним (*early-onset*) и поздним (*late-onset*) дебютом, а также транзиторный, рецидивирующий и интермиттирующий фенотипы. Показано, что поздний, интермиттирующий и рецидивирующий фенотипы бронхообструкции в дошкольном возрасте в большей степени ассоциированы с формированием БА в старшем возрасте [33, 34].

В контексте ответа на терапию особенно интенсивно изучаются фенотипы ТБА. Здесь выделяются 2 основных фенотипа: трудная для лечения БА (*Difficult to Treat Asthma* – DTA) и резистентная к терапии ТБА (*Severe Therapy-Resistant Asthma* – STRA). Первый фенотип (DTA) объединяет пациентов с ТБА при недостаточном ответе на терапию вследствие наличия ряда потенциально модифицируемых факторов (например, продолжающееся воздействие сильного аллергена, низкая приверженность лечению, неправильная техника использования ингалятора, сопутствующая патология, воздействие сигаретного дыма), несмотря на применение терапии, соответствующей IV–V ступени GINA [2]. Второй фенотип (STRA) описывает пациентов, у которых ответ на терапию остается недостаточным, несмотря на коррекцию модифицируемых факторов и максимально оптимизированную терапию.

Значительные успехи в понимании фенотипов и прогрессирования ТБА у детей были достигнуты благодаря лонгитюдным когортным исследованиям, включая исследования *Childhood Origins of Asthma* (COAST) [35], *Asthma Phenotypes in the Inner*

*City* (APIC) [36] и *Severe Asthma Research Program* (SARP) [37]. Так, по данным исследования когорты APIC показано, что ключевыми факторами, ассоциированными с трудноконтролируемой БА у детей, являются признаки атопии, тяжесть сопутствующего аллергического ринита и высокий индекс массы тела [38]. В целом показано, что фенотипы БА у детей отличаются от фенотипов взрослых пациентов и меняются быстрее [39]. Интересными также являются недавние попытки выделения фенотипов БА у детей на основе оценки ремоделирования бронхов с нормализацией их размера по отношению к размерам сосудов при помощи компьютерной томографии и искусственного интеллекта [40].

Предпринимаются многочисленные попытки использования статистических методов кластеризации больших данных для выделения фенотипов бронхообструкции дошкольного возраста и ТБА у детей и подростков [41–45]. Например, в исследовании когорты SARP были выделены кластеры ТБА в зависимости от уровня выраженности атопии, Th2-маркеров воспаления, бронхиальной обструкции и *early-onset*-кластер [46]. Выделенные в этом исследовании фенотипы в основном соответствуют текущей клинической практике и известным воспалительным эндотипам [17].

## Эндотипы бронхиальной астмы у детей

По данным консенсусного отчета PRACTALL, подготовленного экспертами Европейской академии аллергии и клинической иммунологии и Американской академии аллергии, БА и иммунологии (2011), выделены различные воспалительные и невоспалительные эндотипы БА (табл. 1).

В то же время необходимо признать, что в настоящее время нет единого мнения по определению эндотипов воспаления при БА у детей (нет ни конкретных критериев, ни универсального алгоритма или системы классификации, не определены и «идеальные биомаркеры») [47–51]. Предлагается выделять эндотипы БА по результатам цитологии мокроты, а также использовать клинические и молекулярные признаки для описания эндотипов БА, однако большинство авторов сходятся во мнении, что на основании биомаркеров БА можно разделить на 2 основные группы:

- БА с высоким уровнем Th2-цитокинов (T2-high);
- БА с низким уровнем Th2-цитокинов (T2-low или не-T2-БА) [48].

Основные биомаркеры, которые в настоящее время используются для выделения воспалительных эндотипов БА у детей, представлены в табл. 2.

В последние годы в фундаментальных и клинических исследованиях наиболее часто выделяются 4 основных воспалительных эндотипа БА у детей, ассоциированных с цитологическими находками в биоптатах легочной ткани или в бронхоальвеолярной жидкости:

- эозинофильный (T2-high);
- нейтрофильный;
- пауцигранулоцитарный (*pauci* – латинский префикс, означающий «немного», «малое количество»);
- смешанный гранулоцитарный [47, 52, 53].

Таблица 1  
 Факторы риска, патофизиология и биомаркеры, используемые для диагностики  
 эндотипов бронхиальной астмы [16, 47]

Risk factors, pathophysiology and biomarkers used to identify asthma endotypes [16, 47]

Эндотип БА	Факторы риска	Патофизиология	Биомаркеры
Аллергическая БА	Чувствительность к аллергенам окружающей среды	Th2-ответ	Эозинофилы, IgE, периостин, FeNO, LTE4
Ранняя эозинофильная БА	Чувствительность к аллергенам окружающей среды; начало в детстве; отсутствие системных эозинофильных проявлений	Th2-ответ	Эозинофилы, IgE, периостин, FeNO, LTE4
БА дошкольного возраста	Чувствительность к аллергенам окружающей среды; положительный БА-предиктивный индекс на основе анамнеза атопического дерматита, аллергического ринита, количества эпизодов свистящего дыхания в год, эозинофилии, свистящего дыхания вне простуды и семейного анамнеза БА; многочисленные триггеры бронхоспазма; начало в детстве	Th2-ответ	Эозинофилы, IgE, LTE4
БА, индуцированная инфекцией	Воздействие табачного дыма, недоношенность, предшествующая интубация и рецидивирующие вирусные инфекции; неаллергическая; обычно бронхоспазм только во время вирусного заболевания	Нейтрофилы, LTE4	Нейтрофилы, LTE4
БА с обострениями, ассоциированными с ОРВИ	Вирусная инфекция; может наблюдаться бронхоспазм вне вирусных заболеваний	Th1- и Th2-ответ; вирусы напрямую повреждают эпителий ДП	Эозинофилы, нейтрофилы, IgE, периостин, FeNO, LTE4
Аллергический бронхолегочный микоз	Колонизация ДП грибами, обычно <i>Aspergillus fumigatus</i> или <i>Candida albicans</i> ; грибковая гиперчувствительность, подтвержденная повышенным специфическим уровнем IgE или положительным кожным тестом; пациенты обычно имеют легочные очаги и периферическую эозинофилию	Th2-ответ; грибы выделяют токсические протеазы в легочный эпителий	Эозинофилы, IgE, FeNO
Аспирин-чувствительная БА	Гиперчувствительность к аспирину и нестероидным противовоспалительным препаратам, подтвержденная провокационной пробой; у пациентов с аспирином-индуцированным респираторным заболеванием часто отмечается хронический риносинусит с рецидивирующими носовыми полипами	Th2-ответ; гиперпродукция лейкотриенов	Эозинофилы, периостин, FeNO, LTE4
Обструкция ДП, вызванная ожирением	Ожирение, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и нарушения сна	Th2-ответ; системное воспаление, ассоциированное с циркулирующими провоспалительными цитокинами	Неизвестны
Предменструальная БА	Менструация провоцирует бронхоспазм у женщин	Th2-ответ; всплеск половых гормонов в предменструальную фазу	Эозинофилы, FeNO
Нейтрофильная БА	Воздействие табачного дыма и дизельных выхлопных частиц	Th17-ответ	Нейтрофилы
БА элитных спортсменов	Интенсивные физические нагрузки и воздействие факторов окружающей среды, таких как хлор при плавании и ультрамелкие частицы при катании на коньках; фиксированный бронхоспазм	–	Нейтрофилы
БА, индуцированная физической нагрузкой	Физическая нагрузка у непрофессиональных любителей; обратимый бронхоспазм	Th2-ответ; обезвоживание ДП	Нейтрофилы
БА лыжников	Интенсивные физические нагрузки и воздействие холодного воздуха; фиксированный бронхоспазм	Th2-ответ; обезвоживание ДП из-за холодного воздуха	Нейтрофилы
Стероид-нечувствительная эозинофильная БА	Неаллергическая; мутации ГКС-рецептора, вызывающие стероидную резистентность	Мутации приводят к повышению активности p38 митоген-активируемой протеинкиназы	Эозинофилы, FeNO
Поздняя гиперэозинофильная БА	Неаллергическая; начало во взрослом возрасте; системные эозинофильные проявления	Эозинофилы напрямую высвобождают медиаторы, повреждающие эндотелий ДП	Эозинофилы, FeNO
Стероидозависимая ТБА	Многофакторная; возможно, связана с мутациями в генах ADAM33, PRF11, DPP10, GPRA или SPINK5	Вероятно, комбинация Th1-, Th2- и Th17-ответов	Неизвестны

Примечание: БА – бронхиальная астма; ДП – дыхательные пути; FeNO (*fractional exhaled nitric oxide*) – фракция выдыхаемого оксида азота; Ig – иммуноглобулины; ГКС – глюкокортикоиды; LTE4 – лейкотриен E4; ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция.

Таблица 2  
Биомаркеры воспалительных эндотипов бронхиальной астмы у детей и подростков [24, 47, 51]  
Table 2  
Biomarkers of inflammatory asthma endotypes in children and adolescents [24, 47, 51]

Биомаркер	Тип образца	Связанный эндотип БА
IgE (общий, специфический)	Сыворотка крови	T2-high
Эозинофилы	Кровь, мокрота	T2-high
Нейтрофилы	Кровь, мокрота	T2-low
IL-4, IL-5, IL-13	Сыворотка крови	T2-high
IL-17	Сыворотка крови	T2-low
Периостин	Сыворотка крови	T2-high
Дипептидилпептидаза-4	Сыворотка крови	T2-high
Эозинофильный катионный белок	Сыворотка крови, моча	T2-high
Цистеиновые лейкотриены	Сыворотка крови, моча, конденсат выдыхаемого воздуха	T2-high / T2-low
Оксид азота (FeNO)	Выдыхаемый воздух	T2-high
Растворимые биомаркеры конденсата выдыхаемого воздуха	Выдыхаемый воздух	Пока не определено
Летучие органические соединения выдыхаемого воздуха	Выдыхаемый воздух	Пока не определено

Примечание: БА – бронхиальная астма; Ig – иммуноглобулин; IL – интерлейкин; FeNO (*fractional exhaled nitric oxide*) – фракция выдыхаемого оксида азота.

Последние 3 эндотипа нередко объединяют и определяют как T2-low, или не-T2 эндотип БА.

Наиболее распространенным и хорошо описанным у детей и подростков является эозинофильный (T2-high) эндотип БА. Эозинофильный эндотип БА встречается при любой степени тяжести заболевания, от легкой до тяжелой, и характеризуется началом болезни в детском возрасте, высоким индексом атопии (повышенным уровнем общего IgE и наличием специфических IgE), эозинофилией крови и мокроты, повышенным уровнем оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO), высоким уровнем Th2-цитокинов (IL-4, IL-5 и IL-13), периостина и дипептидилпептидазы-4 (*dipeptidyl peptidase 4* – DPP-4), ранними признаками ремоделирования бронхов и хорошим ответом на терапию иГКС [54]. В последние годы накапливается все больше данных, что эозинофильный эндотип БА может быть разделен на несколько субэндотипов в зависимости от наличия признаков атопии и уровня эозинофилии. Так, в исследовании *German multicenter All Age Asthma Cohort (ALLIANCE)*, включавших дошкольников с рецидивирующим шумным дыханием и хрипами, школьников и взрослых, были выделены следующие субэндотипы:

- эозинофильный атопический (T2-high);
- только эозинофильный, только атопический;
- неэозинофильный неатопический [54].

Данные субэндотипы были описаны для всех возрастных групп. Показано, что у взрослых пациентов эозинофильный неатопический субэндотип ассоциирован с активностью врожденных лимфоидных клеток 2-го типа (*type 2 innate lymphoid cells* – ILC2) [55]. У таких пациентов эозинофильное воспаление развивается с участием ILC2 и высокой продукцией IL-5 и IL-13 в ответ на алармины (такие как IL-25, IL-33 и *thymic stromal lymphopoietin* – TSLP), продуцируемые эпителиальными клетками независимо от воздействия

аллергенов [50]. Насколько известно, у детей до настоящего времени подобных ассоциаций в клинических исследованиях не описано.

Нейтрофильный эндотип БА характеризуется нейтрофильной инфильтрацией ДП (иногда и с периферической нейтрофилией [56, 57]) с вовлечением Th1 и / или Th17 лимфоцитов и описан в основном у пациентов с ТБА [25]. Считается, что T2-low эндотип БА ассоциирован с активностью врожденных лимфоидных клеток 3-го типа (*type 3 innate lymphoid cells* – ILC3) [9]. Основными задействованными цитокинами при нейтрофильном эндотипе ТБА являются IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-17A и фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) [7]. T2-low БА имеет различающиеся триггеры обострений и крайне ограниченные возможности таргетной патогенетической терапии в сравнении с T2-high БА, хотя такие попытки предпринимаются, в частности, тестируются терапевтические возможности моноклональных антител против TNF-подобного лиганда 1A (*TNF-like ligand 1A*) [58]. В последние годы выделяются также инфламмасом-ассоциированный субэндотип T2-low БА, при котором тестируются терапевтические возможности анти-TNF- $\alpha$ , анти-IL-1 $\beta$  и анти-IL-6 биологических препаратов, а также перспективный для разработки таргетной терапии IL-33-ассоциированный субэндотип [9].

В настоящее время остается неясным, являются ли не-T2 эндотипы (нейтрофильный и пауцигранулоцитарный) отражением отдельного патофизиологического механизма или характерные цитологические находки являются следствием интенсивной терапии иГКС пациентами с ТБА, поскольку данные воспалительные эндотипы описаны исключительно при ТБА у пациентов, получающих высокодозную терапию иГКС [17]. Обсуждаются возможные механизмы нейтрофильного воспаления при ТБА у детей: вероятная коморбидность с облитерирующим бронхолитом и первичной

цилиарной дискинезией, роль нарушения обмена ГКС и функции ГКС-рецепторов, роль нарушения обмена простагландина F<sub>2a</sub>, роль фермента фосфоинозитид-3-киназы (*phosphoinositide 3-kinase* – PI3K) и рецепторов конечных продуктов гликирования (*receptors for advanced glycation end products* – RAGE) в инициации воспалительного процесса [59–64]. Кроме того, обсуждается вероятность наличия смешанного T2-high / T2-low эндотипа БА [9].

В последние годы также обсуждается возможность и целесообразность выделения Th9- и Th22-ассоциированных эндотипов БА [65]. Th9-эндотип БА характеризуется дисфункцией Т-хелперов 9-го типа (Th9), которые представляют собой подкласс CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, продуцирующих IL-9. Этот эндотип привлек к себе внимание благодаря своим особым механизмам и влиянию на патогенез БА, особенно в случаях, резистентных к традиционным методам лечения. Показано, что активация Th9-лимфоцитов ассоциирована с эозинофильной инфильтрацией бронхов, гиперпродукцией мокроты и субэпителиальной депозицией коллагена [65]. Однако они также могут опосредовать гиперреактивность бронхов независимо от эозинофилов, что позволяет предположить наличие уникального механизма в патофизиологии БА [66]. Th9-эндотип БА особенно важен для понимания БА, устойчивой к ГКС. Показано, что опосредованная Th9 бронхиальная гиперреактивность может неэффективно реагировать на стандартное лечение ГКС, при этом подчеркивается необходимость разработки альтернативных терапевтических стратегий [67]. Th22-лимфоциты представляют собой подтип CD4<sup>+</sup> Т-хелперных клеток, которые в основном вырабатывают IL-22, принадлежащий к суперсемейству IL-10 [65]. IL-22 участвует в различных биологических процессах, включая воспаление и репарацию. Активность Th22-лимфоцитов связывают как с противовоспалительными, так и провоспалительными эффектами при БА и при эндогенном фенотипе атопического дерматита, что делает их роль двойственной [68, 69]. Уточнение роли Th22-эндотипа в патогенезе БА может оказать существенное влияние на стратегии лечения [69].

Интеграция данных, полученных с помощью различных «омиксных» платформ (геномика, транскриптомика, протеомика, метаболомика), получивших бурное развитие в последние годы, позволяет получить более целостное представление об эндотипах БА у детей и определить новые терапевтические мишени [70–72].

Например, многообещающие результаты эндотипирования БА получены при анализе транскриптома – концентраций матричных рибонуклеиновых кислот (мРНК), отражающих экспрессию генов, и микроРНК – небольших (18–25 нуклеотидов) некодирующих молекул РНК, играющих важную роль в регуляции экспрессии генов [9, 73]. Так, по результатам анализа спектров мРНК периферических мононуклеаров в когорте *Taiwanese Consortium of Childhood Asthma Study* (TCCAS) выделены 3 явно различающихся кластера:

- пациенты с высокими эозинофилией, IgE, FeNO, низким уровнем периферических нейтрофилов и хорошим контролем над БА;
- пациенты с периферической нейтрофилией, низким уровнем контроля, отсутствием эозинофилии и повышением общего IgE;
- пациенты со смешанными показателями [63].

Примечательно, что указанные кластеры хорошо согласуются с ранее выделенными эозинофильным, нейтрофильным и смешанным цитологическими эндотипами, а нейтрофильный кластер был ассоциирован с экспрессией ГКС и Th1 / Th17 генов. Подобные результаты были получены и в другом исследовании когорты TCCAS [74].

По данным работы *M. Yue et al.* (2025) [75] были представлены интересные результаты анализа транскриптома назального эпителия детей и подростков с БА, при этом верифицированы 3 транскриптомных профиля:

- с высокой экспрессией Th2 генов (T2-high);
- с высокой экспрессией Th17 генов (T17-high);
- с низкой экспрессией обоих путей (T2-low / T17-low).

Неожиданно выяснилось, что T2-high эндотип не был преобладающим – он отмечен только у 23–29 % участников, T17-high – у 35–47 %, а T2-low / T17-low – у 30–38 % пациентов. Отмечена высокая перспектива этого нового неинвазивного метода определения эндотипов БА у детей [75].

Данные метаболомики (масс-спектрометрические исследования спектра протеинов, липидов и других молекул) также интенсивно используются в попытках поиска биомаркеров эндотипирования БА. Так, например, установлены характерные особенности спектра липидов у детей с БА с различными профилями спирометрических показателей и уровнями периферических эозинофилов, свидетельствующие о роли системы сурфактанта и липидов клеточных мембран в патогенезе отдельных эндотипов БА [76, 77]. По результатам кластерного анализа протеома также показаны многообещающие результаты в этом направлении [78].

### Нерешенные вопросы и актуальные направления в исследованиях фенотипов и эндотипов бронхиальной астмы у детей

Одной из важнейших нерешенных задач в области выделения фенотипов и эндотипов БА у детей является оценка их временной стабильности и влияния на отдаленные клинически значимые исходы. Например, сообщалось о низкой стабильности во времени воспалительных эндотипов, выделенных на основе анализа цитологии индуцированной мокроты у детей [79]. Дизайн большинства исследований в этой области был кросс-секционным, позволяющим установить только наличие ассоциаций, но не причинно-значимые взаимоотношения с клинически значимыми конечными точками. К настоящему времени проведено крайне мало когортных лонгитюдных исследований, позволяющих закрыть этот пробел.

Другой сложностью является вмешивающееся влияние текущей противоастматической терапии: например, остается неясным, является ли нейтрофильный и пауцигранулоцитарный эндотипы при T2-low БА отдельными патофизиологическими механизмами или это влияние высоких доз ИГКС (все описанные выше гистологические и цитологические исследования ТБА проводились у пациентов, получающих высокие дозы ГКС). Крайне необходимыми компонентами исследований в этом направлении должны быть этапы валидации [80] и репликации на других выборках выделенных фенотипов и эндотипов. Поскольку большинство исследований эндотипов БА проведено с участием пациентов с ТБА, необходимо расширение выборок за счет среднетяжелой и легкой форм заболевания [9]. Концепция «фенотип-биомаркер(ы) – эндотип» БА должна дополнительно уточняться для ряда немодифицируемых факторов (этническая принадлежность, пол, возраст) [9].

Наконец, критически важным является этап выбора четко описанных клинических критериев и стабильно верифицируемых биомаркеров (желательно неинвазивных), а также использование адекватных статистических методов анализа. С накоплением данных репликативных исследований статистическая мощность и клиническая значимость выделения фенотипов и эндотипов БА у детей могут быть повышены с помощью проведения метаанализов.

Необходимо отметить все еще недостаточную изученность следующих вопросов:

- T2-low эндотип БА у детей;
- поиск специфических биомаркеров для мало- и неинвазивной диагностики различных эндотипов БА;
- изучение взаимосвязи между фенотипами и эндотипами БА у детей;
- изучение роли микробиома ДП в формировании фенотипов и эндотипов БА;
- разработка эффективных методов лечения, направленных на коррекцию специфических эндотипов;
- анализ больших данных и использование методологий на основе искусственного интеллекта, применяемых к клиническим, биомаркерным и экологическим данным для дифференциации фенотипов и эндотипов БА у детей.

## Заключение

Продемонстрировано, что понимание фенотипов и эндотипов БА у детей является критически важным направлением современной педиатрической пульмонологии и аллергологии. БА более не рассматривается как единое заболевание, а представляет собой сложный синдром с множеством подтипов, при этом требуется современный подход к персонализированной стратегии диагностики и лечения.

Фенотипы отражают клинические и демографические характеристики заболевания, в то время как эндотипы описывают генетические и молекулярные механизмы развития БА. В связи с различающимися терапевтическими подходами, в т. ч. с использованием современных препаратов таргетной биологи-

ческой терапии, в настоящее время особое внимание придается воспалительным вариантам T2-high и T2-low.

Для оценки стабильности фенотипов, разработки надежных биомаркеров для идентификации эндотипов и валидации их клинической значимости требуется проведение лонгитюдных исследований в этом направлении. Дальнейшее развитие концепции фенотипов и эндотипов БА у детей позволит прогнозировать течение заболевания, индивидуализировать терапию и улучшить качество жизни пациентов.

## Литература

1. Global Asthma Network. Global Asthma Report 2024. Available at: <https://globalasthmanetwork.org/> [Accessed: January 30, 2025].
2. Батожаргалова Б.Ц., Мизерницкий Ю.Л., Подольная М.А. Метаанализ распространенности астмоподобных симптомов и бронхиальной астмы в России (по результатам программы ISAAC). *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016; 61 (4): 59–69. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-4-59-69.
3. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации: Бронхиальная астма. 2024. Доступно на: [https://raaci.ru/dat/pdf/clin\\_BA.pdf](https://raaci.ru/dat/pdf/clin_BA.pdf) [Дата обращения: 30.01.25].
4. Wenzel S.E. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat. Med.* 2012; 18 (5): 716–725. DOI: 10.1038/nm.2678.
5. Pembrey L., Barreto M.L., Douwes J. et al. Understanding asthma phenotypes: the World Asthma Phenotypes (WASP) international collaboration. *ERJ Open Res.* 2018; 4 (3): 00013-2018. DOI: 10.1183/23120541.00013-2018.
6. Holgate S.T., Polosa R. Treatment strategies for allergy and asthma. *Nat. Rev. Immunol.* 2008; 8 (3): 218–230. DOI: 10.1038/nri2262.
7. Fainardi V., Esposito S., Chetta A., Pisi G. Asthma phenotypes and endotypes in childhood. *Minerva Med.* 2022; 113 (1): 94–105. DOI: 10.23736/S0026-4806.21.07332-8.
8. Kuruvilla M.E., Lee F.E., Lee G.B. Understanding asthma phenotypes, endotypes, and mechanisms of disease. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2019; 56 (2): 219–233. DOI: 10.1007/s12016-018-8712-1.
9. Agache I., Akdis C.A. Precision medicine and phenotypes, endotypes, genotypes, regiotypes, and theratypes of allergic diseases. *J. Clin. Invest.* 2019; 129 (4): 1493–1503. DOI: 10.1172/jci124611.
10. Ненашева Н.М. T2-бронхиальная астма: характеристика эндотипа и биомаркеры. *Пульмонология*. 2019; 29 (2): 216–228. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-216-228.
11. Скорородкина О.В., Хакимова М.Р., Тимербулатова Г.А. и др. Цитокины как биомаркеры эозинофильного воспаления при T2-эндотипе бронхиальной астмы. *Вестник современной клинической медицины*. 2021; 14 (6): 68–75. DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(6).68-75.
12. Joanne M., Jennifer T., Malcolm B. Diagnosis and management of asthma in children. *BMJ Paediatr. Open.* 2022; 6 (1): e001277. DOI: 10.1136/bmjpo-2021-001277.
13. Pijnenburg M.W., Fleming L. Advances in understanding and reducing the burden of severe asthma in children. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (10): 1032–1044. DOI: 10.1016/s2213-2600(20)30399-4.
14. Rackemann F.M. A working classification of asthma. *Am. J. Med.* 1947; 3 (5): 601–606. DOI: 10.1016/0002-9343(47)90204-0.
15. Hopkin J.M. The diagnosis of asthma, a clinical syndrome. *Thorax.* 2012; 67 (7): 660–602. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-201825.
16. Lötvall J., Akdis C.A., Bacharier L.B. et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 127 (2): 355–360. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.11.037.
17. Foppiano F., Schaub B. Childhood asthma phenotypes and endotypes: a glance into the mosaic. *Mol. Cell Pediatr.* 2023; 10 (1): 9. DOI: 10.1186/s40348-023-00159-1.
18. Conrad L.A., Cabana M.D., Rastogi D. Defining pediatric asthma: phenotypes to endotypes and beyond. *Pediatr. Res.* 2021; 90 (1): 45–51. DOI: 10.1038/s41390-020-01231-6.

19. Papadopoulos N.G., Čustović A., Cabana M.D. et al. Pediatric asthma: An unmet need for more effective, focused treatments. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2019; 30 (1): 7–16. DOI: 10.1111/pai.12990.
20. Anderson G.P. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet.* 2008; 372 (9643): 1107–1119. DOI: 10.1016/s0140-6736(08)61452-x.
21. Ray A., Camiolo M., Fitzpatrick A. et al. Are we meeting the promise of endotypes and precision medicine in asthma? *Physiol. Rev.* 2020; 100 (3): 983–1017. DOI: 10.1152/physrev.00023.2019.
22. Демко И.В., Собко Е.А., Крапошина А.Ю. и др. Организация биологической терапии пациентов с тяжелой эозинофильной бронхиальной астмой в Красноярском крае. *Пульмонология.* 2023; 33 (1): 119–127. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-1-119-127.
23. Licari A., Castagnoli R., Brambilla I. et al. Asthma endotyping and biomarkers in childhood asthma. *Pediatr. Allergy Immunol. Pulmonol.* 2018; 31 (2): 44–55. DOI: 10.1089/ped.2018.0886.
24. Фурман Е.Г., Алиева Ю.С., Хузина Е.А. Современные представления о бронхиальной астме с низким уровнем Т2-воспаления у детей школьного возраста (обзор литературы). *Педиатр.* 2024; 15 (2): 53–62. DOI: 10.17816/ped15253-62.
25. Мизерницкий Ю.Л. Бронхиальная астма у детей: назревшие вопросы, требующие ответа. *Педиатрия Восточная Европа.* 2024; 12 (1): 10–16. DOI: 10.34883/PI.2024.12.1.001.
26. Pijnenburg M.W., Frey U., De Jongste J.C., Saglani S. Childhood asthma: pathogenesis and phenotypes. *Eur. Respir. J.* 2022; 59 (6): 2100731. DOI: 10.1183/13993003.00731-2021.
27. Martinez F.D., Wright A.L., Taussig L.M. et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N. Engl. J. Med.* 1995; 332 (3): 133–138. DOI: 10.1056/nejm199501193320301.
28. Sonnappa S., Bastardo C.M., Wade A. et al. Symptom-pattern phenotype and pulmonary function in preschool wheezers. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 126 (3): 519–526. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.04.018.
29. Spycher B.D., Cochrane C., Granell R. et al. Temporal stability of multitrigger and episodic viral wheeze in early childhood. *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (5): 1700014. DOI: 10.1183/13993003.00014-2017.
30. Schultz A., Brand P.L. Episodic viral wheeze and multiple trigger wheeze in preschool children: a useful distinction for clinicians? *Paediatr. Respir. Rev.* 2011; 12 (3): 160–164. DOI: 10.1016/j.prrv.2011.01.008.
31. Guilbert T.W., Morgan W.J., Krawiec M. et al. The Prevention of early asthma in kids study: design, rationale and methods for the childhood asthma research and education network. *Control Clin. Trials.* 2004; 25 (3): 286–310. DOI: 10.1016/j.cct.2004.03.002.
32. Raedler D., Ballenberger N., Klucker E. et al. Identification of novel immune phenotypes for allergic and nonallergic childhood asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 135 (1): 81–91. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.07.046.
33. Depner M., Fuchs O., Genuneit J. et al. Clinical and epidemiologic phenotypes of childhood asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 189 (2): 129–138. DOI: 10.1164/rccm.201307-1198OC.
34. Haider S., Granell R., Curtin J. et al. Modeling wheezing spells identifies phenotypes with different outcomes and genetic associates. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2022; 205 (8): 883–893. DOI: 10.1164/rccm.202108-1821OC.
35. Lemanske R.F.Jr. The childhood origins of asthma (COAST) study. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2002; 13 (s15): 38–43. DOI: 10.1034/j.1399-3038.13.s.15.8.x.
36. Busse W.W., Mitchell H. Addressing issues of asthma in inner-city children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 119 (1): 43–49. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.10.021.
37. Gaffin J.M., Petty C.R., Sorkness R.L. et al. Determinants of lung function across childhood in the Severe Asthma Research Program (SARP) 3. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2023; 151 (1): 138–146.e9. DOI: 10.1016/j.jaci.2022.08.014.
38. Pongracic J.A., Krouse R.Z., Babineau D.C. et al. Distinguishing characteristics of difficult-to-control asthma in inner-city children and adolescents. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 138 (4): 1030–1041. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.06.059.
39. Guilbert T.W., Bacharier L.B., Fitzpatrick A.M. Severe asthma in children. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2014; 2 (5): 489–500. DOI: 10.1016/j.jaip.2014.06.022.
40. Fain S.B., McIntosh M.J. A new approach to computed tomography measurement of airway remodelling in paediatric asthma. *ERJ Open Res.* 2024; 10 (1): 00763-2023. DOI: 10.1183/23120541.00763-2023.
41. Schatz M., Hsu J.W., Zeiger R.S. et al. Phenotypes determined by cluster analysis in severe or difficult-to-treat asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 133 (6): 1549–1556. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.10.006.
42. Zoratti E.M., Krouse R.Z., Babineau D.C. et al. Asthma phenotypes in inner-city children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 138 (4): 1016–1029. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.06.061.
43. Reddy M.B., Liu A.H., Robinson J.L., Klinnert M.D. Recurrent wheeze phenotypes in poor urban preschool-age children. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2019; 7 (2): 736–739.e5. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.06.026.
44. Howrylak J.A., Fuhlbrigge A.L., Strunk R.C. et al. Classification of childhood asthma phenotypes and long-term clinical responses to inhaled anti-inflammatory medications. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 133 (5): 1289–1300.e1-12. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.02.006.
45. Yoon J., Eom E.J., Kim J.T. et al. Heterogeneity of childhood asthma in Korea: cluster analysis of the Korean childhood asthma study cohort. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2021; 13 (1): 42–55. DOI: 10.4168/aaair.2021.13.1.42.
46. Fitzpatrick A.M., Teague W.G., Meyers D.A. et al. 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. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 127 (2): 382–389.e1-13. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.11.015.
47. Gans M.D., Gavrilova T. Understanding the immunology of asthma: pathophysiology, biomarkers, and treatments for asthma endotypes. *Paediatr. Respir. Rev.* 2020; 36: 118–127. DOI: 10.1016/j.prrv.2019.08.002.
48. Tiotiu A. Biomarkers in asthma: state of the art. *Asthma Res. Pract.* 2018; 4: 10. DOI: 10.1186/s40733-018-0047-4.
49. Hussain M., Liu G. Eosinophilic asthma: pathophysiology and therapeutic horizons. *Cells.* 2024; 13 (5): 384. DOI: 10.3390/cells13050384.
50. Porpodis K., Tsiouprou I., Apostolopoulos A. et al. Eosinophilic asthma, phenotypes-endotypes and current biomarkers of choice. *J. Pers. Med.* 2022; 12 (7): 1093. DOI: 10.3390/jpm12071093.
51. Пампура А., Камаев А., Лебеденко 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.
52. Teague W.G., Lawrence M.G., Shirley D.T. et al. Lung lavage granulocyte patterns and clinical phenotypes in children with severe, therapy-resistant asthma. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2019; 7 (6): 1803–1812. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.12.027.
53. Steinke J.W., Lawrence M.G., Teague W.G. et al. Bronchoalveolar lavage cytokine patterns in children with severe neutrophilic and paucigranulocytic asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2021; 147 (2): 686–693.e3. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.05.039.
54. Maison N., Omony J., Illi S. et al. T2-high asthma phenotypes across lifespan. *Eur. Respir. J.* 2022; 60 (3): 2102288. DOI: 10.1183/13993003.02288-2021.
55. Nagakumar P., Puttur F., Gregory L.G. et al. Pulmonary type-2 innate lymphoid cells in paediatric severe asthma: phenotype and response to steroids. *Eur. Respir. J.* 2019; 54 (2): 1801809. DOI: 10.1183/13993003.01809-2018.
56. Guiddir T., Saint-Pierre P., Purenne-Denis E. et al. Neutrophilic steroid-refractory recurrent wheeze and eosinophilic steroid-refractory asthma in children. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2017; 5 (5): 1351–1361. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.02.003.
57. Robinson P.F.M., Fontanella S., Ananth S. et al. Recurrent severe preschool wheeze: from prespecified diagnostic labels to underlying endotypes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2021; 204 (5): 523–535. DOI: 10.1164/rccm.202009-3696OC.
58. Raphael G., Damera G., Angeles T. et al. P1061 TEV-48574, an anti-TL1A antibody in development for use in IBD, is safe and well tolerated following 16 weeks of subcutaneous treatment in adults with severe uncontrolled T2-low/non T2 asthma. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2024; 18 (Suppl. 1): i1908. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjad212.1191.
59. Uwaezuoke S.N., Ayuk A.C., Eze J.N. Severe bronchial asthma in children: a review of novel biomarkers used as predictors of the disease. *J. Asthma Allergy.* 2018; 11: 11–18. DOI: 10.2147/jaa.s149577.
60. Терещенко С.Ю., Смольникова М.В., Горбачева Н.Н. Растворимый рецептор конечных продуктов гликирования и растворимый рецептор интерлейкина-4 в плазме крови и конденсате

выдыхаемого воздуха как потенциальные маркеры тяжести бронхиальной астмы у детей. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2024; (94): 20–28. DOI: 10.36604/1998-5029-2024-94-20-28.

61. Woo S.D., Park H.S., Yang E.M. et al. 8-Iso-prostaglandin F2 $\alpha$  as a biomarker of type 2 low airway inflammation and remodeling in adult asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2024; 133 (1): 73–80. DOI: 10.1016/j.anai.2024.04.007.
62. Jeong J.S., Kim J.S., Kim S.R., Lee Y.C. Defining bronchial asthma with phosphoinositide 3-kinase delta activation: towards endotype-driven management. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20 (14): 3525. DOI: 10.3390/ijms20143525.
63. Yeh Y.L., Su M.W., Chiang B.L. et al. Genetic profiles of transcriptional clusters of childhood asthma determine specific severe subtype. *Clin. Exp. Allergy.* 2018; 48 (9): 1164–1172. DOI: 10.1111/cea.13175.
64. Zein J., Owora A., Kim H.J. et al. Asthma among children with primary ciliary dyskinesia. *JAMA Netw. Open.* 2024; 7 (12): e2449795. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.49795.
65. Farahani R., Sherkat R., Hakemi M.G. et al. Cytokines (interleukin-9, IL-17, IL-22, IL-25 and IL-33) and asthma. *Adv. Biomed. Res.* 2014; 3: 127. DOI: 10.4103/2277-9175.133249.
66. Saeki M., Nishimura T., Kitamura N. et al. Potential mechanisms of T cell-mediated and eosinophil-independent bronchial hyperresponsiveness. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20 (12): 2980. DOI: 10.3390/ijms20122980.
67. Saeki M., Kaminuma O., Hiroi T. [A new mechanism of bronchial hyperresponsiveness revealed by murine Th9 cell-transferred asthma model]. *Nihon Yakurigaku Zasshi.* 2020; 155 (6): 375–380. DOI: 10.1254/fpj.20054 (in Japanese).
68. Tokura Y., Hayano S. Subtypes of atopic dermatitis: from phenotype to endotype. *Allergol. Int.* 2022; 71 (1): 14–24. DOI: 10.1016/j.alit.2021.07.003.
69. Tamasauskienė L., Sitkauskienė B. Role of Th22 and IL-22 in pathogenesis of allergic airway diseases: Pro-inflammatory or anti-inflammatory effect? *Pediatr. Neonatol.* 2018; 59 (4): 339–344. DOI: 10.1016/j.pedneo.2017.11.020.
70. Radzikowska U., Baerenfaller K., Cornejo-Garcia J.A. et al. Omics technologies in allergy and asthma research: An EAACI position paper. *Allergy.* 2022; 77 (10): 2888–2908. DOI: 10.1111/all.15412.
71. Gautam Y., Johansson E., Mersha T.B. Multi-omics profiling approach to asthma: an evolving paradigm. *J. Pers. Med.* 2022; 12 (1): 66. DOI: 10.3390/jpm12010066.
72. Gomez J., Nino G. Uncovering transcriptional endotypes in pediatric asthma – a new lens on biomarker-based clinical stratification. *JAMA.* 2025; 333 (4): 293–294. DOI: 10.1001/jama.2024.26977.
73. Li M., Zhu W., Saeed U. et al. Identification of the molecular subgroups in asthma by gene expression profiles: airway inflammation implications. *BMC Pulm. Med.* 2022; 22 (1): 29. DOI: 10.1186/s12890-022-01824-3.
74. Su M.W., Lin W.C., Tsai C.H. Childhood asthma clusters reveal neutrophil-predominant phenotype with distinct gene expression. *Allergy.* 2018; 73 (10): 2024–2032. DOI: 10.1111/all.13439.
75. Yue M., Gaietto K., Han Y.Y. et al. Transcriptomic profiles in nasal epithelium and asthma endotypes in youth. *JAMA.* 2025; 333 (4): 307–318. DOI: 10.1001/jama.2024.22684.
76. Kelly R.S., Mendez K.M., Huang M. et al. Metabo-endotypes of asthma reveal differences in lung function: discovery and validation in two TOPMed cohorts. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2022; 205 (3): 288–299. DOI: 10.1164/rccm.202105-1268OC.
77. Sinha A., Desiraju K., Aggarwal K. et al. Exhaled breath condensate metabolome clusters for endotype discovery in asthma. *J. Transl. Med.* 2017; 15 (1): 262. DOI: 10.1186/s12967-017-1365-7.
78. Ooka T., Raita Y., Fujitani M. et al. Proteomic endotyping of infants with severe bronchiolitis and risk of childhood asthma. *Allergy.* 2022; 77 (11): 3350–3361. DOI: 10.1111/all.15390.
79. Fleming L., Tsartsali L., Wilson N. et al. Sputum inflammatory phenotypes are not stable in children with asthma. *Thorax.* 2012; 67 (8): 675–681. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-201064.
80. Salvermoser M., Zeber K., Boeck A. et al. Childhood asthma: Novel endotyping by cytokines, validated through sensitization profiles and clinical characteristics. *Clin. Exp. Allergy.* 2021; 51 (5): 654–665. DOI: 10.1111/cea.13858.

Поступила: 16.02.25  
Принята к печати: 22.04.25

## References

1. Global Asthma Network. Global Asthma Report 2024. Available at: <https://globalasthmanetwork.org/> [Accessed: January 30, 2025].
2. Batozhargalova B.Ts., Mizernitskiy Yu.L., Podol'naya M.A. [Meta-analysis of the prevalence of asthma-like symptoms and asthma in Russia (according to the results of ISAAC)]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii.* 2016; 61 (4): 59–69. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-4-59-69 (in Russian).
3. Ministry of Health of the Russian Federation. [Clinical guidelines: Bronchial asthma]. 2024. Available at: [https://raaci.ru/dat/pdf/clin\\_BA.pdf](https://raaci.ru/dat/pdf/clin_BA.pdf) [Accessed: January 30, 2025] (in Russian).
4. Wenzel S.E. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat. Med.* 2012; 18 (5): 716–725. DOI: 10.1038/nm.2678.
5. Pembrey L., Barreto M.L., Douwes J. et al. Understanding asthma phenotypes: the World Asthma Phenotypes (WASP) international collaboration. *ERJ Open Res.* 2018; 4 (3): 00013-2018. DOI: 10.1183/23120541.00013-2018.
6. Holgate S.T., Polosa R. Treatment strategies for allergy and asthma. *Nat. Rev. Immunol.* 2008; 8 (3): 218–230. DOI: 10.1038/nri2262.
7. Fainardi V., Esposito S., Chetta A., Pisi G. Asthma phenotypes and endotypes in childhood. *Minerva Med.* 2022; 113 (1): 94–105. DOI: 10.23736/S0026-4806.21.07332-8.
8. Kuruvilla M.E., Lee F.E., Lee G.B. Understanding asthma phenotypes, endotypes, and mechanisms of disease. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2019; 56 (2): 219–233. DOI: 10.1007/s12016-018-8712-1.
9. Agache I., Akdis C.A. Precision medicine and phenotypes, endotypes, genotypes, regiotypes, and theratypes of allergic diseases. *J. Clin. Invest.* 2019; 129 (4): 1493–1503. DOI: 10.1172/jci124611.
10. Nenashva N.M. [T2-high and T2-low bronchial asthma, endotype characteristics and biomarkers]. *Pul'monologiya.* 2019; 29 (2): 216–228. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-216-228 (in Russian).
11. Skorokhodkina O.V., Khakimova M.R., Timerbulatova G.A. et al. [Cytokines as biomarkers of eosinophilic inflammation in T2-endotype of bronchial asthma]. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny.* 2021; 14 (6): 68–75. DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(6).68-75 (in Russian).
12. Joanne M., Jennifer T., Malcolm B. Diagnosis and management of asthma in children. *BMJ Paediatr. Open.* 2022; 6 (1): e001277. DOI: 10.1136/bmjpo-2021-001277.
13. Pijnenburg M.W., Fleming L. Advances in understanding and reducing the burden of severe asthma in children. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8 (10): 1032–1044. DOI: 10.1016/s2213-2600(20)30399-4.
14. Rackemann F.M. A working classification of asthma. *Am. J. Med.* 1947; 3 (5): 601–606. DOI: 10.1016/0002-9343(47)90204-0.
15. Hopkin J.M. The diagnosis of asthma, a clinical syndrome. *Thorax.* 2012; 67 (7): 660–602. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-201825.
16. Lötvall J., Akdis C.A., Bacharier L.B. et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 127 (2): 355–360. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.11.037.
17. Foppiano F., Schaub B. Childhood asthma phenotypes and endotypes: a glance into the mosaic. *Mol. Cell Pediatr.* 2023; 10 (1): 9. DOI: 10.1186/s40348-023-00159-1.
18. Conrad L.A., Cabana M.D., Rastogi D. Defining pediatric asthma: phenotypes to endotypes and beyond. *Pediatr. Res.* 2021; 90 (1): 45–51. DOI: 10.1038/s41390-020-01231-6.
19. Papadopoulos N.G., Čustović A., Cabana M.D. et al. Pediatric asthma: An unmet need for more effective, focused treatments. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2019; 30 (1): 7–16. DOI: 10.1111/pai.12990.
20. Anderson G.P. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet.* 2008; 372 (9643): 1107–1119. DOI: 10.1016/s0140-6736(08)61452-x.
21. Ray A., Camiolo M., Fitzpatrick A. et al. Are we meeting the promise of endotypes and precision medicine in asthma? *Physiol. Rev.* 2020; 100 (3): 983–1017. DOI: 10.1152/physrev.00023.2019.
22. Demko I.V., Sobko E.A., Kraposhina A.Yu., Shestakova N.A. [Organization of biological therapy for patients with severe eosinophilic bronchial asthma in the Krasnoyarsk region]. *Pul'monologiya.* 2023; 33 (1): 119–127. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-1-119-127 (in Russian).
23. Licari A., Castagnoli R., Brambilla I. et al. Asthma endotyping and biomarkers in childhood asthma. *Pediatr. Allergy Immunol. Pulmonol.* 2018; 31 (2): 44–55. DOI: 10.1089/ped.2018.0886.

24. Furman E.G., Alieva Y.S., Khuzina E.A. [Current knowledge of bronchial asthma with low T2-inflammation in school-aged children (review)]. *Pediatr.* 2024; 15 (2): 53–62. DOI: 10.17816/ped15253-62 (in Russian).
25. Mizernitskiy Yu.L. [Bronchial asthma in children: urgent questions requiring answers]. *Pediatriya Vostochnaya Yevropa.* 2024; 12 (1): 10–16. DOI: 10.34883/PI.2024.12.1.001 (in Russian).
26. Pijnenburg M.W., Frey U., De Jongste J.C., Saglani S. Childhood asthma: pathogenesis and phenotypes. *Eur. Respir. J.* 2022; 59 (6): 2100731. DOI: 10.1183/13993003.00731-2021.
27. Martinez F.D., Wright A.L., Taussig L.M. et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N. Engl. J. Med.* 1995; 332 (3): 133–138. DOI: 10.1056/nejm199501193320301.
28. Sonnappa S., Bastardo C.M., Wade A. et al. Symptom-pattern phenotype and pulmonary function in preschool wheezers. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 126 (3): 519–526. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.04.018.
29. Spycher B.D., Cochrane C., Granell R. et al. Temporal stability of multitrigger and episodic viral wheeze in early childhood. *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (5): 1700014. DOI: 10.1183/13993003.00014-2017.
30. Schultz A., Brand P.L. Episodic viral wheeze and multiple trigger wheeze in preschool children: a useful distinction for clinicians? *Paediatr. Respir. Rev.* 2011; 12 (3): 160–164. DOI: 10.1016/j.prrv.2011.01.008.
31. Guilbert T.W., Morgan W.J., Krawiec M. et al. The Prevention of early asthma in kids study: design, rationale and methods for the childhood asthma research and education network. *Control Clin. Trials.* 2004; 25 (3): 286–310. DOI: 10.1016/j.cct.2004.03.002.
32. Raedler D., Ballenberger N., Klucker E. et al. Identification of novel immune phenotypes for allergic and nonallergic childhood asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 135 (1): 81–91. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.07.046.
33. Depner M., Fuchs O., Genuneit J. et al. Clinical and epidemiologic phenotypes of childhood asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 189 (2): 129–138. DOI: 10.1164/rccm.201307-1198OC.
34. Haider S., Granell R., Curtin J. et al. Modeling wheezing spells identifies phenotypes with different outcomes and genetic associates. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2022; 205 (8): 883–893. DOI: 10.1164/rccm.202108-1821OC.
35. Lemanske R.F.Jr. The childhood origins of asthma (COAST) study. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2002; 13 (s15): 38–43. DOI: 10.1034/j.1399-3038.13.s.15.8.x.
36. Busse W.W., Mitchell H. Addressing issues of asthma in inner-city children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 119 (1): 43–49. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.10.021.
37. Gaffin J.M., Petty C.R., Sorkness R.L. et al. Determinants of lung function across childhood in the Severe Asthma Research Program (SARP) 3. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2023; 151 (1): 138–146.e9. DOI: 10.1016/j.jaci.2022.08.014.
38. Pongracic J.A., Krouse R.Z., Babineau D.C. et al. Distinguishing characteristics of difficult-to-control asthma in inner-city children and adolescents. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 138 (4): 1030–1041. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.06.059.
39. Guilbert T.W., Bacharier L.B., Fitzpatrick A.M. Severe asthma in children. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2014; 2 (5): 489–500. DOI: 10.1016/j.jaip.2014.06.022.
40. Fain S.B., McIntosh M.J. A new approach to computed tomography measurement of airway remodelling in paediatric asthma. *ERJ Open Res.* 2024; 10 (1): 00763–2023. DOI: 10.1183/23120541.00763-2023.
41. Schatz M., Hsu J.W., Zeiger R.S. et al. Phenotypes determined by cluster analysis in severe or difficult-to-treat asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 133 (6): 1549–1556. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.10.006.
42. Zoratti E.M., Krouse R.Z., Babineau D.C. et al. Asthma phenotypes in inner-city children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 138 (4): 1016–1029. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.06.061.
43. Reddy M.B., Liu A.H., Robinson J.L., Klinnert M.D. Recurrent wheeze phenotypes in poor urban preschool-age children. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2019; 7 (2): 736–739.e5. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.06.026.
44. Howrylak J.A., Fuhlbrigge A.L., Strunk R.C. et al. Classification of childhood asthma phenotypes and long-term clinical responses to inhaled anti-inflammatory medications. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 133 (5): 1289–1300.e1–12. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.02.006.
45. Yoon J., Eom E.J., Kim J.T. et al. Heterogeneity of childhood asthma in Korea: cluster analysis of the Korean childhood asthma study cohort. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2021; 13 (1): 42–55. DOI: 10.4168/aaair.2021.13.1.42.
46. Fitzpatrick A.M., Teague W.G., Meyers D.A. et al. 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. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 127 (2): 382–389.e1–13. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.11.015.
47. Gans M.D., Gavrilova T. Understanding the immunology of asthma: pathophysiology, biomarkers, and treatments for asthma endotypes. *Paediatr. Respir. Rev.* 2020; 36: 118–127. DOI: 10.1016/j.prrv.2019.08.002.
48. Tiotiu A. Biomarkers in asthma: state of the art. *Asthma Res. Pract.* 2018; 4: 10. DOI: 10.1186/s40733-018-0047-4.
49. Hussain M., Liu G. Eosinophilic asthma: pathophysiology and therapeutic horizons. *Cells.* 2024; 13 (5): 384. DOI: 10.3390/cells13050384.
50. Porpodis K., Tsiouprou I., Apostolopoulos A. et al. Eosinophilic asthma, phenotypes-endotypes and current biomarkers of choice. *J. Pers. Med.* 2022; 12 (7): 1093. DOI: 10.3390/jpm12071093.
51. Pampura N., Kamaev A.V., Lebedenko A.A. [Asthma biomarkers in children. New opportunities, real practice and frontiers]. *Meditsinskiy vestnik Yuga Rossii.* 2022; 13 (2): 91–101. DOI: 10.21886/2219-8075-2022-13-2-91-101 (in Russian).
52. Teague W.G., Lawrence M.G., Shirley D.T. et al. Lung lavage granulocyte patterns and clinical phenotypes in children with severe, therapy-resistant asthma. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2019; 7 (6): 1803–1812. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.12.027.
53. Steinke J.W., Lawrence M.G., Teague W.G. et al. Bronchoalveolar lavage cytokine patterns in children with severe neutrophilic and paucigranulocytic asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2021; 147 (2): 686–693.e3. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.05.039.
54. Maison N., Omony J., Illi S. et al. T2-high asthma phenotypes across lifespan. *Eur. Respir. J.* 2022; 60 (3): 2102288. DOI: 10.1183/13993003.02288-2021.
55. Nagakumar P., Puttur F., Gregory L.G. et al. Pulmonary type-2 innate lymphoid cells in paediatric severe asthma: phenotype and response to steroids. *Eur. Respir. J.* 2019; 54 (2): 1801809. DOI: 10.1183/13993003.01809-2018.
56. Guiddir T., Saint-Pierre P., Purenne-Denis E. et al. Neutrophilic steroid-refractory recurrent wheeze and eosinophilic steroid-refractory asthma in children. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2017; 5 (5): 1351–1361. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.02.003.
57. Robinson P.F.M., Fontanella S., Ananth S. et al. Recurrent severe preschool wheeze: from prespecified diagnostic labels to underlying endotypes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2021; 204 (5): 523–535. DOI: 10.1164/rccm.202009-3696OC.
58. Raphael G., Damera G., Angeles T. et al. P1061 TEV-48574, an anti-TL1A antibody in development for use in IBD, is safe and well tolerated following 16 weeks of subcutaneous treatment in adults with severe uncontrolled T2-low/non T2 asthma. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2024; 18 (Suppl. 1): i1908. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjad212.1191.
59. Uwaezuoke S.N., Ayuk A.C., Eze J.N. Severe bronchial asthma in children: a review of novel biomarkers used as predictors of the disease. *J. Asthma Allergy.* 2018; 11: 11–18. DOI: 10.2147/jaa.s149577.
60. Tereshchenko S.Y., Smolnikova M.V., Gorbacheva N.N. [Soluble receptor for advanced glycation end products and soluble interleukin-4 receptor in plasma and exhaled breath condensate as potential markers of asthma severity in children]. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya.* 2024; (94): 20–28. DOI: 10.36604/1998-5029-2024-94-20-28 (in Russian).
61. Woo S.D., Park H.S., Yang E.M. et al. 8-Iso-prostaglandin F2 $\alpha$  as a biomarker of type 2 low airway inflammation and remodeling in adult asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2024; 133 (1): 73–80. DOI: 10.1016/j.anai.2024.04.007.
62. Jeong J.S., Kim J.S., Kim S.R., Lee Y.C. Defining bronchial asthma with phosphoinositide 3-kinase delta activation: towards endotype-driven management. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20 (14): 3525. DOI: 10.3390/ijms20143525.
63. Yeh Y.L., Su M.W., Chiang B.L. et al. Genetic profiles of transcriptional clusters of childhood asthma determine specific severe subtype. *Clin. Exp. Allergy.* 2018; 48 (9): 1164–1172. DOI: 10.1111/cea.13175.
64. Zein J., Owora A., Kim H.J. et al. Asthma among children with primary ciliary dyskinesia. *JAMA Netw. Open.* 2024; 7 (12): e2449795. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.49795.

65. Farahani R., Sherkat R., Hakemi M.G. et al. Cytokines (interleukin-9, IL-17, IL-22, IL-25 and IL-33) and asthma. *Adv. Biomed. Res.* 2014; 3: 127. DOI: 10.4103/2277-9175.133249.
66. Saeki M., Nishimura T., Kitamura N. et al. Potential mechanisms of T cell-mediated and eosinophil-independent bronchial hyperresponsiveness. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20 (12): 2980. DOI: 10.3390/ijms20122980.
67. Saeki M., Kaminuma O., Hiroi T. [A new mechanism of bronchial hyperresponsiveness revealed by murine Th9 cell-transferred asthma model]. *Nihon Yakurigaku Zasshi.* 2020; 155 (6): 375–380. DOI: 10.1254/fpj.20054 (in Japanese).
68. Tokura Y., Hayano S. Subtypes of atopic dermatitis: from phenotype to endotype. *Allergol. Int.* 2022; 71 (1): 14–24. DOI: 10.1016/j.alit.2021.07.003.
69. Tamasauskienė L., Sitkauskienė B. Role of Th22 and IL-22 in pathogenesis of allergic airway diseases: Pro-inflammatory or anti-inflammatory effect? *Pediatr. Neonatol.* 2018; 59 (4): 339–344. DOI: 10.1016/j.pedneo.2017.11.020.
70. Radzikowska U., Baerenfaller K., Cornejo-García J.A. et al. Omics technologies in allergy and asthma research: An EAACI position paper. *Allergy.* 2022; 77 (10): 2888–2908. DOI: 10.1111/all.15412.
71. Gautam Y., Johansson E., Mersha T.B. Multi-omics profiling approach to asthma: an evolving paradigm. *J. Pers. Med.* 2022; 12 (1): 66. DOI: 10.3390/jpm12010066.
72. Gomez J., Nino G. Uncovering transcriptional endotypes in pediatric asthma – a new lens on biomarker-based clinical stratification. *JAMA.* 2025; 333 (4): 293–294. DOI: 10.1001/jama.2024.26977.
73. Li M., Zhu W., Saeed U. et al. Identification of the molecular subgroups in asthma by gene expression profiles: airway inflammation implications. *BMC Pulm. Med.* 2022; 22 (1): 29. DOI: 10.1186/s12890-022-01824-3.
74. Su M.W., Lin W.C., Tsai C.H. Childhood asthma clusters reveal neutrophil-predominant phenotype with distinct gene expression. *Allergy.* 2018; 73 (10): 2024–2032. DOI: 10.1111/all.13439.
75. Yue M., Gaietto K., Han Y.Y. et al. Transcriptomic profiles in nasal epithelium and asthma endotypes in youth. *JAMA.* 2025; 333 (4): 307–318. DOI: 10.1001/jama.2024.22684.
76. Kelly R.S., Mendez K.M., Huang M. et al. Metabo-endotypes of asthma reveal differences in lung function: discovery and validation in two TOPMed cohorts. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2022; 205 (3): 288–299. DOI: 10.1164/rccm.202105-1268OC.
77. Sinha A., Desiraju K., Aggarwal K. et al. Exhaled breath condensate metabolome clusters for endotype discovery in asthma. *J. Transl. Med.* 2017; 15 (1): 262. DOI: 10.1186/s12967-017-1365-7.
78. Ooka T., Raita Y., Fujiogi M. et al. Proteomics endotyping of infants with severe bronchiolitis and risk of childhood asthma. *Allergy.* 2022; 77 (11): 3350–3361. DOI: 10.1111/all.15390.
79. Fleming L., Tsartsali L., Wilson N. et al. Sputum inflammatory phenotypes are not stable in children with asthma. *Thorax.* 2012; 67 (8): 675–681. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-201064.
80. Salvermoser M., Zeber K., Boeck A. et al. Childhood asthma: Novel endotyping by cytokines, validated through sensitization profiles and clinical characteristics. *Clin. Exp. Allergy.* 2021; 51 (5): 654–665. DOI: 10.1111/cea.13858.

Received: February 16, 2025

Accepted for publication: April 22, 2025

#### Информация об авторах / Authors Information

**Терещенко Сергей Юрьевич** — д. м. н., профессор, главный научный сотрудник, заведующий клиническим отделением соматического и психического здоровья детей Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» — Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (391) 228-06-33; e-mail: legise@mail.ru (SPIN-код: 5291-5020; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1605-7859>)

**Sergey Yu. Tereshchenko**, Doctor of Medicine, Professor, Chief Researcher, Head of the Clinical Department of Somatic and Mental Health of Children, Federal State Budgetary Scientific Institution “Federal Research Center Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences” — Research Institute for Medical Problems of the North, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (391) 228-06-33; e-mail: legise@mail.ru (SPIN-code: 5291-5020; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1605-7859>)

**Смольникова Марина Викторовна** — к. б. н., руководитель группы молекулярно-генетических исследований, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» — Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (391) 228-06-33; e-mail: smarinv@yandex.ru (SPIN-код: 6503-5093; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9984-2029>)

**Marina V. Smolnikova**, Candidate of Biology, Head of the Molecular Genetic Research Group, Leading Researcher of the Laboratory of Molecular Cell Physiology and Pathology, Federal State Budgetary Scientific Institution “Federal Research Center Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences” — Research Institute for Medical Problems of the North, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (391) 228-06-33; e-mail: smarinv@yandex.ru (SPIN-code: 6503-5093; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9984-2029>)

#### Участие авторов

**Терещенко С.Ю.** — значительное участие в разработке концепции и дизайна, сборе и анализе данных, подготовке статьи и ее доработке

**Смольникова М.В.** — участие в разработке дизайна, подготовке статьи и ее доработке

Оба автора внесли равный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

#### Authors Contribution

**Tereshchenko S.Yu.** — significant participation in the development of the concept and design, data collection and analysis, preparation of the article and its revision

**Smolnikova M.V.** — participation in the development of the design, preparation of the article and its revision

Both authors made an equal contribution to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and are responsible for the integrity of all parts of the article.