

ОЦЕНКА ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ В ИНДУЦИРОВАННОЙ МОКРОТЕ У ДЕТЕЙ С ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Туровская А.А.¹, Костина Е.М.¹, Левашова О.А.¹, Молотиллов Б.А.¹,
Орлова Е.А.¹, Трушина Е.Ю.¹, Соколов С.А.²

¹ Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ, г. Пенза, Россия

² ГБУЗ «Клиническая больница № 4», г. Пенза, Россия

Резюме. Тяжелая бронхиальная астма у детей – актуальная проблема современности, в связи с высоким риском тяжелых и/или частых обострений, снижением качества жизни пациентов и их семьи, а также существенными расходами социально-экономических и медицинских ресурсов. Персонализированная медицина диктует необходимость поиска специфических объективных показателей тяжести бронхиальной астмы у детей. Биомаркеры, характеризующие воспалительный процесс, могут служить индикаторами степени тяжести бронхиальной астмы. Цель исследования – изучить уровни продукции сурфактантного белка А (SpA), белка клеток Клара (БКК), интерлейкина-4 (IL-4), интерлейкина-6 (IL-6) и трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) в индуцированной мокроте у детей с бронхиальной астмой тяжелой степени тяжести. В исследовании приняли участие 70 детей. Больные были разделены на группы: 1-я группа – бронхиальная астма тяжелой степени тяжести ($n = 24$), 2-я группа сравнения – бронхиальная астма легкой степени тяжести ($n = 26$). Контрольную группу составили 20 здоровых детей – 3-я группа. Сбор индуцированной мокроты выполняли по стандартной методике. Концентрацию пневмопротеинов и цитокинов определяли в индуцированной мокроте методом иммуноферментного анализа. В группе пациентов с тяжелой бронхиальной астмой выявлено статистически достоверное повышение концентрации SpA, БКК, IL-6 и TGF- $\beta 1$ в индуцированной мокроте, но достоверно значимое снижение уровня IL-4 в сравнении с группами сравнения и контроля (критерий Краскела–Уоллиса, $p < 0,05$). Обнаружены сильные положительные корреляционные связи показателей со степенью тяжести бронхиальной астмы: SpA (коэффициент Спирмена, $r = 0,893814$, $p < 0,05$), IL-6 ($r = 0,827230$, $p < 0,05$) и TGF- $\beta 1$ ($r = 0,886062$, $p < 0,05$). Выявлены умеренные прямые корреляционные связи между продукцией SpA и IL-6 ($r = 0,717138$, $p < 0,05$), между уровнем SpA и TGF- $\beta 1$ ($r = 0,850716$, $p < 0,05$), а также между концентрацией IL-6

Адрес для переписки:

Туровская Алина Андреевна
Пензенский институт усовершенствования врачей
440060, Россия, г. Пенза, ул. Стасова, 8а.
Тел.: 8 (963) 111-58-22.
E-mail: alinaziboreva@yandex.ru

Address for correspondence:

Alina A. Turovskaya
Penza Institute for Postgraduate Medical Education
8a Stasov St
Penza
440060 Russian Federation
Phone: +7 (963) 111-58-22.
E-mail: alinaziboreva@yandex.ru

Образец цитирования:

А.А. Туровская, Е.М. Костина, О.А. Левашова, Б.А. Молотиллов, Е.А. Орлова, Е.Ю. Трушина, С.А. Соколов «Оценка иммунологических параметров в индуцированной мокроте у детей с тяжелой бронхиальной астмой» // Медицинская иммунология, 2025. Т. 27, № 3. С. 589-602.
doi: 10.15789/1563-0625-AOI-3163

© Туровская А.А. и соавт., 2025

Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

A.A. Turovskaya, E.M. Kostina, O.A. Levashova, B.A. Molotilov, E.A. Orlova, E.Yu. Trushina, S.A. Sokolov. "Assessment of immunological parameters in induced sputum in children with severe bronchial asthma", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2025, Vol. 27, no. 3, pp. 589-602.
doi: 10.15789/1563-0625-AOI-3163

© Turovskaya A.A. et al., 2025

The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.15789/1563-0625-AOI-3163

и TGF- β 1 ($r = 0,707546$, $p < 0,05$). Изученные пневмопротеины и цитокины отражают выраженность воспалительного процесса респираторного тракта у детей с бронхиальной астмой. Полученные данные продукции цитокинов IL-4 и IL-6 в группе тяжелой бронхиальной астмы демонстрируют участие других видов иммунного ответа в рамках аллергического воспаления. Обнаруженные корреляционные связи указывают на совместное действие SpA и цитокинов в рамках аллергического воспаления и его интенсивность. Исследованные иммунологические параметры могут служить биомаркерами тяжести бронхиальной астмы у детей.

Ключевые слова: сурфактантный белок А, белок клеток Клара, пневмопротеины, IL-4, IL-6, TGF- β 1, индуцированная мокрота, дети, бронхиальная астма

ASSESSMENT OF IMMUNOLOGICAL PARAMETERS IN INDUCED SPUTUM IN CHILDREN WITH SEVERE BRONCHIAL ASTHMA

Turovskaya A.A.^a, Kostina E.M.^a, Levashova O.A.^a, Molotilov B.A.^a, Orlova E.A.^a, Trushina E.Yu.^a, Sokolov S.A.^b

^a Penza Institute for Postgraduate Medical Education, a branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Penza, Russian Federation

^b City Clinical Hospital No. 4, Penza, Russian Federation

Abstract. Severe bronchial asthma in children is an actual current problem, due to high risk of severe and/or frequent exacerbations, decreased quality of life in patients and their families, as well as significant costs of socio-economic and medical resources. Personalized medicine suggests the need to search for specific objective indexes of the bronchial asthma severity in children. Biomarkers characterizing the inflammatory process may serve as indexes of the bronchial asthma severity. Aim of the study was to examine the amounts of surfactant protein A (SpA), Clara cell protein (CCP), interleukin-4 (IL-4), interleukin-6 (IL-6) and transforming growth factor β 1 (TGF- β 1) in induced sputum in children with severe bronchial asthma. 70 children took part in the study. The patients were grouped as follows: group 1, severe bronchial asthma ($n = 24$); comparison group 2 with mild bronchial asthma ($n = 26$). The control group 3 consisted of 20 healthy children. IS collection was performed according to standard methods. The concentrations of pneumoproteins and cytokines were determined in the induced sputum using ELISA techniques. In the group of patients with severe bronchial asthma, a statistically significant increase of SpA, CCP, IL-6 and TGF- β 1 concentrations in induced sputum and a significant decrease of IL-4 levels was detected, when compared with mild asthma group and healthy persons (Kruskal-Wallis test, $p < 0.05$). Strongly positive correlations have been found between bronchial asthma severity and sputum proteins: for SpA (Spearman quotient $r = 0.893814$, $p < 0.05$); IL-6 ($r = 0.827230$, $p < 0.05$), and TGF- β 1 ($r = 0.886062$, $p < 0.05$). The contents of studied pneumoproteins and cytokines reflect the severity of respiratory inflammatory process in children with bronchial asthma. The data on the IL-4 and IL-6 cytokine production in the group with severe bronchial asthma demonstrate involvement of other immune response types into allergic inflammation. The studied immunological parameters can serve as biomarkers of the asthma severity in children.

Keywords: surfactant protein A, Clara cell protein, pneumoproteins, IL-4, IL-6, TGF- β 1, induced sputum, children, bronchial asthma

Введение

Несмотря на современные достижения аллергологии, бронхиальная астма (БА) тяжелого течения у детей — очевидная реальность. Пациенты с тяжелой бронхиальной астмой (ТБА) заслужи-

вают пристального внимания в связи со значимым снижением качества жизни как детей, так и их семьи. Для данной группы характерен высокий риск тяжелых и/или частых обострений [3, 41]. ТБА требует больших социально-экономических и медицинских ресурсов [28, 30, 40, 41].

На основании литературных данных, среди детей с астмой у 2,3-11,3% пациентов регистрируется тяжелая степень тяжести [30, 36, 38, 40]. В России с 2016 года запущен проект «Общероссийский регистр пациентов с тяжелой бронхиальной астмой», однако данные не отражают статистику в детской популяции по стране в связи с низким уровнем включения пациентов из регионов РФ [6].

У больных БА, принимающих базисную терапию, степень тяжести определяется объемом и дозами противовоспалительных препаратов. На основании клинических рекомендаций МЗ РФ, руководства GINA 2024 ТБА определяется как астма, требующая терапии ступени 4 или 5 [12, 27]. Попытка снижения дозы противовоспалительных препаратов характеризуется потерей контроля над симптомами БА [1, 41].

Персонализированная медицина диктует необходимость поиска специфических объективных показателей тяжести БА у детей. Очевидно соответствие между выраженностью симптомов и тяжестью воспаления респираторного тракта [28]. Поэтому маркеры, характеризующие воспалительный процесс, могут служить индикаторами степени тяжести БА.

Альтерация легочной ткани сопровождается ростом специфических белков — пневмопротеинов. Заслуживают внимания белок системы легочного сурфактанта SpA и белок клеток Клара CC16 (БКК). По данным литературы, концентрация пневмопротеинов коррелирует с интенсивностью воспаления. Потенциал SpA и БКК в качестве биомаркеров тяжести воспаления астмы не раскрыт. SpA активно влияет на воспаление при БА, реализуя иммуномодулирующий, антиаллергический, антиоксидантный эффекты. БКК также обладает противовоспалительным эффектом за счет ингибирования провоспалительных цитокинов и фосфолипазы A2, сдерживает повреждение и фиброзирование респираторного тракта. Оба белка контролируют процессы апоптоза дыхательных путей [2, 4, 13, 14].

Значимая роль в поддержании воспаления отводится цитокинам. Цитокины модулируют иммунный ответ, влияя как на врожденный, так и на адаптивный иммунитет. IL-4 — один из ведущих цитокинов аллергического воспаления. Цитокин стимулирует пролиферацию и обеспечивает функциональную активность Th2-хелперов, регулирует продукцию специфических IgE и IgG4 антител. IL-4 демонстрирует свою противовоспалительную роль и выступает в роли координатора аллергического воспаления [15]. В исследованиях ТБА последних лет подчеркивается роль IL-6.

IL-6 характеризуется провоспалительной активностью, влияя на активность нейтрофилов, моноцитов и дифференцировку лимфоцитов [44]. Отмечено, что у взрослых пациентов, имеющих высокий уровень сывороточного IL-6, наблюдались частые обострения и плохой контроль БА. В отношении детей данные противоречивы [22]. Активное участие в реализации воспаления и ремоделирования бронхов принимает трансформирующий фактор роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$). Установлено, что TGF- $\beta 1$ управляет развитием, гомеостазом, дифференцировкой и гибелью почти всех популяций Т-клеток [17]. Противовоспалительное действие цитокина реализуется за счет подавления секреции провоспалительных цитокинов и активности фагоцитов [21]. Выявлено несколько полиморфизмов гена TGF- $\beta 1$, при которых повышается риск развития БА [35].

Перспективно топическое исследование иммунологических параметров в рамках персистирующего воспаления дыхательных путей. По данным литературы, не проводился интегральный анализ пневмопротеинов и цитокинов в индуцированной мокроте у детей с ТБА.

Цель исследования — изучить уровни сурфактантного белка А (SpA), белка клеток Клара (БКК), интерлейкина-4 (IL-4), интерлейкина-6 (IL-6) и трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) в индуцированной мокроте у детей с бронхиальной астмой тяжелой степени тяжести.

Материалы и методы

В исследование было включено 70 детей. Дети были обследованы в период с 2020 по 2023 годы на базе ГБУЗ «Городская детская поликлиника» г. Пенза и Пензенского института усовершенствования врачей — филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Группы исследования включали детей в возрасте с 5 до 12 лет с диагнозом аллергическая бронхиальная астма легкой и тяжелой степеней тяжести, персистирующего течения, вне обострения. Диагноз был подтвержден на основании критериев национальных клинических рекомендаций МЗ РФ «Бронхиальная астма» от 2021 года [12] и международного руководства по диагностике и терапии бронхиальной астмы GINA 2021 [42]. Больные были разделены на группы в соответствии со степенью тяжести

БА: 1-я группа — пациенты с БА тяжелой степени тяжести ($n = 24$), 2-я группа сравнения — пациенты с БА легкой степени тяжести ($n = 26$). Контрольная группа включала 20 условно здоровых детей — 3-я группа. Критерии исключения: тяжелые и декомпенсированные соматические, аутоиммунные, онкологические, психические, острые инфекционные заболевания, обострение БА, нежелание участвовать в исследовании. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ПИУВ — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (г. Пенза), протокол заседания № 13 от 20.11.2020 г.

Биологическим материалом для исследования послужила индуцированная мокрота (ИМ). Индукцию мокроты у детей выполняли по общепринятой методике, натошак, после чистки зубов и языка [9]. За сутки перед процедурой сбора ИМ пациентам было рекомендовано отменить препараты базисной терапии с целью исключить их влияние на продукцию изучаемых показателей. Исходное состояние нижних дыхательных путей оценивали на основании аускультации легких и измерения пиковой скорости выдоха (ПСВ). Процесс индукции мокроты включал ингаляцию 5%-ным раствором NaCl через ультразвуковой небулайзер на протяжении 5–30 минут. Длительность ингаляции определялась по возникновению продуктивного кашля. Если ребенок жаловался на одышку, чувство нехватки воздуха, головокружение, плохое самочувствие, ингаляцию незамедлительно прерывали. В случае возникновения продуктивного кашля пациента просили встать, глубоко откашляться и сплюнуть мокроту в контейнер. С целью улучшения отхождения мокроты проводили вибрационный массаж. При появлении жалоб измеряли ПСВ и выполняли аускультацию легких. При снижении нормативного показателя более чем на 20% и/или появлении респираторных симптомов ребенку выполняли ингаляцию сальбутамола (Сальбутамол-МХФП, 100 мкг/доза, Кировская фармацевтическая фабрика АО, Россия) через спейсер по 1–2 вдоха в зависимости от возраста. Динамическое наблюдение до нормализации состояния проводили в течение 1 часа.

Сгусток мокроты считали удовлетворительным для исследования в случае преобладания альвеолярных макрофагов в образце [5]. Для разжижения и разрушения мукополисахаридных компонентов в мокроту добавляли раствор лидазы из расчета 6 ЕД на 1 мл мокроты. Инкубация смеси при 37 °C длилась 4 часа. После центрифугирования при 8000 оборотов/минуту в течение 20 минут получали надосадочную жидкость [10].

Лабораторные исследования выполнены на базе кафедры медицинской микробиологии и лабораторной медицины ПИУВ — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (заведующая кафедрой — д.м.н. Долгих Татьяна Ивановна). Концентрацию сурфактантного белка А определяли в ИМ методом ИФА и выражали в пг/мл в соответствии с инструкцией к реактивам «Набор для определения сурфактантного белка А (SPA)» кат. № SEA890Hu фирмы Cloud-Clone Corp. (США). Концентрацию белка клеток Клара определяли в ИМ методом ИФА и выражали в нг/мл в соответствии с инструкцией к реактивам Human Club Cell Protein (CC16) ELISA кат. №RD191022200 фирмы BioVendor (Чешская Республика). Концентрацию TGF- β 1 определяли в ИМ методом ИФА и выражали в пг/мл в соответствии с инструкцией к реактивам Human TGF beta1 Elisa Kit кат. №BMS249/4, производитель Thermo Fisher Scientific (США). Концентрацию цитокинов IL-4 и IL-6 определяли в ИМ методом ИФА и выражали в пг/мл в соответствии с инструкцией к реактивам (наборы «Интерлейкин-4 — ИФА — БЕСТ», «Интерлейкин-6 — ИФА — БЕСТ» фирмы АО «Вектор-Бест», Россия, Новосибирская область).

Ранее исследование пневмопротеинов и цитокинов в ИМ у детей с БА одномоментно не проводилось.

Статистический анализ полученных данных выполнен на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха ($Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})$). Сравнение несвязанных выборок и межгрупповые сравнения проводили при помощи непараметрического критерия Краскела—Уоллиса. С целью поиска взаимосвязей между изучаемыми показателями и степенью тяжести БА у детей выполняли корреляционный анализ с расчетом коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Результаты считали статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Концентрации изучаемых параметров представлены в таблице 1. Уровни SpA и БКК в ИМ существенно различались в исследуемых группах. Получены статистически значимые различия между пациентами с астмой и здоровыми детьми ($p < 0,05$), а также между группами легкой и тяжелой степеней тяжести БА ($p < 0,05$). В группе тяжелой БА концентрация SpA была в 3,1 раза больше, чем в группе легкой степени тяжести БА

ТАБЛИЦА 1. КОНЦЕНТРАЦИЯ ПНЕВМОПРОТЕИНОВ И ЦИТОКИНОВ В ИНДУЦИРОВАННОЙ МОКРОТЕ У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, Ме ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$)

TABLE 1. CONCENTRATION OF PNEUMOPROTEINS AND CYTOKINES IN INDUCED SPUTUM IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA, Me ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$)

Показатель Parameter	1-я группа 1 st group	2-я группа 2 nd group	3-я группа 3 rd group	p (критерий Краскела–Уоллиса) Kruskal–Wallis test
	Тяжелая степень тяжести БА Severe bronchial asthma (n = 24)	Легкая степень тяжести БА Mild bronchial asthma (n = 26)	Группа контроля Control group (n = 26)	
SpA, пг/мл SpA, pg/mL	4517,33 (2483,22-5271,54)	1458,37 (745,89-2118,56)	251,08 (179,08-383,25)	0,0000 $p_{1,2} = 0,0000$ $p_{2,3} = 0,0000$ $p_{1,3} = 0,0000$
Белок клеток Клара, нг/мл Clara cell protein, ng/mL	15,90 (15,01-21,99)	14,85 (13,52-16,01)	13,62 (12,71-14,85)	0,0002 $p_{1,2} = 0,0169$ $p_{2,3} = 0,0275$ $p_{1,3} = 0,0001$
IL-4, пг/мл IL-4, pg/mL	2,66 (1,51-6,16)	16,32 (9,88-23,79)	1,27 (0,87-1,91)	0,0000 $p_{1,2} = 0,0000$ $p_{2,3} = 0,0000$ $p_{1,3} = 0,0027$
IL-6, пг/мл IL-6, pg/mL	48,62 (31,92-67,46)	6,11 (1,27-12,03)	1,37 (0,71-2,25)	0,0000 $p_{1,2} = 0,0000$ $p_{2,3} = 0,0033$ $p_{1,3} = 0,0000$
TGF-β1, пг/мл TGF- β 1, pg/mL	955,91 (746,05-1464,85)	494,49 (384,10-704,75)	73,73 (45,97-87,36)	0,0000 $p_{1,2} = 0,0000$ $p_{2,3} = 0,0000$ $p_{1,3} = 0,0000$

Примечание. БА – бронхиальная астма, p – уровень значимости, критерий Краскела–Уоллиса.

Note. BA, bronchial asthma; p, significance level, Kruskal–Wallis test.

(рис. 1). Концентрация БКК в ИМ в группе тяжелой степени тяжести БА достоверно выше, чем в группе легкой БА ($p < 0,05$). Продукция пневмопротеинов отражает степень тяжести БА у детей.

У больных БА отмечено статистически значимое повышение уровня IL-6 в ИМ ($p < 0,05$) в сравнении с группой здоровых детей (рис. 2). Продукция IL-6 в группе тяжелой БА была достоверно выше, чем у пациентов с БА легкой степени тяжести ($p < 0,05$). Разница медиан между группами БА составила 42,51 пг/мл. Концентрация IL-6 в ИМ характеризует тяжесть воспалительного процесса респираторного тракта.

Обнаружены существенные различия уровня IL-4 в ИМ в группах детей с БА и в контрольной группе ($p < 0,05$). Интересно, что большая продукция IL-4 в ИМ получена в группе БА легкой степени тяжести и составила 16,32 пг/мл, в то

время как в группе БА тяжелой степени тяжести – 2,66 пг/мл. В ходе межгрупповых сравнений выявлено, что разница уровня IL-4 в ИМ статистически достоверна ($p < 0,05$). Тяжелая БА характеризуется низкой продукцией IL-4 в ИМ, что, возможно, указывает на смещение фокуса на другой тип воспаления.

Уровень TGF- β 1 в ИМ в группах детей, страдающих астмой, был достоверно выше аналогичного показателя в контрольной группе ($p < 0,05$) (рис. 3). Получена достоверная разница результатов TGF- β 1 в ИМ между группами пациентов легкой и тяжелой БА (494,549 пг/мл и 955,91 пг/мл соответственно) ($p < 0,05$). Представленные результаты, возможно, демонстрируют профибротическую роль TGF- β 1 и его вклад в воспаление дыхательных путей при БА у детей.

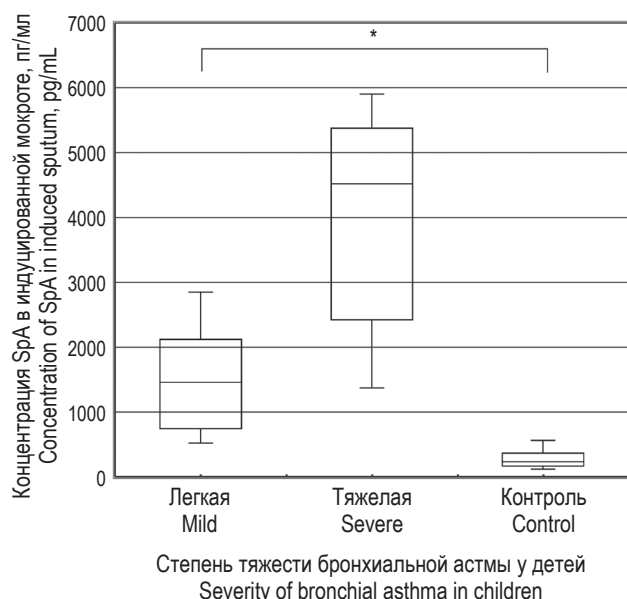


Рисунок 1. Концентрация SpA в индуцированной мокроте у детей с бронхиальной астмой

Примечание. * – различия между группами статистически значимы, $p = 0,0000$ (критерий Краскела – Уоллиса).

Figure 1. Concentration of SpA in induced sputum in children with bronchial asthma

Note. *, differences between groups are statistically significant, $p = 0.0000$ (Kruskal-Wallis test).

Корреляционный анализ с расчетом коэффициента Спирмена представлен в таблице 2. Наиболее сильная прямая корреляционная связь выявлена между концентрацией SpA в ИМ и степенью тяжести БА ($r = 0,893814$, $p < 0,05$). Полученные данные подчеркивают значение SpA в воспалительном процессе при БА у детей.

Обнаружены сильные прямые корреляционные связи между уровнем IL-6 в ИМ и степенью тяжести БА ($r = 0,827230$, $p < 0,05$), а также показателем TGF- $\beta 1$ в ИМ и степенью тяжести БА ($r = 0,886062$, $p < 0,05$). Рост изучаемых параметров от легкой к тяжелой степени тяжести БА обусловлен усилением воспалительного процесса in situ.

С целью выявления взаимосвязей между изучаемыми параметрами составлена корреляционная матрица (табл. 3). Выявлены умеренные прямые корреляционные связи между продукцией SpA и IL-6 в ИМ ($r = 0,717138$, $p < 0,05$) (рис. 4), между уровнем SpA и TGF- $\beta 1$ ($r = 0,850716$, $p < 0,05$) (рис. 5), а также между концентрацией IL-6 и TGF- $\beta 1$ ($r = 0,707546$, $p < 0,05$). Возможно, обнаруженные связи указывают на совместное действие SpA и цитокинов в рамках аллергического воспаления и его интенсивность.

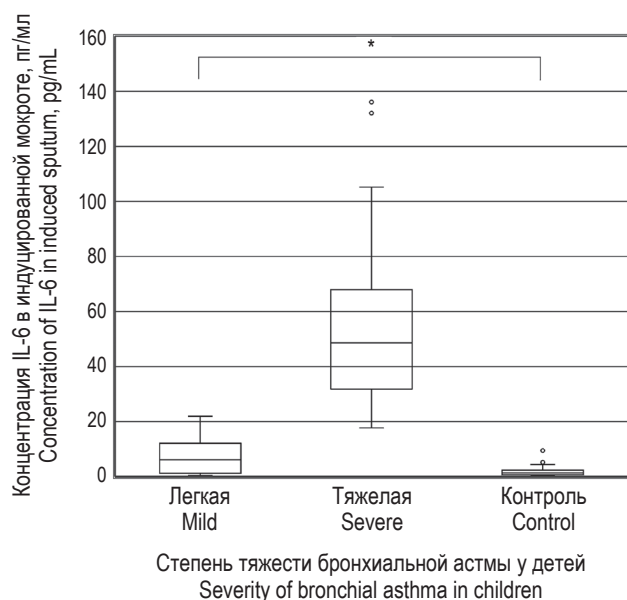


Рисунок 2. Концентрация IL-6 в индуцированной мокроте у детей с бронхиальной астмой

Примечание. См. примечание к рисунку 1.

Figure 2. Concentration of IL-6 in induced sputum in children with bronchial asthma

Note. As for Figure 1.

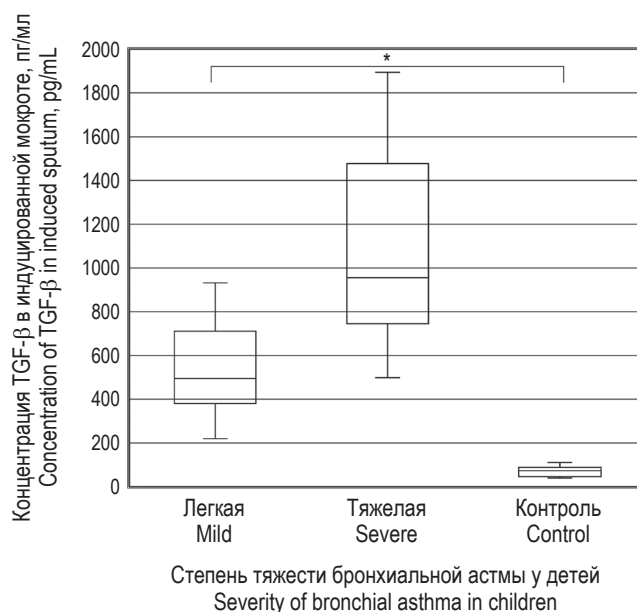


Рисунок 3. Концентрация TGF- $\beta 1$ в индуцированной мокроте у детей с бронхиальной астмой

Примечание. См. примечание к рисунку 1.

Figure 3. Concentration of TGF- $\beta 1$ in induced sputum in children with bronchial asthma

Note. As for Figure 1.

ТАБЛИЦА 2. КОРЕЛЛЯЦИОННЫЕ СВЯЗИ МЕЖДУ ПОКАЗАТЕЛЯМИ ПНЕВМОПРОТЕИНОВ И ЦИТОКИНОВ В ИНДУЦИРОВАННОЙ МОКРОТЕ И СТЕПЕНЬЮ ТЯЖЕСТИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

TABLE 2. CORRELATION BETWEEN PNEUMOPROTEINS AND CYTOKINES LEVELS IN INDUCED SPUTUM AND THE SEVERITY OF BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN

Показатель Parameter	Корелляция между показателями в индуцированной мокроте и степенью тяжести БА, коэффициент ранговой корреляции Спирмена Correlation between parameters in induced sputum and severity of asthma, Spearman's rank correlation coefficient
SpA, пг/мл SpA, pg/mL	0,893814
Белок клеток Клара, нг/мл Clara cell protein, ng/mL	0,502958
IL-4, пг/мл IL-4, pg/mL	0,196481
IL-6, пг/мл IL-6, pg/mL	0,827230
TGF-β1, пг/мл TGF- β 1, pg/mL	0,886062

Примечание. БА – бронхиальная астма.

Note. BA, bronchial asthma.

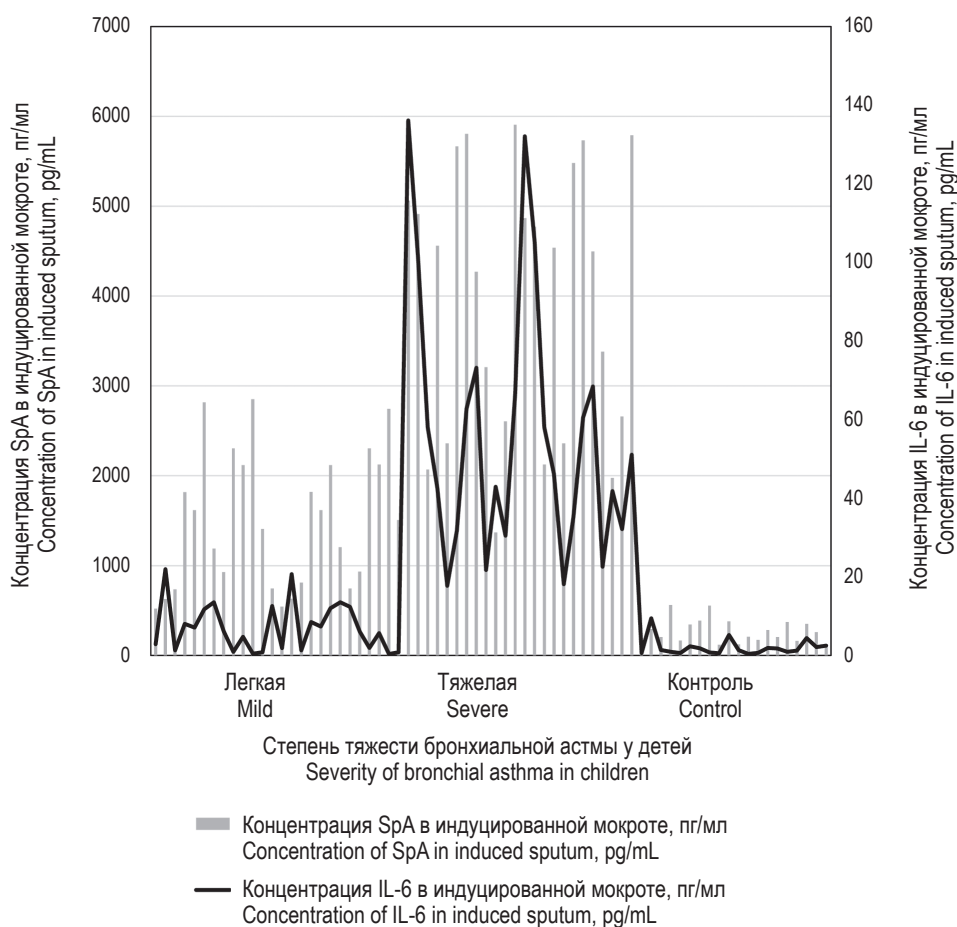


Рисунок 4. Диаграмма корреляции IL-6 и SpA в индуцированной мокроте у детей с бронхиальной астмой

Figure 4. Correlation diagram of IL-6 and SpA in induced sputum in children with bronchial asthma

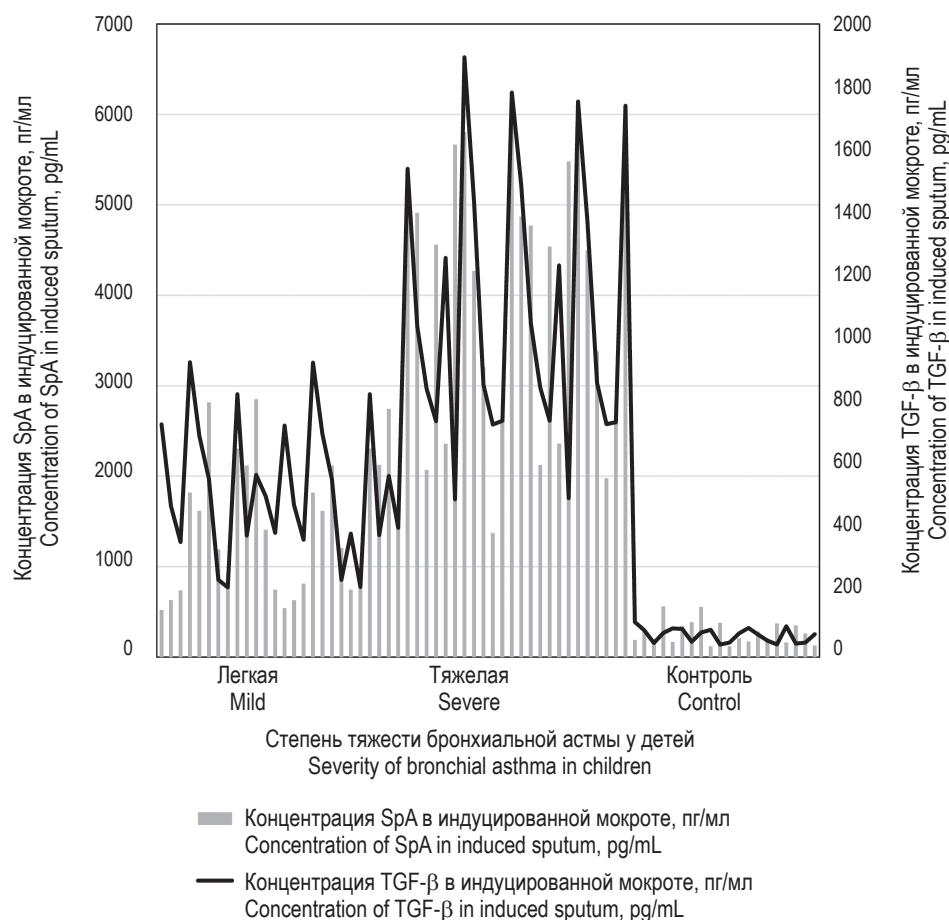


Рисунок 5. Диаграмма корреляции TGF-β1 и SpA в индуцированной мокроте у детей с бронхиальной астмой

Figure 5. Diagram of the correlation between TGF-β1 and SpA in induced sputum in children with bronchial asthma

ТАБЛИЦА 3. КОРРЕЛЯЦИОННАЯ МАТРИЦА МЕЖДУ ПОКАЗАТЕЛЯМИ ПНЕВМОПРОТЕИНОВ И ЦИТОКИНОВ В ИНДУЦИРОВАННОЙ МОКРОТЕ У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

TABLE 3. CORRELATION MATRIX BETWEEN PNEUMOPROTEINS AND CYTOKINES LEVELS IN INDUCED SPUTUM IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA

	SpA, пг/мл SpA, pg/mL	Белок клеток Клара, нг/мл Clara cell protein, ng/mL	IL-4, пг/мл IL-4, pg/mL	IL-6, пг/мл IL-6, pg/mL	TGF-β1, пг/мл TGF-β-1, pg/mL
SpA, пг/мл SpA, pg/mL	1,000000	0,424792	0,143407	0,717138	0,850716
Белок клеток Клара, нг/мл Clara cell protein, ng/mL	0,424792	1,000000	0,097347	0,439966	0,552268
IL-4, пг/мл IL-4, pg/mL	0,143407	0,097347	1,000000	0,029955	0,238518
IL-6, пг/мл IL-6, pg/mL	0,717138	0,439966	0,029955	1,000000	0,707546
TGF-β1, пг/мл TGF-β1, pg/mL	0,850716	0,552268	0,238518	0,707546	1,000000

Обсуждение

Иммунологические параметры у детей с ТБА недостаточно изучены на сегодняшний день. Последние работы подчеркивают гетерогенность ТБА в детской популяции, которая может быть обусловлена участием различных типов иммунного реагирования. В нашем исследовании в группе детей с БА тяжелой степени тяжести в индуцированной мокроте преобладала продукция IL-6 и наблюдался резкий спад концентрации IL-4. Полученные результаты демонстрируют, что наряду с T2-профилем воспаления в группе ТБА могут участвовать другие важные факторы патогенеза.

Все больше доказательств, что цитокины имеют как про-, так и противовоспалительный потенциал действия, реализуясь определенным образом в зависимости от условий и влияния иммунных клеток, участвующих в воспалении (эозинофилы, нейтрофилы). Возможно, низкая продукция IL-4 у пациентов с ТБА говорит о сохранении провоспалительной функции, но снижении его проаллергической роли.

В литературе выделяют T2-high и T2-low эндотипы ТБА, которые характеризуются разным уровнем продукции T2-цитокинов [28, 40]. Единичные современные наблюдения демонстрируют детей с ТБА, у которых продукция классических T2-медиаторов снижена, вместо них преобладают другие цитокины [16, 23]. Х. Huang и соавт. оценивали IL-4 в сыворотке крови у детей с БА при разных степенях тяжести и отметили значимое повышение IL-4 при всех степенях тяжести БА в отличие от группы контроля, однако в группе тяжелой степени тяжести показатель был ниже относительно более легких степеней тяжести [32]. В исследовании Sara J. Bossley и соавт. у детей с ТБА в бронхоальвеолярном лаваже и ИМ не зафиксировано значимой разницы по концентрации IL-4 в сравнении с контрольной группой детей без БА [16]. По мнению авторов, T2-low эндотип характеризует именно тяжелую астму и свидетельствует о резистентности к глюкокортикоидам [29].

Есть мнение, что ТБА у детей характеризуется отсутствием четкого паттерна Th1 или Th2-типа иммунного реагирования [25]. На наш взгляд, низкий уровень IL-4 в индуцированной мокроте в группе ТБА значимо отражает тяжесть воспаления и сигнализирует об участии других типов иммунного реагирования.

В нашем исследовании выявлено значимое повышение продукции IL-6 в группе ТБА, что характеризует выраженность воспалительного

процесса дыхательных путей. Описано, что IL-6 участвует в поддержании персистирующего воспаления, усиливает продукцию белков острой фазы. Продукция цитокина коррелирует с провоспалительными цитокинами и маркерами ремоделирования [11, 19].

Увеличение концентрации IL-6 и его рецептора IL-6R в индуцированной мокроте выявлено как при легкой степени тяжести БА, так и при тяжелой. Однако именно ТБА характеризуется гиперэкспрессией IL-6 эпителиальными клетками и высокой активностью трансигнального пути активации IL-6 [19, 34, 43]. Таким образом, IL-6 способствует эпителиальной дисфункции, выступая в роли активного фактора воспаления. Выявлена значимая корреляция уровня IL-6 в сыворотке крови у взрослых пациентов и у детей с ТБА с частотой обострений [39]. Однако единственная работа по изучению роли IL-6 у детей с ТБА продемонстрировала отсутствие четкой связи с тяжестью БА и уровнем контроля [33].

В группе ТБА зафиксирован наиболее высокий уровень TGF- β 1. Полученные данные, вероятно, отражают более выраженные процессы деструкции ткани бронхов, ведущие к потере эластичности и фиброзу, что клинически сопровождается потерей обратимости у пациентов с ТБА. Классическое представление о противовоспалительной роли цитокина не объясняет результаты нашего исследования. Некоторые авторы полагают, что цитокин реализует биполярное действие в отношении воспаления в зависимости от условий [35]. Роль TGF- β 1 при БА у детей изучена недостаточно. В работе R. Gagliardo и соавт. у детей с БА легкой и средней степеней тяжести получены достоверно более высокие уровни TGF- β 1 в ИМ, чем у здоровых детей [26]. По результатам И.Н. Гаймоленко и Н.Л. Потаповой, дети с частыми обострениями и неконтролируемым течением БА отличаются значимым повышением продукции сывороточного TGF- β 1. Исследователи получили положительную корреляцию концентрации TGF- β 1 в сыворотке крови со степенью тяжести БА у детей [7, 8].

В группе пациентов с ТБА мы наблюдали наиболее высокие показатели пневмопротеинов. Изучению SpA у людей с БА посвящено мало работ, а их результаты противоречивы [18, 45]. В детской популяции оценка SpA в индуцированной мокроте не проводилась. В нашем исследовании SpA отчетливо коррелирует с тяжестью БА, что отражает интенсивность воспаления дыхательных путей. Описано, что в условиях персистирующего воспаления преобладает функционально менее активная фракция SpA1, образующаяся

под воздействием ферментов и белков эозинофилов [2, 37, 47]. Ослабление противовоспалительной функции SpA, вероятно, способствует компенсаторной гиперпродукции пневмопротеина.

Кроме того, описана модель амбивалентного действия SpA. При взаимодействии углеродного домена SpA с антигеном или клеточным детритом происходит образование комплекса пневмопротеина с CD91 и кальретикулином на клеточной поверхности, что активирует протеинкиназу p38, которая способствует повышенной продукции фактора транскрипции NF-κB. В результате альвеолярные макрофаги продуцируют провоспалительные цитокины [47]. Высокий уровень секреции SpA в группе пациентов с ТБА, вероятно, свидетельствует об активном участии пневмопротеина в модуляции иммунного ответа в условиях персистирующего воспаления при БА.

Исследований БКК так же мало, полученные результаты спорные [20, 24]. Продукция БКК в ИМ у детей не изучалась. Многие авторы рассматривали БКК в качестве маркера хронического повреждения бронхиального эпителия. Помимо этого, БКК подавляет воспаление и предотвращает деструкцию фосфолипидов сурфактантной системы [14, 31]. В нашей работе наиболее высокий уровень БКК зарегистрирован у пациентов группы ТБА, что может говорить о выраженном

деструктивном процессе и противовоспалительной роли пневмопротеина.

Полученные корреляционные связи между показателями SpA, IL-6, TGF-β1 и степенью тяжести БА доказывают, что изучаемые факторы могут влиять друг на друга, взаимодействовать и усиливать воспалительный процесс, что находит отражение в степени тяжести БА. В литературе аналогичных исследований нет.

Выводы

В группе пациентов с ТБА получены высокие уровни продукции SpA, БКК, TGF-β1 и IL-6, но низкая концентрация IL-4. Продукция SpA коррелирует со степенью тяжести БА. Пневмопротеины отражают выраженность воспалительного процесса респираторного тракта. Максимальная концентрация TGF-β1 в ИМ у детей с ТБА указывает на прогрессирование воспаления. Полученные данные продукции цитокинов IL-4 и IL-6 в группе ТБА демонстрируют участие других видов иммунного ответа в рамках аллергического воспаления.

Изученные иммунологические параметры могут служить биомаркерами тяжести БА у детей. Мы предполагаем, что ключ к контролю ТБА именно в объективной диагностике воспаления, которая способствует своевременной персонализированной терапии.

Список литературы / References

1. Барановская Т.В., Белевский А.С., Восканян А.Г., Гаджиев К.М., Давлеталиева Н.Э., Емельянов А.В., Курбачева О.М., Княжеская Н.П., Мукатова И.Ю., Ненасьева Н.М. Тяжелая бронхиальная астма-2018. Согласительный доклад объединенной группы экспертов ассоциации русскоговорящих специалистов в области респираторной медицины, Российского респираторного общества, Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов // Практическая пульмонология, 2018. Т. 28, № 3. С. 52-64. [Baranovskaya T.V., Belevsky A.S., Voskanyan A.G., Gadzhiev K.M., Davletalieva N.E., Emelyanov A.V., Kurbacheva O.M., Knyazheskaya N.P., Mukatova I.Yu., Nenasheva N.M. Severe bronchial asthma-2018. Consensus report of the joint expert group of the Association of Russian-speaking specialists in the field of respiratory medicine, the Russian Respiratory Society, the Russian Association of Allergology and Clinical Immunology. *Prakticheskaya pulmonologiya = Practical Pulmonology*, 2018, Vol. 28, no. 3, pp. 52-64. (In Russ.)]
2. Журавлева Л.Н. Легочный сурфактант и патогенетическая роль сурфактантных протеинов SP-A и SP-D // Охрана материнства и детства, 2016. Т. 2, № 28. С. 82-86. [Zhuravleva L.N. Lung surfactant and pathogenic role of surfactant proteins SP-A and SP-D. *Okhrana materinstva i detstva = Protection of Motherhood and Childhood*, 2016, Vol. 2, no. 28, pp. 82-86. (In Russ.)]
3. Зайцева С.В., Зайцева О.В., Локшина Э.Э., Застрожина А.К., Муртазаева О.А. Тяжелая бронхиальная астма у детей // Аллергология и иммунология в педиатрии, 2019. Т. 3, № 58. С. 4-14. [Zajceva S.V., Zajceva O.V., Lokshina E.E., Zastrozhina A.K., Murtazaeva O.A. Severe bronchial asthma in children. *Allergologiya i immunologiya v pediatrii = Allergology and Immunology in Pediatrics*, 2019, Vol. 3, no. 58, pp. 4-14. (In Russ.)]
4. Микеров А.Н. Роль сурфактантного белка А в иммунной защите лёгких // Фундаментальные исследования, 2012. № 2. С. 204-207. [Mikerov A.N. Role of the surfactant protein A in the lung immune defense. *Fundamentalnye issledovaniya = Fundamental Research*, 2012, no. 2, pp. 204-207. (In Russ.)]

5. Миронова И.И., Романова Л.А., Долгов В.В. Общеклинические исследования: моча, кал, ликвор, мокрота. М.: Триада, 2012. 419 с. [Mironova I.I., Romanova L.A., Dolgov V.V. General clinical examinations: urine, feces, cerebrospinal fluid, sputum.] Moscow: Triada, 2012. 419 p.
6. Намазова-Баранова Л.С., Вишнёва Е.А., Добрынина Е.А., Алексеева А.А., Белевский А.С., Ильина Н.И., Княжеская Н.П., Курбачева О.М., Осипова Г.Л. Пилотный проект «Общероссийский регистр пациентов с тяжелой бронхиальной астмой». Первые результаты в детской группе пациентов (наблюдательная программа г. Москвы). Педиатрическая фармакология, 2017. Т. 14, № 2. С. 80-86. [Namazova-Baranova L.S., Vishneva E.A., Dobrynina E., Alekseeva A.A., Belevskiy A.S., Ilyina N.I., Knyazheskaya N.P., Kurbacheva O.M., Osipova G.L. Pilot Project "All-Russian Registry of Patients with Severe Bronchial Asthma". The First Results in a Children's Group of Patients (Moscow's Observation Program). *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology*, 2017, Vol. 14, no. 2, pp. 80-86. (In Russ.)]
7. Потапова Н.Л., Гаймоленко И.Н. Анализ уровня трансформирующего фактора роста $\beta 1$ у детей, больных бронхиальной астмой // Мать и дитя в Кузбассе, 2019. Т. 79, № 4. С. 21-25. [Potapova N.L., Gajmolenko I.N. Analysis of the level of transforming growth factor $\beta 1$ in children with bronchial asthma. *Mat i ditya v Kuzbasse = Mother and Baby in Kuzbass*, 2019, Vol. 79, no. 4, pp. 21-25. (In Russ.)]
8. Потапова Н.Л., Гаймоленко И.Н. Роль факторов ремоделирования малых дыхательных путей при бронхиальной астме у детей // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского, 2020. Т. 99, № 2. С. 51-56. [Potapova N.L., Gaymolenko I.N. The role of small airway remodeling factors in children with bronchial asthma. *Pediatriya im. G.N. Speranskogo = Pediatrics. G. Speransky Journal*, 2020, Vol. 99, no. 2, pp. 51-56. (In Russ.)]
9. Рыбакова О.Г., Минина Е.Е., Жаков Я.И. Способ получения индуцированной мокроты у детей для оценки степени и характера воспаления слизистой бронхов. Патент № 2364341 от 20.08.2009. [Rybakova O.G., Minina E.E., Zhakov Ya.I. Method of induced sputum sampling in children to estimate severity and nature of bronchial mucosa inflammation. Patent no. 2364341 dated 20.08.2009].
10. Сухарев А.Е., Ермолаева Т.Н., Беда Н.А., Мамаева С.А. Иммунохимическое исследование бронхиального секрета в оценке степени бронхита // Современные проблемы науки и образования, 2004. № 2. С. 27-34. [Sukharev A.E., Ermolaeva T.N., Beda N.A., Mamaeva S.A. Immunochemical study of bronchial secretions for estimate of endobronchitis degree. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education*, 2004, no. 2, pp. 27-34. (In Russ.)]
11. Трушина Е.Ю., Костина Е.М., Молотиллов Б.А., Типикин В.А., Баранова Н.И. Роль цитокинов IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 в иммунопатогенезе хронической обструктивной болезни легких // Медицинская иммунология, 2019. Т. 21, № 1. С. 89-98. [Trushina E.Yu., Kostina E.M., Molotilov B.A., Tipikin V.A., Baranova N.I. Role of IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 cytokines in the immunopathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Meditinskaya Immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2019, Vol. 21, no. 1, pp. 89-98. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2019-1-89-98.
12. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Васильева О.С., Геппе Н.А., Игнатова Г.Л., Княжеская Н.П., Малахов А.Б., Мещерякова Н.Н., Ненашева Н.М., Фассахов Р.С., Хаитов Р.М., Ильина Н.И., Курбачева О.М., Астафьева Н.Г., Демко И.В., Фомина Д.С., Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А., Вишнёва Е.А., Новик Г.А. Бронхиальная астма: федеральные клинические рекомендации, 2021. [Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Ajsanov Z.R., Belevskij A.S., Vasil'eva O.S., Geppe N.A., Ignatova G.L., Knyazheskaya N.P., Malahov A.B., Meshcheryakova N.N., Nenasheva N.M., Fassahov R.S., Haitov R.M., Il'ina N.I., Kurbacheva O.M., Astaf'eva N.G., Demko I.V., Fomina D.S., Namazova-Baranova L.S., Baranov A.A., Vishneva E.A., Novik G.A. Bronchial asthma: federal clinical guidelines, 2021].
13. Almontashiri S., Han Y., Zhu Y., Dutta S., Niazi S., Wang X., Siddiqui B., Zhang D. CC16 regulates inflammation, ROS generation and apoptosis in bronchial epithelial cells during Klebsiella pneumoniae infection. *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, Vol. 22, no. 21, 11459. doi: 10.3390/ijms222111459.
14. Almontashiri S., Zhu Y., Han Y., Wang X., Somanath P.R., Zhang D. Club cell secreted protein CC16: potential applications in prognosis and therapy for pulmonary diseases. *J. Clin. Med.*, 2020, Vol. 9, no. 12, 4039. doi: 10.3390/jcm9124039.
15. Bernstein Z.J., Shenoy A., Chen A., Heller N.M., Spangler J.B. Engineering the IL-4/IL-13 axis for targeted immune modulation. *Immunol. Rev.*, 2023, Vol. 320, no. 1, pp. 29-57.
16. Bossley C.J., Fleming L., Gupta A., Regamey N., Frith J., Oates T., Tsartsali L., Lloyd C.M., Bush A., Saglani S. Pediatric severe asthma is characterized by eosinophilia and remodeling without TH2 cytokines. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2012, Vol. 129, no. 4, pp. 974-982.e13.
17. Chen W.J. TGF- β Regulation of T Cells. *Annu. Rev. Immunol.*, 2023, Vol. 41, pp. 483-512.
18. Cheng G., Ueda T., Numao T., Kuroki Y., Nakajima H., Fukushima Y., Motojima S., Fukuda T. Increased levels of surfactant protein A and D in bronchoalveolar lavage fluids in patients with bronchial asthma. *Eur. Respir. J.* 2000, Vol. 16, no. 5, pp. 831-835.
19. Chung K.F., Adcock I.M. Precision medicine for the discovery of treatable mechanisms in severe asthma. *Allergy*, 2019, Vol. 74, no. 9, pp. 1649-1659.

20. de Burbure C., Pignatti P., Corradi M., Malerba M., Clippe A., Dumont X., Moscato G., Mutti A., Bernard A. Uteroglobin-related protein 1 and Clara cell protein in induced sputum of patients with asthma and rhinitis. *Chest*, 2007, Vol. 131, no. 1, pp. 172-179.
21. Deng Z., Fan T., Xiao Ch., Tian H., Zheng Yu., Li Ch., He J. TGF- β signaling in health, disease and therapeutics. *Signal Transduct. Target. Ther.*, 2024, Vol. 9, 61. doi: 10.1038/s41392-024-01764-w.
22. di Palma E., Cantarelli E., Catelli A., Ricci G., Gallucci M., Miniaci A., Pession A. The predictive role of biomarkers and genetics in childhood asthma exacerbations. *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, Vol. 22, no. 9, 4651. doi: 10.3390/ijms22094651.
23. Eller M.C.N., Vergani K.P., Saraiva-Romanholo B.M., Antonangelo L., Leone C., Rodrigues J.C. Can inflammatory markers in induced sputum be used to detect phenotypes and endotypes of pediatric severe therapy-resistant asthma? *Pediatr. Pulmonol.*, 2018, Vol. 53, no. 9, pp. 1208-1217.
24. Emmanouil P., Loukides S., Kostikas K., Papatheodorou G., Papaporfyriou A., Hillaset G., Vamvakaris I., Triggidou R., Katafigiotis P., Kokkini A., Papiris S., Koulouris N., Bakakos P. Sputum and BAL Clara cell secretory protein and surfactant protein D levels in asthma. *Allergy*, 2015, Vol. 70, no. 6, pp. 711-714.
25. Fitzpatrick A.M., Teague W.G., Meyers D.A., Peters S.P., Li X., Li H., Wenzel S.E., Aujla Sh., Castro M., Bacharier L.B., Gaston B.M., Bleecker E.R., Moore W.C. 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, Vol. 127, no. 2, pp. 382-389.e1-13.
26. Gagliardo R., Chanez P., Gjomarkaj M., la Grutta S., Bonanno A., Montalbano A.M., di Sano C., Albano G.D., Gras D., Anzalone G., Riccobono L., Profita M. The role of transforming growth factor- β 1 in airway inflammation of childhood asthma. *Int. J. Immunopathol Pharmacol.*, 2013, Vol. 26, no. 3, pp. 725-738.
27. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2024. Available at: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/05/GINA-2024-Strategy-Report-24_05_22_WMS.pdf.
28. Guilbert T.W., Bacharier L.B., Fitzpatrick A.M. Severe Asthma in Children. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.*, 2014, Vol. 2, no. 5, pp. 489-500.
29. Haktanir-Abul M., Phipatanakul W. Severe asthma in children: Evaluation and management. *Allergol. Int.*, 2019, Vol. 68, no. 2, pp. 150-157.
30. Hedlin G., Bush A., Lodrup Carlsen K., Wennergren G., de Benedictis F.M., Melen E., Paton J., Wilson N., Carlsen K.-H. Problematic severe asthma in children, not one problem but many: a GA2LEN initiative. *Eur. Respir. J.*, 2010, Vol. 36, no. 1, pp. 196-201.
31. Hermans C., Bernard A. Lung epithelium-specific proteins: characteristics and potential applications as markers. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1999, Vol. 159, no. 2, pp. 646-678.
32. Huang X., Huang Zh., Shao Ch., Zheng B., Zhang J. Expression of LncRNA-BCYRN1 in pediatric asthma and related factors of disease induction. *Cell. Mol. Biol.*, 2022, Vol. 67, no. 5, pp. 248-255.
33. Jackson D.J., Bacharier L.B., Calatroni A., Gill M.A., Hu J., Liu A.H., Wheatley L.M., Gern J.E., Gruchalla R.S., Hershey G.K.K., Kattan M., Kercksmar C.M., Kim H., O'Connor G.T., Patel Sh., Pongracic J.A., Wood R.A., Busse W.W. Serum IL-6: A biomarker in childhood asthma? *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2020, Vol. 145, no. 6, pp. 1701-1704.e3.
34. Jevnikar Z., Östling J., Ax E., Calvén J., Thörn K., Israelsson E., Öberg L., Singhanian A., Lau L.C.K., Wilson S.J., Ward J.A., Chauhan A., Sousa A.R., De Meulder B., Loza M.J., Baribaud F., Sterk P.J., Chung K.F., Sun K., Guo Y., Adcock I.M., Payne D., Dahlen B., Chanez P., Shaw D.E., Krug N., Hohlfeld J.M., Sandström T., Djukanovic R., James A., Hinks T.S.C., Howarth P.H., Vaarala O., van Geest M., Olsson H. Epithelial IL-6 trans-signaling defines a new asthma phenotype with increased airway inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2019, Vol. 143, no. 2, pp. 577-590.
35. Kraik K., Tota M., Laska J., Lacwik J., Pazdzierz L., Sedek L., Gomulka K. The Role of Transforming Growth Factor- β (TGF- β) in Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Cells*, 2024, Vol. 13, no. 15, 1271. doi: 10.3390/cells13151271.
36. Lai C.K., Beasley R., Crane J., Foliaki S., Shah J., Weiland S. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: phase three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax*, 2009, Vol. 64, no. 6, pp. 476-483.
37. Ledford J.G., Addison K.J., Foster M.W., Que L.G. Eosinophil-associated lung diseases. A cry for surfactant proteins A and D help? *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 2014, Vol. 51, no. 5, pp. 604-614.
38. Nordlund B., Melen E., Schultz E.S., Grönlund H., Hedlin G., Kull I. Prevalence of severe childhood asthma according to the WHO. *Respir. Med.*, 2014, Vol. 108, no. 8, pp. 1234-1237.
39. Peters M.C., Mauger D., Ross K.R., Phillips B., Gaston B., Cardet J.C., Israel E., Levy B.D., Phipatanakul W., Jarjour N.N., Castro M., Wenzel S.E., Hastie A., Moore W., Bleecker E., Fahy J.V., Denlinger L.C. Evidence for exacerbation-prone asthma and predictive biomarkers of exacerbation frequency. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2020, Vol. 202, no. 7, pp. 973-982.
40. Pijnenburg M.W., Fleming L. Advances in understanding and reducing the burden of severe asthma in children. *Lancet Respir. Med.*, 2020, Vol. 8, no. 10, pp. 1032-1044.

41. Ramratnam S.K., Bacharier L.B., Guilbert T.W. Severe asthma in children. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.*, 2017, Vol. 5, no. 4, pp. 889-898.
42. Reddel H.K., Bacharier L.B., Bateman E.D., Brightling C.E., Brusselle G.G., Buhl R., Cruz A.A., Duijts L., Drazen J.M., FitzGerald J.M., Fleming L.J., Inoue H., Ko F.W., Krishnan J.A., Levy M.L., Lin J., Mortimer K., Pitrez P.M., Sheikh A., Yorgancioglu A.A., Boulet L.-Ph. Global Initiative for Asthma Strategy 2021: executive summary and rationale for key changes. *Eur. Respir. J.*, 2022, Vol. 59, no. 1, 2102730. doi: 10.1183/13993003.02730-2021.
43. Rincon M., Irvin C.G. Role of IL-6 in asthma and other inflammatory pulmonary diseases. *Int. J. Biol. Sci.*, 2012, Vol. 8, no. 9, pp. 1281-1290.
44. Scheller J., Chalaris A., Schmidt-Arras D., Rose-John S. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *Biochim. Biophys. Acta*, 2011, Vol. 1813, no. 5, pp. 878-888.
45. van de Graaf E.A., Jansen H.M., Lutter R., Alberts C., Kobesen J., de Vries I.J., Out T.A. Surfactant protein A in bronchoalveolar lavage fluid. *J. Lab. Clin. Med.*, 1992, Vol. 120, no. 2, pp. 252-263.
46. Wang J.-Y., Reid K.B.M. The immunoregulatory roles of lung surfactant collectins SP-A, and SP-D, in allergen-induced airway inflammation. *Immunobiology*, 2007, Vol. 212, no. 4-5, pp. 417-425.
47. Wang Yi., Voelker D.R., Lugogo N.L., Wang G., Floros J., Ingram J.L., Chu H.W., Church T.D., Kandasamy P., Fertel D., Wright J.R., Kraft M. Surfactant protein A is defective in abrogating inflammation in asthma. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.*, 2011, Vol. 301, no. 4, pp. 598-606.

Авторы:

Туровская А.А. — ассистент кафедры аллергологии и иммунологии с курсом дерматовенерологии и косметологии, Пензенский институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ, г. Пенза, Россия

Костина Е.М. — д.м.н., доцент, профессор кафедры аллергологии и иммунологии с курсом дерматовенерологии и косметологии, Пензенский институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ, г. Пенза, Россия

Левашова О.А. — к.б.н., доцент кафедры медицинской микробиологии и лабораторной медицины, начальник лаборатории молекулярной и персонализированной медицины, Пензенский институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ, г. Пенза, Россия

Молотилев Б.А. — д.м.н., профессор кафедры аллергологии и иммунологии с курсом дерматовенерологии и косметологии, Пензенский институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ, г. Пенза, Россия

Authors:

Turovskaya A.A., Assistant Professor, Department of Allergology and Immunology with a Course of Dermatovenereology and Cosmetology, Penza Institute for Postgraduate Medical Education, a branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Penza, Russian Federation

Kostina E.M., PhD, MD (Medicine), Associate Professor, Professor, Department of Allergology and Immunology with a Course of Dermatovenereology and Cosmetology, Penza Institute for Postgraduate Medical Education, a branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Penza, Russian Federation

Levashova O.A., PhD (Biology), Associate Professor, Department of Medical Microbiology and Laboratory Medicine, Head of the Laboratory of Molecular and Personalized Medicine, Penza Institute for Postgraduate Medical Education, a branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Penza, Russian Federation

Molotilov B.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Allergology and Immunology with a Course of Dermatovenereology and Cosmetology, Penza Institute for Postgraduate Medical Education, a branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Penza, Russian Federation

Орлова Е.А. — д.м.н., доцент, заведующая кафедрой аллергологии и иммунологии с курсом дерматовенерологии и косметологии, Пензенский институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ, г. Пенза, Россия

Трушина Е.Ю. — к.м.н., доцент кафедры пульмонологии и фтизиатрии, Пензенский институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ, г. Пенза, Россия

Соколов С.А. — специалист по клиническим исследованиям ГБУЗ «Клиническая больница № 4», г. Пенза, Россия

Orlova E.A., PhD, MD (Medicine), Associate Professor, Head, Department of Allergology and Immunology with a Course of Dermatovenereology and Cosmetology, Penza Institute for Postgraduate Medical Education, a branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Penza, Russian Federation

Trushina E.Yu., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Pulmonology and Phthisiology, Penza Institute for Postgraduate Medical Education, a branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Penza, Russian Federation

Sokolov S.A., Clinical Research Specialist, City Clinical Hospital No. 4, Penza, Russian Federation

Поступила 26.12.2024
Принята к печати 23.03.2025

Received 26.12.2024
Accepted 23.03.2025