

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ INTERNAL DISEASES

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ МЕТОДА ИНДУЦИРОВАННОЙ МОКРОТЫ У ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Чулков В.С.,
Минина Е.Е.,
Медведева Л.В.

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский
государственный медицинский
университет» Минздрава России
(454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64,
Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Чулков Василий Сергеевич,
e-mail: vschulkov@rambler.ru

РЕЗЮМЕ

В статье изложен обзор современных представлений о методе индуцированной мокроты, представлены подробное описание методики и протоколы получения мокроты у взрослых и детей, способы обработки полученного материала. В работе детально описываются особенности клеточного состава индуцированной мокроты у здоровых людей и у пациентов с бронхиальной астмой; подчёркивается значимость уровня эозинофилии как прогностического и диагностического критерия астмы; определяются функции других клеток индуцированной мокроты, таких как нейтрофилы, макрофаги, базофилы. Работа иллюстрирована фотографиями микроскопии мокроты. Помимо цитологии мокроты, подчёркивается возможность использования других методов исследования, таких как идентификация вирусных и бактериальных возбудителей, геномика, протеомика, липидомика, метаболомика, определение концентрации различных медиаторов в супернатанте мокроты. Даются представления о биохимических маркерах воспаления и ремоделирования дыхательных путей при астме, которые можно определить в мокроте (анафилатоксин С3а, кластерин, периостин, нейротоксин эозинофильного происхождения, фолликулин). Кроме того, в статье обобщены сведения о воспалительных фенотипах бронхиальной астмы, подчёркиваются их непостоянство и модификация в зависимости от периода заболевания, назначенного лечения, интеркуррентных респираторных инфекций, курения. Даны подробные характеристики эозинофильного, нейтрофильного, смешанного и малогранулоцитарного фенотипов бронхиальной астмы, отражены наиболее частые корреляции фенотипов с тяжестью и течением заболевания, параметрами функции лёгких и другими показателями. Описаны возможности использования метода индуцированной мокроты для комплексной оценки течения, контролируемости астмы и эффективности проводимой лекарственной терапии, а также для персонализированного подбора противовоспалительного препарата с учётом воспалительного фенотипа.

Ключевые слова: индуцированная мокрота, бронхиальная астма, воспалительный фенотип, эозинофил, нейтрофил, макрофаг

Статья поступила: 28.03.2022
Статья принята: 29.09.2022
Статья опубликована: 08.12.2022

Для цитирования: Чулков В.С., Минина Е.Е., Медведева Л.В. Использование в клинической практике метода индуцированной мокроты у пациентов с бронхиальной астмой. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(5-2): 42-55. doi: 10.29413/ABS.2022-7.5-2.5

USING INDUCED SPUTUM METHOD IN CLINICAL PRACTICE IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

**Chulkov V.S.,
Minina E.E.,
Medvedeva L.V.**

South Ural State Medical University
(Vorovskogo str. 64, Chelyabinsk 454092,
Russian Federation)

Corresponding author:
Vasily S. Chulkov,
e-mail: vschulkov@rambler.ru

ABSTRACT

This article presents an overview of modern statements of the induced sputum method; detailed description of the methods and protocols for taking sputum in adults and children, methods for processing the obtained substance. The paper describes in detail the features of the cellular composition of induced sputum in healthy individuals and in patients with bronchial asthma, emphasizes the importance of the eosinophilia level as a prognostic and diagnostic criterion of asthma and also determines the functions of other induced sputum cells such as neutrophils, macrophages, basophils. The article is illustrated with photographs of sputum microscopy. In addition to sputum cytology, we give accent to the possibility of using other research methods such as an identification of viral and bacterial pathogens, genomics, proteomics, lipidomics, metabolomics, determination of the concentration of various mediators in the sputum supernatant. The paper presents the ideas on biochemical inflammatory markers and remodelling of the respiratory tract in asthma, which can be determined in sputum (C3a anaphylatoxin, clusterin, periostin, eosinophil-derived neurotoxin, folliculin). In addition, we summarize the information on inflammatory phenotypes of bronchial asthma, emphasize their variability and modification depending on the period of the disease, prescribed treatment, intercurrent respiratory infections, and smoking. The article also presents detailed characteristics of eosinophilic, neutrophilic, mixed and small granulocyte phenotypes of bronchial asthma, and describes the most frequent correlations of phenotypes with the severity and course of the disease, with lung function parameters and other indicators. The paper gives an account of the possibilities of using the induced sputum method for a comprehensive assessment of the course, asthma controllability and the effectiveness of drug therapy, as well as for a personalized selection of an anti-inflammatory drug considering the inflammatory phenotype.

Key words: induced sputum, bronchial asthma, inflammatory phenotype, eosinophil, neutrophil, macrophage

Received: 28.03.2022
Accepted: 29.09.2022
Published: 08.12.2022

For citation: Chulkov V.S., Minina E.E., Medvedeva L.V. Using induced sputum method in clinical practice in patients with bronchial asthma. *Acta biomedica scientifica*. 2022; 7(5-2): 42-55. doi: 10.29413/ABS.2022-7.5-2.5

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) является распространённым хроническим респираторным заболеванием, которым страдает 1–18 % населения в разных странах. Рецидивирующие одышки возникают у значительной части детей в возрасте 5 лет и младше, как правило, с вирусными инфекциями верхних дыхательных путей. Определить, когда эти симптомы являются начальными проявлениями БА, сложно, что может приводить к запоздалой диагностике и терапии. В последних пересмотрах «Глобальной инициативы по бронхиальной астме» (GINA, Global Initiative for Asthma) основной целью терапии БА является достижение контроля над заболеванием, который подразумевает как отсутствие клинических проявлений заболевания, так и стабильность показателей спирометрии [1]. В то же время существуют доказательства того, что персистирующее воспаление слизистой оболочки бронхов имеет место даже при лёгком течении БА и отсутствии симптомов заболевания; соответственно, продолжают и процессы тканевого и клеточного ремоделирования дыхательных путей, что может приводить к необратимым структурным изменениям последних [2, 3].

Таким образом, крайне важна комплексная оценка заболевания, включающая не только клинические симптомы, но и лабораторные маркеры воспаления (в том числе определение уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе и количества эозинофилов в мокроте), что необходимо для своевременного назначения адекватной базисной терапии и её коррекции [4–8]. Большинство существующих методик, которые позволяют оценить воспалительный процесс непосредственно в слизистой оболочке дыхательных путей, к сожалению, являются инвазивными и достаточно трудоёмкими, что не позволяет широко применять их в рутинной практике. Одним из перспективных неинвазивных инструментов является метод индуцированной мокроты (ИМ) – диагностическое исследование, позволяющее получить достаточное количество секрета из нижних отделов дыхательных путей у большинства пациентов, не откашливающих мокроту спонтанно, – который может быть в дальнейшем использован для подсчёта клеточных элементов и определения уровня цитокинов, иммуноглобулинов и т. д. в супернатанте [9, 10].

К преимуществам данного метода относятся простота процесса индукции мокроты, использование доступного недорогого оборудования, воспроизводимость результатов, возможность многократного получения ИМ у одного пациента, относительная безопасность. Из побочных эффектов индукции мокроты отмечают солёный вкус во рту, гиперсаливацию, а также возможность развития бронхоспазма [10, 11]. Методика ИМ может успешно применяться в том числе и у детей [11–15].

РАЗДЕЛ 1. ОПИСАНИЕ МЕТОДА ИНДУЦИРОВАННОЙ МОКРОТЫ

В 1958 г. метод ИМ был впервые предложен для диагностики рака лёгких [16], а затем был использован

для диагностики лёгочного туберкулёза и пневмоцистной пневмонии. В настоящее время он может быть использован для выявления цитомегаловирусной инфекции, токсоплазмоза, аспергиллёза, криптококкоза, а также для диагностики банальных бронхолёгочных инфекций. В том числе ИМ используется с целью изучения клеточных и гуморальных факторов воспаления, оценки воспалительных изменений при острых и хронических заболеваниях дыхательной системы (БА, хроническая обструктивная болезнь лёгких) [10, 15]. Чаще всего используется метод индуцирования гипертоническим раствором хлорида натрия, предложенный более 30 лет назад I. Pin и соавт. в модификации Т.А. Popov и соавт. [17, 18].

Применение метода ИМ для оценки патологии дыхательных путей получило широкое распространение, но следует отметить, что исследовательские группы, применяющие этот метод, использовали разные режимы индукции и обработки полученной мокроты. Поэтому целевой группой Европейского респираторного общества (ERS, European Respiratory Society) в 2002 г. были опубликованы рекомендации по стандартизации протокола индукции мокроты, аспектов безопасности, обработки и анализа образцов мокроты [19–24]. Российскими учёными предложен способ получения ИМ, который может применяться у детей, в том числе и раннего возраста [11].

Использование стандартизированной методики позволяет получить достаточное количество исследуемого материала, а также сопоставлять данные, полученные различными исследовательскими группами [9, 10].

Протокол индукции мокроты [9–11]

1. Исследование желательнее проводить натощак; предварительно пациент чистит зубы и язык зубной щёткой. У детей раннего возраста исследование проводится строго натощак.

2. Пациенту в доступной форме объясняется ход процедуры.

3. Проведение спирометрии с измерением исходного показателя объёма форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1) (более предпочтительно) или пиковой скорости выдоха (ПСВ).

4. Индукция мокроты проводится под наблюдением врача в помещении, оборудованном для оказания неотложной помощи.

5. Премедикация β₂-агонистом короткого действия (сальбутамол: взрослые и дети старше 12 лет – 200 мкг, дети младше 12 лет – 100 мкг), поскольку ингаляция гипертонического раствора может спровоцировать бронхоспазм; повторное измерение ОФВ1 или ПСВ через 10 минут.

6. Ингаляция стерильным гипертоническим (4,5 %) раствором хлорида натрия через небулайзер (скорость 1 мл/мин). Большинство исследователей считают ультразвуковой небулайзер более предпочтительным, но в то же время есть данные, демонстрирующие отсутствие различий ИМ, полученной при помощи «smart» небулайзера с контролем дыхания и ультразвукового небулайзера, по клеточному составу и уровню цитокинов [25]. Если пациент относится к группе риска (нестабильный пациент, соотношение ОФВ1 к жизненной ёмкости

лёгких (ЖЕЛ) менее 0,7 после ингаляции сальбутамола, тяжёлая астма), ингаляцию начинают с изотонического (0,9 %) раствора с постепенным повышением концентрации при хорошей переносимости. Если при использовании изотонического раствора начинается выделение мокроты, концентрацию не повышают. Концентрацию раствора следует увеличивать (до 3 % и 4,5 %), если пациент не выделяет мокроту на предыдущей концентрации. При повышении концентрации интервалы должны составлять 30 с, 1 мин и 2 мин с измерением ОФВ1 или ПСВ.

7. Длительность ингаляции составляет 15–20 мин или меньше при получении достаточного количества мокроты. Каждые 5 мин или раньше, если у пациента появляется желание откашляться, ингаляция прерывается, пациента просят встать и откашлять мокроту в подготовленную ёмкость. Для улучшения отхождения мокроты возможно проведение вибрационного массажа грудной клетки.

8. После каждого 5-минутного интервала ингаляции проводится повторная спирометрия. Если ОФВ1/ПСВ снижаются более чем на 20 % от значений, полученных после ингаляции сальбутамола, процедуру следует прекратить. Детям до 5–6 лет, которые не способны выполнить дыхательные манёвры, проводится аускультация через те же временные интервалы. Процедура также останавливается при появлении жалоб (одышка, чувство нехватки воздуха, дискомфорт в грудной клетке).

9. Детям, которые самостоятельно не могут откашлять мокроту (возраст до 5–6 лет) возможно проведение стимуляция кашля и последующего отсасывания содержимого глотки с помощью медицинского электроотсоса.

10. Объём полученной мокроты должен быть не менее 1 мл. Полученный материал хранится в холодильнике при температуре 4 °С не более двух часов.

11. Для получения воспроизводимых результатов рекомендуемый интервал между процедурами получения индуцированной мокроты у одного пациента должен составлять не менее 24 часов.

Методика обработки мокроты

Полученная ИМ представляет собой сложный материал, содержащий большое количество муцина, различных типов клеток, слюны. Для получения воспроизводимых результатов важно использовать стандартизованную методику обработки полученных образцов. Основная цель обработки мокроты – получить достаточное для изучения количество клеток дыхательных путей. Дополнительные исследования могут быть проведены с использованием супернатанта мокроты и клеток мокроты: например, изучение медиаторов воспаления в супернатанте мокроты и выполнение широкого спектра исследований клеток мокроты. Образец мокроты разбавляют в соотношении 1:1 фосфатно-солевым буфером, содержащим 0,1 % дитиотреитола (ДТТ) или дитиозеритрита (DTE), и встряхивают для гомогенизации; рекомендуется фильтрация через нейлоновую сетку. Клетки окрашивают для оценки жизнеспособности. Затем следует центрифугирование для отделения клеток и супернатанта. Осадок клеток ресуспендируют, окрашивают по Райту или Гимзе; можно использовать и другие методы окрашивания. Для дифференциального подсчёта бе-

рут 400–500 неплоскоклеточных клеток; результат отображается в процентах (эозинофилы, нейтрофилы, макрофаги, лимфоциты и бронхиальные эпителиальные клетки). Если образец содержит более 20 % плоских эпителиальных клеток, то это свидетельствует о его загрязнении и неудовлетворительном качестве [9, 10].

Помимо подсчёта количества клеток, есть и другие методы исследования мокроты: молекулярная микробиология, идентификация вирусных и бактериальных возбудителей, геномика, протеомика, липидомика, метаболомика, определение концентрации различных медиаторов в супернатанте мокроты, а также полученный материал может быть использован для получения культуры клеток дыхательных путей [2, 14, 15, 26–28].

Методика обработки, предлагаемая ERS, достаточно трудоёмка и требует наличия определённых реактивов и оборудования, что ограничивает её широкое применение. Чтобы включить индукцию мокроты в качестве экономичного инструмента в повседневную клиническую практику, необходимо сократить время, необходимое для её обработки. Для рутинного исследования клеточного состава ИМ возможно использование полученного материала без предварительной обработки. Образец наносится на предметное стекло тонким слоем, производится фиксация мазка 70–95%-м этиловым спиртом с последующим окрашиванием азур-эозином по Романовскому – Гимзе с ручным подсчётом клеточных элементов (эозинофилы, нейтрофилы, макрофаги, лимфоциты) не менее чем в 10 полях зрения, не менее 200–400 клеток. Используется световой микроскоп, увеличение на 700–1000. Результат отображается в процентах от общего количества клеток [14, 29]. Фото индуцированной мокроты у пациента с БА и основные клетки мокроты представлены на рисунках 1–3.

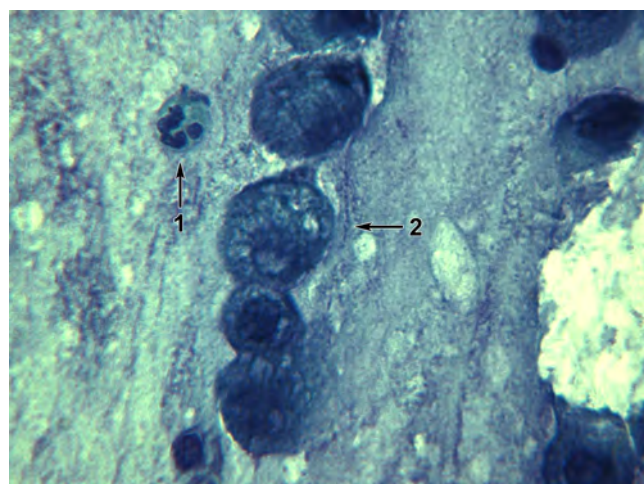
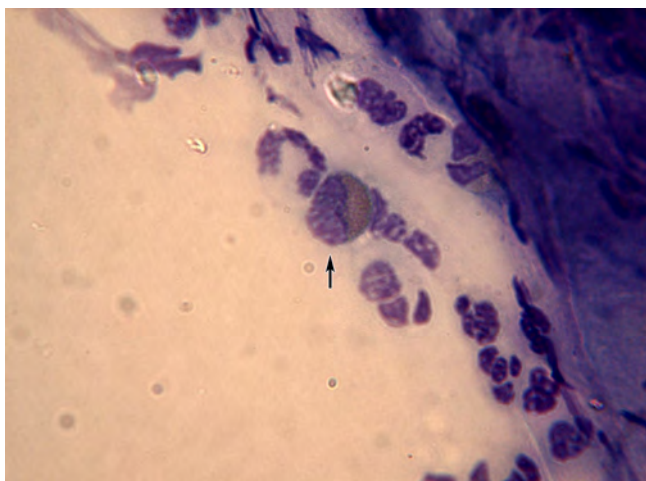


РИС. 1. Иммерсионная микроскопия мокроты: стрелками обозначены нейтрофил (1) и макрофаг (2). Окрашивание азур-эозином по Романовскому – Гимзе; увеличение $\times 1500$ (собственные данные)

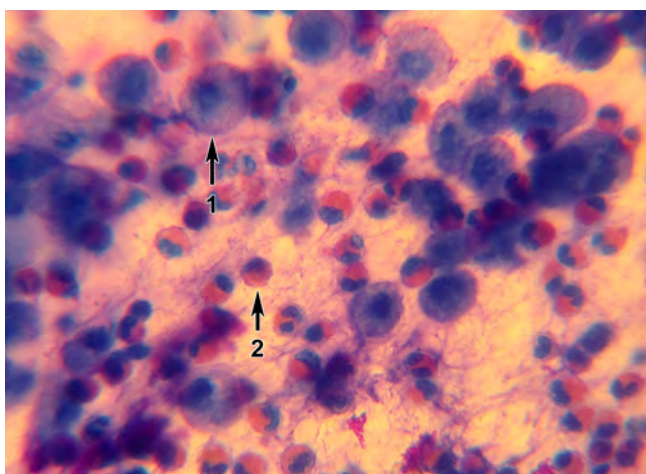
FIG. 1. Immersion microscopy of induced sputum: the arrows indicate neutrophil (1) and macrophage (2). Romanovsky – Giemsa staining; magnification $\times 1500$ (own data)

**РИС. 2.**

Иммерсионная микроскопия мокроты: стрелкой обозначен эозинофил. Окрашивание азур-эозином по Романовскому – Гимзе; увеличение $\times 1500$ (собственные данные)

FIG. 2.

Immersion microscopy of induced sputum: the arrow indicates eosinophil. Romanovsky – Giemsa staining; magnification $\times 1500$ (own data)

**РИС. 3.**

Иммерсионная микроскопия мокроты пациента с эозинофильным воспалительным фенотипом бронхиальной астмы: стрелками обозначены макрофаг (1) и эозинофил (2). Окрашивание азур-эозином по Романовскому – Гимзе; увеличение $\times 1000$ (собственные данные)

FIG. 3.

Immersion microscopy of induced sputum of asthmatic patient with an eosinophilic inflammatory phenotype: the arrows indicate macrophage (1) and eosinophil (2). Romanovsky – Giemsa staining; magnification $\times 1000$ (own data)

РАЗДЕЛ 2. КЛЕТОЧНЫЙ СОСТАВ ИНДУЦИРОВАННОЙ МОКРОТЫ У ЗДОРОВЫХ ЛИЦ И У ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Обычно образец мокроты содержит эпителиальные бронхиальные клетки и клетки неэпителиального происхождения. Также из ротовой полости со слюной в образец

мокроты попадают клетки плоского эпителия, при неправильной подготовке к исследованию их количество может быть достаточно большим, что ухудшает качество препарата, но при этом никак не влияет на содержание клеток бронхиального происхождения. О правильной методике проведения свидетельствует наличие в образце ИМ большого количества альвеолярных макрофагов и других воспалительных клеточных элементов (более 80 %); эти образцы подлежат дальнейшему исследованию [9, 10].

При изучении клеточного состава ИМ у здоровых добровольцев большинством исследователей отмечено большое количество макрофагов (46,0–72,3 %), нейтрофилов (26,0–38,3 %) и низкое – лимфоцитов (0–2,0 %) и эозинофилов (не более 1 % или отсутствие) [10, 30–32]. Некоторыми авторами выявлена взаимосвязь нейтрофильного воспаления с фактом активного или пассивного курения: у курильщиков уровень макрофагов был ниже, а нейтрофилов и лимфоцитов – выше [33]. Также показано увеличение содержания нейтрофилов и эозинофилов с возрастом [10, 31].

Содержание эозинофилов ИМ при астме широко варьирует при описании различными исследователями. Считается, что уровень эозинофилов мокроты более 3 % следует расценивать как высокий, а его мониторинг на фоне проводимой базисной противовоспалительной терапии позволяет провести оценку эффективности лечения и влияния на выраженность аллергического воспаления на уровне слизистой оболочки бронхов [3, 12–14, 30, 34, 35]. Морфологическими признаками аллергического воспаления являются, помимо повышения содержания эозинофилов в ИМ, повышение уровня нейтрофилов, базофилов и слущивание бронхиального эпителия [36, 37]. Существует ряд работ, где авторы пытались выявить взаимосвязь уровня эозинофилов ИМ со стажем БА, тяжестью и уровнем контроля [12, 15, 38], однако остаётся открытым вопрос, почему у идентичных по клинико-лабораторным данным пациентов выявляется разное количество эозинофилов в ИМ. С. Сао и соавт. (2017) обнаружили, что группы пациентов с классической астмой и атипичной астмой (кашлевой вариант и вариант со стеснением в груди) имеют схожие воспалительные характеристики дыхательных путей по клеточному составу, а также по спектру и уровням белков в супернатантах мокроты [2]. Содержание эозинофилов в мокроте между этими группами не имело значительных различий и в среднем составило $1,5 \pm 1,3$, $2,1 \pm 1,5$ и $2,3 \pm 3,2$ % соответственно. В этом исследовании был проведён протеомный анализ супернатантов мокроты, и идентифицировано 1126 белков; уровни большинства белков также были одинаковыми в трёх группах. Эти данные подтверждают концепцию о том, что все эти варианты астмы имеют сходный патогенетический механизм, и для них можно предложить общую терапевтическую стратегию [2]. М. Pretolani и соавт. (2017) определили, что пациенты с БА с самым высоким уровнем эозинофилии в мокроте ($> 300/\text{мм}^3$) имели небольшой стаж болезни, низкую функцию лёгких, высокую частоту тяжёлых обострений и неконтролируемое течение астмы, в сравнении с пациентами с более низ-

ким количеством эозинофилов [39]. Кроме того, у пациентов с тяжёлой неконтролируемой астмой, требующей использования глюкокортикостероидов и пролонгированных β_2 -агонистов, существуют более высокие шансы на обнаружение высокого уровня эозинофилов мокроты по сравнению с субъектами с лёгкой или средней тяжестью БА (отношение шансов (ОШ) – 1,60; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 1,19–2,16) и лицами без астмы (ОШ = 3,93; 95% ДИ: 2,90–5,33) [40]. Y. Guo и соавт. (2019) показали, что около 20 % детей с персистирующими хрипами имеют повышение эозинофилов мокроты, причём выявлена прямая зависимость частоты и тяжести хрипов с уровнем эозинофилов в ИМ [41].

Существуют исследования, где изучалась значимость уровня эозинофилии индуцированной мокроты как прогностического критерия ответа на терапию ингаляционными глюкокортикостероидами и фактора возможного обострения при уменьшении их дозы. Показано, что у пациентов с уровнем эозинофилов мокроты более 3 % ответ на терапию кортикостероидами лучше и быстрее, чем у пациентов с отсутствием эозинофилов или их более низким содержанием, которым требуется более длительная базисная терапия [30, 34, 41]. A. Zacharasiewicz и соавт. (2005) показали, что снижение дозы ингаляционных глюкокортикостероидов у детей с уровнем эозинофилов мокроты 3 % и более с высокой вероятностью приведёт к обострению заболевания, а у бессимптомных детей без эозинофилов в мокроте снижение дозы ингаляционных глюкокортикостероидов всегда было успешным; следовательно, уровень эозинофилов ИМ менее 3 % может использоваться в качестве индикатора для отказа от лечения [34]. В проведённом H.L. Petsky и соавт. (2017) метаанализе, включающем 6 исследований и 382 пациента с астмой, показано значительное снижение частоты обострений астмы, когда лечение основывалось на подсчёте эозинофилов в мокроте, по сравнению с клиническими симптомами и функцией лёгких или без неё (объединённое ОШ = 0,57; 95% ДИ: 0,38–0,86). Стратегия лечения астмы заключалась в поддержании уровня эозинофилов в мокроте не более 2–3 % [42]. H. Inoue и соавт. (2016) показали взаимосвязь между высоким уровнем эозинофилов в ИМ и признаками ремоделирования дыхательных путей по данным компьютерной томографии у пациентов со стабильной астмой [3].

Хотя наличие при БА эозинофилов в мокроте считается характерным, в то же время отрицательный результат не исключает этот диагноз. Имеются многочисленные сообщения о «неэозинофильной» астме, но трудно установить, был ли у этих пациентов нейтрофильный или малогранулоцитарный тип воспаления первичным [43, 44]. Исследование по трансгеномике мокроты показало, что эозинофилия ИМ не всегда является синонимом активации Th2-иммунного ответа, и существуют пациенты с астмой с преобладанием нейтрофилов в мокроте [27].

Нейтрофилы также играют важную роль в воспалительном процессе дыхательных путей; их содержание при БА колеблется в широких пределах – от 9,1 % до 81 % по данным разных авторов [14, 15, 29, 30, 38].

Уровень нейтрофилов возрастает со степенью тяжести БА и с уменьшением контролируемости заболевания [38, 43, 45].

Количество макрофагов в ИМ при БА, как правило, достаточно высокое, но меньше, чем у здоровых лиц, и снижается с нарастанием тяжести заболевания, в среднем составляя 37,0–80,9 % [14, 30, 32, 38]. Вклад макрофагов в патогенез астмы, по-видимому, связан не с изменением их количества, так как у большинства пациентов с БА оно не изменено, а с изменением функций. Макрофаги – это очень гетерогенные клетки, которые могут быстро изменять свою функцию в ответ на сигналы местного микроокружения. Хотя описаны отдельные подтипы макрофагов с уникальными функциональными способностями, считается, что макрофаги представляют собой спектр активированных фенотипов, а не отдельные стабильные субпопуляции. Кроме того, в мокроте обнаруживаются альвеолярные макрофаги, расположенные на поверхности альвеолярного эпителия, а интерстициальные макрофаги, расположенные в лёгочной ткани, не присутствуют в мокроте и могут быть обнаружены только при биопсии. Большинство исследователей предполагают, что БА связана с дефектным фагоцитозом и эффероцитозом (фагоцитарным клиренсом апоптотических клеток) макрофагов, который, вероятно, более выражен при более тяжёлых формах астмы, но точные механизмы остаются плохо изученными. Также происходит изменение продукции противовоспалительных цитокинов и индукция инфламмосомы (мультипротеиновых внутриклеточных комплексов, которые выявляют патогенные микроорганизмы и немикробные агенты и активируют выработку провоспалительных цитокинов). Согласно современным представлениям, активация макрофагов в очаге аллергического воспаления запускает синтез воспалительных медиаторов: RAF, томоксана, простагландина F₂, – что приводит к увеличению сосудистой проницаемости. Кроме того, провоспалительные цитокины, выделяемые макрофагами, способны активировать эндотелиальные клетки и поддерживать жизнедеятельность эозинофилов в очаге воспаления. Макрофаги могут способствовать ремоделированию при астме, хотя у исследователей пока мало тому доказательств. Новые терапевтические стратегии, нацеленные на макрофаги, включают ослабление воспаления за счёт изменения поляризации или ингибирования инфламмосомы NLRP3, а также за счёт воздействия на эффероцитоз. Однако это материал для будущих исследований [46–48].

Уровень лимфоцитов в ИМ у больных с БА составляет 0,6–8,7 % и статистически значимо не отличается от такового в группе здоровых лиц [14, 32, 38].

S. Barril и соавт. (2016) показали, что исследование клеточного состава ИМ полезно использовать в рутинной клинической практике, так как оно смогло предоставить важную информацию для принятия клинических решений у двух третей (67,3 %) пациентов, поступивших в пульмонологическое отделение, преимущественно имевших диагноз астмы или хронического кашля (у 57,3 % – диагностическую информацию, у 49,7 % – помощь в принятии терапевтического решения). Кроме

того, исследование мокроты позволило изменить в 55 % случаев терапию пациентов, особенно у пациентов с астмой, у которых в 64,7 % случаев изменилась доза глюкокортикостероидов [49].

Многие современные исследования не только изучают клеточный состав ИМ, но и определяют некоторые биохимические маркеры воспаления и ремоделирования дыхательных путей при астме, которые необходимы для диагностики заболевания и контроля проводимой терапии. Так, в исследовании J. Zhang и соавт. (2015) было показано, что уровень анафилатоксина С3а в ИМ был значительно выше у пациентов с обострением астмы (2,24 нг/мл; диапазон – 1,68–5,58 нг/мл), чем у пациентов в ремиссии астмы, а также было отмечено, что уровни С3а у пациентов с тяжёлым обострением (4,69 нг/мл; диапазон – 2,69–6,59 нг/мл) были значительно выше, чем у пациентов с лёгким обострением [50]. Периостин является системным биомаркером эозинофилии дыхательных путей у пациентов с астмой и может быть полезен при отборе пациентов для новых терапевтических средств против астмы, направленных на воспаление Th2 [51]. Он играет роль медиатора нескольких патогенетических механизмов астмы, таких как рекрутирование эозинофилов, регулирование выработки слизи из бокаловидных клеток и субэпителиального фиброза с последующим ремоделированием дыхательных путей. I. Bobolea и соавт. (2015) показали, что у пациентов с тяжёлой астмой с преобладанием эозинофильного воспаления были выше уровни периостина в мокроте по сравнению с пациентами со смешанным фенотипом, а также отмечена положительная корреляционная связь между периостином и стойким ограничением воздушного потока у пациентов с астмой с эозинофилией дыхательных путей [52]. Аналогичные данные получены в исследовании M. Refaat и соавт. (2021), в котором подчёркивается диагностическое значение определения периостина в мокроте у пациентов с тяжёлой астмой [53]. У пациентов с эозинофилией мокроты обнаруживается более высокий уровень кластерина, чем при стабильной астме с отсутствием эозинофилии; кроме того, кластерин был связан с тяжестью астмы. Кластерин может быть маркером, который отражает воспаление дыхательных путей, его можно использовать для оценки эффективности проводимого лечения астмы [54]. S.Y. Kim и соавт. (2018) определяли в ИМ у детей с БА слабый индуктор апоптоза, подобный фактору некроза опухоли (TWEAK, TNF-like weak inducer of apoptosis), который играет роль в патогенезе различных воспалительных заболеваний. У детей с астмой уровни TWEAK были выше, чем у здоровых, и коррелировали с параметрами функции лёгких, отражающими обструкцию дыхательных путей, и с тяжестью астмы, особенно у субъектов с эозинофильным воспалением [55].

По данным S.H. Kim (2020), определение нейротоксина эозинофильного происхождения (EDN, eosinophil-derived neurotoxin) и периостина в мокроте обладает такой же высокой чувствительностью и специфичностью для диагностики астмы, как и определение этих показателей в плазме крови. Также предлагается определять в мокроте фолликулин, который поддерживает целост-

ность эпителиального барьера за счёт регуляции межклеточного соединения и, скорее всего, является биомаркером малогранулоцитарного фенотипа [56].

S.Y. Kim (2020), кроме клеточных маркеров неконтролируемой астмы (CD66+ нейтрофилы, тромбоцитарно-адгезивные эозинофилы) идентифицировал и метаболические маркеры неконтролируемости – церамиды C16:0 и C24:0 [57]. В обзоре A. Santos (2021) подчёркивается диагностическое значение определения метаболических признаков астмы (метаболических фенотипов). Так, например, при астме с ожирением в мокроте изменяется количество не только провоспалительных цитокинов (интерлейкин (IL) 1 β , IL-4, IL-5, IL-6), но и лептина, адипонектина. Кроме того, определение в мокроте различных метаболитов может быть инструментом для изучения ответа (или отсутствия ответа) на терапию глюкокортикостероидами или побочных эффектов этих препаратов у пациентов с астмой [28].

РАЗДЕЛ 3. ФЕНОТИПЫ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

В международном документе GINA дано определение БА, в котором подчёркивается гетерогенность заболевания, появилось понятие о фенотипах астмы, говорится о необходимости дальнейших исследований в этом направлении для понимания клинической значимости фенотипической классификации [1, 27, 43, 58, 59]. В то же время тенденция современной медицины – это персонификация, подразумевающая дифференцированный подход к каждому пациенту исходя не только из нозологии, но и из его индивидуальных особенностей [27, 43, 60]. Для этой цели осуществляются попытки разделения пациентов с БА на фенотипы (субтипы) [43, 44, 61], в том числе по типу клеточного воспаления дыхательных путей (по данным исследования мокроты) для возможности дифференцированного назначения противовоспалительной терапии и оценки её эффективности. При астме существует неоднородность воспалительного ответа [1]; для его характеристики используется разделение уровню эозинофилов и/или нейтрофилов.

J.L. Simpson и соавт. в 2006 г., а затем и другими исследователями предложено выделение четырёх основных субтипов (фенотипов) БА по преобладающему типу воспалительных клеток: нейтрофильный (содержание нейтрофилов в мокроте 61 % и более); эозинофильный (содержание эозинофилов 3 % и более); смешанный гранулоцитарный (содержание эозинофилов более или равно 3 %, содержание нейтрофилов более или равно 61 %); малогранулоцитарный (содержание эозинофилов менее 3 % и содержание нейтрофилов менее 61 %) [62, 63]. Некоторые исследователи используют для разделения уровень эозинофилов 1,1 % [62], а нейтрофилов – не 61 %, а 76 % [32].

Эозинофильный фенотип в настоящее время является наиболее изученным; он ассоциирован с хорошим эффектом на ингаляционные глюкокортикостероиды [43, 64]. Выявлено, что более половины пациентов

с тяжёлой неконтролируемой БА имеют уровень эозинофилов в ИМ ≥ 3 %. Эозинофильный фенотип БА ассоциируется с большей выраженностью клинических симптомов, более частыми и тяжёлыми обострениями астмы, а также со снижением показателей спирометрии. Тяжёлая эозинофильная БА характеризуется персистирующей неконтролируемой эозинофилией в дыхательных путях и периферической крови, сопровождается повышением IL-4 и IL-5, что делает перспективным использование блокирующих их препаратов (Dupilumab, Reslizumab, Mepolizumab) [5, 44, 65, 66]. G. Suárez-Cuartín и соавт. (2016) было показано, что у половины пациентов с БА, преимущественно с эозинофильным фенотипом, в динамике наблюдается изменение воспалительного фенотипа по данным ИМ; эта изменчивость связана с курением и недавним обострением астмы [67].

Нейтрофильный фенотип является более гетерогенным, наиболее устойчивым в динамике и коррелирует с тяжестью астмы. Этот фенотип ассоциирован с повышением уровня IL-8, недостаточным ответом на проводимую терапию ингаляционными глюкокортикостероидами и потерей контроля над заболеванием [14, 26, 29, 45, 68]. S.L. Taylor и соавт. (2018) выявили, что нейтрофильный воспалительный фенотип БА связан с особенностями микробиоты дыхательных путей, которая значительно отличается по своему составу от микробиоты больных с другим воспалительными фенотипами, в частности с эозинофильным [63]. Так, в монографии A. Kozik (2019), поднимается вопрос о том, что при эозинофильном фенотипе астмы грибы играют большую роль, чем бактерии. Протеазы грибов, таких как *Aspergillus fumigatus*, могут вызывать выраженную эозинофильную реакцию дыхательных путей. В то же время при нейтрофильном фенотипе увеличивается количество бактерий, таких как *Haemophilus*, *Moraxella*, *Pseudomonas* и *Klebsiella* [69]. Различия в составе микробиоты могут влиять на ответ на антимикробную и стероидную терапию [63]. Вирусные инфекции вызывают обострения БА через множество механизмов, которые включают в себя гиперреактивность бронхов, активацию эозинофильного и нейтрофильного воспаления дыхательных путей [70]. Кроме того, основным внутренним фактором, который предрасполагает к обострениям БА, является дефицит в продукции противовирусных интерферонов эпителиальными клетками типа I (IFN- β и IFN- λ) [71].

Обнаружение нейтрофилии мокроты у пациентов с астмой привело к ряду клинических испытаний антибиотиков (макролиды), противогрибковых средств (итраконазол) или специфических антинейтрофильных соединений, таких как CXCR2 или иммуномодуляторы против фактора некроза опухолей (TNF, tumor necrosis factor) [43, 65].

В настоящее время не существует терапевтического подхода, который однозначно нацелен на нейтрофилы при астме. Учитывая, что нейтрофильное воспаление дыхательных путей, по-видимому, нечувствительно к глюкокортикостероидам, новые стратегии с использованием низкомолекулярных антагонистов рецептора IL-8, CXCR2, скорее фокусируются на снижении активации нейтрофилов, а не на количестве нейтрофилов [72, 73].

Противоположное мнение имеют R. Snelgrove и соавт. (2018), предполагая, что нейтрофилы могут проявлять заметную противовоспалительную способность, например, как они это делают при заживлении ран. Вероятно, нейтрофилы играют плейотропные и потенциально противоположные роли в патофизиологии астмы – и отрицательные, и некоторые потенциально полезные, – поэтому неизбирательная блокада нейтрофилов при новых стратегиях в лечении может быть неприемлема [74].

Малогранулоцитарный фенотип может быть транзиторным; он определяется путём исключения нейтрофильного и эозинофильного фенотипов, чаще ассоциируется с лёгкой степенью тяжести заболевания, хорошей контролируемостью [32, 35] и, скорее всего, представляет собой «доброкачественный» фенотип астмы, связанный с хорошим ответом на лечение, а не «истинный» фенотип астмы. В исследовании S. Hinks (2020) показано, что у 80 % пациентов со стабильной персистирующей астмой и малогранулоцитарным фенотипом, которые получали ингаляционные кортикостероиды, после отмены поддерживающей терапии произошло формирование эозинофильного фенотипа [65]. Однако есть пациенты с данным фенотипом, астма которых остаётся недостаточно контролируемой, несмотря на оптимальное лечение; эта группа требует дальнейшего изучения для потенциальных новых целевых вмешательств [4]. Уровни выдыхаемого оксида азота, эозинофильно-катионного протеина и IL-8 в супернатанте мокроты более низкие при малогранулоцитарном фенотипе, тогда как при эозинофильном и смешанном фенотипах отмечаются высокие уровни выдыхаемого оксида азота и эозинофильно-катионного протеина, а уровень IL-8 выше у пациентов с нейтрофильным и смешанным фенотипами БА [4]. При нейтрофильном фенотипе уровень С-реактивного белка и фибриногена наиболее высокий, в то время как при эозинофильном уровне фибриногена выше по сравнению со здоровыми субъектами [32].

Смешанный фенотип признан наиболее тяжёлым фенотипом. T. Nishio и соавт. (2019) показали, что у пациентов со смешанным фенотипом были низкие показатели функции лёгких и выраженные клинические симптомы. Кроме того, отмечена связь данного фенотипа с развитием риносинусита и полипоза носа [75]. В исследовании W. Moore (2014) более 83 % пациентов со смешанным клеточным воспалением, несмотря на лечение высокими дозами ингаляционных или пероральных кортикостероидов, часто обращались за экстренной медицинской помощью [43]. T. Carr (2019) относит смешанный фенотип к Th2-low/non-type 2, который сопровождается дисфункцией барьера дыхательных путей и эпителиальных клеток, нарушением эффероцитоза макрофагов, повышением синтеза IL-8, IL-17, IL-22, IL-23, IFN- γ , TNF α , CXCR2 и дефицитом IL-10. Эти данные позволяют расширить возможности использования таргетной терапии, такой как терапия антагонистами CXCR2, антагонистами TNF α -рецепторов, анти-IL-23 [35]. P. Ntontsi (2017) также отметил, что наличие тяжёлой рефрактерной астмы встречалось чаще при смешанном фенотипе (в 43,7 % случаев). В то же время при смешанном фенотипе наблюдалось

одновременное повышение FeNO и эозинофильного катионного протеина, как при эозинофильном фенотипе, и IL-8 – как при нейтрофильном [4].

Следует отметить, что воспалительные фенотипы не являются устойчивыми во времени; фенотип астмы не может быть надёжно определён с помощью однократного исследования ИМ и может изменяться в зависимости от периода заболевания, назначенного лечения, интеркуррентных респираторных инфекций, курения [13, 14].

В настоящее время роль базофилов в патогенезе астмы остаётся в значительной степени неизученной. Y. Suzuki и соавт. (2017) показали, что количество активированных базофилов увеличивалось в мокроте пациентов с эозинофильной астмой коррелировало с эозинофилами в дыхательных путях и крови. K. Wakahara и соавт. (2018) проанализировали образцы индуцированной мокроты у взрослых пациентов с астмой, которые лечились с помощью ингаляционных кортикостероидов более 2 месяцев. Базофилы мокроты исследовали методом проточной цитометрии, а эозинофилы и нейтрофилы мокроты исследовали под микроскопом. При эозинофильном воспалении также наблюдалось увеличение базофилов мокроты, но они не увеличивались при смешанном клеточном типе, а также при низкоклеточном и нейтрофильном типах. Компьютерная томография для оценки хронического синусита показала положительную корреляцию между количеством базофилов в мокроте и оценками решетчатой кости. Возможно, базофилы мокроты могут служить биомаркером для мониторинга новых терапевтических подходов к лечению эозинофильной астмы [36, 76].

Исследования N. Ullmann и соавт. (2013) и C.J. Bossley и соавт. (2012) показали устойчивую корреляцию в содержании эозинофилов в жидкости бронхо-альвеолярного лаважа и ИМ у взрослых и детей школьного возраста с тяжёлой астмой, и теперь цитология ИМ входит в международные руководства по лечению тяжёлой астмы у взрослых (International ERS/ATS Guidelines on Definition, Evaluation and Treatment of Severe Asthma) [77–79]. Напротив, в исследовании A. Jochmann (2016), у детей дошкольного возраста в ИМ было больше нейтрофилов и меньше эозинофилов в сравнении с бронхо-альвеолярным лаважем. Скорее всего, это может быть связано с тем, что бронхо-альвеолярный лаваж более репрезентативен для альвеол и мелких бронхов, а индуцированная мокрота – для проксимальных отделов бронхиального дерева. Выдыхание гипертонического раствора может теоретически оказывать стимулирующее действие на эпителиальные клетки дыхательных путей и увеличивать концентрацию нейтрофилов [80]. Индукция мокроты безопасна, неинвазивна и дешевле, чем бронхо-альвеолярный лаваж [81].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, высокая информативность исследования индуцированной мокроты, относительная безопасность её получения и возможность многократного повторения процедуры позволяют рекомендовать метод индуцированной мокроты для диагностики брон-

хиальной астмы, в том числе у детей, использовать его в комплексной оценке течения, контролируемости астмы и эффективности проводимой лекарственной терапии наряду с остальными клинико-функциональными показателями, а также для персонализированного подбора противовоспалительного препарата с учётом воспалительного фенотипа.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Global Initiative for Asthma (GINA). *Global strategy for asthma management and prevention*. 2021. URL: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/05/GINA-Main-Report-2021-V2-WMS.pdf> [date of access: 26.03.2022].
2. Cao C, Li W, Hua W, Yan F, Zhang H, Huang H, et al. Proteomic analysis of sputum reveals novel biomarkers for various presentations of asthma. *J Transl Med*. 2017; 15(1): 171. doi: 10.1186/s12967-017-1264-y
3. Inoue H, Ito I, Niimi A, Matsumoto H, Matsuoka H, Jinnai M, et al. CT-assessed large airway involvement and lung function decline in eosinophilic asthma: The association between induced sputum eosinophil differential counts and airway remodeling. *J Asthma*. 2016; 53(9): 914-921. doi: 10.3109/02770903.2016.1167903
4. Ntontsi P, Loukides S, Bakakos P, Kostikas K, Papatheodorou G, Papathanassiou E, et al. Clinical, functional and inflammatory characteristics in patients with paucigranulocytic stable asthma: Comparison with different sputum phenotypes. *Allergy*. 2017; 72(11): 1761-1767. doi: 10.1111/all.13184
5. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М., Павленко В.А. Меполизумаб в терапии бронхиальной астмы у детей. *Медицинский совет*. 2020; (1): 81-86. doi: 10.21518/2079-701X-2020-1-81-86
6. Lacwik P, Kupczyk M. Asthma phenotype overlap: More may be less. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021; 9(1): 363-364. doi: 10.1016/j.jaip.2020.10.032
7. Papi A, Brightling C, Pedersen S, Reddel H. Asthma. *Review Lancet*. 2018; 391(10122): 783-800. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33311-1
8. Тютин О.С., Смирнова С.В., Смольникова М.В., Ильенкова Н.А. Клинико-иммунологические особенности атопической бронхиальной астмы в зависимости от уровня контроля над заболеванием у детей. *Acta biomedica scientifica*. 2012; 3(2): 204-207.
9. Weiszhar Z, Horvath I. Induced sputum analysis: step by step. *Breathe*. 2013; 9: 300-306. doi: 10.1183/20734735.042912
10. Guiot J, Demarche S, Henket M, Paulus V, Graff S, Schleich F, et al. Methodology for sputum induction and laboratory processing. *J Vis Exp*. 2017; 130: 56612. doi: 10.3791/56612
11. Куличков В.И., Мизерницкий Ю.Л., Рыбакова О.Г., Жаков Я.И., Минина Е.Е. Способ получения индуцированной мокроты у детей для оценки степени и характера воспаления слизистой бронхов: Патент № 2364341 Рос. Федерация; МПК А61В 10/00 (2006.01), G01N 33/53 (2006.01). № 2008116364; заявл. 24.04.2008; опубл. 20.08.2009. Бюл. № 23.
12. Kansal P, Nandan D, Agarwal S, Patharia N, Arya N. Correlation of induced sputum eosinophil levels with clinical parameters in mild and moderate persistent asthma in children aged

7–18 years. *J Asthma*. 2018; 55(4): 385-390. doi: 10.1080/02770903.2017.1338725

13. Жаков Я.И., Минина Е.Е., Медведева Л.В. Воспалительные фенотипы при обострении вирус-индуцированной бронхиальной астмы у детей и их изменение в динамике. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2015; 60(4): 229.

14. Жаков Я.И., Минина Е.Е., Медведева Л.В. Влияние тилорона на цитоиммунологические показатели индуцированной мокроты и частоту обострений бронхиальной астмы, обусловленных респираторной вирусной инфекцией. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2017; 62(2): 65-70. doi: 10.21508/1027-4065-2017-62-2-65-70

15. Ghebre MA, Pang PH, Desai D, Hargadon B, Newby C, Woods J, et al. Severe exacerbations in moderate-to-severe asthmatics are associated with increased pro-inflammatory and type 1 mediators in sputum and serum. *BMC Pulm Med*. 2019; 19(1): 144. doi: 10.1186/s12890-019-0906-7

16. Bickerman HA, Sproul EE, Barach AL. An aerosol method of producing bronchial secretions in human subjects: A clinical technique for the detection of lung cancer. *Dis Chest*. 1958; 33: 347-362.

17. Pin I, Gibson PG, Kolendowicz R, Girgis-Gabardo A, Denburg JA, Hargreave FE, et al. Use of induced sputum cell counts to investigate airway inflammation in asthma. *Thorax*. 1992; 47(1): 25-29. doi: 10.1136/thx.47.1.25

18. Popov TA, Pizzichini MM, Pizzichini E, Kolendowicz R, Punthakee Z, Dolovich J, et al. Some technical factors influencing the induction of sputum for cell analysis. *Eur Respir J*. 1995; 8(4): 559-565. doi: 10.1183/09031936.95.08040559

19. Djukanović R, Sterk PJ, Fahy JV. Standardised methodology of sputum induction and processing. *Eur Respir J Suppl*. 2002; 37: 1s-2s. doi: 10.1183/09031936.02.00000102

20. Paggiaro PL, Chanez P, Holz O, Indz PW, Djukanovic R, Maestrelli P, et al. Sputum induction. *Eur Respir J Suppl*. 2002; 37: 3s-8s. doi: 10.1183/09031936.02.00000302

21. Pizzichini E, Pizzichini MM, Leigh R, Djukanović R, Sterk PJ. Safety of sputum induction. *Eur Respir J Suppl*. 2002; 37: 9s-18s. doi: 10.1183/09031936.02.00000902

22. Efthimiadis A, Spanevello A, Hamid Q, Kelly MM, Linden M, Louis R, et al. Methods of sputum processing for cell counts, immunohistochemistry and in situ hybridisation. *Eur Respir J Suppl*. 2002; 37: 19s-23s. doi: 10.1183/09031936.02.00001902

23. Kelly MM, Keatings V, Leigh R, Peterson C, Shute J, Venge P, et al. Analysis of fluid-phase mediators. *Eur Respir J Suppl*. 2002; 37: 24s-39s. doi: 10.1183/09031936.02.00002402

24. Gibson PG, Grootendor DC, Henry RL, Pin I, Rytilla PL, Wark P, et al. Sputum induction in children. *Eur Respir J Suppl*. 2002; 37: 44s-46s. doi: 10.1183/09031936.02.00004402

25. Koc-Günel S, Schubert R, Zielen S, Rosewich M. Cell distribution and cytokine levels in induced sputum from healthy subjects and patients with asthma after using different nebulizer techniques. *BMC Pulm Med*. 2018; 18(1): 115. doi: 10.1186/s12890-018-0683-8

26. Kasaian MT, Lee J, Brennan A, Danto SI, Black KE, Fitz L, et al. Proteomic analysis of serum and sputum analytes distinguishes controlled and poorly controlled asthmatics. *Clin Exp Allergy*. 2018; 48(7): 814-824. doi: 10.1111/cea.13151

27. Bush A. Translating asthma: Dissecting the role of metabolomics, genomics and personalized medicine. *Indian J Pediatr*. 2018; 85(8): 643-650. doi: 10.1007/s12098-017-2520-0

28. Santos A, Pité H, Chaves-Loureiro C, Rocha S, Taborda-Barata L. Metabolic phenotypes in asthmatic adults: Relationship with inflammatory and clinical phenotypes and prognostic. *Review Metabolites*. 2021; 11(8): 534. doi: 10.3390/metabo11080534

29. Костина Е.М., Трушина Е.Ю. Роль нейтрофильной эластазы и IL-8 в патогенезе типа воспаления у больных неаллергической бронхиальной астмой. *Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке*. 2019; 21(3): 22-26. doi: 10.26787/nydha-2226-7425-2019-21-3-22-26

30. Ryttilä P, Pelkonen AS, Metso T, Nikander K, Haahtela T, Turpeinen M. Induced sputum in children with newly diagnosed mild asthma: the effect of 6 months of treatment with budesonide or disodium cromoglycate. *Allergy*. 2004; 59(8): 839-844. doi: 10.1111/j.1398-9995.2004.00504.x

31. Luo W, Chen Q, Chen R, Xie Y, Wang H, Lai K. Reference value of induced sputum cell counts and its relationship with age in healthy adults in Guangzhou, Southern China. *Clin Respir J*. 2018; 12(3): 1160-1165. doi: 10.1111/crj.12645

32. Demarche S, Schleich F, Henket M, Paulus V, Van Hees TV, Louis R. Detailed analysis of sputum and systemic inflammation in asthma phenotypes: Are paucigranulocytic asthmatics really non-inflammatory? *BMC Pulmonary Medicine*. 2016; 16: 46. doi: 10.1186/s12890-016-0208-2

33. Mahabee-Gittens EM, Merianos AL, Fulkerson PC, Stone L, Matt GE. The association of environmental tobacco smoke exposure and inflammatory markers in hospitalized children. *Int J Environ Res Public Health*. 2019; 16(23): 4625. doi: 10.3390/ijerph16234625

34. Zacharasiewicz A, Wilson N, Lex C, Erin EM, Li AM, Hansel T, et al. Clinical use of noninvasive measurements of airway inflammation in steroid reduction in children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171(10): 1077-1082. doi: 10.1164/rccm.200409-1242OC

35. Carr TF, Zeki AA, Kraft M. Eosinophilic and noneosinophilic asthma. *Respir Crit Care Med*. 2018; 197(1): 22-37. doi: 10.1164/rccm.201611-2232PP

36. Suzuki Y, Wakahara K, Nishio T, Ito S, Hasegawa Y. Airway basophils are increased and activated in eosinophilic asthma. *Allergy*. 2017; 72(10): 1532-1539. doi: 10.1111/all.13197

37. Fux M, von Garnier C. Sputum basophils and asthma diagnosis: dawn of a new era? *Allergy*. 2017; 72(10): 1437-1439. doi: 10.1111/all.13214

38. Пospelова С.Н., Собченко С.А., Кравцов В.Ю. Возможности цитологических и иммуноцитохимических показателей индуцированной мокроты в оценке воспаления дыхательных путей при разных уровнях контроля бронхиальной астмы. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2015; 7(2): 68-73.

39. Pretolani M, Soussan D, Poirier I, Thabut G, Aubier M. Clinical and biological characteristics of the French COBRA cohort of adult subjects with asthma. *Eur Respir J*. 2017; 50(2): 1700019. doi: 10.1183/13993003.00019-2017

40. Lima-Matos A, Ponte EV, de Jesus JPV, Almeida PCA, Lima VB, Kwon N, et al. Eosinophilic asthma, according to a blood eosinophil criterion, is associated with disease severity and lack of control among underprivileged urban Brazilians. *Respir Med*. 2018; 145: 95-100. doi: 10.1016/j.rmed.2018.10.025

41. Guo Y, Zou Y, Zhai J, Li J, Liu J, Ma C, et al. Phenotypes of the inflammatory cells in the induced sputum from young children or infants with recurrent wheezing. *Pediatr Res*. 2019; 85(4): 489-493. doi: 10.1038/s41390-018-0268-5

42. Petsky HL, Li A, Chang AB. Tailored interventions based on sputum eosinophils versus clinical symptoms for asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 8(8): CD005603. doi: 10.1002/14651858.CD005603.pub3
43. Moore WC, Hastie AT, Li X, Li H, Busse WW, Jarjour NN, et al. Sputum neutrophil counts are associated with more severe asthma phenotypes using cluster analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 133(6): 1557-1563.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2013.10.011
44. Chung KF. Asthma phenotyping: a necessity for improved therapeutic precision and new targeted therapies. *J Intern Med.* 2016; 279(2): 192-204. doi: 10.1111/joim.12382
45. Ray A, Kolls JK. Neutrophilic inflammation in asthma and association with disease severity. *Trends Immunol.* 2017; 38(12): 942-954. doi: 10.1016/j.it.2017.07.003
46. Van der Veen TA, de Groot LES, Melgert BN. The different faces of the macrophage in asthma. *Curr Opin Pulm Med.* 2020; 26(1): 62-68. doi: 10.1097/MCP.0000000000000647
47. Murray PJ, Wynn TA. Protective and pathogenic functions of macrophage subsets. *Nat Rev Immunol.* 2011; 11(11): 723-737. doi: 10.1038/nri3073
48. Kulkarni N, Kantar A, Costella S, Ragazzo V, Piacentini G, Boner A, et al. Macrophage phagocytosis and allergen avoidance in children with asthma. *Front Pediatr.* 2018; 6: 206. doi: 10.3389/fped.2018.00206
49. Barril S, Sebastián L, Cotta G, Crespo A, Mateus E, Torrejón M, et al. Utility of induced sputum in routine clinical practice. *Arch Bronconeumol.* 2016; 52(5): 250-255. doi: 10.1016/j.arbres.2015.10.002
50. Zhang J, Ding YL, Chen YH, Yao WZ. Changes of C3a in induced sputum in patients with asthma. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2015; 35(1): 51-55.
51. Jia G, Erickson RW, Choy DF, Mosesova S, Wu LC, Solberg OD, et al. Periostin is a systemic biomarker of eosinophilic airway inflammation in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 130(3): 647-654.e10. doi: 10.1016/j.jaci.2012.06.025
52. Bobolea I, Barranco P, Del Pozo V, Romero D, Sanz V, López-Carrasco V, et al. Sputum periostin in patients with different severe asthma phenotypes. *Allergy.* 2015; 70(5): 540-546. doi: 10.1111/all.12580
53. Refaat M, Sayed E, El-Fattah W, Elbanna A, Sayed H. Relationship between sputum periostin level and inflammatory asthma phenotypes in Egyptian patients. *J Asthma.* 2021; 58(10): 1285-1291. doi: 10.1080/02770903.2020.1786111
54. Sol IS, Kim YH, Park YA, Lee KE, Hong JY, Kim MN, et al. Relationship between sputum clusterin levels and childhood asthma. *Clin Exp Allergy.* 2016; 46(5): 688-695. doi: 10.1111/cea.12686
55. Kim SY, Kim JD, Sol IS, Kim MJ, Kim MN, Hong JY, et al. Sputum TWEAK expression correlates with severity and degree of control in non-eosinophilic childhood asthma. *Pediatr Allergy Immunol.* 2018; 29(1): 42-49. doi: 10.1111/pai.12827
56. Kim SH. Blood molecular biomarkers of the inflammatory phenotypes of asthma. *Editorial Korean J Intern Med.* 2020; 35(4): 857-860. doi: 10.3904/kjim.2020.296
57. Kim SY, Jung HW, Kim M, Moon JY, Ban GY, Kim SJ, et al. Ceramide/sphingosine-1-phosphate imbalance is associated with distinct inflammatory phenotypes of uncontrolled asthma. *Allergy.* 2020; 75(8): 1991-2004. doi: 10.1111/all.14236
58. Kuruvilla ME, Lee FE, Lee GB. Understanding asthma phenotypes, endotypes, and mechanisms of disease. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019; 56(2): 219-233. doi: 10.1007/s12016-018-8712-1
59. Conrad LA, Cabana MD, Rastogi D, Bush A. Defining pediatric asthma: Phenotypes to endotypes and beyond. *Review Pediatr Res.* 2021; 90(1): 45-51. doi: 10.1038/s41390-020-01231-6
60. Côté A, Godbout K, Boulet LP. The management of severe asthma in 2020. *Review Biochem Pharmacol.* 2020; 179: 114112. doi: 10.1016/j.bcp.2020.114112
61. Ricciardolo F, Bertolini F, Carriero V, Sprio AE. Asthma phenotypes and endotypes. *Minerva Med.* 2021; 112(5): 547-563. doi: 10.23736/S0026-4806.21.07498-X
62. Simpson JL, Scott R, Boyle MJ, Gibson PG. Inflammatory subtypes in asthma: Assessment and identification using induced sputum. *Respirology.* 2006; 11: 54-61. doi: 10.1111/j.1440-1843.2006.00784.x
63. Taylor SL, Leong L, Choo JM, Wesselingh S, Yang IA, Upham JW. Inflammatory phenotypes in patients with severe asthma are associated with distinct airway microbiology. *J Allergy Clin Immunol.* 2018; 141(1): 94-103.e15. doi: 10.1016/j.jaci.2017.03.044
64. Nelson RK, Bush A, Stokes J, Nair P, Akuthota P. Eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020; 8(2): 465-473. doi: 10.1016/j.jaip.2019.11.024
65. Hinks TS, Levine SJ, Brusselle GG. Treatment options in type-2 low asthma. *Review Eur Respir J.* 2020; 57b(1): 2000528. doi: 10.1183/13993003.00528-2020
66. Schoettler N, Strek ME. Recent advances in severe asthma: From phenotypes to personalized medicine. *Review Chest.* 2020; 157(3): 516-528. doi: 10.1016/j.chest.2019.10.009
67. Suárez-Cuartín G, Crespo A, Mateus E, Torrejón M, Giner J, Belda A, et al. Variability in asthma inflammatory phenotype in induced sputum. Frequency and causes. *Arch Bronconeumol.* 2016; 52: 76-81. doi: 10.1016/j.arbr.2015.12.012
68. Panettieri RA Jr. Neutrophilic and pauci-immune phenotypes in severe asthma. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2016; 36(3): 569-579. doi: 10.1016/j.iac.2016.03.007
69. Kozik AJ, Huang YJ. The microbiome in asthma: Role in pathogenesis, phenotype, and response to treatment. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019; 122(3): 270-275. doi: 10.1016/j.anai.2018.12.005
70. Edwards MR, Strong K, Cameron A, Walton RP, Jackson DJ, Johnston SL. Viral infections in allergy and immunology: How allergic inflammation influences viral infections and illness. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 140(4): 909-920. doi: 10.1016/j.jaci.2017.07.025
71. Adeli M, El-Shareif T, Hendaus MA. Asthma exacerbation related to viral infections: An up to date summary. *J Family Med Prim Care.* 2019; 8: 2753-2759. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_86_19
72. Nair P, Aziz-Ur-Rehman A, Radford K. Therapeutic implications of 'neutrophilic asthma'. *Curr Opin Pulm Med.* 2015; 21(1): 33-38. doi: 10.1097/MCP.0000000000000120
73. Panettieri RA. The role of neutrophils in asthma. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2018; 38(4): 629-638. doi: 10.1016/j.iac.2018.06.005
74. Snelgrove RJ, Patel DF, Patel T, Lloyd CM. The enigmatic role of the neutrophil in asthma: Friend, foe or indifferent? *Clin Exp Allergy.* 2018; 48(10): 1275-1285. doi: 10.1111/cea.13191
75. Nishio T, Wakahara K, Suzuki Y, Nishio N, Majima S, Nakamura S, et al. Mixed cell type in airway inflammation is the dominant phenotype in asthma patients with severe chronic rhinosinusitis. *Allergol Int.* 2019; 68(4): 515-520. doi: 10.1016/j.alit.2019.05.004
76. Wakahara K, Nishio T, Suzuki Y, Majima S, Nakamura S, Hasegawa Y. Increasing sputum basophils is a marker for eosinophil-dominant airway inflammation in adult asthma. *Eur Respir J.* 2018; 52: PA4425. doi: 10.1183/13993003.congress-2018.PA4425

77. Ullmann N, Bossley CJ, Fleming L, Silvestri M, Bush A, Saglani S. Blood eosinophil counts rarely reflect airway eosinophilia in children with severe asthma. *Allergy*. 2013; 68: 402-406. doi: 10.1111/all.12101

78. Bossley CJ, Fleming L, Gupta A, Regamey N, Frith J, Oates T, et al. Pediatric severe asthma is characterized by eosinophilia and remodeling without T(H)2 cytokines. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 129: 974-982.e13. doi: 10.1016/j.jaci.2012.01.059

79. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014; 43(2): 343-373. doi: 10.1183/09031936.00202013

80. Sagel SD, Wagner BD, Anthony MM, Emmett P, Zemanick ET. Sputum biomarkers of inflammation and lung function decline in children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; 186: 857-865.

81. Jochmann A, Artusio L, Robson K, Nagakumar P, Collins N, Fleming L, et al. Infection and inflammation in induced sputum from preschool children with chronic airways diseases. *Pediatr Pulmonol*. 2016; 51(8): 778-786. doi: 10.1002/ppul.23366

REFERENCES

1. Global Initiative for Asthma (GINA). *Global strategy for asthma management and prevention*. 2021. URL: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/05/GINA-Main-Report-2021-V2-WMS.pdf> [date of access: 26.03.2022].

2. Cao C, Li W, Hua W, Yan F, Zhang H, Huang H, et al. Proteomic analysis of sputum reveals novel biomarkers for various presentations of asthma. *J Transl Med*. 2017; 15(1): 171. doi: 10.1186/s12967-017-1264-y

3. Inoue H, Ito I, Niimi A, Matsumoto H, Matsuoka H, Jinnai M, et al. CT-assessed large airway involvement and lung function decline in eosinophilic asthma: The association between induced sputum eosinophil differential counts and airway remodeling. *J Asthma*. 2016; 53(9): 914-921. doi: 10.3109/02770903.2016.1167903

4. Ntontsi P, Loukides S, Bakakos P, Kostikas K, Papatheodorou G, Papathanassiou E, et al. Clinical, functional and inflammatory characteristics in patients with paucigranulocytic stable asthma: Comparison with different sputum phenotypes. *Allergy*. 2017; 72(11): 1761-1767. doi: 10.1111/all.13184

5. Mizernitskiy YuL, Mel'nikova IM, Pavlenko VA. Mepolizumab in the treatment of bronchial asthma in children. *Medical Council*. 2020; (1): 81-86. (In Russ.). doi: 10.21518/2079-701X-2020-1-81-86

6. Lacwik P, Kupczyk M. Asthma phenotype overlap: More may be less. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021; 9(1): 363-364. doi: 10.1016/j.jaip.2020.10.032

7. Papi A, Brightling C, Pedersen S, Reddel H. Asthma. *Review Lancet*. 2018; 391(10122): 783-800. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33311-1

8. Tyutina OS, Smirnova SV, Smolnikova MV, Ilyenkova NA. Clinical immunological peculiarities of atopic bronchial asthma depending from the level of control over the disease in children. *Acta biomedica scientifica*. 2012; 3(2): 204-207. (In Russ.).

9. Weiszhar Z, Horvath I. Induced sputum analysis: step by step. *Breathe*. 2013; 9: 300-306. doi: 10.1183/20734735.042912

10. Guiot J, Demarche S, Henket M, Paulus V, Graff S, Schleich F, et al. Methodology for sputum induction and laboratory processing. *J Vis Exp*. 2017; 130: 56612. doi: 10.3791/56612

11. Kulichkov VI, Mizernitskiy YuL, Rybakova OG, Zhakov YaI, Minina EE. *A method for obtaining induced sputum in children to assess the degree and nature of inflammation of the bronchial mucosa*: Patent No. 2364341 of the Russian Federation. 2009; (23). (In Russ.).

12. Kansal P, Nandan D, Agarwal S, Patharia N, Arya N. Correlation of induced sputum eosinophil levels with clinical parameters in mild and moderate persistent asthma in children aged 7-18 years. *J Asthma*. 2018; 55(4): 385-390. doi: 10.1080/02770903.2017.1338725

13. Zhakov YI, Minina EE, Medvedeva LV. Inflammatory phenotypes during exacerbation of virus-induced bronchial asthma in children and their changes over time. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2015; 60(4): 229. (In Russ.).

14. Zhakov YI, Minina EE, Medvedeva LV. The effect of tiolorone on the cytoimmunological parameters of induced sputum and on the frequency of asthma exacerbations caused by respiratory viral infection. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2017; 62(2): 65-70. (In Russ.). doi: 10.21508/1027-4065-2017-62-2-65-70

15. Ghebre MA, Pang PH, Desai D, Hargadon B, Newby C, Woods J, et al. Severe exacerbations in moderate-to-severe asthmatics are associated with increased pro-inflammatory and type 1 mediators in sputum and serum. *BMC Pulm Med*. 2019; 19(1): 144. doi: 10.1186/s12890-019-0906-7

16. Bickerman HA, Sproul EE, Barach AL. An aerosol method of producing bronchial secretions in human subjects: A clinical technique for the detection of lung cancer. *Dis Chest*. 1958; 33: 347-362.

17. Pin I, Gibson PG, Kolendowicz R, Girgis-Gabardo A, Denburg JA, Hargreave FE, et al. Use of induced sputum cell counts to investigate airway inflammation in asthma. *Thorax*. 1992; 47(1): 25-29. doi: 10.1136/thx.47.1.25

18. Popov TA, Pizzichini MM, Pizzichini E, Kolendowicz R, Punthakee Z, Dolovich J, et al. Some technical factors influencing the induction of sputum for cell analysis. *Eur Respir J*. 1995; 8(4): 559-565. doi: 10.1183/09031936.95.08040559

19. Djukanović R, Sterk PJ, Fahy JV. Standardised methodology of sputum induction and processing. *Eur Respir J Suppl*. 2002; 37: 1s-2s. doi: 10.1183/09031936.02.00000102

20. Paggiaro PL, Chanez P, Holz O, Indz PW, Djukanovic R, Maestrelli P, et al. Sputum induction. *Eur Respir J Suppl*. 2002; 37: 3s-8s. doi: 10.1183/09031936.02.00000302

21. Pizzichini E, Pizzichini MM, Leigh R, Djukanović R, Sterk PJ. Safety of sputum induction. *Eur Respir J Suppl*. 2002; 37: 9s-18s. doi: 10.1183/09031936.02.00000902

22. Eftimiadis A, Spanevello A, Hamid Q, Kelly MM, Linden M, Louis R, et al. Methods of sputum processing for cell counts, immunohistochemistry and in situ hybridisation. *Eur Respir J Suppl*. 2002; 37: 19s-23s. doi: 10.1183/09031936.02.00001902

23. Kelly MM, Keatings V, Leigh R, Peterson C, Shute J, Venge P, et al. Analysis of fluid-phase mediators. *Eur Respir J Suppl*. 2002; 37: 24s-39s. doi: 10.1183/09031936.02.00002402

24. Gibson PG, Grootendor DC, Henry RL, Pin I, Ryttila PL, Wark P, et al. Sputum induction in children. *Eur Respir J Suppl*. 2002; 37: 44s-46s. doi: 10.1183/09031936.02.00004402

25. Koc-Günel S, Schubert R, Zielen S, Rosewich M. Cell distribution and cytokine levels in induced sputum from healthy subjects and patients with asthma after using different nebulizer techniques. *BMC Pulm Med*. 2018; 18(1): 115. doi: 10.1186/s12890-018-0683-8

26. Kasaian MT, Lee J, Brennan A, Danto SI, Black KE, Fitz L, et al. Proteomic analysis of serum and sputum analytes distinguishes

controlled and poorly controlled asthmatics. *Clin Exp Allergy*. 2018; 48(7): 814-824. doi: 10.1111/cea.13151

27. Bush A. Translating asthma: Dissecting the role of metabolomics, genomics and personalized medicine. *Indian J Pediatr*. 2018; 85(8): 643-650. doi: 10.1007/s12098-017-2520-0

28. Santos A, Pité H, Chaves-Loureiro C, Rocha S, Taborda-Barata L. Metabolic phenotypes in asthmatic adults: Relationship with inflammatory and clinical phenotypes and prognostic. *Review Metabolites*. 2021; 11(8): 534. doi: 10.3390/metabo11080534

29. Kostina EM, Trushina EYu. Neutrophilic elastase and IL-8 role in the inflammation type pathogenesis in patients with non-allergic bronchial asthma. *The Journal of Scientific Articles. Health and Millennium Education*. 2019; 21(3): 22-26. (In Russ.). doi: 10.26787/nydha-2226-7425-2019-21-3-22-26

30. Ryttilä P, Pelkonen AS, Metso T, Nikander K, Haahtela T, Turpeinen M. Induced sputum in children with newly diagnosed mild asthma: the effect of 6 months of treatment with budesonide or disodium cromoglycate. *Allergy*. 2004; 59(8): 839-844. doi: 10.1111/j.1398-9995.2004.00504.x

31. Luo W, Chen Q, Chen R, Xie Y, Wang H, Lai K. Reference value of induced sputum cell counts and its relationship with age in healthy adults in Guangzhou, Southern China. *Clin Respir J*. 2018; 12(3): 1160-1165. doi: 10.1111/crj.12645

32. Demarche S, Schleich F, Henket M, Paulus V, Van Hees TV, Louis R. Detailed analysis of sputum and systemic inflammation in asthma phenotypes: Are paucigranulocytic asthmatics really non-inflammatory? *BMC Pulmonary Medicine*. 2016; 16: 46. doi: 10.1186/s12890-016-0208-2

33. Mahabee-Gittens EM, Merianos AL, Fulkerson PC, Stone L, Matt GE. The association of environmental tobacco smoke exposure and inflammatory markers in hospitalized children. *Int J Environ Res Public Health*. 2019; 16(23): 4625. doi: 10.3390/ijerph16234625

34. Zacharasiewicz A, Wilson N, Lex C, Erin EM, Li AM, Hansel T, et al. Clinical use of noninvasive measurements of airway inflammation in steroid reduction in children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171(10): 1077-1082. doi: 10.1164/rccm.200409-1242OC

35. Carr TF, Zeki AA, Kraft M. Eosinophilic and noneosinophilic asthma. *Respir Crit Care Med*. 2018; 197(1): 22-37. doi: 10.1164/rccm.201611-2232PP

36. Suzuki Y, Wakahara K, Nishio T, Ito S, Hasegawa Y. Airway basophils are increased and activated in eosinophilic asthma. *Allergy*. 2017; 72(10): 1532-1539. doi: 10.1111/all.13197

37. Fux M, von Garnier C. Sputum basophils and asthma diagnosis: dawn of a new era? *Allergy*. 2017; 72(10): 1437-1439. doi: 10.1111/all.13214

38. Pospelova SN, Sobchenko SA, Kravtsov VYu. Possibilities of cytological and immunocytochemical markers of induced sputum in the evaluation of airway inflammation in patients with different levels of asthma control. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2015; 7(2): 68-73. (In Russ.).

39. Pretolani M, Soussan D, Poirier I, Thabut G, Aubier M. Clinical and biological characteristics of the French COBRA cohort of adult subjects with asthma. *Eur Respir J*. 2017; 50(2): 1700019. doi: 10.1183/13993003.00019-2017

40. Lima-Matos A, Ponte EV, de Jesus JPV, Almeida PCA, Lima VB, Kwon N, et al. Eosinophilic asthma, according to a blood eosinophil criterion, is associated with disease severity and lack of control among underprivileged urban Brazilians. *Respir Med*. 2018; 145: 95-100. doi: 10.1016/j.rmed.2018.10.025

41. Guo Y, Zou Y, Zhai J, Li J, Liu J, Ma C, et al. Phenotypes of the inflammatory cells in the induced sputum from young children or infants with recurrent wheezing. *Pediatr Res*. 2019; 85(4): 489-493. doi: 10.1038/s41390-018-0268-5

42. Petsky HL, Li A, Chang AB. Tailored interventions based on sputum eosinophils versus clinical symptoms for asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 8(8): CD005603. doi: 10.1002/14651858.CD005603.pub3

43. Moore WC, Hastie AT, Li X, Li H, Busse WW, Jarjour NN, et al. Sputum neutrophil counts are associated with more severe asthma phenotypes using cluster analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 133(6): 1557-1563.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2013.10.011

44. Chung KF. Asthma phenotyping: a necessity for improved therapeutic precision and new targeted therapies. *J Intern Med*. 2016; 279(2): 192-204. doi: 10.1111/joim.12382

45. Ray A, Kolls JK. Neutrophilic inflammation in asthma and association with disease severity. *Trends Immunol*. 2017; 38(12): 942-954. doi: 10.1016/j.it.2017.07.003

46. Van der Veen DE, de Groot LES, Melgert BN. The different faces of the macrophage in asthma. *Curr Opin Pulm Med*. 2020; 26(1): 62-68. doi: 10.1097/MCP.0000000000000647

47. Murray PJ, Wynn TA. Protective and pathogenic functions of macrophage subsets. *Nat Rev Immunol*. 2011; 11(11): 723-737. doi: 10.1038/nri3073

48. Kulkarni N, Kantar A, Costella S, Ragazzo V, Piacentini G, Boner A, et al. Macrophage phagocytosis and allergen avoidance in children with asthma. *Front Pediatr*. 2018; 6: 206. doi: 10.3389/fped.2018.00206

49. Barril S, Sebastián L, Cotta G, Crespo A, Mateus E, Torrejón M, et al. Utility of induced sputum in routine clinical practice. *Arch Bronconeumol*. 2016; 52(5): 250-255. doi: 10.1016/j.arbres.2015.10.002

50. Zhang J, Ding YL, Chen YH, Yao WZ. Changes of C3a in induced sputum in patients with asthma. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2015; 35(1): 51-55.

51. Jia G, Erickson RW, Choy DF, Mosesova S, Wu LC, Solberg OD, et al. Periostin is a systemic biomarker of eosinophilic airway inflammation in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 130(3): 647-654.e10. doi: 10.1016/j.jaci.2012.06.025

52. Bobolea I, Barranco P, Del Pozo V, Romero D, Sanz V, López-Carrasco V, et al. Sputum periostin in patients with different severe asthma phenotypes. *Allergy*. 2015; 70(5): 540-546. doi: 10.1111/all.12580

53. Refaat M, Sayed E, El-Fattah W, Elbanna A, Sayed H. Relationship between sputum periostin level and inflammatory asthma phenotypes in Egyptian patients. *J Asthma*. 2021; 58(10): 1285-1291. doi: 10.1080/02770903.2020.1786111

54. Sol IS, Kim YH, Park YA, Lee KE, Hong JY, Kim MN, et al. Relationship between sputum clusterin levels and childhood asthma. *Clin Exp Allergy*. 2016; 46(5): 688-695. doi: 10.1111/cea.12686

55. Kim SY, Kim JD, Sol IS, Kim MJ, Kim MN, Hong JY, et al. Sputum TWEAK expression correlates with severity and degree of control in non-eosinophilic childhood asthma. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018; 29(1): 42-49. doi: 10.1111/pai.12827

56. Kim SH. Blood molecular biomarkers of the inflammatory phenotypes of asthma. *Editorial Korean J Intern Med*. 2020; 35(4): 857-860. doi: 10.3904/kjim.2020.296

57. Kim SY, Jung HW, Kim M, Moon JY, Ban GY, Kim SJ, et al. Ceramide/sphingosine-1-phosphate imbalance is associated

with distinct inflammatory phenotypes of uncontrolled asthma. *Allergy*. 2020; 75(8): 1991-2004. doi: 10.1111/all.14236

58. Kuruvilla ME, Lee FE, Lee GB. Understanding asthma phenotypes, endotypes, and mechanisms of disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019; 56(2): 219-233. doi: 10.1007/s12016-018-8712-1

59. Conrad LA, Cabana MD, Rastogi D, Bush A. Defining pediatric asthma: Phenotypes to endotypes and beyond. *Review Pediatr Res*. 2021; 90(1): 45-51. doi: 10.1038/s41390-020-01231-6

60. Côté A, Godbout K, Boulet LP. The management of severe asthma in 2020. *Review Biochem Pharmacol*. 2020; 179: 1141-12. doi: 10.1016/j.bcp.2020.114112

61. Ricciardolo F, Bertolini F, Carriero V, Sprio AE. Asthma phenotypes and endotypes. *Minerva Med*. 2021; 112(5): 547-563. doi: 10.23736/S0026-4806.21.07498-X

62. Simpson JL, Scott R, Boyle MJ, Gibson PG. Inflammatory subtypes in asthma: Assessment and identification using induced sputum. *Respirology*. 2006; 11: 54-61. doi: 10.1111/j.1440-1843.2006.00784.x

63. Taylor SL, Leong L, Choo JM, Wesselingh S, Yang IA, Upham JW. Inflammatory phenotypes in patients with severe asthma are associated with distinct airway microbiology. *J Allergy Clin Immunol*. 2018; 141(1): 94-103.e15. doi: 10.1016/j.jaci.2017.03.044

64. Nelson RK, Bush A, Stokes J, Nair P, Akuthota P. Eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020; 8(2): 465-473. doi: 10.1016/j.jaip.2019.11.024

65. Hinks TS, Levine SJ, Brusselle GG. Treatment options in type-2 low asthma. *Review Eur Respir J*. 2020; 57b(1): 2000528. doi: 10.1183/13993003.00528-2020

66. Schoettler N, Strek ME. Recent advances in severe asthma: From phenotypes to personalized medicine. *Review Chest*. 2020; 157(3): 516-528. doi: 10.1016/j.chest.2019.10.009

67. Suárez-Cuartín G, Crespo A, Mateus E, Torrejón M, Giner J, Belda A, et al. Variability in asthma inflammatory phenotype in induced sputum. Frequency and causes. *Arch Bronconeumol*. 2016; 52: 76-81. doi: 10.1016/j.arbr.2015.12.012

68. Panettieri RA Jr. Neutrophilic and pauci-immune phenotypes in severe asthma. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2016; 36(3): 569-579. doi: 10.1016/j.jaci.2016.03.007

69. Kozik AJ, Huang YJ. The microbiome in asthma: Role in pathogenesis, phenotype, and response to treatment. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019; 122(3): 270-275. doi: 10.1016/j.anai.2018.12.005

70. Edwards MR, Strong K, Cameron A, Walton RP, Jackson DJ, Johnston SL. Viral infections in allergy and immunology:

How allergic inflammation influences viral infections and illness. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 140(4): 909-920. doi: 10.1016/j.jaci.2017.07.025

71. Adeli M, El-Shareif T, Hendaus MA. Asthma exacerbation related to viral infections: An up to date summary. *J Family Med Prim Care*. 2019; 8: 2753-2759. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_86_19

72. Nair P, Aziz-Ur-Rehman A, Radford K. Therapeutic implications of 'neutrophilic asthma'. *Curr Opin Pulm Med*. 2015; 21(1): 33-38. doi: 10.1097/MCP.0000000000000120

73. Panettieri RA. The role of neutrophils in asthma. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2018; 38(4): 629-638. doi: 10.1016/j.jaci.2018.06.005

74. Snelgrove RJ, Patel DF, Patel T, Lloyd CM. The enigmatic role of the neutrophil in asthma: Friend, foe or indifferent? *Clin Exp Allergy*. 2018; 48(10): 1275-1285. doi: 10.1111/cea.13191

75. Nishio T, Wakahara K, Suzuki Y, Nishio N, Majima S, Nakamura S, et al. Mixed cell type in airway inflammation is the dominant phenotype in asthma patients with severe chronic rhinosinusitis. *Allergol Int*. 2019; 68(4): 515-520. doi: 10.1016/j.alit.2019.05.004

76. Wakahara K, Nishio T, Suzuki Y, Majima S, Nakamura S, Hasegawa Y. Increasing sputum basophils is a marker for eosinophil-dominant airway inflammation in adult asthma. *Eur Respir J*. 2018; 52: PA4425. doi: 10.1183/13993003.congress-2018.PA4425

77. Ullmann N, Bossley CJ, Fleming L, Silvestri M, Bush A, Saglani S. Blood eosinophil counts rarely reflect airway eosinophilia in children with severe asthma. *Allergy*. 2013; 68: 402-406. doi: 10.1111/all.12101

78. Bossley CJ, Fleming L, Gupta A, Regamey N, Frith J, Oates T, et al. Pediatric severe asthma is characterized by eosinophilia and remodeling without T(H)2 cytokines. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 129: 974-982.e13. doi: 10.1016/j.jaci.2012.01.059

79. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014; 43(2): 343-373. doi: 10.1183/09031936.00202013

80. Sagel SD, Wagner BD, Anthony MM, Emmett P, Zemanick ET. Sputum biomarkers of inflammation and lung function decline in children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; 186: 857-865.

81. Jochmann A, Artusio L, Robson K, Nagakumar P, Collins N, Fleming L, et al. Infection and inflammation in induced sputum from preschool children with chronic airways diseases. *Pediatr Pulmonol*. 2016; 51(8): 778-786. doi: 10.1002/ppul.23366

Сведения об авторах

Чулков Василий Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: vschulkov@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0952-6856>

Минина Елена Евгеньевна – кандидат медицинских наук, старший лаборант кафедры факультетской педиатрии им. Н.С. Тюриной, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: eminina79@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1405-251X>

Медведева Лариса Валентиновна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской педиатрии им. Н.С. Тюриной, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: larisa-medved@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1906-8465>

Information about the authors

Vasily S. Chulkov – Dr. Sc. (Med.), Professor at the Department of Intermediate-Level Therapy, South Ural State Medical University, e-mail: vschulkov@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0952-6856>

Elena E. Minina – Cand. Sc. (Med.), Senior Teaching Assistant at the Department of Intermediate-Level Pediatrics named after N.S. Turyrina, South Ural State Medical University, e-mail: eminina79@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1405-251X>

Larisa V. Medvedeva – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Intermediate-Level Pediatrics named after N.S. Turyrina, South Ural State Medical University, e-mail: larisa-medved@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1906-8465>