

КАМАЕВ АНДРЕЙ ВЯЧЕСЛАВОВИЧ

**ВОЗРАСТНАЯ ЭВОЛЮЦИЯ ТЕЧЕНИЯ,
КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ЭФФЕКТИВНОСТИ БАЗИСНОЙ
ТЕРАПИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФЕНОТИПИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ**

3.1.29. Пульмонология

3.1.21. Педиатрия

Автореферат диссертации
на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Санкт-Петербург – 2023

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (**ректор– доктор медицинских наук, профессор, академик РАН Багненко Сергей Федорович**) на кафедре общей врачебной практики (семейной медицины).

Научные консультанты: доктор медицинских наук, профессор **Шапорова Наталия Леонидовна**; доктор медицинских наук, профессор **Мизерницкий Юрий Леонидович**.

Официальные оппоненты: **Купаев Виталий Иванович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой семейной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Харитонов Михаил Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, профессор 1-й кафедры (терапии усовершенствования врачей) Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-Медицинская академия им. С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

Мельникова Ирина Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии №1 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Защита диссертации состоится «__» _____ 2024г. в 13:15 на заседании диссертационного совета 21.2.050.02. при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Рентгена, д. 12, корп. 44, зал заседаний Ученого совета, ауд.12, 6 этаж.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 197022, г.Санкт-Петербург, ул.ЛьваТолстого, д.6-8, и на сайте <http://1spbgtmu.ru>.

Автореферат разослан «__» _____ 2023г.

Ученый секретарь диссертационного совета
д.м.н., профессор

Александров Альберт Леонидович

Актуальность темы исследования

Высокая и растущая распространенность бронхиальной астмы (БА) [Батожоргалова Б.Ц. с соавт., 2016; Garcia-Marcos et al., 2022; Merhej et al., 2023], а также диспропорциональность показателей заболеваемости в разных возрастных группах привлекают внимание к проблеме возрастной эволюции этой болезни [Garcia-Marcos et al., 2022; Kofoed et al., 2022]. Настоящее исследование посвящено долгосрочному наблюдению за пациентами в реальной клинической практике с установленным в детстве диагнозом БА в периоды изменения функциональных резервов (при переходе из детства в подростковый возраст) и смены модели диспансерного наблюдения (при переходе из подросткового возраста во взрослый). Эти возрастные интервалы описываются как периоды высокого риска потери контроля над БА и увеличения объема лекарственной нагрузки на пациентов [Fuchs et al., 2017; Genne H.A. с соавт., 2019]; с другой стороны, опубликованы и данные о достижении спонтанной стойкой многолетней ремиссии БА в возрасте старше 18 лет [Vukičević et al., 2018; Передельская с соавт., 2023].

Для изучения иммунологических маркеров в качестве инструментов прогноза достижения стойкой ремиссии и снижения объема базисной терапии БА предложено описание когорт пациентов разных возрастных групп (дети, подростки и молодые взрослые) с фиксацией числа и триггеров обострений, наличия фенотипических маркеров БА (избыточной массы тела, эозинофилии периферической крови и обструктивных нарушений по данным ФВД) и учетом объема лекарственной терапии [Fitzpatrick AM, 2015; Puzovio et al., 2020]. В фокусе внимания изменения контроля и течения БА, к которым приводит усиление базисной терапии методом аллерген-специфической терапии (АСИТ) [Ненашева Н.М., 2015; Calderon et al., 2021; de Blay et al., 2022]. Объективные (в том числе, этические) трудности проведения двойных слепых плацебо-контролируемых исследований при использовании этой методики повышают ценность наблюдательных протоколов реальной клинической практики, в том числе, несравнительных [Batard et al., 2022].

Степень разработанности темы исследования

Большинство опубликованных в настоящее время когортных исследований у пациентов с БА выполнены в зарубежных, нередко – нестратифицированных популяциях [Keil et al., 2006; Dubovyi et al., 2019]. Тщательно спланированные долгосрочные когортные исследования пациентов с БА с детальным клинико-anamnestическим описанием в каждой временной точке востребованы и могут добавить новые знания по патогенезу БА и практическому ведению пациентов на разных возрастных этапах.

Проблема гетерогенности БА, впервые актуализированная именно в отечественной пульмонологии [Адо А.Д. с соавт., 1984; Бронхиальная...2009], широко обсуждается

ведущими мировыми пульмонологическими экспертами [Skloot, 2016; Gans et al., 2020]. При этом подчеркивается высокая частота интерференции фенотипов и доминирование атопического или T2-ассоциированного патогенетического механизма [Maison et al., 2022]. Представляется актуальной и практически востребованной критическая оценка динамики отдельных фенотипических маркеров (избыточной массы тела, эозинофилии периферической крови, обструктивных нарушений по данным функции внешнего дыхания) и их корреляции с течением заболевания и объемом базисной терапии.

Исследуются различные иммунологические маркеры в диагностике, прогнозировании течения и оценке эффективности терапии БА в разных возрастных группах пациентов с БА [Kuruvilla et al., 2019; Habib et al., 2022]. При этом отчетливо наблюдается тренд на преобладание оценки провоспалительных молекул и недостаточное внимание протективным маркерам [Guida et al., 2022]. Для настоящей работы отобраны наиболее близкий к реальной клинической практике провоспалительный маркер периостин [Шахова Н. В., 2019; Пампура А.Н. с соавт., 2022], тимический стромальный лимфопоэтин (ТСЛП), как перспективная для исследования молекула и потенциальная терапевтическая мишень для ГИБП тезепелумаб [Dorey-Stein et al., 2021] и протективный маркер утероглобин (в отечественной практике, тем более у пациентов разных возрастных групп, ранее эта молекула не исследовалась).

Сравнительная эффективность применения метода АСИТ у пациентов разного возраста малоизучена, чаще публикуются наблюдения по показанию аллергический ринит в сочетании с БА или без таковой; эта проблема требует новых исследований [Calderon et al., 2021; Meltzer et al., 2021; Yuta et al., 2021]. Исследований по прогнозированию как итоговой клинической эффективности АСИТ, так и по прогнозированию рисков нежелательных явлений при этом методе лечения в настоящее время недостаточно [de Blay et al., 2022]. Также необходимо накопление фактического материала по обоснованности исследования отдельных иммунологических маркеров в ходе лечения методом АСИТ с аллергенами клещей домашней пыли (КДП) и сравнительной эффективности этой методики у пациентов с разными фенотипическими маркерами.

Таким образом, на основании изучения опубликованного научного материала по проблеме возрастной эволюции БА, была сформулирована **цель диссертационной работы:**

Оценить возрастную динамику клинических, функциональных и иммунологических характеристик пациентов с исходно неконтролируемой бронхиальной астмой в ходе долгосрочного наблюдения (от детства в подростковый возраст и далее к молодым взрослым) для формирования алгоритма достижения контроля, персонализации терапии и прогнозирования клинического ответа.

Для реализации поставленной цели исследования сформированы следующие **Задачи исследования:**

1. Исследовать динамику показателей ФВД, индекса массы тела, уровня эозинофилов периферической крови и объема базисной терапии на протяжении 10 лет у пациентов с исходно неконтролируемой БА, включенных в возрасте 6-11 лет (дети) и 12-17 лет (подростки).
2. Изучить в разных возрастных группах (дети 6-11 лет, подростки 12-17 лет и молодые взрослые 18-30 лет) пациентов с неконтролируемой БА содержание отдельных иммунологических маркеров (тимический стромальный лимфопоэтин, периостин, белок СС-16) в сыворотке крови и материале назальных браш-биоптатов.
3. Выделить группы пациентов с риском увеличения объема базисной терапии БА на основании изученных фенотипических и иммунологических маркеров.
4. Оценить клиническую эффективность и частоту отклонений от протокола АСИТ клещами домашней пыли у пациентов с БА разного возраста и с разным набором фенотипических и иммунологических маркеров.
5. Разработать алгоритм достижения контроля и выбора персонализированной терапии БА в зависимости от возраста, фенотипических и иммунологических маркеров пациента.

Научная новизна настоящего диссертационного исследования состоит в следующем:

- Впервые оценена распространенность фенотипических маркеров БА (эозинофилы периферической крови, индекс массы тела, спектр сенсibilизации) при смене возрастных групп (дети => подростки и подростки => молодые взрослые) и доказаны их влияние на частоту и характер обострений БА и изменчивость при долгосрочном наблюдении.
- Впервые определены группы пациентов с БА, для которых определение иммунологических маркеров воспаления (тимический стромальный лимфопоэтин, периостин, белок СС-16) обладает наибольшей прогностической значимостью; показано преимущество использования биообразцов сыворотки в сравнении с назальными браш-биоптатами.
- Впервые показана равная клиническая эффективности лечения БА методом АСИТ клещами домашней пыли у пациентов с разными фенотипическими маркерами и значение уровня ТСЛП в прогнозировании риска нежелательных явлений в ходе такого лечения.

- Впервые выявлена зависимость степени снижения лекарственной нагрузки при сохранении достигнутого уровня контроля в результате включения АСИТ КДП в терапию БА от возрастной группы пациентов.
- Доказано улучшения контроля БА и возможность снижения лекарственной нагрузки при снижении веса пациентами с избыточной массой тела. Подтверждена тесная корреляционная связь между недостаточным объемом базисной терапии и нарастанием содержания эозинофилов периферической крови выше 300 кл/мкл и быстрая нормализация этого показателя при коррекции доз базисной терапии.

Методология и дизайн исследования

Возрастная эволюция оценивалась нами в ходе проспективного динамического наблюдения пациентов с установленным диагнозом БА легкого и среднетяжелого течения, включенных в двух возрастных группах: «Дети» (от 6 до 11 лет) и «Подростки» (от 12 до 17 лет) на протяжении не менее, чем 10 лет. В течение этого периода каждый из пациентов не менее, чем 20 раз был обследован в ходе визита в клинику (с интервалом 6 месяцев \pm 3 недели). На каждом из визитов пациенты заполняли авторский вопросник, включавший сведения по течению БА, числу, степени тяжести и предполагаемым триггерам обострений, объему базисной терапии и потребности в экстренных препаратах. Также выполнялись спирометрические исследования, собирались данные клинического анализа крови. На первом, пятом и десятом годах наблюдения выполняли кожные аллергопробы и/или специфические IgE к респираторным аллергенам по показаниям. Общее число включенных пациентов составило 131 человек, завершили десять лет наблюдения 115 человек.

Поперечно-срезовый этап работы включал формирование трех возрастных подгрупп пациентов: «Дети» (от 6 до 11 лет, n=38), «Подростки» (от 12 до 17 лет, n=35) и «Молодые взрослые» (от 18 до 40 лет, n=38). От каждого из пациентов, после заполнения детальной формализованной истории болезни с характеристиками течения астмы и данными лабораторно-инструментального обследования, были получены образцы венозной крови (далее центрифугирование и формирование биобанка аликвот сыворотки крови) и назальные браш-биоптаты (далее гомогенизация, центрифугирование и формирование биобанка аликвот супернатанта). В собранных образцах твердофазным иммуноферментным анализом определяли концентрации периостина, тимического стромального лимфопоэтина и секреторного белка клеток Клара массой 16 кДа.

Третий этап проспективного наблюдения включал формирование трех параллельных групп лечения методом АСИТ с аллергенами КДП, при наличии показаний и желания пациента и/или его родителей/законных представителей: «Дети» (от 6 до 11 лет, n=27),

«Подростки» (от 12 до 17 лет, n=23) и «Молодые взрослые» (от 18 до 40 лет, n=23). Все включенные в данную часть исследования пациенты завершили четырехлетний курс АСИТ и год последующего наблюдения. В ходе повторных визитов каждые 6 месяцев (± 3 недели) заполняли стандартный вопросник основной когорты и специализированный вопросник «Симптомы+препараты» для оценки клинического эффекта АСИТ; выполняли ФВД (тест с сальбутамолом) и собирали результаты клинического анализа крови. Учитывали приверженность схеме проведения сублингвальной АСИТ, наличие, интенсивность и длительность нежелательных реакций.

Диссертационная работа выполнена в период с 2010 по 2023 годы на клинических базах ФГБОУ ВО ПСПбГМУ имени И.П.Павлова Минздрава России в городском аллергологическом кабинете СПбГБУЗ «Детская городская поликлиника №44» (главный врач – М.А.Семьюшкин) и отделении врачей общей практики поликлиники с КДЦ Клиники ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России (главный врач – С.И.Кирпичников).

Все пациенты, медицинские данные и/или биообразцы которых использованы в настоящей диссертационной работе, а также их законные представители, в соответствии с действующими нормативными актами и декларацией прав человека, заполнили форму информированного согласия на участие в исследовании и обработку медицинских и персональных данных. Форма информированного согласия и первичная документация утверждены на заседании Локального этического комитета при СПбГБУЗ «Детская городская поликлиника №44», Протокол №6 от 21.09.2010 г., а также дополнительно одобрены на заседании Этического комитета ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России (21.11.2017), протокол исследования 3029GP48APP7. В ходе настоящей работы отзывом информированного согласия не регистрировалось.

Положения, выносимые на защиту:

1. Фенотипические маркеры: избыточная масса тела, эозинофилия периферической крови и обструктивные нарушения функции дыхания, относительно ассоциированы со сниженным контролем бронхиальной астмы, независимо от возраста. Вариабельность этих маркеров более выражена у пациентов до 18 лет, что требует их повторной ежегодной оценки для решения вопроса об объеме базисной терапии. Нормализация массы тела и снижение абсолютного числа эозинофилов периферической крови, соотносится, независимо от возрастной группы, с улучшением функциональных показателей, увеличением степени контроля БА и снижением риска обострений на протяжении не менее, чем 18 последующих месяцев.

2. Разовая оценка сывороточных концентраций периостина, тимического стромального лимфопоэтина и утероглобина при бронхиальной астме легкого и среднетяжелого течения обладает наибольшей прогностической значимостью у пациентов с эозинофилией крови и/или обструктивными нарушениями функции внешнего дыхания. Исследование этих показателей у пациентов без указанных фенотипических маркеров, а также их определение в материале назальных браш-биоптатов не информативно, т.к. не коррелирует с прогнозом контроля БА и ответом на терапию.
3. Итоговая клиническая эффективность четырех лет лечения БА методом АСИТ одинаково высока у пациентов разных возрастных групп и не зависит от наличия фенотипических или иммунологических маркеров, а также моно- или полисенсibilизации. Повышенный уровень ТСЛП сыворотки относительно ассоциирован с прогнозом увеличения частоты нежелательных реакций и риска модификаций схемы проведения АСИТ клещами домашней пыли.
4. У пациентов с легкой и среднетяжелой БА, связанной с сенсibilизацией к клещам домашней пыли, включение в схему лечения метода АСИТ позволяет, сохраняя достигнутый уровень контроля астмы, снизить лекарственную нагрузку, риск будущих обострений и обструктивных нарушений функции легких более значимо, чем только стандартная противовоспалительная терапия.

Степень достоверности, апробация результатов, личное участие автора

Результаты, научные выводы и практические рекомендации диссертационного исследования доложены и обсуждены на следующих профильных конгрессах и конференциях:

- XXVIII-XXXII Национальных конгрессах по болезням органов дыхания с международным участием, 2018-2022, Москва, очно и он-лайн
- XXII-XXV Научно-практическая конференция с международным участием «Междисциплинарные аспекты болезней органов дыхания и аллергических болезней», 2019-2022, Санкт-Петербург, очно и он-лайн
- IX-X Всероссийские Конгрессы Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России, 2021, Санкт-Петербург и 2022, Москва
- Всероссийский терапевтический конгресс с международным участием «Боткинские чтения», май 2018
- международные Конгрессы Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (EAACI), 2017, Хельсинки; 2019, Лиссабон; 2022, онлайн
- международный Конгресс Европейского респираторного общества (ERS), 2021, онлайн
- XX-XXI Российские Конгрессы «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» с международным участием, 2021-2022, Москва.

Официальная апробация защиты диссертации состоялась 17 мая 2023 года на заседании Проблемной комиссии №7 «Внутренние болезни с секциями пульмонологии и нефрологии» ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации (председатель – д.м.н., профессор Трофимов В.И., секретарь – д.м.н., профессор Сорокина Л.Н.), выписка из протокола заседания №73.

Публикации

По материалам диссертационного исследования опубликовано 29 печатных работ, в т.ч. 18 статей в научных журналах и изданиях, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, рекомендуемых ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для опубликования основных научных результатов диссертаций. Материалы диссертационной работы включены в руководство для врачей национального уровня.

Внедрение в практику

Результаты диссертационной работы внедрены в рабочие программы учебного процесса кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России в рамках дополнительного профессионального образования (циклы «Педиатрия для клинических ординаторов», «Современная аллергология в педиатрической практике», «Персонализация терапии бронхиальной астмы»).

Теоретические и практические положения, сформулированные в диссертации, нашли отражение в документах «Национальная программа "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика», 5-е издание, 2017г, 160 с., и 6-е издание, 2021г., 228 с., изданных Педиатрическим респираторным обществом.

Разработан алгоритм персонализации терапии БА, направленный на снижение объема базисной терапии при сохранении и удержании контроля над течением БА, снижении риска будущих обострений и сохранении высоких показателей функции внешнего дыхания. Этот алгоритм диспансерного наблюдения пациентов с БА педиатрического возраста и молодых взрослых, был внедрен в практическую деятельность сотрудников клинических баз ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России: детского городского аллергологического кабинета и дневного стационара СПбГБУЗ ДГП№44, а также в отделении врачей общей практики поликлиники с КДЦ Клиники ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России.

Личный вклад автора

Все этапы диссертационной работы (постановка задач и их реализация, написание и редактирование публикаций с обсуждением результатов) выполнены при непосредственном участии автора. Автором выбрано направление исследования, проведен анализ данных

литературы, разработан дизайн настоящей работы, сформированы группы пациентов, выполнены объективные осмотры, консультирование, диагностические и инструментальные обследования. Проведен итоговый статистический анализ и обобщение полученных результатов, их оценка, сформулированы выводы и практические рекомендации. Автор осуществил внедрение полученных результатов и практических рекомендаций. В работах, выполненных в соавторстве, автору принадлежит решающая роль в постановке задач, проведении исследований, обработке, анализе и интерпретации полученных результатов.

Структура и объём диссертации

Диссертационная работа построена по традиционному принципу и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, трех глав собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 240 источников, в том числе 165 зарубежных и 75 отечественных авторов. Диссертация изложена на 215 страницах машинописного текста, включает 42 таблицы и 15 рисунков, 3 клинических примера.

Благодарности

Автор выражает благодарность коллективу кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России за организационную помощь. Главным внештатным специалистам Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга детским аллергологам-иммунологам Макаровой И.В., Трусовой О.В. и детским пульмонологом Сороке Н.Д. и Ключиной Ю.Б. за участие в формировании выборок пациентов и внедрение практических рекомендаций в деятельность подведомственных ЛПУ.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Дизайн исследования, группы пациентов, биоматериалы и использованные методики

Настоящая работа представляет собой синтез результатов, полученных в ходе проспективного открытого десятилетнего неинтервенционного наблюдения за когортой пациентов с исходно неконтролируемой БА (n=131, возраст 6-17 лет), поперечно-срезового исследования концентрации биомаркеров в трех возрастных группах (n=105, в т.ч. 6-11 лет 38 человек; 12-17 лет 35 человек; 18-40 лет 31 человек) и параллельной когорты проспективного наблюдения пациентов, получавших АСИТ с аллергенами КДП (n=73): 4 года лечения и год последующего безинтервенционного наблюдения (Рисунок 1).

Критериями не включения были: тяжелое и/или инвалидизирующее течение БА; госпитализации в отделения реанимации и интенсивной терапии с приступом БА в анамнезе; показатели роста или веса ребенка <25 перцентиля от возрастных нормативов.

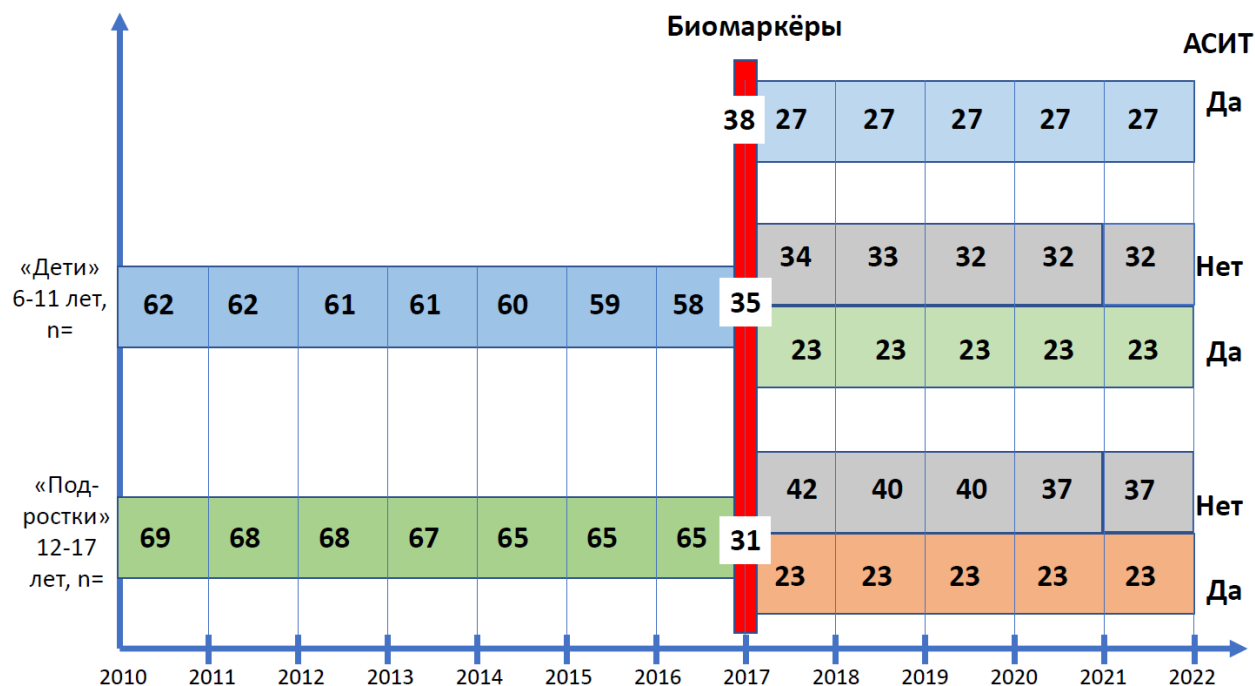


Рисунок 1. Распределение пациентов, принимавших участие в настоящем исследовании, по годам и возрастным подгруппам.

На каждом визите (с интервалом 6 месяцев \pm 3 недели) всем пациентам измеряли рост (с точностью до 0,1см) и вес (с точностью до 0,1кг), выполняли спирометрию с пробой с сальбутамолом, заполняли тест АСТ/сАСТ, собирали данные о числе и причинах обострений, наличии респираторных инфекций, объеме фармакотерапии и результаты клинического анализа крови. На каждом визите рассчитывали индекс лекарственной нагрузки в баллах (интервал значений от 1 до 7; по 1 баллу за ступень базисной терапии БА 1-4 и дополнительно по 1 баллу за использование тиотропия бромидом, монтелукаста или интраназальных ГКС. Для

исследования биомаркеров у пациентов (n=105) забирали венозную кровь в объеме 5мл, формировали аликвоты по 500мкл, маркировали и замораживали при -70°C. Цитологическим зондом выполняли браш-биопсию эпителия слизистой носа по методу Григорьевой И.Н. [Григорьева И.Н. с соавт., 2014]; гомогенизат центрифугировали, аликвоты супернатанта по 500мкл замораживали при -70°C. Далее аликвоты сыворотки и назального материала одновременно размораживали и исследовали содержание периостина, тимического стромального лимфопоэтина (ТСЛП) и утероглобина (секреторного белка клеток Клара 16 кДа) коммерческими наборами для ELISA Thermo Scientific и Abcam в соответствии с рекомендациями производителя. Пациенты, получавшие АСИТ с аллергенами КДП, дополнительно каждые 6 месяцев заполняли вопросник по дозировке и перерывах в использовании аллерговакцины, случаях нежелательных явлений, вызванных АСИТ. Ежегодно для этих пациентов учитывали симптомы БА и АР, наличие осложнений и потребность в фармакотерапии.

Статистическая обработка количественных данных включала оценку нормальности распределения (критерий Шапиро). Данные с распределением, близким к нормальному, представлены в виде среднего (M) и его среднеквадратичного отклонения ($\pm\sigma$); в остальных случаях в виде медианы и верхнего и нижнего квартиля – Me [Q₁; Q₄]. Для сравнения количественных и частотных показателей между двумя группами использовали критерии Манна-Уитни (U-test) и хи-квадрат с поправкой Бонферрони, соответственно. Для оценки различий между тремя группами использовали дисперсионный анализ ANOVA (критерии Краскела-Уоллиса и Уилкоксона). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Выделяли сильную ($\geq 0,7$), умеренную ($< 0,7 \geq 0,5$) и слабую ($< 0,5$) корреляционную связь, рассчитывая коэффициент Спирмена (r).

Результаты исследования

Полностью завершили все процедуры десятилетнего периода наблюдения 115 пациентов (55 включенных в возрастной группе «Дети» и 60 включенных в возрастной группе «Подростки»). Это составляет 87,78% от включенных изначально и позволяет говорить о репрезентативности представленных данных.

Превышение индекса массы тела выше 90 перцентиля (ИМТ90+) отмечено у трех пациентов (4,8%) в группе «Дети» и у семи (10,1%) пациентов в группе «Подростки» в начале наблюдения. Зарегистрированы как снижение, так и увеличение массы тела пациентов; при этом, в целом, с увеличением возраста росла доля пациентов ИМТ90+ (Таблица 1).

В группе «Дети» на протяжении всего наблюдения оставался «тучным» только 1 пациент. В группе «Подростки» три пациента не меняли статус за 10 лет наблюдения; ещё у двоих ИМТ>90 сохранялся более 4 лет. Средняя длительность сохранения избыточной массы

тела составила $37,1 \pm 9,4$ месяца для группы «Дети» и $59,5 \pm 11,9$ месяцев для группы «Подростки» ($p=0,026$). В подгруппе младшего возраста выше доля пациентов, которые оставались тучными менее 24 месяцев: 5 человек (45,5%) в группе «Дети» и 2 человека (16,7%) в группе «Подростки» ($p=0,001$), что говорит о нестабильности фенотипического маркера ИМТ90+ у педиатрических пациентов с БА.

Таблица 1. Доля пациентов с индексом массы тела выше 90 перцентиля в разных возрастных группах в динамике

| Группы, показатели | | Визит, месяцы | | | | | |
|--------------------|---------------------------|---------------|---------|---------|----------|----------|----------|
| | | 0 | 24 | 48 | 72 | 96 | 120 |
| Дети | Всего пациентов, n | 62 | 61 | 60 | 58 | 57 | 55 |
| | Пациенты с ИМТ >90, n (%) | 3 (4,8) | 5 (8,2) | 4 (6,7) | 2 (3,85) | 3 (5,3) | 5 (9,1) |
| | Впервые выявлены, n (%) | 3 (100) | 2 (40) | 1 (25) | 0 | 1 (33,3) | 1 (20) |
| Подрост | Всего пациентов, n | 69 | 68 | 65 | 65 | 63 | 60 |
| | Пациенты с ИМТ >90, n (%) | 7 (10,1) | 6 (9,8) | 5 (7,7) | 7 (10,8) | 7 (11,1) | 8 (13,3) |
| | Впервые выявлены, n (%) | 7 (100) | 0 | 0 | 1 (14,3) | 2 (28,6) | 1 (12,5) |

Вариабельность содержания эозинофилов в периферической крови была очень высокой; этот показатель ни разу за 10 лет не превышал порога в 300 кл/мкл только у 20 пациентов из группы «Дети» (32,3%) и у 16 пациентов из группы «Подростки» (23,2%). За 10 лет сократилось число пациентов с эозинофилией: в группе «Дети» с 19 (30,65%) до 10 (18,2%) и в группе «Подростки» с 23 (33,4%) до 14 (23,4%) пациентов. Отмечали как подъемы содержания эозинофилов до 300-500 кл/мкл на 6-12 месяцев, так и периоды высокой эозинофилии >750 кл/мкл на протяжении 18-36 месяцев. Доля пациентов, которые сохраняли эозинофилию ≥ 300 кл/мкл более 18 месяцев была значимо выше в группе «Подростки» (12 человек, 23,5%) в сравнении с группой «Дети» (4 человека, 9,8%) ($p=0,001$). (Таблица 2).

Таблица 2. Доля пациентов с содержанием эозинофилов периферической крови >300 кл/мкл в разных возрастных группах в динамике

| Группы, показатели | | Визит, месяцы | | | | | |
|--------------------|--|---------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | | 0 | 24 | 48 | 72 | 96 | 120 |
| Дети | Всего пациентов, n | 62 | 61 | 60 | 58 | 57 | 55 |
| | Пациенты с эозинофилией >300 кл/мкл, n (%) | 19 (30,6) | 11 (18) | 9 (15) | 8 (13,8) | 8 (14) | 10 (18,2) |
| | Впервые выявлены, n (%) | 19 (100) | 4 (36,4) | 2 (22,2) | 2 (25) | 0 | 2 (20) |
| Подростки | Всего пациентов, n | 69 | 68 | 65 | 65 | 63 | 60 |
| | Пациенты с эозинофилией >300 кл/мкл, n (%) | 23 (33,4) | 13 (19,1) | 14 (21,5) | 13 (20,0) | 13 (20,6) | 14 (23,4) |
| | Впервые выявлены, n (%) | 23 (100) | 1 (7,7) | 3 (21,4) | 2 (15,4) | 2 (15,4) | 3 (21,4) |

Средняя продолжительность одного эпизода регистрации эозинофилии >300 кл/мкл у пациентов группы «Дети» составила 9,73±0,81 месяца; для группы «Подростки» 11,43±0,82 месяца, различия статистически незначимы (p=0,079). Отмечается выраженная нестабильность этого фенотипического маркера в обеих возрастных группах.

В большинстве наблюдений (1457 измерений; 78,3%) не обнаружено отклонений функциональных показателей от возрастной нормы. Наиболее многочисленной была подгруппа пациентов с признаками функциональной обструкции по результатам спирометрии (преОФВ₁<80% и/или прирост ОФВ₁ после сальбутамола ≥12% от исходного): хотя бы один раз за 10 лет наблюдения такие результаты отмечались у 25 (40,3%) пациентов в группе «Дети» и у 27 (39,1%) пациентов в группе «Подростки». Функциональные изменения редко были стабильными: средняя длительность регистрации этого маркера (±σ) составила 8,33±0,58 месяцев для группы «Дети» и 8,76±0,67 месяцев для группы «Подростки», различия статистически не значимы (p=0,33). Распределение пациентов с нарушениями ФВД по годам наблюдения и возрастным подгруппам представлено в Таблице 3.

Таблица 3. Доля пациентов, у которых регистрировали функциональные нарушения в ходе наблюдения

| Визит, месяцы | | 0 | 24 | 48 | 72 | 96 | 120 |
|--------------------|---|--------------|--------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Группы, показатели | | | | | | | |
| Дети | Всего пациентов, n | 62 | 61 | 60 | 58 | 57 | 55 |
| | Пациенты с функциональной обструкцией (ФО), n (%) | 19 (30,6) | 10 (16,4) | 7 (11,7) | 6 (10,3) | 6 (10,5) | 7 (12,7) |
| | Среди них, пациенты с ОФВ ₁ <80%,n (%) | 5 (26,3) | 1 (10) | 1 (14,3) | 2 (33,4) | 0 | 2 (28,6) |
| | В предыдущей временной точке не имели ФО, n (%) | 19 (100) | 4 (33,4) | 6 (85,7) | 6 (100) | 4 (66,7) | 5 (71,4) |
| Подростки | Всего пациентов, n | 69 | 68 | 65 | 65 | 63 | 60 |
| | Пациенты с функциональной обструкцией (ФО), n (%) | 20 (28,9) | 11 (16,2) | 7 (10,8) | 7 (10,8) | 7 (11,1) | 7 (11,7) |
| | Среди них, пациенты с ОФВ ₁ <80%,n (%) | 7 (35) | 2 (18,2) | 0 | 2 (28,6) | 1 (14,3) | 1 (14,3) |
| | Вернули нормальные показатели ФВД, n (%) | 0 | 12 (80) | 7 (87,5) | 5 (71,4) | 7 (87,5) | 3 (50) |

Примечания. ФО – функциональная обструкция; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду; ФВД – функция внешнего дыхания.

В общей сложности у 113 (86,3%) обследованных пациентов хотя бы на одном визите наблюдения обнаруживали один или несколько маркеров. Не имели ни одного маркера за весь период наблюдения только 9 (14,5%) пациентов в группе «Дети» и 9 (13%) пациентов в группе «Подростки». Длительное (3-5 визитов подряд) сохранение сочетания «избыточной массы тела», «эозинофилии» и «функциональной обструкции» наблюдалось у четырех пациентов (один из группы «Дети» и трое из группы «Подростки») в первые три года наблюдения. Эти пациенты отличались низкими показателями АСТ, высоким числом обострений в год (в

среднем, $2,7 \pm 0,6$), потребностью в средних дозах иГКС в комбинации с ДДБА и низкой приверженностью к лечению. Наблюдение показало вариабельность и управляемость течения БА и у этих сложных пациентов с комбинацией фенотипических маркеров.

Наиболее частым было сочетание «эозинофилии» и «функциональной обструкции», независимо от возрастной группы (29 периодов продолжительностью 1-4 визита). Также встречалось сочетание избыточной массы тела и функциональных нарушений (19 периодов наблюдения продолжительностью 1-5 визитов). Избыточная масса тела оказалась значимым фактором риска для функциональной обструкции (отношение шансов 4,56; 95% ДИ [1,64; 12,68]), но не для эозинофилии (ОШ=0,58; 95% ДИ [0,22; 1,54]).

У пациентов в возрасте ≥ 16 лет показана умеренная обратная корреляционная связь показателей «индекс массы тела» и «результат АСТ» ($r=-0,64$). Группа пациентов, сохранявших ИМТ $_{90+} \geq 18$ месяцев ($n=21$), в сравнении с группой пациентов, не достигавших повышенных значений ИМТ за весь период наблюдения ($n=108$), отличалась большей частотой недостаточного контроля БА, обнаружения обструктивных изменений при спирометрии, большей частотой обострений и более высоким индексом лекарственной нагрузки (≥ 3 балла). Доказано, что нормализация массы тела (11 пациентов, 30 наблюдений) сопровождалась уменьшением числа визитов с обструктивными изменениями ФВД, а также с неконтролируемой и частично-контролируемой БА и статистически значимым уменьшением числа обострений БА с $2,5 \pm 0,7$ событий в год до $1,3 \pm 0,5$ ($p=0,018$).

Эозинофилия периферической крови показала сильную обратную корреляцию с результатами АСТ/сАСТ ($r=-0,81$), при этом динамика эозинофилии коррелировала с индексом лекарственной нагрузки (Рисунок 2).

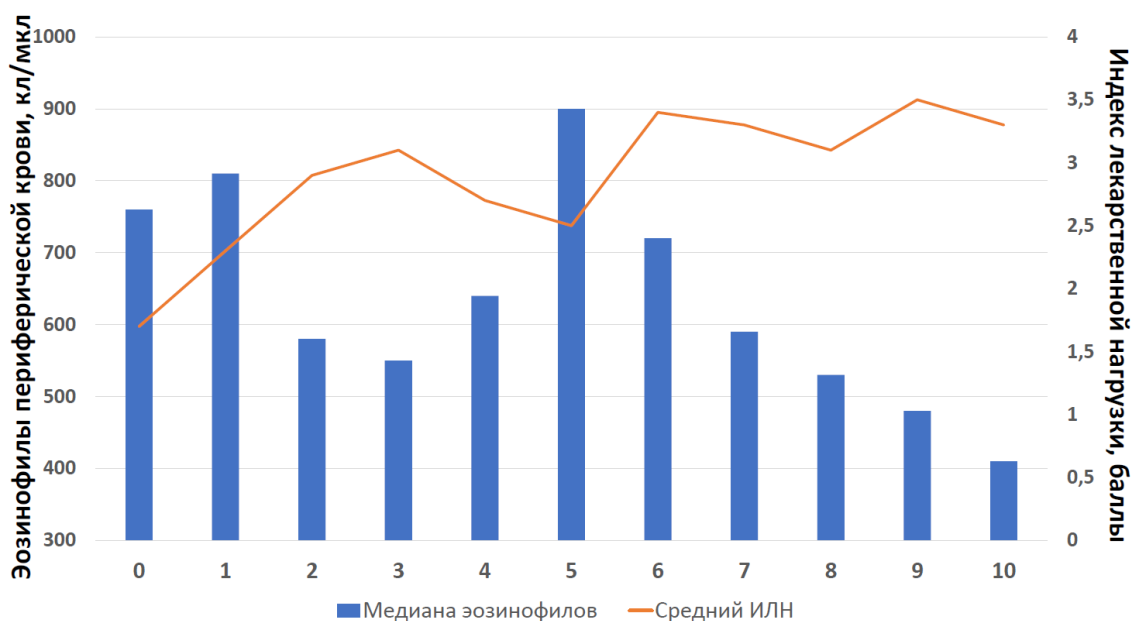


Рисунок 2. Медиана содержания эозинофилов периферической крови и средний индекс лекарственной нагрузки по годам наблюдения (только пациенты >300 кл/мкл, $n=92$)

Пациенты, сохранявшие эозинофилию >300 кл/мкл не менее 18 месяцев подряд (n=32, 618 визитов), статистически значимо отличались от пациентов, у которых никогда эозинофилия не регистрировалась (n=39, 758 визитов): частотой визитов с неполностью контролируемой БА (26,4±4,1% против 15,8±3,7%, p=0,028) и меньшей долей пациентов с ИЛН ≥3 балла 28,1±7,2% и 43,6±6,3% (p=0,01). Снижение содержания эозинофилов сопровождалось улучшением контроля БА и уменьшением лекарственной нагрузки.

На протяжении всего периода наблюдения доля пациентов без признаков сенсibilизации к ингаляционным аллергенам была невысокой и продолжала прогрессивно снижаться в обеих возрастных группах. Распределение пациентов по выраженности аллергической чувствительности за 10 лет наблюдения в разных возрастных группах представлено в Таблице 4. Среди 22 (16,8%) обследованных на Визите 1 без признаков сенсibilизации к респираторным аллергенам, были пациенты с пищевой аллергией, атопическим дерматитом, наследственной предрасположенностью по атопии; у части сенсibilизацию выявляли при повторных обследованиях. Полисенсibilизация доминировала среди обследованных разных возрастных групп (50-65% обследованных); среди отдельных аллергенов наиболее часто встречалась сенсibilизация к КДП (67,2%) и шерсти кошки (63,9%).

Таблица 4. Доля пациентов с разными результатами аллергологического обследования в возрастных группах на разных этапах наблюдения.

| Визит \ Группа | Визит 1 | | Визит 10 | | Визит 20 | |
|-------------------------------------|------------|-----------------|------------|-----------------|------------|-----------------|
| | Дети, n=62 | Подростки, n=69 | Дети, n=59 | Подростки, n=65 | Дети, n=55 | Подростки, n=60 |
| Нет признаков сенсibilизации, n (%) | 13 (20,9) | 9 (13) | 9 (15,3) | 6 (9,2) | 5 (9,1) | 4 (6,7) |
| Моносенсibilизация, n (%) | 22 (35,5) | 21 (30,4) | 17 (28,9) | 21 (32,3) | 16 (29,1) | 17 (28,3) |
| Полисенсibilизация, n (%) | 27 (43,6) | 39 (56,5) | 33 (55,9) | 38 (58,5) | 34 (61,8) | 39 (65) |

Пациенты, длительно сохранявшие избыточную массу тела (ИМТ90+ ≥24 месяцев, n=16) отличались большей, чем в среднем по выборке (7,8±1,4%), частотой отсутствия признаков сенсibilизации (4 человека, 25%) на визите завершения наблюдения. При этом, среди них были представлены случаи моносенсibilизации с клиническими проявлениями (5 человек, 31,25%) и полисенсibilизации (7 (43,75%) человек). Пациенты с обструктивными нарушениями ФВД ≥24 месяцев за весь период наблюдения (n=34) демонстрировали отсутствие признаков сенсibilизации у 2 пациентов (5,9%); моносенсibilизацию у 10 (29,4%) пациентов и полисенсibilизацию у 22 (64,7%) пациентов. В подгруппе пациентов с продолжительной эозинофилией (18 месяцев и более, n=32) не было случаев отсутствия

признаков сенсibilизации; ожидаемо, среди таких пациентов преобладали люди с полисенсibilизацией (23 человека, 71,9%).

Частота обострений БА колебалась в группах, однако имела тенденцию к снижению на протяжении наблюдения. Пациенты с ≥ 2 обострениями БА после 2 лет наблюдения, всегда имели один из фенотипических маркеров. Динамика частоты обострений отражена в Таблице 5. На фоне проведенной образовательной работы, элиминационных рекомендаций и оптимизации базисной терапии, у пациентов обеих возрастных групп отмечалось статистически значимое снижение частоты обострений БА от визита 1 к визиту 20: с $3,8 \pm 1,9$ до $0,6 \pm 0,5$ в группе «Дети» ($p=0,00001$) и с $4,1 \pm 2,3$ до $1,2 \pm 0,9$ в группе «Подростки» ($p=0,041$). В группе «Подростки» с увеличением возраста статистически значимо увеличивается доля обострений, вызванных неинфекционными и неаллергенными триггерами (с $8,9 \pm 2,5\%$ до $21,7 \pm 5,6\%$, $p=0,027$). Обострения, вызванные ОРИ, более характерны для пациентов с наличием любого из фенотипических маркеров («ИМТ90+», эозинофилия», «функциональная обструкция»), независимо от возрастной группы.

Таблица 5. Характеристики обострений бронхиальной астмы в группах

| Группы, показатели | | Визит, месяцы | | | | | |
|--------------------|---|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| | | 0 | 24 | 48 | 72 | 96 | 120 |
| Дети | Всего пациентов в группе, n | 62 | 61 | 60 | 58 | 57 | 55 |
| | Пациенты, перенесшие ≥ 1 обострение за истекший год, n (%) | 62 (100) | 34 (55,7) | 31 (51,6) | 31 (53,5) | 22 (38,6) | 19 (34,5) |
| | Среднее число обострений на пациента в год, $M \pm \sigma$ | $3,8 \pm 1,9$ | $3,6 \pm 1,7$ | $2,6 \pm 1,8$ | $1,2 \pm 0,9$ | $0,9 \pm 0,7$ | $0,6 \pm 0,5$ |
| | Доля обострений, вызванных аллергенами, (%) | 35,8 | 40,6 | 51,2 | 46,1 | 52,8 | 54,3 |
| | Доля обострений, вызванных ОРИ, (%) | 48,5 | 44,3 | 41,7 | 45,0 | 37,9 | 40,4 |
| Подростки | Всего пациентов, n | 69 | 68 | 65 | 65 | 63 | 60 |
| | Пациенты, перенесшие ≥ 1 обострение за истекший год, n (%) | 69 (100) | 46 (67,7) | 38 (58,5) | 35 (53,9) | 25 (39,7) | 23 (38,3) |
| | Среднее число обострений на пациента в год, $M \pm \sigma$ | $4,1 \pm 2,3$ | $3,7 \pm 1,9$ | $3,4 \pm 1,6$ | $2,4 \pm 1,2$ | $1,6 \pm 1,1$ | $1,2 \pm 0,9$ |
| | Доля обострений, вызванных аллергенами, (%) | 48,3 | 45,3 | 54,9 | 53,2 | 55,8 | 49,4 |
| | Доля обострений, вызванных ОРИ, (%) | 42,8 | 43,1 | 34,3 | 34,9 | 31,3 | 28,9 |

Примечания. ОРИ – острая респираторная инфекция.

Лабораторные маркеры в оценке течения бронхиальной астмы

В 2017 году от пациентов основной когорты («Подростки» и молодые «Взрослые») и дополнительно набранной группы младшего возраста («Дети») был сформирован биобанк образцов сыворотки крови и назальных браш-биоптатов, в которых исследовали содержание трех биологических маркеров: периостина, тимического стромального лимфопоэтина и утероглобина.

Периостин

Периостин обнаруживали как в сыворотке крови, так и в браш-биоптатах назального эпителия; данные по его концентрации в разных биоматериалах у пациентов по возрастным группам представлены в Таблице 6.

Таблица 6. Медианы [Q₁; Q₄] содержания периостина (нг/мл) у пациентов разных возрастных групп в сыворотке крови и назальном материале.

| Возрастная группа \ Биоматериал | Дети | Подростки | Взрослые | Различия |
|---------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|-------------------------|
| | 1 | 2 | 3 | |
| Сыворотка крови | 41,1 [26,4; 46,3] | 38,9 [29,4; 45,8] | 39,6 [27,9; 47,8] | Значимых нет |
| Назальные браш-биоптаты | 4,2 [2,9; 6,1] | 9,8 [4,8; 11,2] | 7,5 [5,3; 9,8] | p ₁₋₂ =0,038 |

Дальнейший анализ был проведен по сывороточной концентрации периостина объединенной группы, Me [Q₁; Q₄] = 39,1 [27,5; 46,6] нг/мл. Для пациентов с высокой концентрацией периостина характерны более низкие значения ОФВ₁ как на визите взятия крови (76,7±9,2% против 92,5±8,6%, p=0,047), так и на завершающем визите наблюдения, а также сильная прямая корреляция сывороточного и назального периостина (r=0,79, p=0,002). В подгруппе «периостин Q₄» значимо чаще встречались пациенты, у которых регистрировали два и более обострения в течение года наблюдения (12 человек (38,7%) против 18 человек в подгруппе «периостин Q₁₋₃» (24,3%), p=0,01). У пациентов с эозинофилией >300 кл/мкл и/или «функциональной обструкцией», независимо от возраста (n=42), концентрация периостина сыворотки крови более высокая (Me [Q₁; Q₄]=51,6 [44,5; 60,3] нг/мл), низкий коэффициент вариации результатов по выборке (28,1%) и выраженная прямая корреляция с содержанием периостина в назальном материале (r=0,73). Спектр аллергической чувствительности не влиял на концентрацию периостина, независимо от биоматериала и возрастной группы обследованных.

Тимический стромальный лимфоцитин

При исследовании материала назальной браш-биопсии, у всех пациентов содержание ТСЛП оказалось недостаточным для детекции использованным лабораторным набором.

Значимых различий между возрастными группами по сывороточным концентрациям ТСЛП получено не было; для объединенной группы Me [Q₁; Q₄] ТСЛП сыворотки крови составила 761,8 [587,6; 816,3] пг/мл. Пациенты с высоким содержанием ТСЛП сыворотки крови (Q₄, ≥816,3 пг/мл, n=29) отличались от остальной группы (Q₁₋₃, n=76) большей долей пациентов с ОФВ₁<80% на финальном визите (6,9% против 1,3%, p=0,029). Среди пациентов с избыточной массой тела и/или обструктивными нарушениями ФВД частота Q₄ сывороточной концентрации ТСЛП была выше, 45,8% (11 из 24 человек), чем среди пациентов

с нормальной массой тела и без функциональной обструкции – 22,2% (18 из 81 человека). Концентрация ТСЛП сыворотки крови была наиболее высокой среди пациентов с сенсibilизацией к аллергенам КДП (Ме=792,6 [736,8; 825,3] пг/мл), а наименьшей – в группе пациентов с аллергией к питомцам (Ме=581,4 [560,1; 676,8] пг/мл), различия статистически значимы ($p=0,009$).

Секреторный белок клеток Клара массой 16 кДа (утероглобин)

Секреторный белок клеток Клара массой 16 кДа (СС16) обнаруживался как в сыворотке крови, так и в назальном биоматериале. Выявлена выраженная возрастная динамика его концентрации: у пациентов >12 лет концентрация этого белка значительно снижалась как в сыворотке крови, так и в материале назальных браш-биоптатов. У 28 (41,8%) пациентов >12 лет концентрация СС16 была <2,5 нг/мл, что на порядок меньше, чем у пациентов 6-11 лет (Ме [Q₁; Q₄]=27,3 [16,9; 31,6] нг/мл). Дальнейший анализ маркера «утероглобин» выполнен только для сывороточной концентрации у пациентов <12 лет ($n=38$), т.к. в назальном материале часто встречали его низкое малоинформативное содержание. В группе «Дети» концентрация СС16 в сыворотке варьировала от 7,8 до 35,3 нг/мл, околонулевые значения не встречались.

Спектр сенсibilизации пациентов не оказывал значимого влияния на уровень утероглобина ни в назальном материале, ни в сыворотке крови. В группе «Дети» (<12 лет) низкая концентрация утероглобина (Q₁, ≤16,9 нг/мл) в сыворотке крови была фактором риска для эозинофилии >300 кл/мкл (отношение шансов 2,79; 95%ДИ 1,15-6,3) и обструктивных нарушений ФВД (ОШ=2,26; 95%ДИ 1,6-3,9). Кроме того, в сравнении с остальными пациентами (Q₂₋₄, >16,9 нг/мл), пациенты с низким уровнем СС16 сыворотки отличались более высокой частотой ИЛН>3 баллов (37±5,3% против 63,6±7,1%, $p=0,001$) и большим числом пациентов с обострениями БА >2 раз в год (17,9±9,2% против 36,4±8,7%, $p=0,038$)

Лекарственная нагрузка и факторы, которые на нее влияют

На каждом визите для всех пациентов рассчитывали индекс лекарственной нагрузки в баллах (см. «Материалы и методы», с.15). Показано, что при сохранении ≥18 месяцев ИМТ90+ (любой возраст) и/или эозинофилии >300 кл/мкл (у пациентов >12 лет), или при разовом обнаружении периостина сыворотки крови >46,9 нг/мл (любой возраст), для контролируемого течения БА пациентам требовался больший объем терапии (Рисунок 3).

Исходно пациенты, получавшие и не получавшие лечение методом АСИТ, не различались по объему базисной терапии, требуемой для удержания контролируемой БА. После 4 лет проведения АСИТ во всех возрастных группах получено значимое снижение показателя ИЛН: «Дети» в 1,79 раза (3,04±0,42 и 1,7±0,29 баллов, $p=0,00001$); «Подростки» в 1,94 раза (3,3±0,35 и 1,7±0,21 баллов, $p=0,00001$); «Молодые взрослые» в 1,91 раз (3,09±0,33 и 1,61±0,24 баллов, $p=0,00001$). При этом пациенты, не получавшие АСИТ, независимо от возраста, не меняли ИЛН в этот период наблюдения. Доказано, что использование АСИТ позволяет снизить объем базисной терапии при сохранении контроля БА.

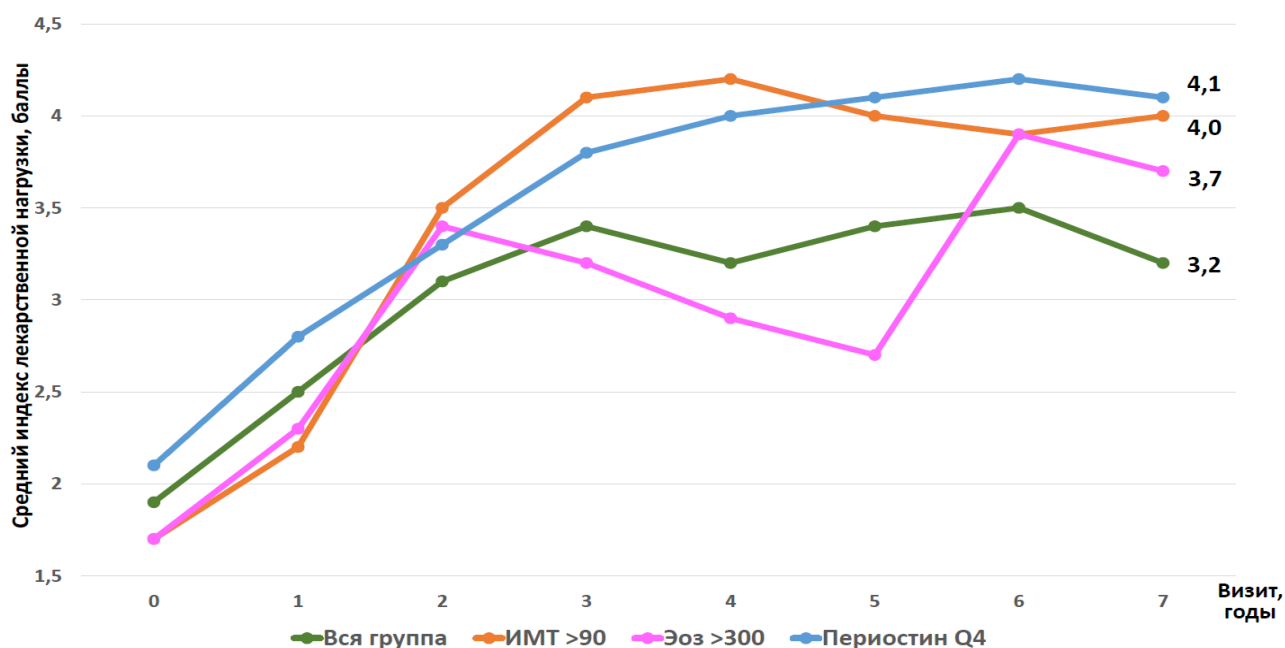


Рисунок 3. Динамика индекса лекарственной нагрузки в общей выборке и среди подгрупп с разными фенотипическими и иммунологическими маркерами

Большинство пациентов с исходно неконтролируемой БА увеличивали объем базисной терапии, требуемой для контроля заболевания. Выделены подгруппы пациентов и факторы риска более выраженного нарастания лекарственной нагрузки (Таблица 7).

Таблица 7. Средний балл лекарственной нагрузки у пациентов с БА в зависимости от наличия факторов риска

| Признак \ Группы | Признак есть | | Признака нет | | p |
|---|--------------|-----------------|--------------|-----------------|--------|
| | п, человек | ИЛН, М±σ, баллы | п, человек | ИЛН, М±σ, баллы | |
| ИМТ >90 перцентиля 18 месяцев и дольше, независимо от возраста | 21 | 3,91±0,21 | 110 | 3,15±0,48 | 0,001 |
| Эозинофилия>300 кл/мкл 18 месяцев и дольше, возраст 12 лет и старше | 23 | 3,78±0,41 | 46 | 2,92±0,36 | 0,039 |
| Периостин≥46,9 нг/мл (Q ₄), любой возраст | 27 | 3,85±0,19 | 78 | 2,78±0,52 | 0,0001 |
| СС16 <16,9 нг/мл (Q ₁), возраст менее 12 лет | 11 | 2,52±0,44 | 27 | 2,07±0,31 | 0,045 |

Примечание. ИЛН – индекс лекарственной нагрузки; ИМТ – индекс массы тела; СС16 – секреторный белок клеток Клара массой 16 кДа; Q_{1/4} – квартили ¼

Во всех возрастных группах, независимо от наличия фенотипических и иммунологических маркеров, показана выраженная прямая корреляция объема базисной терапии и контроля над течением БА (r=0,83) в первые 7 лет наблюдения (до начала лечения методом АСИТ). Добавление к стандартной ингаляционной терапии компонента АСИТ снижало прямую зависимость контроля БА от объема базисной терапии.

Прогнозирование эффективности и безопасности АСИТ с аллергенами КДП в лечении пациентов с БА

В дополнение к стандартной ингаляционной терапии лечение методом АСИТ с аллергенами КДП получили 73 пациента (в т.ч., 46 пациентов, наблюдавшихся с 2010-11гг, «основная когорта», и 27 пациентов в возрасте 6-11 лет, дополнительно включенных в 2017 году). Проведено 4 года активной терапии и 1 год последующего наблюдения; в группе АСИТ не было пациентов, прервавших участие в исследовании.

Протокол набора дозы и проведения АСИТ разрабатывался в соответствии с инструкцией по применению лекарственного препарата индивидуально; пациенты, получавшие АСИТ, дополнительно заполняли вопросник по симптомам и препаратам. Клиническую эффективность АСИТ оценивали как возможность сокращения лекарственной нагрузки у пациента при сохранении контроля над течением БА, отсутствия обострений и результатах спирометрии в возрастной норме. По оценке наблюдающего врача (варианты: «ухудшение», «без перемен», «улучшение», «выраженное улучшение»), эффект АСИТ, преимущественно, оценивался как «улучшение» (38,4%) и «выраженное улучшение» (47,9%) и сохранялся спустя год после завершения лечения (Таблица 8).

Таблица 8. Динамика течения бронхиальной астмы в объединенной группе пациентов (n=73), получавших лечение методом АСИТ, по годам наблюдения

| Оценка течения астмы \ Визит | 4 года АСИТ | 1 год после |
|------------------------------|-------------|-------------|
| Ухудшение, n (%) | 0 | 0 |
| Без перемен, n (%) | 10 (13,7) | 8 (11) |
| Улучшение, n (%) | 28 (38,4) | 32 (43,8) |
| Выраженное улучшение, n (%) | 35 (47,9) | 33 (45,2) |

Оценивали среднюю частоту обострений БА за год и долю обострений, вызванных ОРИ до начала лечения методом АСИТ, через 4 года лечения и спустя 1 год наблюдения без терапии. Результаты сравнивали с объединенными данными пациентов, не получавших лечения методом АСИТ с аллергенами КДП (n=69); данные представлены на Рисунке 4. Лечение методом АСИТ с аллергенами КДП приводило к снижению числа обострений БА ($3,3 \pm 0,6$ против $1,5 \pm 0,5$ случаев/год, $p=0,0001$); эта тенденция нарастала через год после завершения АСИТ ($1,4 \pm 0,4$ случаев, $p=0,000001$). Частота обострений была статистически значимо выше у пациентов, не получавших АСИТ с аллергенами КДП: в 2020 году ($2,7 \pm 0,7$ случаев, $p=0,027$) и через год наблюдения ($2,9 \pm 0,7$ случаев, $p=0,01$).

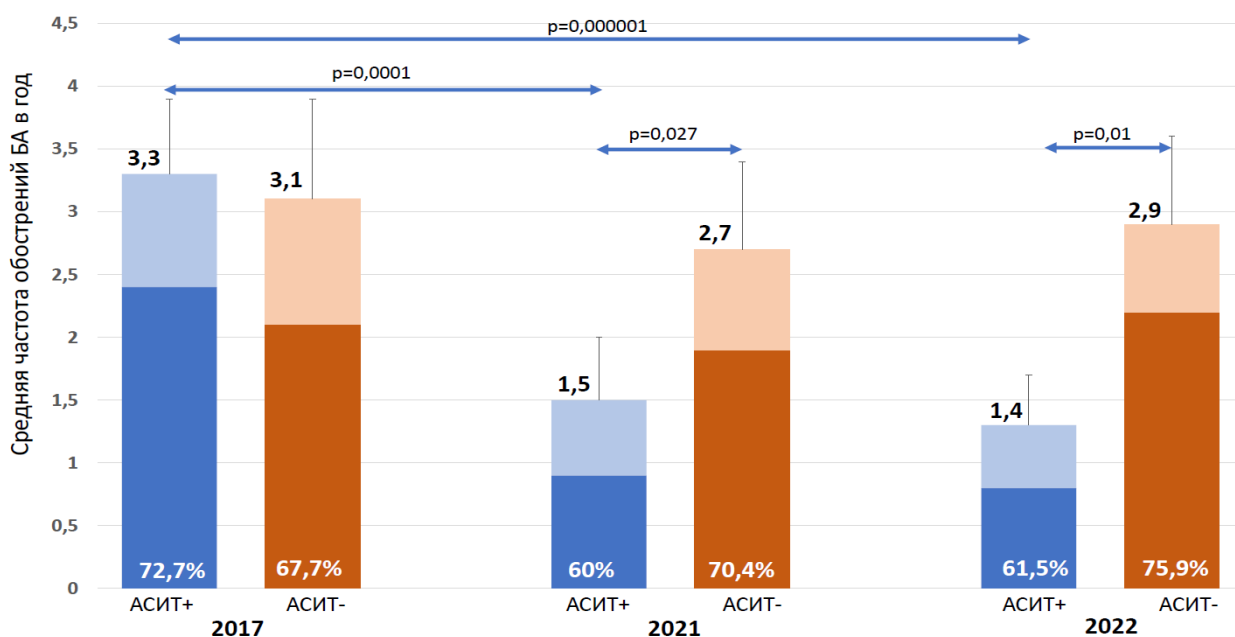


Рисунок 4. Частота обострений БА в ходе проведения АСИТ (до лечения, 4 года терапии и 1 год наблюдения). Темная часть столбика – доля обострений, вызванных ОРИ (%).

Клиническую эффективность АСИТ оценивали, используя авторский вопросник по симптомам БА, потребности в лекарственных препаратах и внеплановых медицинских вмешательствах. На визите инициации АСИТ с аллергенами КДП средний результат ($M \pm \sigma$) для всех включенных пациентов составил $24,3 \pm 2,5$ балла; через четыре года лечения этот показатель снизился до $8,2 \pm 1,1$ балла ($p=0,00001$).

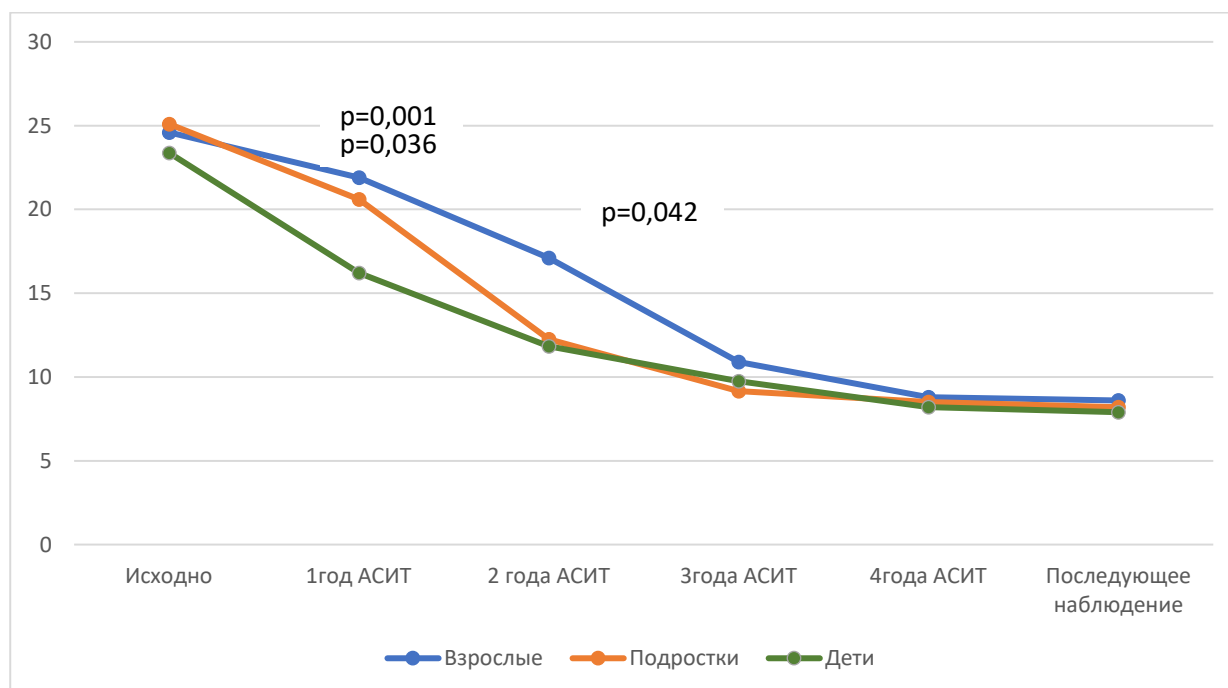


Рисунок 5. Динамика результатов вопросника «Симптомы + препараты» в возрастных группах по годам лечения.

Доказан выраженный и стойкий положительный эффект АСИТ, независимо от возраста пациента с БА, в котором начато лечение. Пациенты возрастной группы «Дети» отличались статистически значимо более быстрым ответом: после 1 года лечения ($16,2 \pm 2,09$ балла) в сравнении как с «Подростками» ($20,6 \pm 2,44$ балла; $p=0,036$), так и со «Молодыми взрослыми» ($21,9 \pm 1,8$ балла; $p=0,001$) (Рисунок 5). В результате четырех лет лечения методом АСИТ с аллергенами КДП пациенты всех возрастных групп были переведены на курсовое или по требованию применение иГКС, снизилась потребность в экстренном применении КДБА, снизилось среднее число обострений БА в течение года на группу.

Таблица 9. Результат вопросника «Симптомы + Препараты» через год после завершения АСИТ с КДП в зависимости от наличия фенотипических маркеров

| Маркер | Период наличия маркера | Подгруппа с маркером | | Подгруппа без маркера | |
|---------------------------|------------------------|----------------------|---------|-----------------------|---------|
| | | п, чел. | М±σ | п, чел. | М±σ |
| ИМТ >90 перцентиля | Старт АСИТ | 7 | 8,3±1,6 | 66 | 8,2±1,3 |
| | В любое время | 8 | 8,2±1,5 | 65 | 8,2±1,4 |
| Эозинофилия >300 кл/мкл | Старт АСИТ | 15 | 8,4±0,9 | 58 | 8,1±1,1 |
| | В любое время | 20 | 8,3±1,1 | 53 | 8,1±0,9 |
| Функциональная обструкция | Старт АСИТ | 10 | 8,5±1,7 | 63 | 8,2±0,8 |
| | В любое время | 14 | 8,4±1,3 | 59 | 8,1±1,1 |

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; АСИТ – аллерген-специфическая иммунотерапия; КДП – клещи домашней пыли.

Наличие фенотипических маркеров ни на старте лечения, ни когда-либо в ходе проведения терапии, не сказывалось на итоговой клинической эффективности АСИТ: среднее значение баллов вопросника «Симптомы + Препараты» для любой из подгрупп с фенотипическими маркерами не отличалось от среднего значения по группе АСИТ ($8,2 \pm 1,1$ балла) (Таблица 9). Частота обструктивных нарушений ФВД снижалась в результате использования АСИТ ($13,7 \pm 2,1$ против $4,2 \pm 0,9\%$, $p=0,018$) и на итоговом визите была ниже, чем у пациентов, не получавших АСИТ ($4,2 \pm 0,9$ против $15,9 \pm 1,8\%$, $p=0,001$).

Сывороточное содержание иммунологических маркеров (Q_4 периостина и ТСЛП, независимо от возраста, и Q_1 утероглобина у пациентов <12 лет) не оказывало статистически значимого влияния на итоговую клиническую эффективность АСИТ с аллергенами КДП у пациентов с БА. У пациентов Q_4 ТСЛП сыворотки крови снижение симптомов и препаратов отмечалось позднее (-35% через 24 месяца, а не 18, как в группе Q_{1-3}), однако итоговый результат не отличался от остальной выборки.

Доля полисенсibilизированных пациентов (51 человек, 69,8%) была высокой – кроме КДП, выявляли аллергию к шерсти кошек, собак, микроплесеням, пыльце деревьев и луговых трав; частота моноаллергии к КДП с возрастом уменьшалась. Спектр дополнительной сенсibilизации и количество причинно-значимых аллергенов не оказывали влияния на результат вопросника «Симптомы+Препараты» ни к окончанию 4 лет АСИТ, ни спустя год наблюдения.

Переносимость различных режимов дозирования и нежелательные явления у пациентов, получавших лечение методом АСИТ КДП

Общая продолжительность применения лечебного аллергена КДП (Сталораль «Аллерген клещей», капли подъязычные) составила для каждого из 73 включенных пациентов не менее 208 недель, в среднем, $213,6 \pm 3,4$ недели. В ходе формирования толерантности, лечебная доза аллергена увеличивалась до максимально разрешенной инструкцией, 240 ИР/день, у большинства пациентов (55 человек, 75,3%) спустя 3-12 месяцев лечения, но не позднее 24 месяцев терапии. Ни один из включенных пациентов не использовал высокую лечебную дозу АСИТ (240 ИР/день) менее, чем на протяжении 146 недель. Динамику набора лечебной дозы аллергена и случаев нежелательных явлений на фоне АСИТ анализировали без деления на возрастные подгруппы.

Выявлено, что эозинофилия периферической крови >300 кл/мкл на протяжении ≥ 18 месяцев статистически значимо укорачивает период использования дозы 240 ИР/день лечебного аллергена ($149,4 \pm 3,2$ недели против $160,2 \pm 5,3$ недель у пациентов без маркера, $p=0,009$), а ИМТ выше 90 перцентиля на этот показатель не влияет. Также показано, что концентрации периостина и утероглобина не оказывают влияния на продолжительность использования высокой дозы алерговакцины, а пациенты с высоким содержанием ТСЛП в сыворотке крови ($Q_4, \geq 812,3$ пг/мл) имели статистически значимо более короткий период использования максимальной лечебной дозы лечебного аллергена 240 ИР/день, $147,9 \pm 4,1$ против $163,1 \pm 4,6$ недель в остальной группе ($p=0,0001$).

Среди всех пациентов, получавших лечение методом АСИТ с аллергенами КДП в нашем исследовании, не было ни одного, перенесшего серьезное нежелательное явление (НЯ) (обострение БА, анафилаксия или другое НЯ, требовавшее прекращения приема препарата). Легкие или среднетяжелые не серьезные НЯ наблюдались у 68 (93,1%) из 73 пациентов. Типичными НЯ были описанные производителем местные реакции в виде зуда, жжения под языком в первые 10-45 минут после употребления препарата (64 пациента, 87,7%), реже встречались обострение риноконъюнктивита (27 пациентов, 37%), отеки губ (15 человек, 20,6%) и сухой кашель длительностью более 3 дней без объективных признаков развернутого обострения БА (9 человек, 12,3%). Всего зарегистрировано 788 событий, расцененных как НЯ

при АСИТ (в среднем, $11,6 \pm 3,2$ события на пациента). Большинство (681 событие, 86,4%) описанных нежелательных явлений укладывались в первые 6 месяцев после инициации лечения методом АСИТ; в остальных, более поздних случаях, они развивались при возобновлении лечения после вынужденного перерыва (ОРИ, отъезды и т.п.). Длительность сохранения местных нежелательных явлений варьировала от 4 до 38 недель, медиана и крайние квартили 26 [19; 32] недель. Показано, что возрастная группа, фенотипические маркеры «эозинофилия», «обструктивные нарушения по ФВД» и «избыточная масса тела», а также содержание иммунологических маркеров «периостин» и «утероглобин» и не меняют частоту развития НЯ и/или степень их тяжести. Для пациентов, у которых содержание ТСЛП сыворотки крови достигло верхнего квартиля ($\geq 812,3$ пг/мл), в сравнении с остальными пациентами, также получавшими АСИТ с аллергенами КДП, отношение шансов и 95% доверительный интервал развития НЯ этого метода лечения составило 2,41 [1,73; 2,86] ($p=0,029$).

Заключение

Диспансерное наблюдение пациентов с диагнозом БА включает переоценку объема базисной терапии; достижение и удержание контроля зависит от выявления индивидуальных триггеров и факторов, которые могут способствовать увеличению риска обострений [Национальная...2021; GINA-2023; Федеральные...2021]. Среди этих факторов клинико-лабораторные характеристики, обсуждаемые в качестве классифицирующих критериев фенотипов БА: избыточная масса тела, эозинофилия периферической крови, обструктивные нарушения спирометрии [Siroux et al., 2011; Хохя Р.Н. с соавт., 2018; Fainardi et al., 2022]. В настоящей диссертационной работе впервые показана транзиторность этих характеристик в педиатрической практике и предложены сроки для повторной оценки наличия фенотипических маркеров у конкретного пациента, потенциально способных повлиять на решение об изменении объема базисной терапии. Также, подтверждена концепция доминирующего смешанного фенотипа БА, в основе которого лежит атопический механизм патогенеза воспаления бронхиальной стенки. Доказано значимое положительное влияние нормализации массы тела на достижение и удержание контроля над течением БА и на снижение лекарственной нагрузки.

Проведено прямое сравнение информативности определения концентрации трех иммунологических маркеров БА в сыворотке крови и в материале назальных браш-биоптатов. По литературным данным, содержание иммунологических маркеров в материале эпителия носовых ходов представлялось более информативным и точнее отражающим клиническую картину БА, риск будущих обострений и увеличения объема базисной терапии [Wesolowska-Andersena et al., 2015; Poole et al., 2014; McErlean et al., 2014]. Наши данные, напротив,

демонстрируют большую информативность определения концентрации этих молекул в сыворотке крови. Выявлены значимые возрастные (вероятно, связанные с длительностью течения БА) ограничения в клинической значимости определения сывороточной концентрации утероглобина. Определены клинические показания (недостаточный контроль над течением БА, наличие фенотипических маркеров «избыточная масса тела», эозинофилия периферической крови или обструктивные нарушения по ФВД), при наличии которых исследование сывороточной концентрации периостина, ТСЛП и утероглобина наиболее клинически релевантно.

Полученные нами данные доказывают равную клиническую эффективность усиления стандартной базисной терапии БА методом АСИТ с аллергенами КДП по показаниям, независимо от возрастного интервала, несмотря на описанный в литературе риск меньшего клинического ответа на АСИТ у подростков и молодых взрослых [*Paoletti et al., 2021; de Blay et al., 2022*]. Показана равная эффективность этого метода лечения у пациентов с избыточной массой тела, эозинофилией периферической крови и обструктивными нарушениями ФВД. Доказана независимость итогового клинического эффекта четырех лет лечения БА методом АСИТ с аллергенами КДП от стартовых значений сывороточной концентрации как провоспалительных (периостин, ТСЛП), так и протективного (секреторный белок клеток Клара массой 16 кДа) маркеров. У пациентов с длительным (≥ 18 месяцев) наличием фенотипических маркеров «избыточная масса тела» и «эозинофилия >300 кл/мкл» обнаружение в сыворотке крови ТСЛП в концентрации $>813,2$ нг/мл ассоциировано с риском нежелательных явлений при АСИТ и более поздним набором максимальной лечебной дозы аллергена. Ранее такая корреляция в доступной литературе не была описана.

В соответствии с актуальными российскими и международными рекомендациями по ведению пациентов с БА, после верификации достигнутого контроля заболевания, мы предлагаем включение в алгоритм оценку наличия фенотипических маркеров (ожирение, эозинофилия, функциональная обструкция), повышающих информативность исследования иммунологических показателей сыворотки крови (периостина, ТСЛП для всех возрастных групп и дополнительно утероглобина для пациентов младше 12 лет). По показаниям инициируется АСИТ с аллергенами КДП; риск развития нежелательных явлений и предполагаемые сроки достижения максимальной дозы лечебного аллергена прогнозируются на основании данных о концентрации ТСЛП, полученных на предыдущем этапе. Итоговой целью является снижение объема базисной терапии при сохранении и удержании контроля над течением БА, снижении риска будущих обострений и сохранении высоких показателей функции внешнего дыхания.

Разработанный по результатам настоящей работы и апробированный в амбулаторной практике алгоритм внедрен в диспансерное наблюдение пациентов с БА разных возрастных групп. Этот алгоритм содержит конкретные показания для выборочного определения экспериментальных иммунологических маркеров и включает АСИТ как один из доказанных инструментов удержания контроля над течением заболевания с возможностью снижения лекарственной нагрузки. Такой подход реализует основные принципы, заложенные в стратегии ведения молодых пациентов с неинфекционными неизлечимыми заболеваниями: минимизация ограничений в образе жизни, нагрузки на систему здравоохранения и самоконтроль заболевания [*Amorcida et al., 2022*].

Полученные нами данные позволяют говорить о непостоянстве, транзитном характере выделения фенотипов у пациентов с БА в педиатрическом и молодом взрослом возрасте. Доказано влияние высокого содержания периостина сыворотки у пациентов любого возраста и низкого содержания утероглобина у пациентов младше 12 лет на увеличение риска будущих обострений БА. По достижению контролируемого течения БА, пациентам любой из изученных возрастных групп, и независимо от наличия фенотипических и/или иммунологических маркеров, рационально использовать АСИТ с аллергенами КДП по показаниям для укрепления контроля над заболеванием и снижения объема базисной терапии.

Перспективными направлениями будущих исследований представляется оценка экспрессии генов регуляторных цитокинов Т2-воспаления в нейтрофилах периферической крови у пациентов с длительным сохранением фенотипических маркеров, исследование воспалительных медиаторов метаболического синдрома (адипонектин, лептин) у пациентов, которым не удалось снизить избыточную массу тела, несмотря на диетические ограничения и расширение физической активности, сравнительное исследование эффективности АСИТ аллергенами КДП и пылевыми аллергенами у лиц с полисенсibilizацией.

ВЫВОДЫ

1. Фенотипические маркеры «избыточная масса тела», «эозинофилия периферической крови» и «обструктивные нарушения функции внешнего дыхания» изменяются в ходе взросления и увеличения объема базисной терапии. Снижение массы тела и абсолютного числа эозинофилов, а также увеличение ОФВ₁ соотносится с улучшением контроля БА и снижением риска обострений.
2. Исследование концентрации тимического стромального лимфопоэтина, периостина и белка СС-16 у пациентов всех возрастных групп информативнее проводить в сыворотке крови, чем в материале назальных браш-биоптатов. Более высоким риском обострений БА отличаются пациенты до 12 лет с низким уровнем белка СС-16 в сыворотке крови и пациенты любого возраста с высокой концентрацией периостина в сыворотке крови.
3. Пациенты, которые более 18 месяцев подряд сохраняли исследованные фенотипические маркеры (избыточный вес для всех возрастных групп, а абсолютное число эозинофилов периферической крови более 300 кл/мкл либо обструктивные нарушения функции внешнего дыхания для пациентов старше 12 лет), требовали большего объема базисной терапии для достижения и удержания контролируемого течения БА. Также более высокая лекарственная нагрузка характерна для пациентов до 12 лет с низким уровнем белка СС-16 в сыворотке крови и пациентов любого возраста с высокой концентрацией периостина в сыворотке крови.
4. Клиническая эффективность и риск отклонений от стандартного протокола проведения АСИТ КДП не зависят от возрастной группы пациентов с БА или наличия избыточной массы тела. Для пациентов с повышенной концентрацией ТСП сыворотки крови характерна более высокая частота нежелательных явлений при проведении АСИТ КДП.
5. Алгоритм персонализации терапии включает регулярную оценку степени текущего контроля БА, выраженности исследованных фенотипических маркеров (избыточная масса тела, эозинофилия периферической крови и обструктивные нарушения функции дыхания), данных о сенсibilизации к КДП; коррекцию объема фармакотерапии и оценку результативности АСИТ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- Всем пациентам с БА рационально рекомендовать регулярно повторно оценивать наличие и стабильность фенотипических маркеров (избыточной массы тела выше 90 перцентиля относительно возрастной нормы, эозинофилии периферической крови >300 кл/мкл, обструктивных нарушений по данным функции внешнего дыхания, спектра и выраженности сенсibilизации) с частотой не менее 1 раза в 12 месяцев;
- Решение об уменьшении объема базисной терапии следует принимать с учетом не только данных по контролю астмы, но и наличия фенотипических маркеров;
- Доступными критериями отбора потенциального кандидата на исследование содержания провоспалительных (периостин, ТСЛП) и протективного (утероглобин) иммунологических маркеров могут служить сохранение у пациента более 18 месяцев эозинофилии периферической крови более 300 кл/мкл либо избыточной массы тела; предпочтительным биоматериалом для исследования этих биомаркеров является сыворотка крови;
- В связи с изменчивостью спектра сенсibilизации и динамикой контроля БА, повторно (с частотой не реже, чем ежегодно) следует оценивать возможность применения АСИТ с аллергенами КДП у пациентов с легкой и среднетяжелой контролируемой БА;
- При развитии местных нежелательных явлений на фоне лечения методом АСИТ с аллергенами КДП в течении первых 6 месяцев предпочтительно корректировать дозировку лечебного аллергена, но не прерывать начатую иммунотерапию.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Камаев А. В., Мизерницкий Ю. Л., Шапорова Н. Л. Возрастная эволюция фенотипических маркеров у пациентов с бронхиальной астмой (результаты десятилетнего наблюдения) // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2023. – Т. 68, № 2. – С. 60-68. – DOI 10.21508/1027-4065-2023-68-2-60-68.
2. Камаев А.В., Мизерницкий Ю.Л., Трусова О.В., Шапорова Н.Л. Факторы риска увеличения объёма лекарственной терапии у педиатрических пациентов с бронхиальной астмой (по результатам десятилетнего проспективного наблюдения). // Вестник СурГУ. Медицина. – 2023. – Т. 16, № 2. – С. 45-51. – DOI 10.35266/2304-9448-2023-2-45-51.
3. Трусова О. В., Камаев А. В., Ляшенко Н. Л., Макарова И. В., Платонова Н.Б. Алгоритм отбора пациентов на лечение методом специфической иммунотерапии с аллергенами клещей домашней пыли у детей с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2022. – № 3(70). – С. 24-33. – DOI 10.53529/2500-1175-2022-3-24-33.
4. Трусова О. В., Камаев А. В., Ляшенко Н. Л., Макарова И. В., Платонова Н.Б. Сравнительная характеристика методов аллергологического обследования при аллергии на клещей домашней пыли у детей с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2022. – № 2(69). – С. 19-26. – DOI 10.53529/2500-1175-2022-2-19-26.
5. Камаев А. В., Мизерницкий Ю. Л., Трусова О. В., Коростовцев Д. С. Стабильность фенотипических маркеров в ходе длительного наблюдения детей и подростков с бронхиальной астмой // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2022. – Т. 67, № 4. – С. 303-304.
6. Трусова О. В., Камаев А. В., Гайдук И. М., Кузнецова И. В. Эволюция бронхиальной астмы у детей в течение трех лет от постановки диагноза // Медицинский совет. – 2022. – Т. 16, № 12. – С. 178-185. – DOI 10.21518/2079-701X-2022-16-12-178-185.
7. Камаев А. В., Трофимов В. И., Шапорова Н. Л., Трусова О. В. Аллерген-специфическая иммунотерапия в детстве влияет на течение астмы во взрослом возрасте // Вестник терапевта. – 2022. – № 3(54). – С. 4-17. URL: <https://therapyedu.ru/statyi/astma-iz-detstva-vo-vzrosloju-zhizn>
8. Камаев А.В. Роль воспалительных маркеров в прогнозировании течения и ответа на терапию при бронхиальной астме у детей. //В сб.: Современные проблемы клеточной инженерии, иммунологии и аллергологии: тез. докл. междунар. науч. конф. (Респ.

- Беларусь, Минск, 13–14 окт. 2022 г.) / Ин-т биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси; ред-кол.: А. Е. Гончаров (гл. ред.) [и др.]. – Минск: Ин-т биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси; Колорград, 2022. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM). – ISBN 978-985-896-306-4. С.53
9. Камаев А.В., Кривская С.А., Ляшенко Н.Л., Камаева И.А., Мизерницкий Ю.Л., Шапорова Н.Л. Тимический стромальный лимфопоэтин у пациентов разных возрастных групп с бронхиальной астмой: связь с другими маркерами, показателями функции лёгких и контролем заболевания // *Медицинский вестник Юга России.* – 2022. – Т. 13, № 2. – С. 113-121. – DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-2-113-121.
 10. Пампура, А.Н., Камаев А.В., Лебеденко А.А. Биомаркеры астмы у детей. Новые возможности, реальная практика и перспективы // *Медицинский вестник Юга России.* – 2022. – Т. 13. – № 2. – С. 91-101. – DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-2-91-101
 11. Камаев А.В., Мизерницкий Ю.Л., Трусова О.В., Камаева И.А., Шапорова Н.Л. Зависимость концентрации тимического стромального лимфопоэтина от уровня контроля бронхиальной астмы и функциональных показателей легких у пациентов разных возрастных групп. // *Медицинский совет.* – 2022. – Т.16. – №1. – С. 319–326. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-319-326>.
 12. Камаев А.В., Кривская С. А., Ляшенко Н. Л., Камаева И.А. Уровень тимического стромального лимфопоэтина у пациентов разных возрастных групп с бронхиальной астмой: связь с другими маркерами, показателями функции легких и контролем заболевания. // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* – 2021. – Т. 66, № 4. – С. 286-287.
 13. Камаев А. В., Трусова О. В., Ляшенко Н. Л. Уровень тимического стромального лимфопоэтина при бронхиальной астме у детей зависит от спектра сенсibilизации. // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* – 2021. – Т. 66, № 4. – С. 286.
 14. Трусова О. В., Камаев А. В., Ляшенко Н. Л., Макарова И. В., Столярова Е.А. Сенсibilизация к бытовым аллергенам у детей с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом в г. Санкт-Петербурге. // *Аллергология и иммунология в педиатрии.* – 2021. – № 2(65). – С. 11-18. – DOI 10.24412/2500-1175-2021-2-11-18.
 15. Трусова О. В., Камаев А. В., Ляшенко Н. Л., Макарова И. В. Клинико-анамнестические характеристики и результаты аллергологического обследования у детей с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом при аллергии на клещей домашней пыли. // *Аллергология и иммунология в педиатрии.* – 2021. – № 3(66). – С. 40-48. – DOI 10.53529/2500-1175-2021-3-40-48.

16. Камаев А. В., Трусова О.В., Камаева И. А. **Возрастная эволюция бронхиальной астмы в педиатрической практике и подходы к улучшению прогноза заболевания.** // Медицинский совет. – 2021. – № 11. – С. 78-86. – DOI 10.21518/2079701X-2021-11-78-86.
17. Камаев А. В., Трусова О. В., Трофимов В. И., Макарова И. В., Гайдук И.М. **Оценка клинической эффективности аллергенспецифической терапии с аллергенами клещей домашней пыли у детей с бронхиальной астмой в течение 3-летнего периода лечения.** // Практическая пульмонология. – 2021. – № 1. – С. 13-19.
18. Kamaev A, Trusova O, Lyashenko N, Kamaeva I, Shaporova N. Serum thymic stromal lymphopoietin level depends on allergic profile in pediatric asthma. // Abstract book of European Respiratory Society (ERS) Annual Congress. – 2021. – DOI: 10.1183/13993003.congress-2021.oa1616
19. Коростовцев Д. С., Трусова О. В., Камаев А. В. **Система оценки эффективности сублингвальной иммунотерапии аллергенами клещей домашней пыли у детей с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом.** // Педиатр. – 2021. – Т. 12, № 4. – С. 35-43. – DOI 10.17816/PED12435-43.
20. Камаев А.В., Трусова О.В., Макарова И.В. **Фенотипические перекресты педиатрических пациентов с неконтролируемым течением бронхиальной астмы.** // В сб.: Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. П/ред. Ю.Л. Мизерницкого. – 2020. – С. 181-3.
21. Трусова О.В., Камаев А.В., Макарова И.В. **Проблемы выбывания пациентов с лечения сублингвальной аллерген-специфической терапией с аллергеном клещей домашней пыли, и пути их преодоления.** // Российский Аллергологический Журнал. - 2020. - Т. 17. - №2. - С. 53-60. doi: 10.36691/RJA1364
22. Камаев А. В., Трусова О. В., Камаева И. А., Ляшенко Н. Л. **Оптимизация терапии у детей с бронхиальной астмой легкого течения для улучшения контроля в период эпидемического подъема острых респираторных инфекций.** // Вопросы практической педиатрии. – 2020. – Т.99. - №7. – С. 118-124
23. Камаев А. В. **Периостин как предиктор неконтролируемого течения астмы и снижения показателей функции легких у пациентов разных возрастных групп.** // Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова. – 2020. – Vol.27. – №4. – С. 28-36.
24. Камаев А.В., Трусова О.В. **Выбор предпочтительного устройства доставки лекарства у детей с бронхиальной астмой и его роль в достижении контроля над**

- заболеванием. // Доктор.Ру. – 2020. – Т.19. – №3. – С.48–52. – DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-3-48-52.
25. Геппе Н.А., Камаев А.В., Кондюрина Е.Г., Брисин В.Ю., Журавлева М.В., Зайцева О.В., Заплатников А.Л., Колосова Н.Г., Кудрявцева А.В., Малахов А.Б., Мизерницкий Ю.Л., Ревякина В.А., Файзуллина Р.М., Чепурная М.М., Царькова С.А. Подростковый возраст у пациента с тяжелым течением бронхиальной астмы: известные риски и новые возможности контроля. // Вопросы практической педиатрии. – 2019. – Т. 14. – № 6. – С. 63-70.
26. Kamaev A., Krivskaya S., Shaporova N. Periostin in serum and nasal material from patients with severe asthma of different age. // Allergy. – 2019. – Vol.74. – S.106.TP1513. – P. 778.
27. Kamaev A., Krivskaya S., Shaporova N. TSLP and periostin evaluation in nasal epithelium and serum from children with bronchial asthma of different severity and duration. // European Respiratory Journal. – 2019. – Vol.54. – S.63.PA5428. – DOI: 10.1183/13993003.congress-2019.PA5428
28. Debelleix S, Siao Him Fa V, Begueret H, Berger P, Kamaev A, Ousova O, Marthan R, Fayon M. Montelukast reverses airway remodeling in actively sensitized young mice. // Pediatr. Pulmonol. – 2018. – Vol. 53. – №6. – P.701-709. – doi: 10.1002/ppul.23980.
29. Kamaev A, Trusova O, Makarova I, Korostovtsev D. Obesity in pediatric asthma: prevalence and impact on severity. //European Respiratory Journal. – 2017. – Vol. 50. – PA4151. – DOI: 10.1183/1393003.congress-2017.PA4151

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АР – аллергический ринит
- АСИТ – аллерген-специфическая иммунотерапия
- АСТ / сАСТ – тест по контролю астмы / детский тест по контролю астмы
- БА – бронхиальная астма
- ГКС – глюкокортикостероиды
- ДДБА – длительно-действующие β_2 -агонисты
- иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды
- ИЛ6 – интерлейкин 6
- ИЛ8 – интерлейкин 8
- ИЛН – индекс лекарственной нагрузки
- ИМТ – индекс массы тела
- ИР – индекс реактивности
- КАП – кожные аллергологические пробы
- КДБА – короткодействующие β_2 -агонисты
- КДП – клещи домашней пыли
- НЯ – нежелательные явления
- ТСЛП – тимический стромальный лимфопоэтин
- ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции
- ОРИ – острые респираторные инфекции
- ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду
- ПСВ – пиковая скорость выдоха
- СЛИТ – сублингвальная иммунотерапия
- СС16 – утероглобин (секреторный белок клеток Клара молекулярной массой 16кДа)
- ФВД – функция внешнего дыхания
- ФЖЕЛ – форсированная жизненная ёмкость легких
- ФО – функциональная обструкция
- IgE – иммуноглобулин класса E