

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ПЕРВЫЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АКАД. И.П. ПАВЛОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

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

Диссертация
на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор,
Н.Л. Шапорова

доктор медицинских наук, профессор,
Ю.Л. Мизерницкий

Санкт-Петербург – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	5
Глава 1 Вариабельность клинической картины, лабораторных показателей и инструментальных данных как определяющая характеристика бронхиальной астмы (обзор литературы)	20
1.1 Возрастная эволюция бронхиальной астмы	20
1.2 Биомаркёры бронхиальной астмы	26
1.3 Фенотипы и эндотипы бронхиальной астмы	33
1.4 Ограничение выбора стратегии фармакологической терапии бронхиальной астмы	38
1.5 Аллерген-специфическая иммунотерапия как единственная методика направленного улучшения контроля бронхиальной астмы	39
Глава 2 Состав пациентов, дизайн и методы исследования	45
2.1 Группы пациентов и сроки наблюдений	45
2.2 Общепринятые методы исследований	50
2.3 Методики определения поисковых лабораторных маркеров	52
2.4 Аллергологическое обследование	53
2.5 Использованные вопросники	55
2.6 Статистическая обработка данных	59
Глава 3 Возрастная эволюция бронхиальной астмы и её фенотипических маркёров	63
3.1 Изменчивость фенотипических маркеров при долгосрочном наблюдении детей и подростков с бронхиальной астмой	63
3.1.1 Антропометрические показатели	63
3.1.2 Эозинофилия периферической крови	66
3.1.3 Показатели функции внешнего дыхания	70
3.1.4 Сочетание отдельных фенотипических маркеров у пациентов	73

3.1.5	Влияние наличия отдельных фенотипических маркеров на контроль бронхиальной астмы, лекарственную нагрузку и частоту обострений	75
3.1.6	Результаты аллергологического обследования в динамике и их сравнение у пациентов с разными фенотипическими маркерами	81
3.1.7	Динамика частоты обострений бронхиальной астмы и их ключевых триггеров у пациентов с разными фенотипическими маркерами	85
Глава 4	Значимость лабораторных маркеров в оценке течения бронхиальной астмы	90
4.1	Периостин	92
4.2	Тимический стромальный лимфопоэтин	96
4.3	Секреторный белок клеток Клара 16 кДа	100
4.4	Комбинация иммунологических маркеров между собой....	104
Глава 5	Лекарственная нагрузка и факторы, которые на нее влияют	106
Глава 6	Влияние фенотипических и иммунологических маркеров на прогнозирование эффективности и безопасности метода АСИТ аллергенами КДП в лечении пациентов с бронхиальной астмой	114
6.1	Клиническая эффективность АСИТ у пациентов разных возрастных групп	117
6.2	Сравнительная характеристика эффективности АСИТ в подгруппах пациентов с разными фенотипическими маркерами	120
6.3	Эффективность АСИТ в подгруппах пациентов с разным содержанием иммунологических маркеров в сыворотке крови	123
6.4	Клиническая эффективность АСИТ у пациентов с моно- и полисенсibilизацией	125
6.5	Переносимость различных режимов дозирования и нежелательные явления у пациентов, получавших лечение методом АСИТ КДП	127

6.6	Итоговый алгоритм персонализации терапии при бронхиальной астме	132
Глава 7	Обсуждение результатов	144
7.1	Роль фенотипических маркеров в выборе терапевтической стратегии при бронхиальной астме	145
7.2	Иммунологические маркеры в оценке рисков будущих обострений и коррекции базисной терапии у пациентов с бронхиальной астмой разных возрастных групп	150
7.3	Динамическая оценка и прогнозирование объема базисной терапии бронхиальной астмы	156
7.4	Возрастные и фенотипические особенности лечения методом АСИТ с аллергенами КДП	160
7.5	Итоговое резюме по актуальности, научному и практическому значению и возможности внедрения полученных результатов	170
	Выводы	175
	Практические рекомендации	177
	Благодарности	178
	Список использованных аббревиатур и сокращений.....	179
	Список литературы	180
	Приложение 1. Вопросник регулярной оценки проспективной когорты	212
	Приложение 2. Вопросник по симптомам и препаратам для пациентов, получавших лечение методом АСИТ	213
	Приложение 3. Памятка пациенту, получающему АСИТ клещами домашней пыли	214
	Приложение 4. Алгоритм персонализации терапии бронхиальной астмы	215

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Высокая и растущая распространенность бронхиальной астмы (БА) [6; 126; 175; 36], а также диспропорциональность показателей заболеваемости в разных возрастных группах привлекают внимание к проблеме возрастной эволюции этой нозологической единицы [125; 158]. Изменения в ходе взросления при этом хроническом заболевании включают динамику триггеров и частоты обострений БА [133], различные факторы, которые затрудняют достижение контроля над заболеванием (в том числе, такие фенотипические маркеры, как избыточная масса тела, эозинофилия периферической крови или обструктивные нарушения функции легких) [226; 93; 43; 49], объем базисной терапии и полнота ответа на нее [177; 41].

Обеспечивая персонализацию базисной терапии БА с учетом вероятных факторов риска будущих обострений, целью лечения выступает достижение и удержание контроля над заболеванием с использованием минимально возможной лекарственной нагрузки на пациента [128; 36]. Именно эти возрастные интервалы чаще всего описываются как периоды высокого риска потери контроля над БА и увеличения объема лекарственной нагрузки на пациентов [123; 14]; с другой стороны, опубликованы и данные о достижении спонтанной стойкой многолетней ремиссии БА после преодоления возраста 20-25 лет [230; 43].

Активно изучаются различные иммунологические маркеры в качестве инструментов прогноза достижения стойкой ремиссии и снижения объема базисной терапии БА, либо, наоборот, как факторы риска прогрессивного течения заболевания [74; 132; 134]. Разными авторами высказывались предположения, что на современном этапе понимания патогенеза БА наиболее рациональным является накопление данных о концентрации различных биологических молекул и корреляции их количества с характером клинического течения БА [86; 98]. Оптимальными для этого сбора фундаментальной информации представляются группы пациентов с

длительной историей наблюдения и детально зафиксированными клиническими параметрами, такими, как число и триггеры обострений; фенотипические маркеры и объем лекарственной терапии [121; 204]. Обсуждаются различные биологические среды, как источники молекул-биомаркеров [176]; в структуре концепции единства воспалительного процесса в верхних и нижних дыхательных путях перспективным представляется исследование материала слизистой оболочки носа [96; 42].

При рассмотрении БА как хронического воспалительного заболевания дыхательных путей, одной из приоритетных целей наблюдающего врача становится минимизация лекарственной нагрузки на пациента [213]. Однако, необходим баланс для контроля воспалительного процесса в бронхах и снижения риска будущих обострений; в связи с этим, актуально изучение факторов риска увеличения лекарственной нагрузки, в том числе, в аспекте их возрастной эволюции [51]. Исследований по долгосрочной динамической оценке изменений базисной терапии в параллельных когортах пациентов с БА в доступной литературе нам не встретилось.

Независимо от дозировки, фармакологической группы и длительности использования, стандартная лекарственная терапия БА носит контролирующий характер, но не обладает ни способностью предотвращать расширение спектра аллергической чувствительности пациента, ни значимым периодом сохранения контролирующей эффективности после отмены [29; 128; 36; 82]. Учитывая известное подавляющее доминирование атопического эндотипа среди пациентов педиатрического профиля и молодых взрослых с БА, рациональным представляется более широкое включение в комплексные программы ведения таких пациентов лечения методом аллерген-специфической терапии (АСИТ) [37; 100; 106]. 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 [91].

Таким образом, современные данные литературы прямо указывают на высокую и растущую распространенность БА в разные возрастные периоды, наличие широко спектра лекарственных препаратов, не всегда обеспечивающего в реальной практике контролируемое течение заболевания, описанное в условиях исследований. Опубликованные попытки персонализации терапии на основании выделения фенотипов БА трудно воспроизводимы в последующих работах, а в части случаев опираюсь на размытые, не применимые на практике критерии. Вышеизложенное делает актуальным исследование частоты встречаемости и динамических изменений фенотипических маркеров у пациентов с БА разного возраста в ходе долгосрочных наблюдений, а также их потенциальное влияние на терапевтический ответ.

Степень разработанности темы исследования

Большинство опубликованных в настоящее время когортных исследований у пациентов с БА выполнены на зарубежных, нередко – нестратифицированных популяциях [153; 113]. Обращают внимание и выраженные регионарные различия в определении исходов БА в педиатрической популяции, а также изменения в возрастной эволюции заболевания, связанные с изменениями терапевтических подходов [139; 22]. Таким образом, 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, как в терапевтической [1], так и в педиатрической практике [10; 11], широко обсуждается ведущими мировыми пульмонологическими экспертами [219; 124]. При этом подчеркивается высокая частота интерференции фенотипов и доминирование атопического

или T2-ассоциированного патогенетического механизма [171]. 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.

Активно исследуются различные иммунологические маркеры в диагностике, прогнозировании течения и оценке эффективности терапии БА в разных возрастных группах пациентов с БА [163; 134]. При этом отчетливо наблюдается тренд на преобладание оценки провоспалительных молекул и недостаточное внимание протективным маркерам [132]. Наиболее близким к реальной клинической практике представляется провоспалительный маркер периостин [72; 42]; однако, для него не описаны ни возрастные особенности концентрации, ни связь с отдельными фенотипическими маркерами. Также интересным представляется исследование тимического стромального лимфопоэтина (ТСЛП), поскольку в настоящее время он выступает не только как перспективная исследовательская молекула, но и как терапевтическая мишень – разработано и рекомендовано к применению в клинической медицине моноклональное антитело к этому алармину, тезепелумаб [112]. При этом недостаточно исследований содержания ТСЛП у педиатрических пациентов с легкой и среднетяжелой БА; мало известно о связи содержания ТСЛП с отдельными сенсibiliзирующими аллергенами и/или другими фенотипическими маркерами БА. Наконец, единичные зарубежные публикации посвящены протективному маркеру утероглобину; в отечественной практике, тем более у пациентов разных возрастных групп, ранее эта молекула не исследовалась. Определенный интерес представляет и сравнительная характеристика разных биологических сред как источником материала для определения биомаркеров; прямые сравнения результатов сыворотки крови и назальных браш-биоптатов нам не встретились в литературе, но клетки эпителия верхних дыхательных путей представляются

перспективным источником биологически активных молекул в связи с системным характером аллергического воспаления при БА и высокой частотой коморбидного аллергического ринита (АР) при атопической БА у лиц молодого возраста [223; 70; 96].

Для методики аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) при БА опубликованы единичные работы по сравнительной ее эффективности у пациентов разных возрастных групп, чаще по показанию АР±БА, чем именно БА [100; 174; 237]. Востребованы исследования по прогнозированию как итоговой клинической эффективности АСИТ, так и по прогнозированию рисков нежелательных явлений при этом методе лечения [106]. 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.

Цель исследования

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 сформулированы следующие *задачи*:

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 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 браш-биоптатов слизистой оболочки носа.
3. На основании изученных фенотипических и иммунологических маркеров выделить группы пациентов с риском увеличения объема базисной терапии БА.
4. Оценить клиническую эффективность различных методов базисной терапии БА, включая АСИТ с аллергенами клещей домашней пыли, у больных разного возраста в зависимости от фенотипических маркеров заболевания.
5. Разработать алгоритм достижения контроля и выбора персонализированной терапии БА в зависимости от возраста, фенотипических и иммунологических маркеров пациента.

Научная новизна

- Впервые оценена распространенность и клиническое значение фенотипических маркеров БА (эозинофилы периферической крови, индекс массы тела, спектр сенсibilизации) на этапах возрастной эволюции (дети => подростки и подростки => молодые взрослые), доказана их нестабильность и изменчивость при долгосрочном наблюдении, что свидетельствует об условности фенотипической классификации этого заболевания у пациентов педиатрической практики и молодых взрослых.
- Впервые определены группы пациентов с БА, для которых определение иммунологических маркеров воспаления (тимический стромальный лимфопоэтин, периостин, белок СС-16) прогностически наиболее высоко значимо; при этом показано преимущество использования биообразцов сыворотки крови в сравнении с назальными браш-биоптатами.

- Впервые доказана равная клиническая эффективность лечения БА методом АСИТ с аллергенами КДП 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 с аллергенами КДП в терапию БА от возрастной группы пациентов
- Впервые показана возможность прогнозирования риска увеличения объема базисной терапии БА при анализе комплекса клиничко-анамнестических и лабораторных данных, а также выделены условия снижения лекарственной нагрузки при сохранении контролируемого течения в ходе возрастной эволюции БА

Практическая значимость работы

На основании результатов длительного динамического наблюдения определены возрастные границы периодов максимального риска потери контроля БА и обоснованы оптимальные интервалы осмотров при диспансерном наблюдении для коррекции терапии.

Нарастание содержания эозинофилов периферической крови (выше 300 кл/мкл) тесно коррелирует с недостаточным объемом базисной терапии. Коррекция доз базисной терапии приводит к быстрой нормализации данного показателя.

Сравнительная оценка содержания различных иммунологических маркеров в двух биологических средах (сыворотка крови и назальные браш-биоптаты) демонстрирует большую клиническую релевантность исследования содержания маркерных молекул в сыворотке крови.

Выявлен маркер повышенного риска негладкого течения курса АСИТ с аллергенами КДП у больных БА (ТСЛП сыворотки крови более 812,3 пг/мл).

Предложен алгоритм персонализации терапии легкой и среднетяжелой БА у пациентов педиатрической практики и молодых взрослых, учитывающий наличие фенотипических маркеров (избыточной массы тела, эозинофилии периферической крови, обструктивных нарушений функции внешнего дыхания), определяющий показания к исследованию иммунологических маркеров (периостина, ТСЛП и утероглобина сыворотки крови) и направленный на сохранение контроля над БА в известные возрастные периоды высокого риска обострений (переход из детского в подростковый возраст и из подросткового к молодым взрослым) без эскалации лекарственной нагрузки.

Состав пациентов, дизайн и методы исследования

Диссертационное исследование проведено согласно плану, который отвечал поставленным исследовательским задачам.

Возрастная эволюция оценивалась 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 этой декады каждый из пациентов совершил не менее 20 визитов (с интервалом 6 месяцев \pm 3 недели). Общее число включенных пациентов 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 были получены образцы венозной крови и назальные браш-биоптаты. Далее методикой твердофазного иммуноферментного анализа коммерчески-доступными наборами 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). По завершению 4 лет АСИТ и последующего года наблюдения оценивали клинический эффект АСИТ (балл по вопроснику «симптомы+препараты», приверженность схеме проведения сублингвальной АСИТ, наличие, интенсивность и длительность нежелательных реакций).

Итоговая статистическая обработка и анализ, а также соотнесение с имеющимися ранее опубликованными данными по проблеме возрастной эволюции БА от других научных групп выполнены в течение 2022-23 годов.

Диссертационная работа выполнена в период с 2010 по 2023 годы на клинических базах ПСПбГМУ имени И.П.Павлова в Санкт-Петербурге (городской аллергологический кабинет детской городской поликлиники №44 и (главный врач – М.А. Семейкин) и отделение врачей общей практики поликлиники с КДЦ Клиники ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России (главный врач – С.И. Кирпичников)).

Все пациенты, а также их законные представители в случае несовершеннолетних пациентов, в соответствии с действующими нормативными актами, декларацией прав человека и нормами GCP, заполнили форму информированного согласия на участие в исследовании и обработку медицинских и персональных данных. Документация и дизайн исследования утверждены на заседании Локального этического комитета при СПбГБУЗ Детская городская поликлиника №44, Протокол №6 от 21.09.2010 г., а также одобрены на заседании Этического комитета ПСПбГМУ им. И.П. Павлова (21.11.2017), протокол исследования 3029GP48APP7. В ходе настоящей работы отзывов информированного согласия не регистрировалось.

Положения, выносимые на защиту

1. Фенотипические маркеры: избыточная масса тела, эозинофилия периферической крови и обструктивные нарушения функции дыхания, независимо от возраста, относительно ассоциированы со сниженным контролем бронхиальной астмы. Вариабельность этих маркеров особенно 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, независимо от возрастной группы, соотносится 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 тех или иных фенотипических и иммунологических маркеров, а также моно- или полисенсibilизации. Повышенный уровень ТСЛП сыворотки относительно ассоциирован с прогнозом низкой эффективности АСИТ с аллергенами КДП у больных БА.
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.

5. На основании выявленных при многолетнем динамическом наблюдении возрастных периодов высокого риска обострений, меняющихся фенотипических и иммунологических маркеров предложен алгоритм персонализированной терапии больных с легкой и среднетяжелой БА на различных этапах возрастной эволюции (дети – подростки – молодые взрослые), направленный на сохранение эффективного контроля над заболеванием.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует научной специальности 3.1.29. Пульмонология. Область проведенных (изложенных в диссертации) исследований, согласно паспорту специальности:

п.3. Этиологические и патогенетические механизмы становления и развития наследственных и приобретенных болезней (инфекционной, аллергической и онкологической природы) респираторной системы с использованием морфологических, биохимических, иммунологических, генетических, молекулярно-биологических, функциональных и других, в том числе экспериментальных, методов исследований.

п.4. Диагностика и клиника наследственных и приобретенных болезней респираторной системы, а также патологических состояний, возникающих в экстремальных условиях, с привлечением широкого спектра лабораторных, клинических и инструментальных исследований, с использованием методов статистического анализа и обобщения клинических данных.

п.5. Изучение показаний, эффективности и механизмов терапии болезней органов дыхания, совершенствование тактики и стратегии терапии и профилактики болезней органов дыхания, медико-социальной реабилитации

больных, разработка новых лечебных препаратов с использованием методов клинической фармакологии.

Диссертация соответствует научной специальности 3.1.21. Педиатрия. Область проведённых (изложенных в диссертации) исследований, согласно паспорту специальности:

п.3. Оптимизация научно-исследовательских подходов и практических принципов ведения — диагностики, профилактики, лечения, абилитации и реабилитации, а также сопровождения детей с хроническими рецидивирующими болезнями, острой патологией, подвергшихся воздействию внешних факторов, в том числе экологических и социальных. Формирование моделей и параметров оценки ведения пациента и подходов к аудиту осуществленного объема вмешательств и качества оказываемой медицинской деятельности.

Степень достоверности, апробация результатов, личное участие автора

Основные результаты, научные выводы и практические рекомендации настоящего диссертационного исследования доложены и обсуждены на следующих российских и международных профильных конгрессах и конференциях: XXVIII, XXIX, XXX, XXXI, XXXII Национальные конгрессы по болезням органов дыхания с международным участием (Москва, 2018, 2019, 2020, 2021, 2022); XXII, XXIII, XXIV, XXV Научно-практические конференции с международным участием «Междисциплинарные аспекты болезней органов дыхания и аллергических болезней» (Санкт-Петербург, 2019, 2020, 2021, 2022); IX и X Всероссийские Конгрессы Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России (соответственно Санкт-Петербург, 2021; Москва, 2022); Всероссийский терапевтический конгресс с международным участием «Боткинские чтения» (2018); международные Конгрессы Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (ЕААСИ) (Хельсинки, 2017; Лиссабон, 2019, онлайн, 2022); международный Конгресс

Европейского респираторного общества (ERS) (онлайн, 2021); VII Московский городской съезд педиатров с межрегиональным и международным участием (Москва, 2022); XX, XXI Российские Конгрессы «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» с международным участием (Москва, 2021, 2022).

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.

Все этапы диссертационной работы выполнены при непосредственном участии автора; внесшего определяющий вклад в постановку задач и их реализацию, написание и редактирование научных публикаций с обсуждением результатов. 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. Автором осуществлено внедрение полученных результатов и выработанных рекомендаций в практику работу клинических баз ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. В работах, выполненных в соавторстве, автору принадлежит решающая роль в постановке задач, проведении исследований, обработке, анализе и интерпретации полученных результатов.

Публикации

По материалам диссертационного исследования опубликовано 29 печатных работ, в том числе, 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 согласительных документах «Национальная программа "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика», 5-е (2017г., 160 с.) и 6-е (2021г., 228 с.) издания, 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, интегрирующий стандартную противовоспалительную терапию и лечение методом АСИТ с аллергенами КДП, 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.

Структура и объём диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, трех глав собственных исследований, 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.

ГЛАВА 1

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ, ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ДАННЫХ КАК ОПРЕДЕЛЯЮЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Современные представления о возрастной эволюции бронхиальной астмы

Проблема возрастной эволюции бронхиальной астмы (БА) логично вытекает из вариабельности ее клинической симптоматики (спонтанно или под действием фармакотерапии) [36; 128] и диспропорции данных по распространенности этого заболевания в разных возрастных группах [6; 200; 222], с одной стороны, и актуальной концепции патогенеза БА как хронического иммунологически опосредованного воспалительного заболевания [32; 36; 128], с другой стороны. Можно выделить три аспекта этой проблемы: ожидания (нередко завышенные) пациентов и членов их семей в отношении достижения стойкой клинико-функциональной ремиссии БА после неопределенного календарного возрастного порога [188]; исчерпание (чаще субъективное) возможностей контроля клинических проявлений БА имеющимися стандартными фармакологическими средствами, со стороны наблюдающего врача [182; 159]; ремоделирование бронхиальной стенки и прогрессирующая потеря функционального резерва легких вследствие персистирующего воспалительного процесса в нижних дыхательных путях [93; 90].

Опубликованные данные когортных исследований заметно разнятся как в отношении исходно включенных популяций пациентов (подтвержденная астма, БА и обструктивные бронхиты, любые свистящие хрипы в детстве), так и в отношении продолжительности наблюдений, характера конечных точек и, соответственно, сделанных выводов по возрастной эволюции заболевания [47; 139; 123]. При этом именно долгосрочные наблюдения фиксированной группы

пациентов с заранее оговоренной частотой и объемом обследования представляют наиболее объективную картину гендерных, региональных различий в эволюции БА и позволяют вычленить ключевые характеристики, ассоциированные с повышением либо снижением риска прогрессирования заболевания [9; 19; 140]. Международными и отечественными руководствами для углубления знаний о критериях диспансерного наблюдения и патогенетических основах БА рекомендованы долгосрочные когортные исследования с детальной стратификацией пациентов по возрасту дебюта БА, мониторингом клинических, функциональных и лабораторных показателей [36; 179; 128].

Предполагается, что гетерогенность клинических характеристик БА и патогенетических механизмов заболевания зависит от возраста дебюта заболевания. При этом, разные авторы описывают поздний дебют БА и как относительно благоприятный прогностический фактор [47], и как фактор риска [123]. В одномоментном кросс-секционном исследовании группы из Благовещенска на материале 200 пациентов с БА в возрасте от 6 до 25 лет было показано, что дебют БА в возрасте от 2 до 6 лет был чаще ассоциирован с более тяжелым, хуже контролируемым течением БА, снижением адаптационных возможностей организма и большим объемом необходимой базисной терапии, чем у пациентов с дебютом заболевания в 12-18 лет [47].

Одновременно, известны и обратные данные, когда при прямом сравнении течения БА у подростков одного возраста (13-17 лет) было показано, что вероятность потери контроля БА, частота и тяжесть обострений, объем лекарственной нагрузки выше у пациентов с дебютом БА в подростковом возрасте, в сравнении с подгруппой пациентов, у которых заболевание было диагностировано в дошкольном возрасте [84].

Не вызывает сомнений определяющая дальнейший прогноз течения БА роль двух возрастных периодов: перехода от «детства» (<12 лет) к подростковому возрасту (12-17 лет) и далее, переход к возрасту «молодых взрослых» (18-25 лет) [123]. Дополнительно к значимым возрастным

изменениям иммунного ответа, эндокринной регуляции и показателей физического развития и объемов легких, подростки нередко испытывают как административные, так и психологические трудности с получением квалифицированной медицинской помощи, в особенности – с приверженностью к исполнению полученных назначений врача [187].

Также известно, что именно этот возрастной период детства связан с повышенным риском формирования избыточной массы тела, как за счет эндокринных изменений в организме пациента, так и за счет изменения пищевого поведения (уменьшение контроля со стороны родителей, доступность высококалорийных напитков и пищи) и за счет снижения физической активности [190; 142]. Тучность заметно меняет механику внешнего дыхания, в том числе, предрасполагая к осаждению частичек ингаляционных аллергенов на бронхиальных стенках за счет снижения потоковых скоростей движения воздуха внутри грудной клетки [141]. В связи с этим, в педиатрической практике, особенно, при адекватных диагностических усилиях со стороны наблюдающего врача (повторные обследования разными методами) гораздо чаще встречается смешанный фенотип, с доминирующими признаками атопической БА и определенным вкладом ожирения в клиническую картину [55]. Имеющиеся данные исследований, полученные в краткосрочных наблюдениях, указывают на значительное улучшение контроля БА после хирургической коррекции патологического ожирения [178]; предполагается, но пока остается неподтвержденной, и потенциально благоприятная роль коррекции избыточной массы тела нехирургическим путем в отношении достижения и удержания контролируемого течения БА [68; 49; 75].

Известно, что у пациентов с БА, наблюдающихся с дошкольного возраста, в ходе взросления может меняться частота обострений (как в сторону увеличения, так и в сторону уменьшения числа эпизодов) и вероятные причины их развития [66; 133]. При этом факторы благоприятного и неблагоприятного прогноза у конкретного пациента остаются предметом

научной дискуссии; ответить на эти вопросы на фундаментальном уровне помогает мета-анализ серии когортных проспективных наблюдений за пациентами с БА в ходе их взросления с регулярной детальной фиксацией клинико-функциональных характеристик [159].

Опубликованы детальные исследования долгосрочного наблюдения за изменением показателей функции внешнего дыхания, предложены различные траектории развития резерва легких и объемно-скоростных показателей у пациентов с БА в разные возрастные периоды [34; 93; 232]. Такие работы подчеркивают важность регулярной динамической оценки функции легких у пациентов с БА, однако, не всегда полученные инструментальные данные анализируются с учетом спектра аллергической чувствительности пациентов, объема проводимой лекарственной терапии и наличия дополнительных факторов риска неблагоприятного течения БА, таких, как избыточная масса тела и/или эозинофилия периферической крови.

Важнейшей частью возрастной эволюции БА является и динамика спектра и выраженности аллергической чувствительности к респираторным и другим группам аллергенов. Известно, что у большинства пациентов с атопическим фенотипом первой в течение жизни появляется пищевая сенсibilизация, а затем присоединяется чувствительность к ингаляционным аллергенам, однако, такая последовательность не универсальна [120]. У пациентов дошкольного возраста нередко на протяжении нескольких лет присутствуют клинические проявления БА (рецидивирующие обструкции на фоне ОРВИ, иногда и вне инфекционных эпизодов), а спектр сенсibilизации удается выявить только при повторных аллергологических обследованиях, спустя годы от дебюта респираторных симптомов [165]. Если ограничиться исключительно пациентами с установленным диагнозом БА в возрасте 6 лет и старше, показано, что на характер течения заболевания (частота и тяжесть обострений, длительность периодов контроля, объем лекарственной нагрузки и даже показатели функции внешнего дыхания) влияет и спектр аллергической чувствительности (пациенты с эпидермальной и клещевой сенсibilизацией

обычно хуже контролируют БА, чем пациенты с пылевой чувствительностью; грибковая сенсibilизация при продолжающейся экспозиции часто ассоциирована с тяжелой терапевтически резистентной БА) [24; 35; 229], и особенно, число аллергенов, к которым обнаружена аллергическая чувствительность (пациенты с полисенсibilизацией чаще имеют частично-контролируемую БА, чем при моносенсibilизации) [109; 120].

Отметим также, что на спектр сенсibilизации и на риск полисенсibilизации, кроме возраста пациента, могут влиять другие фенотипические факторы. В исследовании смоленских авторов, включившем выборку из 96 пациентов с БА, только у пациентов с ожирением (11,4%) отмечены отрицательные результаты всех кожных алергопроб; в подгруппе пациентов с БА и нормальной массой тела не выявлено детей с отрицательными результатами алергообследования [75]. В систематическом обзоре, опубликованном в 2023г., подчеркивается, что в педиатрической практике чаще, чем у взрослых пациентов, встречается сочетание избыточной массы тела и типичного широкого спектра сенсibilизации, не отличимого от сверстников с нормальной массой тела; в то же время, именно тучные пациенты чаще, чем пациенты с нормальной массой тела, обнаруживают моносенсibilизацию или отрицательные результаты алергообследования [104].

Обсуждается влияние пола на прогноз течения БА и вероятность формирования стойкой клинико-функциональной ремиссии. В обзоре сибирских коллег [25] отмечается, что накопленные данные противоречивы. Известно, что в допубертатном возрастном периоде (до 12 лет) пациенты мужского пола не только преобладают в целом среди больных БА, но и чаще, чем девочки нуждаются в стационарной помощи по поводу обострений БА и используют больше препаратов по экстренным показаниям. В подростковом периоде достигается паритет в отношении гендерных долей пациентов, но с увеличением возраста растет частота экстренных госпитализаций и число

дней, когда требуются бронхолитики, у лиц женского пола с БА. Интересно, что в англоязычных работах сопоставимую частоту БА у подростков мужского и женского пола связывают с «завершением» или «выздоровлением» от БА части мальчиков; вероятно, более уместным термином здесь будет стойкая клиничко-функциональная ремиссия, которая может объяснять «дебют» типичной атопической БА у части пациентов мужского пола после 40 лет. Также приведены работы многих авторов, которые отмечают более высокую частоту обращений пациенток с БА за медицинской помощью в сравнении с пациентами мужского пола [25]. При этом ретроспективный анализ пациентов в терапевтической практике, ранее наблюдавшихся по поводу БА с младшего школьного возраста, не выявил значимых различий, обусловленных полом, в отношении степени тяжести заболевания, вероятности ремиссии во взрослом возрасте и объеме потребляемых фармакологических препаратов [29].

При сравнительном анализе различных когортных проспективных исследований, опубликованных к настоящему времени, обращает внимание детерминированный, строго заданный характер предложенных фенотипов и клиничко-функциональных подгрупп пациентов, как при исследовании БА, так и в популяционных работах. В то же время, и в самом определении БА как заболевания [36; 128], и в наблюдениях реальной клиничко-практики [64], и в общей концепции педиатрического этапа жизни индивидуума как череды адаптационных изменений [69] заложена идея транзитности клиничко-функциональных характеристик заболевания. Накопленные литературные данные позволяют сформулировать альтернативную ригидным «фенотипам БА» концепцию динамического изменения фенотипических маркеров БА у детей и молодых взрослых, непостоянства степени их выраженности у отдельного пациента. Такая идея требует подтверждения в долгосрочных регулярных наблюдательных исследованиях пациентов разных возрастных групп.

1.2. Биомаркёры бронхиальной астмы

Исследования количественно измеряемых показателей, отражающих активность воспалительного процесса в бронхиальной стенке, выявили более 90 молекул в качестве потенциальных кандидатов на роль биомаркеров у пациентов с БА [209; 160; 42].

Среди лабораторных показателей, потенциально применимых как для постановки диагноза БА, так и для дальнейшего мониторинга пациентов, обсуждается количество эозинофилов периферической крови, концентрации таких молекул в сыворотке крови, как эозинофильный катионный белок, периостин, общий и специфические IgE (особенно – к ингаляционным аллергенам) и многие другие. В настоящее время в реальной клинической практике наиболее актуально исследование биомаркеров и последующее разграничение фено-/эндотипов БА для небольшой, но крайне ресурсоемкой подгруппы пациентов с тяжелой, терапевтически резистентной БА [208]. Однако, накопление новых сведений о патогенезе заболевания, появление более доступных тестовых систем, более полная разработка корреляций клинического течения БА и интервалов концентраций отдельных биомаркеров могут приблизить этот инструмент к более широкому использованию в диспансерном наблюдении пациентов со среднетяжелой и легкой БА.

Как для клинической практики, так и для научных исследований крайне актуальным является выбор среды, в которой исследуются биомаркеры. Уровни биомаркеров, кроме цельной крови и ее сыворотки, можно измерять в моче (например, содержание цистениловых лейкотриенов, в частности, LTE₄), в биопсийных материалах и жидкости бронхоальвеолярного лаважа, а также в выдыхаемом воздухе (оксид азота FeNO_{ex}, и летучие органические соединения VOC) [170; 54].

Биологический материал, используемый для изучения концентрации биомаркеров, определяет наличие стандартизованной предподготовки образцов, сертифицированного лабораторного оборудования, возможность динамического наблюдения, инвазивность процедуры сбора биологического

материала (соблюдение этических аспектов) и, в конечном итоге, достоверность и воспроизводимость собранных данных. Классическим биологическим материалом для оценки иммунологических изменений при БА выступает сыворотка крови. Однако эта биологическая среда не идеальна, поскольку часть медиаторов, вырабатываемых, например, бронхиальными эпителиоцитами, может не достигать системного кровотока или присутствовать в венозной крови в концентрациях, недостаточных для определения. В качестве менее инвазивных технологий оценки молекулярного пейзажа бронхиального эпителия, особенно актуальных для педиатрических пациентов, предложены изучение конденсата выдыхаемого воздуха, браш-биоптаты слизистой оболочки носа, оценка концентрации провоспалительных метаболитов (оксид азота) или летучих органических веществ в выдыхаемом воздухе [207; 235]. Для конденсата выдыхаемого воздуха и для материала, получаемого при назальной браш-биопсии, важными ограничениями выступают затрудненная точная оценка объема полученного биоматериала (для расчета концентрации) и крайне низкое содержание маркеров, что повышает требования к чувствительности и специфичности используемых тест-систем [42]. Однако, именно назальный эпителий предлагался разными авторами в качестве наиболее перспективного малоинвазивного субстрата для оценки содержания воспалительных молекул, вырабатываемых в бронхиальной стенке [223; 96; 125].

Программный документ европейской академии аллергологии и клинической иммунологии из перспективных маркеров, еще не вошедших в широкую клиническую практику, отмечает периостин (прогнозирование функционального резерва легких, рисков будущих обострений, ремоделирования), тимический стромальный лимфопоэтин (перспективы диагностики доклинических проявлений БА; ремоделирование), дипептидил пептидазу (ремоделирование), а также утероглобин и эзрин (протективные маркеры, снижающие риск БА) [79].

В развитии клинической картины при БА Т2-эндотипа одними из основных воспалительных клеток-эффекторов выступают эозинофилы, поэтому определение их количества в периферической крови часто рекомендуется как доступный биомаркер. Большинство специалистов считают абсолютной эозинофилией периферической крови превышение 300-500 клеток/мкл, а относительной – более 5% лейкоцитов [155]. Эозинофилия в клиническом анализе крови расценивается как косвенный маркер эозинофилии дыхательных путей, однако имеются пациенты, у которых эта взаимосвязь отсутствует [162]. Поскольку содержание эозинофилов периферической крови может повышаться при разных аллергических болезнях (включая дерматит, ринит и т.п.), паразитарных инвазиях и некоторых аутоиммунных заболеваниях, значимость эозинофилии для первичной диагностики БА невысока [180]. Однако и в оригинальном, и в модифицированном индексе прогноза астмы (API) среди малых критериев имеется уровень эозинофилов в крови $\geq 4\%$ [102]. Различные пороги эозинофилии периферической крови связаны с трехкратным повышением риска развития БА к 6 годам (более 300 кл/мкл на первом году жизни) [83], а при установленном диагнозе БА – с большей частотой обострений и более плохим контролем заболевания (>400 клеток/мкл) [203]. Сообщается, что в педиатрической когорте эозинофилия в периферической крови (≥ 300 клеток/мкл) связана с большей тяжестью БА, большим количеством обострений, снижением ОФВ₁/ФЖЕЛ, гиперреактивностью бронхов, утолщением стенки бронхов [161]. И наоборот, содержание эозинофилов в периферической крови менее 470 кл/мкл при долгосрочном наблюдении, ассоциировано с меньшим риском рецидивов бронхиальной обструкции, чем отрицательные результаты специфических IgE или прик-тестов [148]. Именно у пациентов детского возраста с atopической БА уровень эозинофилов периферической крови ≥ 300 клеток/мкл выступает прогностически благоприятным маркером клинического ответа на лечение иГКС [122].

Периостин – это белок внеклеточного матрикса эпителия человека, который активно выделяется мезенхимальными клетками (фибробластами, эпителиоцитами и некоторыми другими). Физиологическая роль периостина состоит в обеспечении адгезии и миграции клеток эпителия; кроме того, периостин активно секретируется при их повреждении и развитии воспалительных процессов [138]. В различных биоматериалах (кровь, мокрота, бронхиальные биоптаты и жидкость бронхоальвеолярного лаважа) концентрации периостина были существенно выше у пациентов с БА, чем у лиц, не страдающих астмой [143]. Периостин участвует в острой фазе астматического воспаления, обеспечивая синтез и секрецию эозинофилами ИЛ-6, ИЛ-8, трансформирующих факторов роста бета-1 и -2, цистениловых лейкотриенов и простагландина E₂ [184]. В хронической фазе воспаления, периостин формирует скопления в базальной мембране бронхов, обеспечивая ее утолщение и ремоделирование [172]. Показано, что концентрация периостина у пациентов с БА стабильна, независимо от времени года, периода заболевания или времени суток [172]. Предполагается, что пациенты с более высокой концентрацией периостина сыворотки крови отличаются персистированием воспаления бронхиальной стенки, более высоким риском будущих обострений, а также большей вероятностью ремоделирования бронхиальной стенки – соединительно тканной перестройки подслизистого слоя эпителия [99; 147].

В ответ на механическое нарушение целостности или микробную атаку клетки различных эпителиальных барьеров (кожи, стенки бронхов и кишечника) выделяют «медиаторы тревоги» – алармины (короткоживущие интерлейкины-25 и -33 и тимический стромальный лимфопоэтин (ТСЛП)) [239; 211]. В физиологических условиях ТСЛП стимулирует защитную реакцию врожденных лимфоидных и фагоцитирующих клеток с развитием воспаления. Патологическое увеличение концентрации этого хемоаттрактанта приводит к хронизации воспалительного процесса и вовлечению адаптивного звена иммунного ответа. Под воздействием ТСЛП дендритные клетки и Т-

хелперы приобретают Т2-поляризацию, т.е. начинают активно синтезировать интерлейкины 4, 5 и 13, с формированием хронического воспаления и патологической реакции на аллергены [168]. ТСЛП влияет на созревание и дифференцировку дендритных клеток и лимфоцитов в красном костном мозге, а также поддерживает Т2-поляризацию цитокинового профиля эозинофилов и тучных клеток [236]. Повышение концентрации ТСЛП в сыворотке крови описано, помимо БА, при atopическом дерматите, аллергическом рините, бронхиальной астме и эозинофильном эзофагите [20; 181; 98]. При выполнении биопсии бронхиальной стенки, материал, полученный от пациентов с БА, в сравнении со здоровыми добровольцами, отличался более высокой концентрацией ТСЛП [239]. У пациентов с БА описана прямая выраженная корреляция концентрации интерлейкина-5 и других медиаторов, характерных для Т2 воспаления, с уровнем ТСЛП сыворотки крови [236].

Основной фармакологической мишенью при БА является воспаление, поэтому маркерами ответа на терапию могут выступать молекулы и показатели, которые отражают активность воспалительного процесса в бронхиальной стенке. Можно выделить показатели, которые выступают предикторами хорошего ответа на ту или иную группу лекарственных средств до начала их применения, а также маркеры, которые используют как индикаторы эффективности по окончании курса терапии. Известно, что пациенты, у которых исходно более выражена Т2-поляризация иммунного воспалительного ответа, более быстро и более полно отвечают на терапию ингаляционными ГКС [39]. Поэтому предикторами хорошего ответа на иГКС будут наследственная отягощенность по аллергическим заболеваниям, коморбидные астме аллергический ринит и atopический дерматит, высокие показатели абсолютной эозинофилии крови, общего и специфических IgE сыворотки, высокие результаты FeNOex [86; 98; 204]. Для отбора на современные таргетные методы лечения (моноклональные антитела) в качестве биомаркеров активно используют уровень эозинофилов в периферической крови, общего IgE, FeNOex и, косвенно, специфические IgE

как индикатор атопического фенотипа БА [204]. В частности, эозинофилия периферической крови используется как биомаркер отбора на терапию и контроля эффективности лечения препаратами анти-IL-5 (меполизумаб и реслизумаб), анти-IL-5Ra (бенрализумаб) антител [33; 95; 145]. В то же время, для омализумаба и дупилумаба опубликованы данные об отсутствии зависимости клинического ответа от исходного уровня биомаркеров T2-воспаления [103].

Наряду с множественными маркерами, отражающими активность воспалительного процесса в бронхиальной стенке, именно в педиатрической практике особый интерес представляют молекулы, которые могут характеризовать «устойчивость» к формированию БА, либо более низкую вероятность ее прогрессивного течения и частых обострений. Одной из таких молекул является белок массой 16 кДа, секретируемый безресничковыми клетками бронхиального эпителия, впервые описанными немецким гистологом Максом Клара. Этот белок клеток Клара также называется утероглобин или CC16; его секреция направлена на торможение воспалительного ответа и блокировку оксидативного стресса, а также запуск процессов репарации эпителия бронхов [108]. Описано быстрое повышение уровня утероглобина в сыворотке крови у пациентов с острым повреждением легких (пожарных, пациентов с отравлением озоном и т.п.) и респираторным дистресс-синдромом, что позволило даже высказать предположение о возможности использования синтетического аналога CC-16 в качестве лекарственного средства [81].

По меньшей мере, часть пациентов с БА отличаются от популяции наличием мутаций в гене, кодирующем утероглобин, что приводит к значимому снижению его сывороточной концентрации [164]. Кроме того, содержание этого белка заметно снижается и в легочной ткани, что приводит к меньшей устойчивости бронхиальной стенки к внешним повреждениям (как вирусной природы, так и при прямом протеазном воздействии некоторых аллергенов, например, клещей домашней пыли) и большему риску

формирования хронического воспалительного процесса, характерного для БА [166]. В модели астмы на мышах показано, что недостаточный синтез утероглобина при аллергическом воспалении связан с угнетением экспрессии регуляторного гена FoxA2; интересно, что одним из типичных внешних триггеров блокировки экспрессии является инфекция риновирусом, некоторые штаммы которого ассоциированы с дебютом БА у детей [238].

Именно для клещевой сенсибилизации показана особая роль взаимодействия двух регуляторных молекул, которые расцениваются и как перспективные биомаркеры при БА, и как потенциальные терапевтические мишени – утероглобин и ТСЛП [169]. В эксперименте культуры клеток респираторного эпителия обрабатывали экстрактом КДП в присутствии утероглобина и без него, после чего измеряли содержание аларминов (интерлейкинов 25, 33 и ТСЛП) – молекулярных маркеров повреждения эпителиоцитов, поляризующих дальнейший иммунный ответ в сторону преобладания Т2-цитокинов. Было показано, что недостаток утероглобина, в частности, значимо увеличивает экспрессию ТСЛП и, таким образом, запускает хроническое аллергическое воспаление в бронхах в ответ на контакт с аллергенами клещей домашней пыли [169].

У пациентов с уже установленным диагнозом БА, применение биомаркеров контроля воспаления и прогноза ответа на терапию позволяет оценить вероятность развития будущих обострений и приверженность лечению, оптимизировать противовоспалительную терапию, выделить детей с тяжелым течением БА, которым необходимо дифференцированно инициировать и провести биологическую терапию. Своевременный, обоснованный и индивидуальный выбор биомаркеров для измерения у конкретного пациента может способствовать профилактике необратимых изменений бронхиальной стенки (ремоделирования), снижению лекарственной нагрузки и улучшению прогноза течения БА [204]. Однако устоявшихся представлений в этом отношении в мировой литературе не сложилось.

1.3 Фенотипы и эндотипы бронхиальной астмы

Подходы к фенотипической классификации БА активно обсуждаются в мировой медицинской литературе последние десятилетия [233; 157; 208]. В то же время, для отечественной пульмонологии выделение клинико-патогенетических вариантов заболевания не является новым (классификация бронхиальной астмы П.К. Булатова – А.Д. Адо – Г.Б. Федосеева, 1984), в т.ч. в педиатрической практике (классификация И.М. Воронцова – А.Д. Зисельсона, 1989) [1; 10; 11]. Классифицирующими отличиями выступают наличие/отсутствие чувствительности к аллергенам, наиболее частые триггеры обострений, сопутствующие заболевания, иммунологические маркёры (эозинофилия и другие признаки Т2-воспаления).

При этом вопросы сочетания характеристик отдельных фенотипов у конкретного пациента и их устойчивости во временном отношении, остаются недостаточно изученными. В частности, многие источники указывают на нередкое сочетание нескольких характеристик различных фенотипов у одного пациента, то есть, преобладание в реальной клинической практике «смешанного» фенотипа БА [21; 70]. Значительная часть исследований, представленных в настоящее время в медицинской литературе, были поперечно-срезовыми и не оценивали динамику выявленных изменений у конкретных пациентов в возрастном аспекте. Динамика фенотипических характеристик БА, выявленных у конкретного пациента в отдельные возрастные периоды, наиболее распространенные комбинации отдельных проявлений патогенеза практически не изучены, а отдельные публикации по этой тематике редки и противоречивы [3]. При этом возрастной интервал также накладывает весомый отпечаток на клиническую картину БА: различные фенотипические группировки описаны для пациентов дошкольного возраста [50], подростков [3] и детей в возрасте 6-12 лет [65]. В итоге, складывается представление, что клиническая картина течения БА глубоко индивидуальна у каждого пациента; поиск классифицирующих

фенотипических характеристик помогает в прогнозировании течения заболевания и выборе оптимального текущего объема базисной терапии, однако ведущим, все же, остается смешанный фенотип с заметным преобладанием в педиатрической практике атопической составляющей [157; 21; 195].

Преобладающим способом выделения подгрупп пациентов с объединяющими характеристиками БА в настоящее время является кластерный анализ больших массивов клинико-anamнестических сведений пациентов. Этот способ математической обработки данных не предполагает оценку механизма взаимодействия параметров между собой, изучая исключительно частоты встречаемости. В дальнейшем, на основе медицинской интерпретации полученных кластеров, предпринимаются попытки разработки различных фенотипических классификаций БА.

Одной из первых методологически выверенных работ в этом направлении стала классификация фенотипов БА, предложенная проф. Wenzel в 2006 году на основе анализа наблюдений за когортой взрослых пациентов с тяжелой БА [233]. В частности, в этой публикации как определяющие течение БА выделялись возраст дебюта (БА, начавшаяся в детстве или во взрослом возрасте), степень тяжести, частота обострений, эозинофилия и ответ на ГКС, а у взрослых пациентов – дополнительно профессиональный фактор и связь с фазами менструального цикла. Дальнейшее развитие идея построения фенотипической классификации на основе кластерного анализа получила в работе британских авторов 2008 года, где критериями выделения фенотипов было соотношение выраженности маркеров аллергического воспаления (эозинофилы периферической крови и мокроты), интенсивности клинической симптоматики БА (как жалоб пациентов, так и результатов объективных осмотров), а также место диспансерного наблюдения: первичное звено или специализированный центр [135]. Ожидаемым результатом стало наблюдение о том, что в специализированном центре преимущественно наблюдались пациенты с «дискордантной» БА (преобладанием выраженности симптомов

над эозинофилией или наоборот) и недостаточным ответом на проводимое лечение. Также в этой публикации обращалось внимание на относительно более благоприятный прогноз ответа на стандартную ингаляционную терапию пациентов с дебютом БА в детском возрасте и специальное внимание уделялось ожирению как одному из факторов неполного ответа на терапию и риска большой частоты симптомов БА с минимальными проявлениями эозинофильного воспаления [135]. Кроме программных работ научных групп профессоров S.Wenzel и P.Haldar, в дальнейшем были опубликованы множественные исследования, посвященные выделению более мелких подгрупп пациентов с БА на основании определения отдельных молекул маркеров; ключевыми клиническими характеристиками БА в этих работах оставались степень тяжести (как результат ответа на стандартную ингаляционную терапию), наличие или отсутствие признаков атопии и возраст пациентов [234; 157; 208; 195].

Малая воспроизводимость фенотипических классификаций на общей популяции пациентов, молекулярные находки и новые данные по патогенезу БА в последние десятилетия привели к трансформации концепции фенотипов в концепцию эндотипов БА [219]. Предполагалось, что в отличие от бесконечно дробящихся фенотипов БА, эндотипы будут отражать патогенетические механизмы заболевания, станут более универсальными и основательными. Однако, наиболее близкой к клинической практике классификацией эндотипов БА пока остается выделение T2- (T2 high) и неT2-астмы (T2-low); отчасти, такая классификация перекликается с известной с начала прошлого столетия классификацией Ф.М.Ракемана, выделявшей «внешнюю», extrinsic (типичную) БА и «внутреннюю», intrinsic (не связанную с аллергией, более редкую и терапевтически резистентную) БА. Концепция эндотипов очень тесно перекликается с фенотипической классификацией БА; например, в настоящее время предложено выделение нескольких молекулярных подтипов БА с коморбидным ожирением [205]. К сожалению, все концепции фенотипов и эндотипов БА объединяет их общая оторванность

от реальной клинической практики, выраженная теоретическая направленность и малая воспроизводимость результатов, полученных в малых выборках, на более крупных группах пациентов с БА, особенно разного возраста [228].

Дискуссия о количестве, дифференцирующих критериях и распространенности отдельных фенотипов БА продолжается и становится особенно острой при переходе от терапевтической к педиатрической практике. Недавняя публикация итальянских авторов перечисляет попытки кластеризации педиатрических пациентов, выполненные на материале трех когортных исследований (от 2 до 5 подгрупп, среди критериев: атопия, частота обострений, показатели спирометрии, содержание эозинофилов и оксида азота выдыхаемого воздуха), однако авторы подчеркивают, что все эти классификации не приводят к значимому изменению терапевтических подходов (за исключением инициации терапии моноклональными антителами для крайне тяжелых пациентов) и не способствуют оптимизации диспансерного наблюдения пациентов в реальной клинической практике [118]. Специального внимания заслуживает небольшая по количеству пациентов, но крайне настораживающая группа с фиксированной или не полностью обратимой обструкцией дыхательных путей по данным ФВД; в первую очередь, такие пациенты нуждаются в углубленной дифференциальной диагностике, поскольку в их случае не выполняется один из ключевых диагностических критериев БА – ответ на ингаляцию бета2-адреномиметика [220].

Несмотря на определенный пессимизм актуальных публикаций по попыткам фенотипической классификации БА, не вызывает сомнений, что в формирование индивидуальной клинической картины у конкретного пациента вносят весомый вклад такие доступные к рутинной оценке фенотипические маркеры, как уровень эозинофилов периферической крови, индекс массы тела, характер основных триггеров обострений (контакт с аллергенами или респираторные инфекции). Наряду с валидизированными вопросниками

(например, тестом по контролю астмы, АСТ/сАСТ), опорными показателями контроля БА могут служить необходимая доза ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) в базисной терапии БА и наличие обструктивных нарушений по данным функции внешнего дыхания (снижение $ОФВ_1 < 80\%$ от должного и/или значимый прирост этого показателя после теста с бронхолитиком). Публикации по сравнительной характеристике этих маркеров у пациентов с БА разных возрастных групп, особенно – по динамической оценке комплекса показателей в одной группе на протяжении продолжительного временного интервала, в доступной медицинской литературе представлены крайне скудно [150]. В то же время взаимное влияние этих характеристик друг на друга и на контроль БА, динамика отдельных показателей в ходе взросления пациентов представляют большой научный и практический интерес.

1.4 Ограничения выбора стратегии фармакологической терапии бронхиальной астмы

Длительное время средства фармакотерапии БА разделялись на препараты, обладавшие бронхорасширяющим действием за счет стимуляции бета2-адренорецепторов, и противовоспалительные средства долгосрочного профилактического приема, в первую очередь, ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС) [10]. Появление в плановой терапии БА длительно действующих бета2-агонистов, в том числе, в виде комбинированных с иГКС препаратов, а затем и длительно действующих холинолитиков, сделало деление на бронходилататоры и противовоспалительные средства устаревшим, вместо него было предложено выделение препаратов экстренной помощи и контролирующих средств. Однако, накопление данных по токсическому действию чрезмерного применения короткодействующих бета2-агонистов, наблюдения о повышении риска неблагоприятных исходов БА в отсутствие противовоспалительной терапии, вплоть до смерти во время приступа, с одной стороны, и широкая

доказательная база по быстрому стойкому клиническому эффекту комбинированных препаратов формотерола с иГКС, с другой, привели к появлению актуальной концепции лечения БА с использованием противовоспалительного бронхолитика [16].

Одновременно с этим, заметно сокращается арсенал негормональных противовоспалительных препаратов: считается недостаточной доказательная база по терапевтическому эффекту препаратов кромогликата/недокромила натрия; растет настороженность в отношении нежелательных эффектов, связанных с использованием монтелукаста, в том числе, в педиатрической практике. Фактически, персонализация терапии легкой и среднетяжелой БА в настоящее время сводится к выбору из 2-3 молекул иГКС в нескольких типах устройств доставки и двух режимов терапии: фиксированного и гибкого. При этом не вызывает сомнения, что, снижая риски будущих обострений на период применения, такое лечение не обладает болезнью-модифицирующим эффектом и лишь отчасти способно контролировать симптомы аллергического воспаления, например, при массивном контакте с причинно-значимым аллергеном [77]. Для растущих пациентов принципиальным является и вопрос поддержания приверженности долгосрочной терапии. Существующие терапевтические опции для типичной для педиатрической практики и молодых взрослых, как минимум, могут оцениваться как недостаточные и в большей степени контролирующие течение заболевания, чем модифицирующие его. Кроме того, накапливаемые знания по подгруппам и фенотипическим особенностям течения заболевания, возможностям прогнозирования периодов наибольшего риска обострений не находят отражения в существующих руководствах по фармакотерапии БА [82].

1.5 Аллерген-специфическая иммунотерапия как единственная методика направленного улучшения контроля бронхиальной астмы

Ответом на имеющиеся терапевтические ограничения в ведении пациентов с преимущественно атопической, в т.ч., смешанной БА в возрастных группах детей, подростков и молодых взрослых, может стать более широкое при наличии показаний использование аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) [2].

Методика АСИТ известна в практической медицине более 100 лет, однако патогенетическая и иммунологическая основа этого способа лечения продолжают активно изучаться. Достижениями уже второй половины XX века стало использование стандартизованных по содержанию аллергена, приготовленных в фабричных условиях с соблюдением стандартов GMP препаратов лечебных аллергенов и, безусловно, появление нового способа доставки – сублингвальной иммунотерапии [100]. Одной из причин отказа от подкожной АСИТ явилась частота ассоциированных с ней нежелательных явлений, вплоть до ятрогенных летальных исходов. Сублингвальная АСИТ (СЛИТ) обладает более современной доказательной базой двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, в том числе, специально разработанных для доказательства эффективности этого способа лечения в отношении БА [37; 111; 210; 149].

Показано как в отдельных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях [240], так и в мета-анализах [111] и систематических обзорах [210], что применение АСИТ с аллергенами клещей домашней пыли (КДП) приводит к уменьшению выраженности текущих симптомов БА, снижению объема базисной терапии, и к значимому улучшению качества жизни пациентов с БА. Не вызывает сомнений оптимальный профиль безопасности СЛИТ, в том числе, отраженный в инструкции по применению препаратов для этого вида лечения, которое предусматривает самостоятельный прием препарата пациентами на дому. Все серьезные нежелательные явления, описанные к настоящему времени для СЛИТ, были прямо спровоцированы

нарушением рекомендованной схемы использования препаратов (инициация курса лечения в сезон цветения, нарушение режима приема препаратов, необоснованный сочетанный прием нескольких препаратов для СЛИТ, использование нестандартизованных аллергенов для СЛИТ) [101]. Таким образом, можно заключить, что для пациентов, сенсibilизированных к аллергенам КДП и достигших контролируемого течения БА на фармакотерапии, имеется вариант персонализации терапии, направленный на удержание контроля заболевания, уменьшение лекарственной нагрузки и улучшение качества жизни [199]. Потенциальными, хотя и недостаточно доказанными сегодня, преимуществами этого метода лечения, является снижение риска расширения спектра сенсibilизации и повышение порога устойчивости к нецелевым аллергенам у полисенсibilизированных пациентов [91].

Учитывая этические ограничения (риск многолетнего использования плацебо), для АСИТ, в частности, СЛИТ, особенно – у педиатрических пациентов, наряду с двойными слепыми плацебо-контролируемыми исследованиями, особенно важны протоколы реальной клинической практики [110]. Именно оценка клинической эффективности в условиях набора пациентов без строгих критериев включения/не включения, естественного уровня приверженности многолетнему лечению, с возможностью влияния не только на основное заболевание, но и на коморбидные аллергические состояния у пациента, представляет большой практический интерес и является важным дополнением к результатам двойных слепых плацебо-контролируемых исследований [192].

В настоящее время накоплена убедительная доказательная база по клинической эффективности в отношении профилактики развития БА у пациентов с АР, симптомов БА и объема противовоспалительной терапии для СЛИТ, проведенной с аллергенами березы и смеси луговых трав и/или тимофеевки; представлены единичные исследования по аллергенам КДП, однако они, преимущественно, проведены у пациентов с АР [149].

Исследования СЛИТ с клещевыми аллергенами у пациентов с БА, особенно младшей возрастной группы (5-11 лет), представляют большой научный и практический интерес.

Перспективными направлениями исследований при АСИТ у пациентов с БА представляются такие протоколы, которые направлены на устранение необоснованных барьеров для инициации СЛИТ в разных подгруппах пациентов. Так, опубликованы ограниченные данные, которые позволяют сделать предварительный вывод о том, что в сравнении с лечением подростков и взрослых пациентов, АСИТ у дошкольников и детей до достижения пубертатного возраста позволяет достичь большей клинической эффективности [237]. В то же время, многие регистрационные двойные слепые плацебо-контролируемые исследования проведены на терапевтической популяции; атопическая поляризация иммунного ответа и, наоборот, регуляторные клетки, на которые направлен механизм действия АСИТ, присутствуют в течение всей жизни человека; более того, опубликованы специальные исследования, выполненные на пожилых пациентах, доказывающие эффективность СЛИТ с аллергенами КДП, в том числе, и в этой возрастной группе [97]. Тем не менее, прямое сравнение клинического эффекта АСИТ, проводимой одним лекарственным препаратом параллельно у пациентов нескольких возрастных групп, с регулярными промежуточными оценками и детальным описанием течения БА, пока не было опубликовано; такая работа представляет несомненный интерес как для фундаментальной, так и для практической медицины.

Наиболее достоверным инструментом оценки эффективности АСИТ любой формы является использование комбинированных шкал симптомов и препаратов; любые измерения аллерген-специфических иммуноглобулинов разных классов (как блокирующих, так и реагиновых), различные лабораторные провокационные тесты (активация базофилов Flow-CAST или Allergenicity kit) считаются дополнительными конечными точками в клинических исследованиях АСИТ [198]. Существует базовая,

рекомендованная Европейской академией аллергологии и клинической иммунологии шкала симптомов и потребности в препаратах для оценки клинического эффекта АСИТ [82]. Однако, сами авторы шкалы ЕААСИ подчеркивают ее базовый характер; для оценки специфических популяций и/или при включении педиатрических пациентов рекомендованы ее модификации или расширения [23]. Типичной клинической формой проявления круглогодичной сенсibilизации, в частности, к аллергенам КДП, является более высокая, чем у сверстников, частота осложненных респираторных инфекций; сведения о таких событиях, равно как и о внеплановых посещениях оториноларинголога, курсах антибиотиков при ОРИ рационально включать в модифицированные шкалы оценки клинического эффекта АСИТ с аллергенами КДП [111].

Современная пульмонологическая иммунология и цитохимия предлагают исследования множества молекул, играющих значимую роль в выборе характера ответа на экспозицию аллергена в бронхах: аллергическое воспаление или толерантность [211; 67; 204]. В то же время, актуальные программные публикации скорее указывают на ограниченную роль исследования биомаркеров как в отборе пациентов с БА на лечение методом АСИТ, так в ходе мониторинга этой лечебной технологии и при итоговой оценке ее результата [114]. Определенно можно утверждать, что в настоящее время ни по данным руководств по проведению АСИТ, ни по передовым публикациям еще не установлены молекулярные маркеры, без определения которых проведения АСИТ было бы невозможным; определяющую роль по-прежнему играют именно клиничко-анамнестические данные [63; 82; 76]. При этом приветствуется накопление практических данных по корреляции содержания отдельных маркерных молекул до начала лечения и характера ответа на АСИТ, наличия нежелательных явлений в ходе ее проведения или случаев прерывания курса лечения [114]. Интеграция данных, полученных до инициации лечения медом АСИТ с аллергенами КДП, по содержанию в сыворотке крови и назальном материале поисковых биомаркерных молекул

как провоспалительной (периостин, ТСЛП), так и протективной (утероглобин) направленности, в доступной медицинской литературе нам не встретилась. Такие результаты представляют несомненный интерес в свете дальнейшей расшифровки механизмов формирования иммунологической толерантности, а также возможных предикторов осложненного и/или негладкого течения АСИТ у пациентов с БА разных возрастных групп.

Активно обсуждается длительность проведения лечения методом АСИТ с аллергенами КДП у пациентов с БА в сравнении с пациентами с АР. Производитель в инструкции к лекарственному препарату для АСИТ пишет, что продолжительность лечения определяется индивидуально, не может быть менее 3 лет, но и не может быть более 5 лет, однако не описывает критерии, опираясь на которые можно сделать заключение о продолжительности лечения методом АСИТ [13]. Пререгистрационные протоколы клинических исследований продолжались от 52 до 110 недель, что достаточно для демонстрации немедленной эффективности, но оставляет вопросы по устойчивости достигнутого болезнь-модифицирующего эффекта [199]. Учитывая то, что для методики АСИТ с аллергенами КДП не редкость нежелательные явления на стартовом этапе лечения, которые заставляют наблюдающего врача использовать субмаксимальные дозы лечебного аллергена, представляется рациональным проведение АСИТ у пациентов с БА более продолжительное время, чем минимально возможный срок, рекомендованный производителем, а именно в течение 4 лет. Кроме того, принципиальным в случае несравнительного исследования будет проведение дополнительного наблюдения за устойчивостью достигнутого эффекта не менее, чем в течении 12 месяцев после завершения применения лечебного аллергена с оценкой тех же показателей контроля БА (число и триггеры обострений, результаты АСТ, данные спирометрии) [53; 136].

Таким образом, проведенный анализ данных литературы подтверждает отсутствие универсальных подходов к прогнозированию траектории возрастной эволюции БА у пациентов педиатрической практики и молодых

взрослых [191; 41; 188]. Широко обсуждаемые подходы к фенотипической классификации БА к настоящему моменту остаются практически мало ориентированными, не универсальными и внутренне противоречивыми; отсутствуют сведения об устойчивости предлагаемых фенотипических характеристик БА у взрослеющих педиатрических пациентов и активно меняющихся молодых взрослых с БА [123; 157]. Доступные препараты и режимы фармакологической терапии БА, особенно ее легкой и среднетяжелой форм, не всегда отвечают потребностям пациентов, требуют прицельного мониторинга эффективности и несут потенциальный риск потери эффективности со временем [16; 71; 103]. Остаётся востребованным исследование иммунологических маркеров аллергического воспаления у пациентов с БА, как прогностически неблагоприятных, так и несущих протективную функцию, снижающих риск потери контроля БА [134]. Применение АСИТ в лечении БА у пациентов разного возраста имеет различные барьеры и белые пятна, однако представляется высоко перспективным, как единственная этиопатогенетическая методика, направленная на долгосрочное удержание контроля БА и снижение лекарственной нагрузки; требуются новые исследования реальной клинической практики для синтеза и анализа практических и фундаментальных данных [100].

ГЛАВА 2

СОСТАВ ПАЦИЕНТОВ, ДИЗАЙН И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящая работа представляет собой синтез сведений, полученных в ходе проспективного открытого десятилетнего неинтервенционного наблюдения за когортой пациентов, а также серии поперечно-срезовых наблюдений, в которые включались как пациенты основной группы, так и дополнительные участники соответствующего пола и возраста. Детальное описание когорт пациентов для каждого из этапов исследования представлено в разделе 2.1.

Всеми включенными пациентами и/или их законными представителями (для несовершеннолетних) подписано информированное согласие на сбор, обработку и хранение персональных данных и медицинской информации. За исключением взятия дополнительных образцов биоматериала (кровь, назальная браш-биопсия – подробнее в Разделе 2.3), все процедуры и исследования относились к стандартной клинической практике (описаны в Разделе 2.2).

2.1. Группы пациентов и сроки наблюдений

Когорту долгосрочного проспективного наблюдения формировали в период с августа 2010 по март 2011 г. из пациентов диспансерной группы городского детского аллергологического кабинета, в которую на тот момент входило 1744 ребенка с установленным диагнозом «бронхиальная астма». Пациенты проходили наблюдение до возраста 18 лет в СПбГБУЗ «Детская городская поликлиника №44» Санкт-Петербурга (клиническая база ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова). По достижении возраста 18 лет процедуры обследования и визиты проводились в отделении врачей общей практики поликлиники с КДЦ Клиники ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России.

Для формирования когорты использовали следующие критерии включения:

- возраст от 6 лет до 17 лет 11 месяцев 29 дней на момент включения;
- диагноз бронхиальной астмы, установленный не менее, чем за 6 месяцев до визита включения;
- отсутствие полного контроля над течением БА на момент включения;
- подписанное информированное согласие на хранение и обработку медицинской информации пациента, а также желание следовать протоколу наблюдения.

Пациенты не включались в когорту исследования при наличии следующих критериев не включения:

- 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.

Всего включено 131 пациент в возрасте от 6 до 18 лет. Пациенты приглашались на плановые визиты каждые 6 месяцев; для каждого из визитов допускалось отклонение от расчетной даты не более трех недель ранее или позднее запланированного срока. В настоящей работе приведены данные за 10 лет динамического наблюдения, в ходе которого каждый пациент совершил не менее 20 визитов. Часть пациентов продолжает наблюдение по настоящее время.

В зависимости от возраста на момент включения в исследование, в когорте проспективного наблюдения сформированы две подгруппы. Далее по тексту подгруппа, обозначаемая как «Дети» (n=62), объединила пациентов, включенных в дошкольном или младшем школьном возрасте (от 6 лет до 11 лет 11 месяцев) и продолживших наблюдение до подросткового. Вторая подгруппа, маркированная как «Подростки» (n=69), состояла из пациентов,

включенных в подростковом возрасте (от 12 лет до 17 лет 11 месяцев) и продолживших наблюдение до возраста молодых взрослых.

По административным причинам (переезд, потеря контакта) не смогли завершить исследование 16 пациентов, в том числе, 9 пациентов группы «Подростки» и 7 пациентов группы «Дети». Детальный состав с распределением по полу и возрастным группам представлен в Таблице 1.

Таблица 1. Количество пациентов и доля лиц мужского пола в ходе десятилетнего наблюдения

Визит, месяцы Группы, пациенты		0	24	48	72	96	120
		Дети	Всего пациентов, n	62	61	60	58
Пациенты мужского пола, n (%)	45(72,6)		44 (72,1)	44 (73,3)	42 (72,4)	41 (71,9)	40 (72,7)
Подростки	Всего пациентов, n	69	68	65	65	63	60
	Пациенты мужского пола, n (%)	44 (63,8)	43 (63,2)	40 (61,5)	40 (61,5)	40 (63,5)	39 (65,0)

Как из пациентов основной когорты долгосрочного наблюдения, так и из дополнительных пациентов диспансерных групп, в 2017 г. были сформированы три выборки для поперечно-срезового исследования биомаркеров общим объемом в 105 пациентов. Критериями включения в эту часть исследования были не полностью контролируемое течение БА и подписанное дополнительное согласие на взятие биообразцов (цельная кровь и назальный браш-биоптат). Критериями не включения были тяжелое течение БА и использование препаратов моноклональных антител или системных глюкокортикостероидов. Детальные характеристики сформированных подгрупп представлены в Таблице 2.

Таблица 2. Характеристика группы пациентов, от которых были получены образцы сыворотки и назального материала.

Характеристика \ Подгруппа	Дети	Подростки	Молодые взрослые
Возрастной интервал на момент включения, лет	6-11	12-17	18-40
Количество пациентов	38	35	32
В т.ч. из основной когорты, n (%)	0 (0)	24 (68,6)	23 (74,2)
Пациенты со среднетяжелой астмой, n (%)	22 (57,9)	19 (54,3)	19 (61,3)
Пациенты мужского пола, n (%)	30 (78,9)	26 (74,3)	24 (77,4)

На основании данных анамнеза и аллергологического обследования, в соответствии с рутинной клинической практикой и инструкцией по применению лекарственного препарата Сталораль «Аллерген клещей» капли подъязычные, для 73 пациентов инициирована аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) продолжительностью лечения четыре года. После завершения курса АСИТ, пациенты продолжили наблюдение еще в течение 12 месяцев. Эта подгруппа пациентов (включившая часть основной когорты и вновь набранных в 2017 году пациентов) также совершала визиты с периодичностью 1 раз в 6 месяцев (± 3 недели), не менее 10 визитов для каждого из пациентов. Не отмечалось случаев прерывания лечения или потери контактов с пациентами в этих подгруппах; все пациенты завершили полный курс лечения (четыре года) и последующий год наблюдения. Распределение пациентов по полу, возрастным группам, доля включенных из основной когорты долгосрочного наблюдения и доля пациентов со средней тяжестью бронхиальной астмы представлены в таблице 3.

Таблица 3. Пациенты, получавшие лечение методом АСИТ в 2017-2021гг.

Характеристика \ Возрастная группа	Дети (6-11 лет)	Подростки (12-17 лет)	Взрослые (18-40 лет)
Начало лечения, человек	27	23	23
В т.ч., из основной когорты, n (%)	0	23 (100)	23 (100)
Мужской пол, n (%)	22 (81,5)	17 (73,9)	15 (65,2)
Пациенты со среднетяжелой БА, n (%)	10 (37)	13 (56,5)	9 (39,1)

Таким образом, в настоящей работе представлены данные, собранные за период 2010-2022гг на выборке из 188 пациентов за три этапа наблюдения: долгосрочная проспективная неинтервенционная когорта, поперечно-срезное исследование и проспективное наблюдение пациентов, получавших лечение методом АСИТ. Объединенная матрица пациентов разных подгрупп и этапов исследования представлена на Рисунке 1.

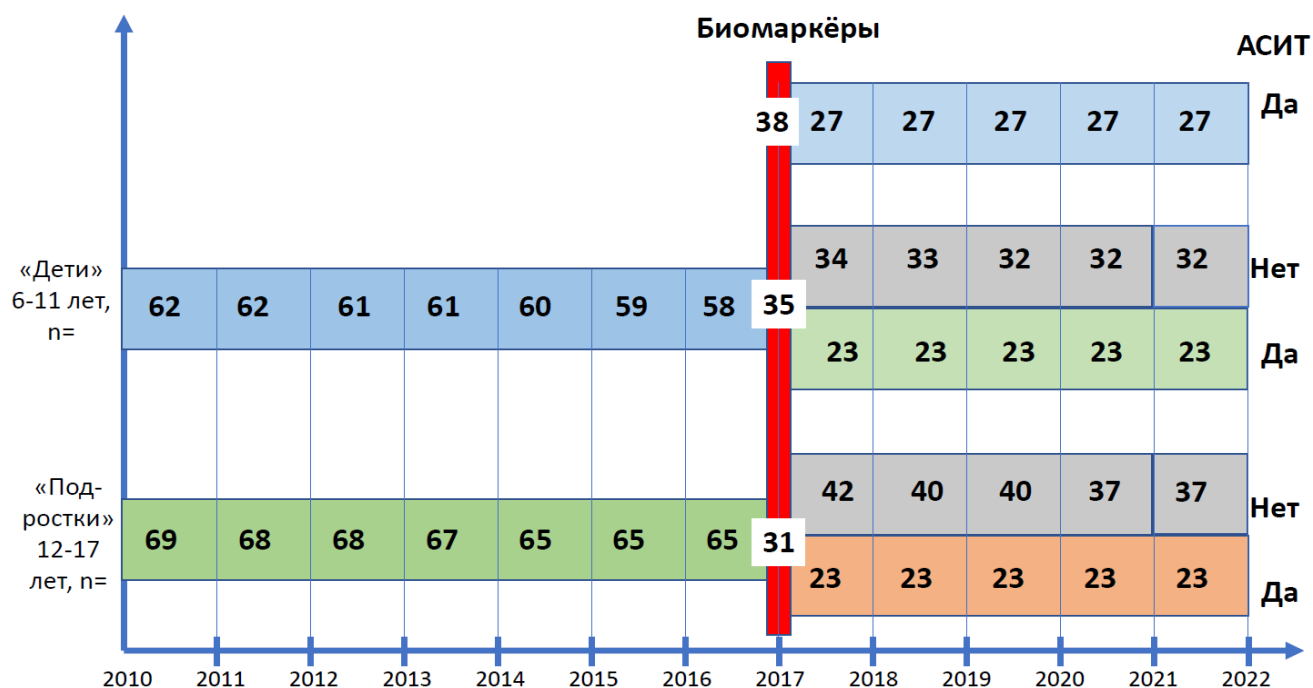


Рисунок 1. Распределение пациентов, принимавших участие в настоящем исследовании, по годам и возрастным подгруппам.

На Рисунке 1 представлено количество пациентов, наблюдавшихся в каждой временной точке (по годам) в возрастных группах от 6 до 11 лет (синий цвет), от 12 до 17 лет (зеленый цвет) и 18 лет и старше (оранжевый цвет).

Красным цветом выделен поперечно-срезовый фрагмент одномоментного исследования и приведено количество пациентов, от которых были получены биологические образцы. С 2017 г. когорты наблюдаемых пациентов разделены на подгруппы получавших лечение методом АСИТ и не получавших такое лечение (серый цвет). После завершения четырех лет лечения методом АСИТ с аллергенами клещей домашней пыли (КДП), наблюдение продолжено на еще один дополнительный год.

2.2 Общепринятые методы исследований

В ходе визитов основной когорты долгосрочного наблюдения пациенты проходили стандартное объективное обследование для оценки текущего состояния БА и сопутствующих заболеваний. Кроме того, всем пациентам измеряли рост (с точностью до 0,1см) и вес (с точностью до 0,1кг). Антропометрические данные использовали для расчета индекса массы тела (ИМТ) – вес в килограммах, деленный на квадрат роста в метрах). Показатель ИМТ оценивали по номограммам, рекомендованным Всемирной организацией здравоохранения [107]. В случаях расхождения оценки показателей «индекс массы тела» и «масса тела» по возрасту относительно нормативов ВОЗ, приоритет имел первый показатель. Данные архивировали; при дальнейшем анализе пациенту присваивали фенотипический маркер «тучный», если его ИМТ превышал 90 перцентиль на конкретном визите; также выделяли подгруппу пациентов, не достигавших по показателю ИМТ 90 перцентиля ни разу за весь период наблюдения.

К каждому из визитов пациенты представляли данные клинического анализа крови, выполненного в различных сертифицированных лабораториях. Рассчитывали и фиксировали абсолютное содержание эозинофилов периферической крови (клеток в микролитре). По уровню эозинофилов выделяли подгруппу пациентов с «эозинофилией» (300 и более клеток в мм^3) [95], и остальных пациентов для каждой временной точки.

На каждом визите пациенты выполняли стандартную процедуру спирометрии исходно и повторно после ингаляции 200 или 400 мкг салбутамола (до 12 лет или старше, соответственно). В течение 12 лет наблюдения на двух клинических базах использовались четыре различных модели спирометров (Диамант-С, MasterScreen Pneumo (Jaeger) и MasterScreen DiffusionPFTPro (Jaeger/Viare), MiniSpir). Все они были сертифицированы для медицинских исследований и обладали погрешностью измерений не более, чем $\pm 0,05$ л. Согласно инструкции производителя, на каждый рабочий день спирометр калибровался с учетом данных температуры и относительной влажности. Для последующего анализа из всего набора данных спирометрии архивировали показатели объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁, л), соотношение ОФВ₁ и форсированной жизненной емкости легких (ОФВ₁/ФЖЕЛ, %) и пиковой скорости выдоха (ПСВ, л/мин). Кроме абсолютных цифр, учитывали и значения этих показателей относительно возрастной нормы [206]. Кроме исходных значений, учитывали степень увеличения ОФВ₁, индекса ОФВ₁/ФЖЕЛ и ПСВ после ингаляции бронхолитика в процентах от исходных значений. Пациентам в возрасте до 12 лет включительно ингалировали через клапанный спейсер 200 мкг салбутамола, пациентам старшего возраста – 400 мкг, повторные измерения проводили в интервале 12-17 минут, в соответствии с актуальными методическими рекомендациями по бронходилатационному тесту в спирометрии [34]. Данные, полученные на каждом визите, оценивали в рамках рутинной клинической практики для решения о коррекции степени тяжести БА или объема базисной терапии.

В ходе итогового статистического анализа всего массива собранных данных, проведенного в 2020-2021 гг, пациента в каждой временной точке относили к фенотипической группе «функциональной обструкции» (исходное значение ОФВ₁ < 80% и/или прирост ОФВ₁ после ингаляции салбутамола $\geq 12\%$ от исходного). Вычисляли долю таких пациентов на каждом из визитов, длительность пребывания каждого из пациентов в фенотипической группе

«функциональной обструкции»; полученные функциональные данные соотносили с результатами вопросников.

В соответствии с международными и российскими рекомендациями, по результатам осмотра и функционального обследования, пациенты получали рекомендации по коррекции базисной терапии, лечению сопутствующих заболеваний и образу жизни.

2.3 Методики определения поисковых лабораторных маркеров

В 2017 годы сформированы (с учетом ранее описанных критериев включения) дополнительным набором пациентов три подгруппы для изучения концентрации биомаркеров сыворотки крови и назального эпителия (смотри таблицу 2.1.2). У подписавших согласие на взятие биообразцов пациентов (n=105) забирали венозную кровь в объеме 5мл, затем полученный образец центрифугировали (10 минут, 1500 об/мин, RCF=377g), сыворотку разделяли на четыре аликвоты по 500мкл, маркировали и замораживали при -70°C. Также стерильным цитологическим зондом выполняли взятие образца эпителия слизистой нижнего носового хода по модифицированному методу Григорьевой И.Н. [15]; полученную биомассу помещали в 1мл стерильного физиологического раствора, гомогенизировали. Образовавшуюся жидкость центрифугировали (10 минут, 1500 об/мин, RCF=377g), надосадочную жидкость разделяли на аликвоты по 500мкл, маркировали и замораживали при -70°C. Хранение замороженных образцов проводилось с контролем температуры морозильной камеры ($\pm 5^\circ\text{C}$), по длительности не превышало 100 дней.

После завершения включения пациентов, образцы сыворотки и назального эпителия одномоментно размораживали и исследовали концентрацию трех лабораторных маркеров: периостина, тимического стромального лимфопоэтина (ТСЛП) и утероглобина (секреторного белка клеток Клара 16 кДа).

Содержание периостина (нг/мл) оценивали с помощью лабораторного набора «Invitrogen periostin human ELISA kit» (Кат. №Q15063, Thermo Scientific, США) с калибровкой и внутритестовым контролем в соответствии с рекомендациями производителя набора, диапазон измерения 0,08-60 нг/мл, погрешность измерения не более 0,5 нг/мл. [<https://www.thermofisher.com/elisa/product/Periostin-Human-ELISA-Kit/ENPOSTN>]

Концентрацию ТСП (пг/мл) в биоматериалах исследовали лабораторным набором «Abcam human TSLP ELISA kit» (Кат. №ab155444, Abcam, Великобритания) с калибровкой и внутритестовым контролем в соответствии с рекомендациями производителя, диапазон измерения 10-800 пг/мл, погрешность измерения не более 3 пг/мл [<https://www.abcam.com/products/elisa/human-tslp-elisa-kit-ab155444.html>]

Исследование утероглобина человека проводили с использованием лабораторного набора «Abcam human Uteroglobin ELISA kit» (кат. №ab238266, Abcam, Великобритания). с калибровкой и внутритестовым контролем в соответствии с рекомендациями производителя, диапазон измерения 6,3-400 пг/мл, погрешность измерения не более 10 пг/мл [<https://www.abcam.com/products/elisa/human-uteroglobin-elisa-kit-ab238266.html>]

2.4 Аллергологическое обследование

В рамках рутинной клинической практики все пациенты предоставляли данные о выполнении обследования на концентрацию общего и специфических IgE сыворотки крови различными методиками в рамках диспансерного наблюдения в учреждениях здравоохранения Санкт-Петербурга. Учитывались только количественные методы, для которых результаты были представлены в международных единицах в миллилитре (МЕ/мл) или в тысячах аллергологических единиц в литре (kUa/l); таким требованиям удовлетворяли тестовые системы от Алкор-Био (Россия),

Immulite (Phillips, Германия) и ImmunoCAP (Phadia, Швеция). Учитывали данные, представленные в медицинских документах (выписки из стационаров, результаты амбулаторных обследований); фиксированных сроков направления на обследование не было. У каждого из пациентов за 10 лет наблюдения сформировался набор данных не менее трех серий тестирования на специфические IgE сыворотки крови *in vitro*. Положительными в рамках настоящего исследования считали результаты, достигшие и превысившие 0,7 МЕ/мл. Признаки сенсibilизации, исследованные *in vitro*, соотносили с данными анамнеза и кожного тестирования для принятия решения о клинической значимости конкретного аллергена.

Кроме «внешних» данных обследования *in vitro*, всем пациентам при включении (в течение первого года наблюдения, т.е. на втором или третьем визите, +6 или +12 месяцев) выполнялись кожные аллергопробы (КАП). Критерии допуска к проведению обследования были стандартными: отсутствие обострения аллергических заболеваний (как астмы, так и ринита, и атопического дерматита при их наличии) по данным анамнеза и объективного осмотра, отсутствие острых инфекционных заболеваний (не менее 7 дней от выздоровления), отсутствие приема антигистаминных препаратов внутрь в течение 5 дней перед датой проведения проб [62]. Метод постановки кожных проб – уколочные (*prick-test*), использованы стандартные диагностикумы производства «Биомед» или «Микроген», зарегистрированные в РФ, с ингаляционными аллергенами (шерсти кошки, шерсти собаки, клещей *D.pteronyssinus*, *D.farinae*, смеси пыльцы деревьев, луговых трав и сорняков). Дополнительно наносили тест-контрольную жидкость и раствор гистамина 0,01% в качестве отрицательного и положительного контроля, соответственно. Пробу каждым из нанесенных аллергенов/растворов оценивали как положительную при формировании волдыря диаметром 3мм и более. В дальнейшем, кожные аллергопробы с тем же набором аллергенов повторно выполняли пациентам на пятом и на десятом году наблюдения, так, чтобы вся

когорта имела результаты к Визиту 10 и Визиту 20. Данные архивировались и обрабатывались в ходе общего анализа в 2021-2022гг.

По объединенным данным как специфических IgE in vitro, так и кожных аллергопроб, пациентов классифицировали в одну из трех категорий: с отсутствием сенсibilизации (все тесты отрицательные), с моносенсibilизацией (чувствительность к любому числу аллергенов, относящихся к одной из четырех групп: бытовые аллергены (клещи домашней пыли, домашняя пыль любой серии, библиотечная пыль любой серии), плесневые грибы, эпидермальные аллергены (кошка, собака, лошадь, грызуны), пыльцевые аллергены) или с полисенсibilизацией (чувствительность к любому числу аллергенов из разных групп).

Данные аллергообследования соотносили с направленным анамнезом и оценивали клиническое значение выявленной сенсibilизации (обострения ринита и/или астмы при контакте с выявленными аллергенами). По результатам сенсibilизированного пациента относили к подгруппе с моноаллергией (клинически подтвержденные обострения при контакте с аллергенами одной группы) или полиаллергией (клинически подтвержденные обострения при контакте с аллергенами более, чем одной группы).

С учетом сенсibilизации к ингаляционным аллергенам, подтвержденной данными анамнеза, и/или сопутствующего аллергического ринита или атопического дерматита, выделяли атопический и неатопический фенотипы БА.

2.5 Используемые вопросники

При каждом визите все пациенты старше 12 лет самостоятельно, а в возрасте 6-12 лет с участием родителей заполняли стандартизованный общедоступный вопросник теста по контролю астмы (сАСТ/АСТ, в зависимости от возраста). По результатам ответов пациента относили к одной из трех возможных категорий: контролируемая (20 и более баллов), частично-контролируемая (14-19 баллов) и неконтролируемая (13 и менее баллов) БА.

Дополнительно к данным теста АСТ/сАСТ, степень контроля астмы оценивали с помощью вопросника GINA (потребность в короткодействующих бета₂-агонистах (КДБА), дневные и ночные симптомы БА, переносимость физической нагрузки). Выделяли пациентов трех возможных категорий: контролируемая (все ответы отрицательные), частично-контролируемая (1-2 положительных ответа) и неконтролируемая (3 и более положительных ответа) БА.

Кроме того, использовали оригинальный авторский вопросник, позволявший учитывать анамнестические данные за предшествующие визиту 6 месяцев: объем базисной терапии БА, наличие обострений БА и их ключевые триггеры (аллергены, респираторные инфекции, физическая нагрузка, стресс или контакт с неаллергенными триггерами), случаи госпитализации в связи с обострением БА, внеплановое обращение за амбулаторной помощью, прием антибиотиков. Детальный текст вопросника представлен в Приложении 1.

Термином «обострение БА» обозначали случаи усиления жалоб на одышку, приступообразный кашель, нехватку воздуха и дистантные хрипы, сохранявшиеся более суток, а также случаи, когда обострение фиксировалось в медицинских документах (амбулаторной карте, заключениях консультантов), требовало госпитализации и/или перевода пациента на небулайзерную терапию сроком более трех дней. Вероятный триггер каждого обострения оценивали по мнению пациента и/или его родителей, отраженному в вопроснике.

Пациенты, у которых на третьем этапе настоящего исследования была инициирована АСИТ с клещами домашней пыли, в дополнение к стандартному вопроснику каждые 6 месяцев представляли данные по дозировке используемого сублингвального препарата, случаях нежелательных явлений, вызванных АСИТ и перерывах в использовании аллерговакцины. Дополнительно ежегодно эти дети заполняли вопросник по симптомам бронхиальной астмы и аллергического ринита, наличие осложнений и использованию фармакотерапии. Этот вопросник был разработан с нашим

участием коллективом городского детского аллергологического кабинета СПбГБУЗ «Детская городская поликлиника №44» и ранее опубликован [23].
Дополнительный вопросник группы АСИТ представлен в Приложении 2.

Собранные анамнестические сведения хранились в виде электронной таблицы. Итоговый статистический анализ полученных материалов проведен одномоментно в течение 2022 года.

В соответствии с инструкцией производителя препарата для проведения АСИТ с аллергенами КДП (капли подъязычные Сталораль «Аллерген клещей», Сталлержен, Франция), для каждого из пациентов разрабатывали индивидуальный план набора лечебной дозы. Период стартового набора дозы лечебного аллергена включал переход с флакона низкой концентрации (10 ИР/мл) на максимальную переносимую без выраженных побочных реакций дозу из флакона основной, лечебной концентрации (300 ИР/мл), обычно 60-180 ИР/день. В дальнейшем, в ходе формирования толерантности, лечебная доза увеличивалась до максимально разрешенной инструкцией (240 ИР/день).

Отдельно на каждом визите по анамнестическим и документальным данным рассчитывали индекс лекарственной нагрузки в баллах. В соответствии со ступенями терапии БА по GINA и Национальной программе «Бронхиальная астма у детей: стратегия лечения и профилактика» пациенту присваивали баллы от одного до четырех (в исследовании не было пациентов, получавших пятую ступень терапии БА) и дополнительно по 1 баллу за использование курсом не менее 3 месяцев (в дополнение к базисной терапии ингаляционными ГКС) за истекшие полгода: тиотропия бромида; монтелукаста; или применение интраназальных ГКС. Таким образом, индекс лекарственной нагрузки варьировал от 1 до 7 баллов.

Таблица 4. Препараты базисной терапии бронхиальной астмы и расчетные баллы индекса лекарственной нагрузки

Группа препаратов	Международное непатентованное наименование	Режим дозирования	Баллы индекса лекарственной нагрузки
Антилейкотриеновые препараты	монтелукаст	4, 5, 10 мг/сут	1
иГКС	Беклометазона дипропионат	от 100 до 500 мкг/сут	2
	Флютиказона пропионат	от 100 до 250 мкг/сут	
	Будесонид суспензия	от 500 до 1000 мкг/сут	
	Будесонид	от 200 до 400 мкг/сут	
иГКС	Беклометазона дипропионат	от 500 до 1000 мкг/сут	3
	Флютиказона пропионат	от 250 до 500 мкг/сут	
	Будесонид суспензия	от 1000 до 1500 мкг/сут	
	Будесонид	от 400 до 800 мкг/сут	
иГКС+ДБА	Флютиказона пропионат + сальметерол	от 100 до 500 мкг/сут	4
	Будесонид + формотерол	от 160 до 640 мкг/сут	
	Флютиказона фуроат + вилантерол	22/92 мкг/сут	
Дополнительно к ингаляционной терапии	Тиотропия бромид	5 мкг/сут	1
	Монтелукаст	4, 5, 10 мг/сут	1
	Мометазона фуроат, флютиказона фуроат, флютиказона пропионат, будесонид	любая	1

2.6 Статистическая обработка данных

Данные анамнеза, объективных осмотров, клинического анализа крови и аллергообследования объединяли и хранили в виде формализованной истории болезни. Распределение данных по визитам и когортам пациентов представлено в Таблице 5.

Таблица 5. Частота и количество процедур обследования на протяжении периода наблюдения каждого пациента в разных когортах.

Наименование процедуры		Когорта	Перспективная когорта, 10 лет наблюдения, (n=131)	Подгруппа пациентов, получавших АСИТ, (n=73)
Вопросник регулярной оценки	Кратность	Каждые 6 месяцев		
	Всего результатов	Не менее 20	Не менее 10	
Оценка контроля астмы	Кратность	Каждые 6 месяцев		
	Всего результатов	Не менее 20	Не менее 10	
Антропометрия	Кратность	Каждые 6 месяцев		
	Всего результатов	Не менее 20	Не менее 10	
Эозинофилы периферической крови	Кратность	Каждые 6 месяцев		
	Всего результатов	Не менее 20	Не менее 10	
Спирометрия с тестом с КДБА	Кратность	Каждые 6 месяцев		
	Всего результатов	Не менее 20	Не менее 10	
Кожные аллергопробы	Кратность	Каждые 3 года		
	Всего результатов	Не менее 4	Не менее 2	
Вопросник АСИТ	Кратность	Нет	Каждый год	
	Всего результатов	Не применимо	Не менее 5	

Примечание. АСИТ – аллерген-специфическая иммунотерапия; КДБА – коротко-действующий бета₂-агонист.

Графически этапы работы, характер исследований (наблюдательное или интервенционное), частота визитов отражены на рисунке 2.

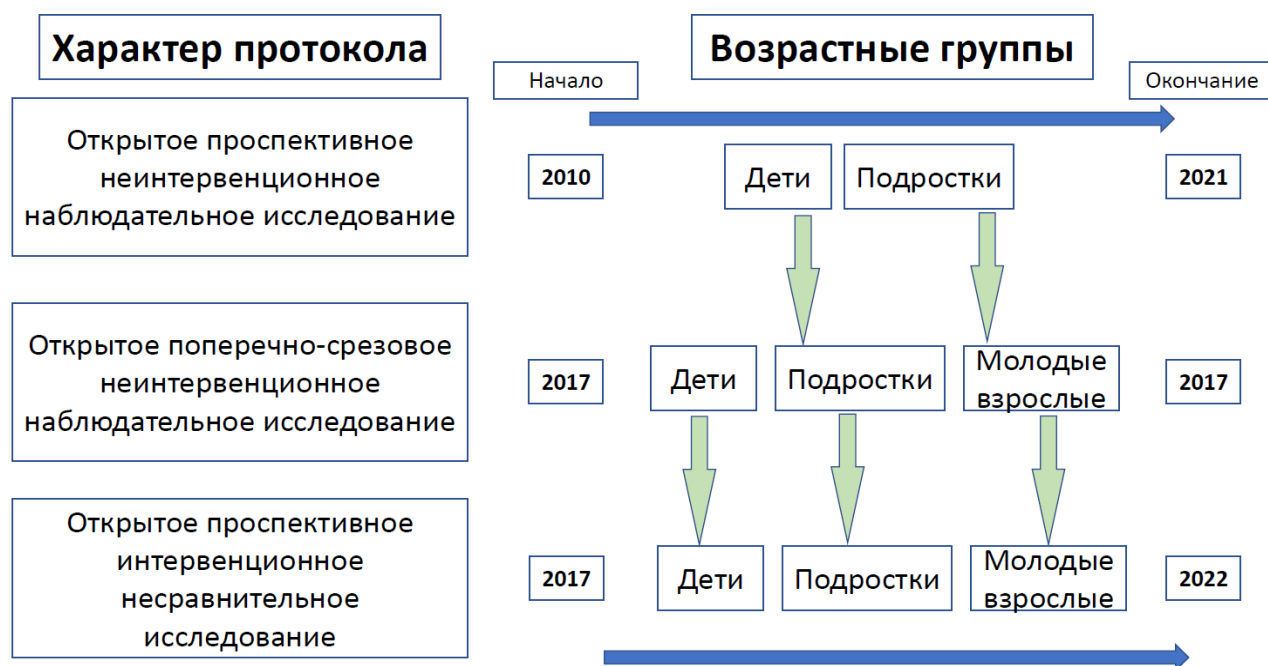


Рисунок 2. Дизайн отдельных этапов исследования, сроки проведения и включенные возрастные группы пациентов.

Наполнение отдельных визитов процедурами обследования и кратность визитов представлены в Таблице 6.

Таблица 6. Распределение процедур исследования по визитам в группах.

Визит	Подгруппа	Осмотр, рост, вес	Вопросник 1	Вопросник 2	ФВД + проба с КДБА	Клинический анализ крови	АСТ / сАСТ	КАП
2010-1	АСИТ-	+	+		+	+	+	
2010-2	АСИТ-	+	+		+	+	+	+
2011-1	АСИТ-	+	+		+	+	+	
2011-2	АСИТ-	+	+		+	+	+	
2012-1	АСИТ-	+	+		+	+	+	
2012-2	АСИТ-	+	+		+	+	+	
2013-1	АСИТ-	+	+		+	+	+	
2013-2	АСИТ-	+	+		+	+	+	+
2014-1	АСИТ-	+	+		+	+	+	
2014-2	АСИТ-	+	+		+	+	+	

Таблица 6. Распределение процедур исследования по визитам в группах (продолжение).

Визит	Подгруппа	Осмотр, рост, вес	Вопросник 1	Вопросник 2	ФВД + проба с КДБА	Клинический анализ крови	АСТ / сАСТ	КАП
2015-1	АСИТ-	+	+		+	+	+	
2015-2	АСИТ-	+	+		+	+	+	
2016-1	АСИТ-	+	+		+	+	+	
2016-2	АСИТ-	+	+		+	+	+	+
2017-1	АСИТ-	+	+		+	+	+	
2017-2	АСИТ-	+	+		+	+	+	
2017-2	АСИТ+	+	+	+	+	+	+	
2018-1	АСИТ-	+	+		+	+	+	
2018-1	АСИТ+	+	+	+	+	+	+	
2018-2	АСИТ-	+	+		+	+	+	
2018-2	АСИТ+	+	+	+	+	+	+	
2019-1	АСИТ-	+	+		+	+	+	
2019-1	АСИТ+	+	+	+	+	+	+	
2019-2	АСИТ-	+	+		+	+	+	
2019-2	АСИТ+	+	+	+	+	+	+	
2020-1	АСИТ-	+	+		+	+	+	
2020-1	АСИТ+	+	+	+	+	+	+	
2020-2	АСИТ-	+	+		+	+	+	
2020-2	АСИТ+	+	+	+	+	+	+	
2021-1	АСИТ-	+	+		+	+	+	
2021-1	АСИТ+	+	+	+	+	+	+	
2021-2	АСИТ-	+	+		+	+	+	+
2021-2	АСИТ+	+	+	+	+	+	+	+
2022-1	АСИТ+	+	+	+	+	+	+	
2022-2	АСИТ+	+	+	+	+	+	+	

Примечание. АСИТ – аллерген-специфическая иммунотерапия; КДБА – коротко действующий бета₂-агонист; АСТ/сАСТ – тест по контролю астмы, формы для пациентов ≥ 12 лет и младших; КАП – кожные аллергопробы.

Статистическую обработку количественных данных начинали с оценки 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 [Q25; Q75]. 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 по количественным показателям использовали дисперсионный анализ ANOVA по критерию Краскела-Уоллиса, а вслед за ним критерий Уилкоксона (w-test). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Наличие, направление и выраженность корреляционных связей оценивали с использованием коэффициента Спирмена (r): выделяли сильную ($\geq 0,7$), умеренную ($< 0,7 \geq 0,5$) и слабую ($< 0,5$) корреляционные связи.

Данные обрабатывали с использованием программы Microsoft Office Excel 2016 и он-лайн калькуляторов сайта <https://medstatistic.ru/calculators.html>

ГЛАВА 3

ВОЗРАСТНАЯ ЭВОЛЮЦИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ЕЁ ФЕНОТИПИЧЕСКИХ МАРКЁРОВ

3.1. Изменчивость фенотипических маркеров при долгосрочном наблюдении детей и подростков, больных бронхиальной астмой

Полностью завершили все процедуры десятилетнего периода наблюдения 115 пациентов (55 включенных в возрастной группе «Дети» и 60 включенных в возрастной группе «Подростки»), что составляет 87,78% от включенных изначально. Сохранение такого объема выборки к концу десятилетнего периода наблюдения позволяет говорить о репрезентативности представленных данных. Учитывая клинико-anamнестический характер собираемых данных и активную работу по поддержанию приверженности пациентов и их семей к участию в исследовании, не было случаев незаполнения вопросников или непредоставления антропометрических данных или результатов клинического анализа крови.

3.1.1. Антропометрические показатели

На старте наблюдения избыточная масса тела отмечена у трех пациентов (4,8%) в группе «Дети» и у семи (10,1%) пациентов в группе «Подростки». В ходе наблюдения отмечались как случаи нормализации массы тела относительно возраста, так и случаи приобретения избыточной массы тела. Дальнейшие изменения числа и доли пациентов с индексом массы тела, превышающим 90 перцентиль относительно возрастного норматива, в возрастных подгруппах представлены в Таблице 7.

Таблица 7. Доля пациентов с индексом массы тела выше 90 перцентиля в разных возрастных группах в динамике

Визит, месяцы		0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
		Группы, показатели										
Дети	Всего пациентов, n	62	62	61	60	60	59	58	58	57	56	55
	Пациенты с ИМТ >90, n (%)	3 (4,8)	4 (6,45)	5 (8,2)	4 (6,7)	4 (6,7)	3 (5,1)	2 (3,85)	3 (5,2)	3 (5,3)	4 (7,1)	5 (9,1)
	Впервые выявлены, n (%)	3 (100)	1 (25)	2 (40)	1 (25)	1 (25)	0	0	1 (33,3)	1 (33,3)	1 (25)	1 (20)
	Уменьшили ИМТ от предыдущего визита, n (%)	0	0	1 (25)	2 (40)	1 (25)	1 (25)	1 (33,3)	0	1 (33,3)	0	0
Подростки	Всего пациентов, n	69	69	68	67	65	65	65	64	63	61	60
	Пациенты с ИМТ >90, n (%)	7 (10,1)	7 (10,1)	6 (9,8)	6 (8,95)	5 (7,7)	6 (9,2)	7 (10,8)	6 (9,4)	7 (11,1)	7 (11,5)	8 (13,3)
	Впервые выявлены, n (%)	7 (100)	0	0	0	0	1 (16,7)	1 (14,3)	0	2 (28,6)	1 (14,3)	1 (12,5)
	Уменьшили ИМТ от предыдущего визита, n (%)	0	0	1 (14,3)	0	1 (16,7)	0	0	1 (14,3)	1 (16,7)	1 (14,3)	0

Примечание. ИМТ – индекс массы тела.

В возрастной группе «Дети» колебания доли пациентов с ИМТ, превышающим 90 перцентиль, носили произвольный характер в интервале от 3,85 до 9,1%. При этом абсолютное число пациентов менялось незначительно, в пределах 2-5 человек. В группе «Подростков» доля пациентов с ИМТ>90 перцентилля колебалась от 7,7% до 13,3%; отмечалась тенденция к нарастанию к концу наблюдения, но колебания были ближе к произвольным. Количество тучных пациентов менялось в границах от 5 до 8 человек. При сравнении медиан [Q25; Q75] долей пациентов с избыточной массой тела в группе «Подростки» этот показатель был статистически значимо выше, чем в группе «Дети» (10,1% [9,3; 10,95] против 6,45% [5,15; 6,9]; $p=0,0001$).

С увеличением возраста увеличивался и темп прироста доли пациентов с ИМТ выше 90 перцентилля. Если для возрастного интервала 6-13 лет абсолютное число «тучных», в среднем, увеличивалось на $0,43\pm 0,32$ пациента в год, то для возрастного интервала 14-18 лет этот показатель составил $0,6\pm 0,27$ в год, а для пациентов 19 лет и старше $0,72\pm 0,25$ в год.

В группе «Дети» на протяжении всего наблюдения оставался «тучным» только 1 пациент. В возрастной 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 и количество пациентов, которые сохраняли ее 4 года и дольше, а также 2 года и менее, приведены в таблице 8.

Таблица 8. Длительность сохранения избыточной массы тела в возрастных группах.

Показатель \ Возрастная группа	«Дети», n=62	«Подростки», n=69	P
Когда-либо имели ИМТ более 90 перцентиля, n (%)	11 (17,7)	12 (17,4)	0,6
Средняя длительность сохранения ИМТ более 90 перцентиля, месяцы, M±σ	37,1±9,4	59,5±11,9	0,026
Сохраняли признак на протяжении ≥42месяцев, n (%)	4 (36,4)	6 (50)	0,039
В т.ч. сохраняли признак на протяжении всего наблюдения, n (%)	1 (8,34)	3 (23,1)	0,067
Сохраняли признак на протяжении ≤24месяцев, n (%)	5 (45,5)	2 (16,7)	0,001

Примечание. ИМТ – индекс массы тела.

Как видно из данных, приведенных в таблице 8, с увеличением возраста статистически значимо увеличивается доля пациентов, сохранявших избыточную массу тела не менее, чем на протяжении 42 месяцев. При этом доля пациентов, вернувшихся к нормальной массе тела, также статистически значимо больше в старшей возрастной группе. Стабильность сохранения признака ИМТ>90 перцентиля представляется меньшей в младшем возрастном интервале; значительная часть этой возрастной подгруппы (5 пациентов; 45,5%) сохраняли статус «тучных» не дольше, чем на протяжении двух лет (различие с группой «Подростки» статистически значимо; p=0,001).

3.1.2. Эозинофилия периферической крови

Вариабельность содержания эозинофилов в периферической крови была очень высокой; этот показатель ни разу 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%). При стартовой оценке подгрупп, высокая эозинофилия отмечалась у 19 пациентов из группы «Дети» (30,65%) и у 23 пациентов из группы «Подростки» (33,4%). У отдельных пациентов отмечались как кратковременные подъемы содержания эозинофилов в интервале 300-500 кл/мкл на протяжении 6-12 месяцев, так и затяжные периоды высокой эозинофилии с показателем, превышающим 750 кл/мкл, на протяжении 18-36 месяцев. В группе «Дети» среди пациентов, хотя бы один раз имевших подъем эозинофилов периферической крови выше 300 кл/мкл (41 человек, 129 измерений), медиана [Q_{25} ; Q_{75}] этого фенотипического маркера составила 540 [390; 980] кл/мкл. Для группы «Подростки» (51 человек, 180 измерений), этот показатель отличался статистически незначимо, хотя и имел тенденцию к росту: 610 [430; 1150] кл/мкл ($p=0,44$). Среди пациентов, у которых эозинофилию обнаруживали более 1 раза (32 человека в группе «Дети» и 36 человек в группе «Подростки»), не отмечалось воспроизводимости показателя: последующие результаты колебались в интервале от 68,5 до 230% от исходного. В том числе, встречались пациенты, которые за декаду наблюдения демонстрировали и нормальное содержание эозинофилов, и нижний и верхний квартили, и значения, близкие к медиане по группе. Более подробно данные по частоте обнаружения эозинофилов периферической крови более 300 кл/мкл в разные временные точки у пациентов разных возрастных групп представлены в Таблице 9.

Таблица 9. Доля пациентов, у которых абсолютное содержание эозинофилов в клиническом анализе крови превысило 300 клеток в микролитре в различные сроки наблюдения.

Визит, месяцы		0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
		Группы, показатели										
Дети	Всего пациентов, n	62	62	61	60	60	59	58	58	57	56	55
	Пациенты с эозинофилами >300 кл/мкл, n (%)	19 (30,6)	14 (22,6)	11 (18,0)	12 (20)	9 (15)	10 (16,9)	8 (13,8)	8 (13,8)	8 (14,0)	9 (16,1)	10 (18,2)
	Впервые выявлены, n (%)	19 (100)	1 (7,1)	4 (36,4)	3 (25)	2 (22,2)	4 (40)	2 (25)	2 (25)	0	3 (33,3)	2 (20)
	Уменьшили эозинофилию от предыдущего визита, n (%)	0	6 (31,6)	7 (50)	2 (20)	5 (41,7)	3 (33,3)	4 (40)	2 (25)	1 (12,5)	1 (14,3)	1 (11,1)
Подростки	Всего пациентов, n	69	69	68	67	65	65	65	64	63	61	60
	Пациенты с эозинофилами >300 кл/мкл, n (%)	23 (33,4)	16 (23,2)	13 (19,1)	14 (20,9)	14 (21,5)	12 (18,5)	13 (20,0)	15 (23,4)	13 (20,6)	15 (24,6)	14 (23,4)
	Впервые выявлены, n (%)	23 (100)	0	1 (7,7)	6 (42,9)	3 (21,4)	2 (16,7)	2 (15,4)	5 (33,4)	2 (15,4)	4 (26,7)	3 (21,4)
	Уменьшили эозинофилию от предыдущего визита, n (%)	0	7 (30,4)	4 (25,0)	5 (38,5)	3 (21,4)	4 (28,6)	1 (8,3)	3 (23,1)	4 (26,7)	2 (15,4)	4 (26,7)

Как видно из данных, представленный в таблице 9, в первые полтора-два года наблюдения отмечалось снижение доли пациентов с повышенным содержанием эозинофилов, а далее количество пациентов с этим фенотипическим маркером колебалось незначительно и произвольно. При сравнении медиан [Q25; Q75] долей пациентов с эозинофилией в группах «Дети» и «Подростки», этот показатель статистически значимо увеличивался с возрастом: 16,9% [14,5; 19,1] против 21,5% [20,3; 23,4], $p=0,036$). Обращает внимание быстрая динамика смены пациентов в группе с повышенным содержанием эозинофилов во второй половине наблюдения (большое число как вновь выявленных пациентов с маркером, так и потерявших его в сравнении с предыдущей временной точкой после пяти лет исследования). Суммарная доля пациентов (независимо от возрастной группы), имевших этот признак только в первые пять лет наблюдения (26 человек; 19,8%), несколько ниже, чем доля пациентов, обнаруживавших эозинофилию только во второй половине периода наблюдения (28 человек; 24,3%). Детальные данные по длительности сохранения фенотипического маркера «эозинофилия периферической крови» представлены в таблице 10.

Таблица 10. Длительность сохранения эозинофилии ≥ 300 кл/мкл в периферической крови по возрастным группам.

Показатель \ Возрастная группа	«Дети», n=62	«Подростки», n=69	p
Когда-либо имели число эозинофилов ≥ 300 кл/мкл, n (%)	41 (66,1)	51 (73,9)	0,08
Средняя длительность наличия маркера за 10 лет, месяцы, $M \pm \sigma$	19,6 \pm 1,8	21,1 \pm 2,4	0,72
Сохраняли признак на протяжении ≥ 36 месяцев, n (%)	4 (9,8)	12 (23,5)	0,001
Сохраняли признак на протяжении ≤ 18 месяцев, n (%)	27 (43,5)	33 (47,8)	0,46

Средняя продолжительность одного эпизода регистрации у пациентов содержания эозинофилов периферической крови более 300 кл/мкл для группы

«Дети» составила $9,73 \pm 0,81$ месяца; для группы «Подростки» $11,43 \pm 0,82$ месяца, различия статистически незначимы ($p=0,079$). Значительная доля пациентов (почти половина) в обеих возрастных группах демонстрировали динамическую эозинофилию, сохраняя наличие этого фенотипического маркера не больше 6 месяцев (31 пациент), более 6, но не более 12 месяцев (23 пациента), более 12, но более 18 месяцев (20 пациентов), без существенных возрастных различий. Статистически значимые различия между возрастными группами получены только по показателю доля пациентов, сохранявших эозинофилию на протяжении не менее 36 месяцев: в группе «Дети» только 4 пациента (9,8%), в группе «Подростки» 12 пациентов (23,5%; $p=0,001$).

3.1.3. Показатели функции внешнего дыхания.

При оценке функциональных показателей в подавляющем большинстве наблюдений не обнаружено отклонений от возрастной нормы (1457 измерений; 78,3%). Исходное значение $ОФВ_1$ менее 80% регистрировали в разные временные точки у 9 (14,5%) пациентов в группе «Дети»; в группе «Подростки» – у 11 (15,9%); различия статистически не значимы ($p=0,73$). Более высокая частота этого нарушения регистрировалась в начале наблюдения, когда все включенные пациенты имели не полностью контролируемое течение БА; в дальнейшем доля таких пациентов снижалась в обеих возрастных группах, хотя отмечались и спонтанные случаи снижения функциональных показателей, чаще кратковременные (разовое падение $ОФВ_1$). Более многочисленной была подгруппа пациентов, чьи результаты спирометрии укладывались в критерии «функциональной обструкции (пре $ОФВ_1 < 80\%$ и/или прирост $ОФВ_1$ после ингаляции сальбутамола $\geq 12\%$ 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». Детально распределение пациентов с нарушениями ФВД по годам наблюдения и возрастным подгруппам представлено в таблице 11.

Таблица 11. Доля пациентов, у которых регистрировали функциональные нарушения в ходе наблюдения

Визит, месяцы		0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
Группы, показатели												
Дети	Всего пациентов, n	62	62	61	60	60	59	58	58	57	56	55
	Пациенты с функциональной обструкцией (ФО), n (%)	19 (30,6)	12 (19,3)	10 (16,4)	7 (11,7)	7 (11,7)	8 (13,6)	6 (10,3)	8 (13,8)	6 (10,5)	7 (12,5)	7 (12,7)
	Среди них, пациенты с ОФВ ₁ <80%, n (%)	5 (26,3)	2 (16,7)	1 (10)	2 (28,6)	1 (14,3)	3 (37,5)	2 (33,4)	1 (12,5)	0	2 (28,6)	2 (28,6)
	В предыдущей временной точке не имели ФО, n (%)	19 (100)	4 (7,1)	4 (33,4)	3 (42,8)	6 (85,7)	6 (75)	6 (100)	7 (87,5)	4 (66,7)	6 (85,7)	5 (71,4)
	Вернули нормальные показатели ФВД, n (%)	0	11 (57,9)	6 (50)	6 (60)	6 (85,7)	5 (71,4)	8 (100)	5 (83,4)	6 (75)	5 (83,4)	5 (71,4)
Подростки	Всего пациентов, n	69	69	68	67	65	65	65	64	63	61	60
	Пациенты с функциональной обструкцией (ФО), n (%)	20 (28,9)	15 (21,7)	11 (16,2)	8 (11,9)	7 (10,8)	7 (10,8)	7 (10,8)	8 (12,5)	7 (11,1)	6 (9,8)	7 (11,7)
	Среди них, пациенты с ОФВ ₁ <80%, n (%)	7 (35)	1 (6,7)	2 (18,2)	0	0	3 (42,9)	2 (28,6)	2 (25)	1 (14,3)	1 (16,7)	1 (14,3)
	В предыдущей временной точке не имели ФО, n (%)	20 (100)	1 (6,7)	8 (72,7)	6 (54,5)	6 (85,7)	6 (85,7)	5 (71,4)	6 (75)	6 (85,7)	6 (100)	4 (57,1)
	Вернули нормальные показатели ФВД, n (%)	0	6 (30)	12 (80)	9 (81,8)	7 (87,5)	6 (85,7)	5 (71,4)	5 (71,4)	7 (87,5)	7 (100)	3 (50)

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

В большинстве случаев, функциональные изменения не сохранялись на последующих визитах; выделялись крайне малочисленные подгруппы пациентов в обеих возрастных категориях, у которых низкий исходный ОФВ₁ регистрировался более, чем на трёх визитах за весь период наблюдения (трое пациентов из группы «Дети» и четверо – «Подростки»). Средняя длительность пребывания ($\pm\sigma$) в состоянии «функциональной обструкции» составила $8,33\pm 0,58$ месяцев для группы «Дети» и $8,76\pm 0,67$ месяцев для группы «Подростки», различия не были статистически значимыми ($p=0,33$).

Таблица 12. Длительность сохранения функциональных нарушений по возрастным группам.

Показатель \ Возрастная группа	«Дети», n=62	«Подростки», n=69	P
Когда-либо имели функциональную обструкцию, n (%)	25 (40,3)	27 (39,1)	0,64
Общая продолжительность наличия маркера за 10 лет, месяцы, M $\pm\sigma$	24 \pm 1,73	24,9 \pm 2,32	0,99
Сохраняли признак на протяжении ≥ 12 месяцев, n (%)	3 (12)	5 (18,5)	0,8
Когда-либо имели ОФВ ₁ <80%, n (%)	9 (36)	11 (40,7)	0,37
Общая продолжительность наличия маркера за 10 лет, месяцы, M $\pm\sigma$	11,34 \pm 2,1	11,45 \pm 2,6	0,71
Сохраняли признак на протяжении ≥ 12 месяцев, n (%)	2 (22,2)	2 (18,2)	0,46

Примечание. ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду

Как видно из данных, представленных в таблице 12, возрастные когорты не различались ни по частоте встречаемости любых функциональных нарушений, ни по частоте встречаемости ОФВ₁ ниже табличного норматива. Продолжительность сохранения функциональных нарушений была небольшой и так же не различалась между возрастными группами.

3.1.4. Сочетание отдельных фенотипических маркеров у пациентов

В общей сложности у 113 (86,3%) обследованных пациентов хотя бы на одном визите на протяжении десяти лет наблюдения обнаруживали один или несколько обсуждаемых 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». Среди пациентов, включенных в более старшем возрасте, чаще встречались случаи, когда на протяжении исследования у пациента регистрировали все три фенотипических маркера: шесть (8,7%) таких пациентов в группе «Подростки» и три (4,8%) таких пациента в группе «Дети». У большинства (более 75% в каждой из групп) обследованных в ходе десятилетнего наблюдения регистрировали один или два маркера; детальные данные представлены в Таблице 13.

Таблица 13. Частота регистрации фенотипических маркеров у пациентов разных возрастных групп.

Показатель \ Возрастная группа	«Дети», n=62	«Подростки», n=69	p
Никогда не имели ни одного маркера, n (%)	9 (14,5)	9 (13)	0,43
Только один любой маркер, n (%)	31 (50)	35 (50,7)	0,9
Два любых маркера, n (%)	19 (30,7)	19 (27,6)	0,12
Все три маркера, n (%)	3 (4,8)	6 (8,7)	0,06

При этом одновременное обнаружение двух и более маркеров у одного пациента было относительно редким (от одного до 10 пациентов в группе «Дети» и от двух до 13 пациентов в группе «Подростки»); все три исследованных признака одновременно обнаруживались у пяти пациентов за все время исследования, при этом на одном визите таких пациентов регистрировали не более трех (смотри Таблицу 14.).

Таблица 14. Распределение пациентов по количеству обнаруженных фенотипических маркерам по визитам.

Группа пациентов Визит, Месяцы	Нет маркеров, n (%)		Один любой маркер, n (%)		Два любых маркера, n (%)		Три маркера одновременно, n (%)	
	Дети	Подростки	Дети	Подростки	Дети	Подростки	Дети	Подростки
0	31	34	20	22	9	11	1	2
12	34	40	19	20	4	8	1	1
24	41	48	15	14	4	4	1	2
36	39	47	16	15	5	4	0	1
48	38	49	21	13	1	3	0	0
60	44	44	11	18	4	3	0	0
72	38	48	16	12	4	3	0	2
84	40	46	12	10	6	7	0	1
96	42	40	10	18	5	4	0	1
108	38	35	14	19	4	5	0	2
120	40	48	9	10	6	2	0	0

Всего зарегистрировано 19 периодов сочетания двух фенотипических маркеров у пациентов группы «Дети» и 34 таких периода у пациентов группы «Подростки». Длительность сохранения комбинации двух маркеров была непродолжительной, колебалась от 6 до 30 месяцев (в среднем $8,21 \pm 1,31$ месяца) для группы «Дети» и от 6 до 42 месяцев (в среднем $10,06 \pm 1,4$ месяца) для группы «Подростки». Сочетание трех фенотипических маркеров регистрировали десять периодов в группе «Подростки» и один период в группе «Дети»; это состояние сохранялось на протяжении от 6 до 24 месяцев, в среднем $11,45 \pm 2,21$ месяца.

Длительное (от трех до пяти 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. Для этих пациентов были характерны низкие показатели АСТ, высокое число обострений в течение года наблюдения (в среднем $2,7 \pm 0,6$), потребность в средних дозах комбинированных препаратов ИГКС с ДДБА, однако их приверженность базисной терапии была невысокой. Корректное статистическое сравнение этой группы с остальными пациентами невозможно в связи с ее малочисленностью. В ходе дальнейшего наблюдения пациент младшего возраста нормализовал массу тела и функциональные показатели, повышенные эозинофилы у него встречались спорадически; двое из трех пациентов группы «Подростки» сохраняли избыточную массу тела до конца наблюдения, однако со временем не демонстрировали функциональных нарушений и имели спорадические случаи регистрации эозинофилии.

Наиболее частым было сочетание «эозинофилии» и «функциональной обструкции», независимо от возрастной группы (29 периодов продолжительностью от одного до четырех визитов). Вторым по частоте встречаемости было сочетание избыточной массы тела и функциональных нарушений (19 периодов наблюдения продолжительностью от одного до пяти визитов). Важно отметить, что избыточная масса тела оказалась значимым фактором риска для функциональной обструкции (отношение шансов 4,56; ДИ95% [1,64; 12,68]), но не для эозинофилии (отношение шансов 0,58; ДИ95% [0,22; 1,54]).

3.1.5. Влияние наличия отдельных фенотипических маркеров на контроль бронхиальной астмы, лекарственную нагрузку и частоту обострений

Приведены результаты наблюдений за пациентами в зависимости от показателя ИМТ («тучными» считали превышение 90 перцентиля относительно возраста) и уровня эозинофилов периферической крови («эозинофилию» регистрировали при превышении порога в 300 клеток в микролитре) по критериям «функциональной обструкции», индекса

лекарственной нагрузки и частоты обострений на пациента за весь период наблюдения.

Избыточная масса тела не всегда приводила к потере контроля БА. У пациентов младшей возрастной группы (в возрасте до 12 лет) не обнаружено значимой корреляции этих показателей. Независимо от возраста начала наблюдения (как включенные в группе «Дети», так и включенные в группе «Подростки»), только после достижения возраста 16 лет и старше пациенты начинали демонстрировать умеренную обратную корреляционную связь показателей «индекс массы тела» и «результат АСТ» ($r=-0,64$ при $p=0,0018$).

При объединенном анализе всех точек наблюдения, когда фиксировали случаи превышения показателем «индекс массы тела» 90 перцентиля в обеих возрастных группах (179 наблюдений у 23 пациентов) обнаружена умеренная обратная связь между значениями $ОФВ_1$, выраженными в процентах от возрастной нормы, и значениями индекса массы тела ($r=-0,61$ при $p=0,00003$).

При сравнении среднего уровня лекарственной нагрузки в баллах у пациентов этой же объединенной группы (23 пациента, когда-либо имевших превышение ИМТ над 90 перцентилем относительно возраста) за весь период наблюдения (456 наблюдений, т.к. один из «тучных» подростков прервал наблюдения после 8 лет) и пациентов, никогда не имевших превышения массы тела (108 пациентов, 2014 наблюдений), значимых различий не получено ($3,74 \pm 0,91$ и $3,29 \pm 1,08$ баллов, соответственно).

Группа пациентов, сохранявших ИМТ более 90 перцентиля на протяжении не менее 18 месяцев ($n=21$), в сравнении с группой пациентов, не достигавших повышенных значений ИМТ за весь период наблюдения ($n=108$), отличалась большей долей больных с низкими показателями АСТ/сАСТ и/или признаками потери контроля БА по вопроснику GINA, большей частотой обнаружения обструктивных изменений при функциональных исследованиях, большей частотой обострений и более высокой частотой назначения в базисной терапии средних доз иГКС в сочетании с ДДБА и/или тиотропиум

(индекс лекарственной нагрузки 3 балла и более). Детальные данные представлены в Таблице 15.

Таблица 15. Сравнительная характеристика течения бронхиальной астмы в подгруппах детей с избыточной и нормальной массой тела.

Показатель \ Группа	Пациенты с ИМТ выше 90 перцентиля на протяжении ≥ 18 месяцев, n=21	Пациенты, никогда не имевшие ИМТ выше 90 перцентиля, n=108	p
Число визитов с не полностью контролируемой БА, на пациента, М \pm σ	6,1 \pm 1,7	4,4 \pm 1,1	0,33
Число обострений БА на пациента в год, М \pm σ	2,2 \pm 0,8	0,8 \pm 0,7	0,036
Доля пациентов с индексом лекарственной нагрузки ≥ 3 ,%, М \pm σ	76,2 \pm 9,5	51,5 \pm 7,6	0,001
Число визитов с ОФВ ₁ <80%, на пациента, М \pm σ	4,3 \pm 0,9	2,2 \pm 0,7	0,02
Число визитов с приростом ОФВ ₁ после бронхолитика >12%, на пациента, М \pm σ	4,7 \pm 1,5	2,6 \pm 0,9	0,04

Примечания: БА – бронхиальная астма; ИМТ – индекс массы тела; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду.

Сравнили подгруппу пациентов, у которых на протяжении декады наблюдения произошло возвращение индекса массы тела к показателям менее 90 перцентиля от средневозрастных (11 пациентов, 30 наблюдений) и подгруппу пациентов, которые исходно имели нормальную массу тела, но в ходе наблюдения приобрели ИМТ более 90 перцентиля (8 пациентов, 43 наблюдения) по клинико-функциональным характеристикам течения БА (смотри Таблицу 16.).

Таблица 16. Клинико-функциональные характеристики течения бронхиальной астмы у пациентов с разнонаправленной динамикой индекса массы тела в ходе наблюдения.

Подгруппа Признак	Снизили ИМТ (n=11)		Повысили ИМТ(n=8)	
	Визиты с ИМТ >90 перцентиля, 30	Визиты с ИМТ ≤90 перцентиля, 190	Визиты с ИМТ ≤90 перцентиля, 53	Визиты с ИМТ >90 перцентиля, 43
Визиты с признаками ФО, n (%)	17 (56,7)	52 (27,4)	21 (39,6)	30 (69,8)
Визиты с не полностью контролируемой БА, n (%)	20 (66,7)	79 (41,6)	23 (43,4)	26 (60,5)
Средний индекс лекарственной нагрузки на визит, баллы, M±σ	2,9±1,3	3,3±0,7	2,7±1,1	3,1±1,2
Число обострений БА на пациента в год, M±σ	2,5±0,7	1,3±0,5	1,5±0,7	2,6±0,4

Примечания: БА – бронхиальная астма; ИМТ – индекс массы тела; ФО – функциональная обструкция.

Как видно из данных, представленных в таблице 16, нормализация массы тела сопровождалась улучшением функциональных показателей, уменьшением числа визитов с неконтролируемой и частично-контролируемой БА и статистически значимым уменьшением числа обострений БА с $2,5 \pm 0,7$ событий в год до $1,3 \pm 0,5$ ($p=0,018$). Наоборот, нарастание ИМТ выше 90 перцентиля сопровождалось обратной тенденцией по каждому из описанных показателей, хотя и не достигшей статистической значимости различий из-за небольшого числа наблюдений. При этом повышение индекса лекарственной нагрузки не коррелировало с ростом ИМТ.

При объединенном анализе данных всех пациентов во всех временных точках эозинофилия периферической крови показала сильную обратную корреляцию с контролем БА (результаты АСТ/сАСТ и/или данные вопросника GINA) ($r=-0,81$ при $p=0,001$). Учитывая выраженную изменчивость этого фенотипического маркера, соотнесли показатель эозинофилии и индекс лекарственной нагрузки (смотри Рисунок 3.).

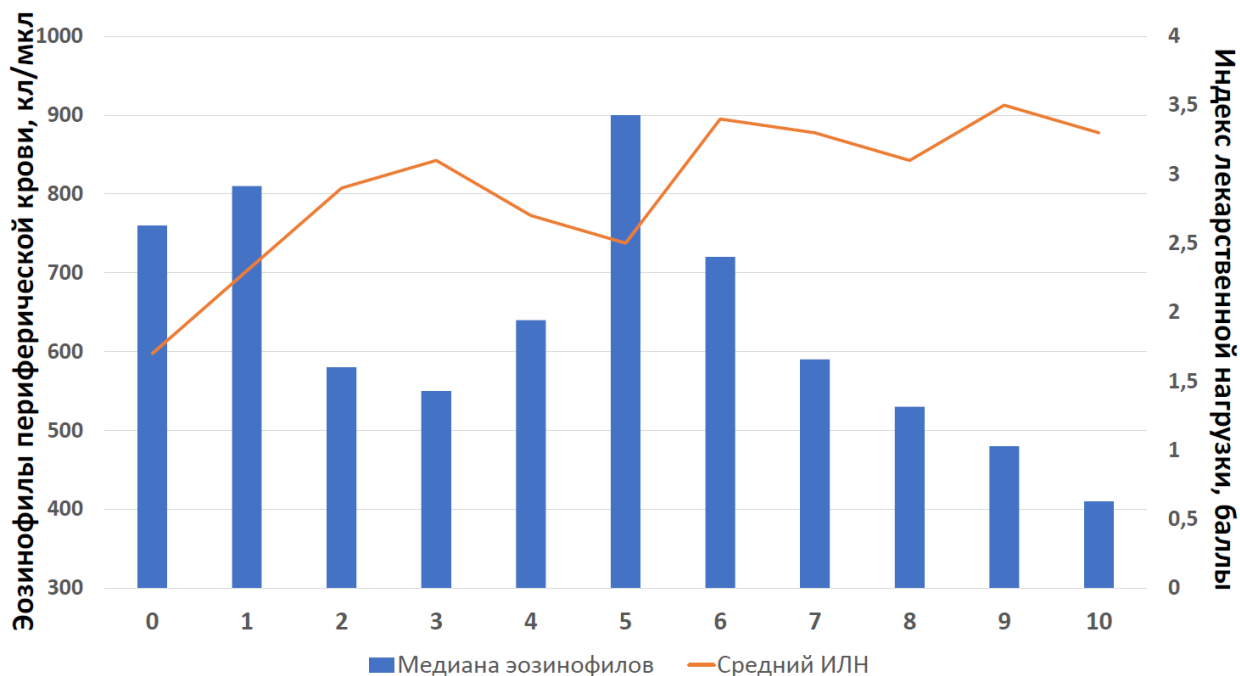


Рисунок 3. Медиана содержания эозинофилов периферической крови и средний индекс лекарственной нагрузки по годам наблюдения (только пациенты, превысившие порог в 300 клеток на микролитр, $n=92$)

Из 153 эпизодов нормализации содержания эозинофилов после регистрации порога 300 кл/мкл на предыдущем визите, в 63 случаях (41,2%) отмечалось увеличение дозы иГКС либо возобновление их приема после перерыва; еще в 28 (18,3%) случаях пациенты принимали пероральные неседативные антигистаминные препараты в возрастной дозе курсом от 4 до 12 недель, остальные изменения были спонтанными. Также при превышении порога эозинофилов в 300 кл/мкл в 72 случаях (47,1%) перед этим или одновременно отмечали уменьшение объема базисной терапии. Пациенты, сохранявшие эозинофилию >300 кл/мкл не менее 18 месяцев подряд (три и более последовательных визита), отличались в худшую сторону по клинико-anamnestическим характеристикам БА от пациентов, у которых никогда эозинофилия не регистрировалась (смотри Таблицу 17).

Таблица 17. Сравнительная характеристика течения бронхиальной астмы в подгруппах детей с разным содержанием эозинофилов в периферической крови.

Показатель \ Группа	Пациенты с эозинофилами >300 кл/мкл на протяжении не менее 18 месяцев, n=32, 618 визитов	Пациенты, никогда не имевшие эозинофилов >300 кл/мкл, n=39, 758 визитов	P
Визиты с не полностью контролируемой БА, n (%)	163 (26,4)	120 (15,8)	0,028
Число обострений БА на пациента в год, M±σ	2,4±0,74	1,3±0,67	0,17
Доля пациентов с индексом лекарственной нагрузки ≥3, %, M±σ	9 (28,1)	17 (43,6)	0,01
Визиты с признаками ФО, n (%)	47 (7,6)	69 (9,1)	0,36

Примечания: БА – бронхиальная астма; ФО – функциональная обструкция.

Как видно из данных, представленных в таблице 17, пациенты, длительно (18 месяцев и более) сохранявшие эозинофилию периферической крови более 300 кл/мкл, имели статистически значимо большее число визитов с не полностью контролируемой БА и большую частоту обострений БА в год на пациента за весь период наблюдения (хотя различия не достигли статистической значимости из-за малого абсолютного числа обострений). При этом лекарственная нагрузка была статистически значимо ниже в группе пациентов с эозинофилией, а доля визитов с признаками функциональной обструкции не различалась.

3.1.6. Результаты аллергологического обследования в динамике и их сравнение у пациентов с разными фенотипическими маркерами.

Оценивали положительные результаты как исследования специфических IgE сыворотки крови, так и данные кожных аллергопроб. У пациентов, включенных в исследование в старшей возрастной группе («Подростки»), доля сенсibilизированных пациентов была выше уже на стартовом визите. На протяжении всего периода наблюдения доля сенсibilизированных пациентов и пациентов с подтвержденной пробамии аллергии росла в обеих группах. Отметим, что доля пациентов без признаков сенсibilизации к ингаляционным аллергенам была невысокой и продолжала прогрессивно снижаться на всем периоде наблюдения в обеих возрастных группах. Распределение пациентов по выраженности аллергической чувствительности в начале, середине и конце десятилетнего наблюдения в разных возрастных группах представлено в Таблице 18.

Таблица 18. 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
1	Нет признаков сенсibilизации, n (%)	13 (20,9)	9 (13)	9 (15,3)	6 (9,2)	5 (9,1)	4 (6,7)
2	Моно- сенсibilизация, n (%)	22 (35,5)	21 (30,4)	17 (28,9)	21 (32,3)	16 (29,1)	17 (28,3)
3	Поли- сенсibilизация, n (%)	27 (43,6)	39 (56,5)	33 (55,9)	38 (58,5)	34 (61,8)	39 (65)
4	В т.ч., моноаллергия, n (% от строки 3)	11 (40,7)	12 (30,8)	12 (36,4)	10 (26,3)	9 (26,5)	10 (25,6)
5	В т.ч., полиаллергия, n (% от строки 3)	16 (59,3)	27 (69,2)	21 (63,6)	28 (73,7)	25 (73,5)	29 (74,4)

Примечания. В строках 1-3 % рассчитан от общего числа пациентов (n) в группе (в заголовке столбца), в строках 4-5 – от числа пациентов с полисенсibilизацией (строка 3).

Как видно из данных, приведенных в таблице 18, доля пациентов без признаков сенсibilизации зависит от возраста пациента и уменьшается со стажем заболевания; в целом, в практике БА, дебютировавшей в детском или подростковом возрасте, доля таких пациентов не превышает 10-15%. Нередко отрицательным результатам первого аллергообследования противоречат четкие анамнестические указания на значимую роль того или иного ингаляционного аллергена в обострениях БА и другие признаки атопического фенотипа. Так, среди 13 (20,9%) детей без признаков сенсibilизации по

данным обследования (отрицательные кожные пробы и специфические IgE сыворотки), у 4 пациентов имелась пищевая сенсibilизация и признаки atopического дерматита при осмотре или в анамнезе, а еще у двоих – наследственная предрасположенность по atopии. При повторных обследованиях эти шесть человек и еще один пациент показали значимую чувствительность к ингаляционным аллергенам.

У части пациентов с моносенсibilизацией на старте наблюдения на протяжении декады наблюдения регистрировали формирование полисенсibilизации и полиаллергии. Случаев обратного процесса (сужения спектра аллергической чувствительности) в нашем наблюдении не зарегистрировано. В целом, повторные обследования пациентов с БА от 6 лет до 21 года демонстрируют расширения спектра сенсibilизации и увеличение доли пациентов с анамнестически подтвержденной чувствительностью к выявленным аллергенам; в третьей декаде жизни пациенты демонстрируют стабильный atopический фенотип.

Спектр исследованных аллергенов определялся анамнестическими указаниями, а также наличием доступных диагностикумов для постановки кожных аллергопроб и/или соответствующих реактивов для исследования специфических IgE сыворотки крови *in vitro*. Кумулятивные частоты встречаемости сенсibilизации к отдельным ингаляционным аллергенам по данным обследований в разные годы среди 122 пациентов, когда-либо демонстрировавших положительные результаты аллергообследования, представлен на рисунке 4.

Из экзотических, нечастых случаев сенсibilизации у пациентов множественной аллергией отметим перхоть лошади (9 пациентов) и шиншиллу (3 ребенка). Как видно из данных, представленных на рисунке 3.1.2., полисенсibilизация доминировала среди обследованных разных возрастных групп; среди отдельных аллергенов наиболее часто встречалась сенсibilизация к клещам домашней пыли (любому одному или обоим сразу).

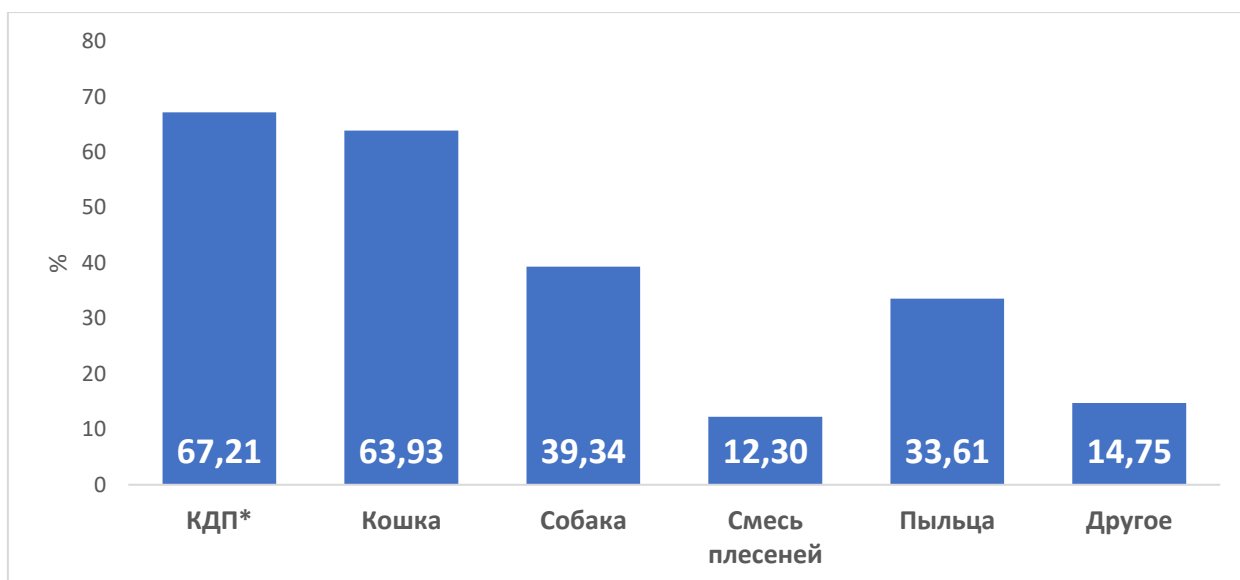


Рисунок 4. Частота встречаемости (%) сенсibilизации к отдельным аллергенам среди 122 обследованных с положительными результатами.

Среди девяти пациентов, трижды показавших отсутствие признаков сенсibilизации к ингаляционным аллергенам (как по данным кожных аллергопроб, так и по данным анализа крови на специфические IgE) у двоих имелись объективные признаки атопического дерматита. Основными триггерами обострений БА (286 событий, $3,18 \pm 0,9$ обострений на пациента в год) у них выступали острые респираторные инфекции (159 (55,6%) событий), физическая нагрузка (72 (25,1%) события), выход на мороз или контакт с резкими запахами (26 (9,1%) событий), эмоциональная нагрузка (15 (5,2%) событий). Среди 14 оставшихся событий не менее 6 потенциально могли быть вызваны контактом с аллергеном (домашние животные, пыльца), для остальных видимая причина не установлена.

Пациенты, длительно сохранявшие избыточную массу тела (ИМТ выше 90 перцентиля на протяжении 24 месяцев и более, $n=16$) отличались большей, чем в среднем по выборке ($7,8 \pm 1,4\%$), частотой отсутствия признаков сенсibilизации (4 человека, 25%) на визите завершения наблюдения. В то же время, среди этих пациентов достаточно были представлены случаи моносенсibilизации с клиническими проявлениями (5 человек, 31,25%) и

полисенсibilизации (всего 7 (43,75%) человек, в том числе, два человека с моноаллергией и пять человек с полиаллергией).

Пациенты, длительно (18 месяцев и более) сохранявшие функциональные признаки обструкции, встречались крайне редко (8 человек); в этой связи результаты аллергообследования оценивали в подгруппе с повторными обструктивными эпизодами («функциональная обструкция» 24 месяцев и более за весь период наблюдения, n=34). Среди них отсутствие признаков сенсibilизации отмечалось у 2 пациентов (5,9%); моносенсibilизация у 10 (29,4%) пациентов и полисенсibilизация у 22 (64,7%) пациентов, в том числе, моноаллергия у 9 пациентов и полиаллергия у 13 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%), в том числе, с полиаллергией 17 человек (53,1%).

3.1.7. Динамика частоты обострений бронхиальной астмы и их ключевых триггеров у пациентов с разными фенотипическими маркерами.

Пациенты переносили обострения БА в определении, принятом в настоящем исследовании, с частотой от $3,7 \pm 0,9$ до $0,7 \pm 0,9$ событий в год. Более частыми такие события были в старшей возрастной группе, однако значимыми различия были не во всех временных точках. На протяжении наблюдения такие события становились реже, что коррелировало с увеличением доли пациентов с контролируемым течением БА и увеличением уровня лекарственной нагрузки. Пациенты, переносившие обострения БА два и более раз в год после 10 визита, всегда имели один из исследованных фенотипических маркеров. Детально частота обострений представлена в таблице 19.

Таблица 19. Характеристики обострений бронхиальной астмы у наблюдаемых пациентов в группах по визитам.

Визит, месяцы		0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
		Группы, показатели										
Дети	Всего пациентов в группе, n	62	62	61	60	60	59	58	58	57	56	55
	Пациенты, перенесшие хотя бы одно обострение за истекший год, n (%)	62 (100)	43 (69,4)	34 (55,7)	29 (48,3)	31 (51,6)	30 (50,9)	31 (53,5)	26 (44,8)	22 (38,6)	20 (35,7)	19 (34,5)
	Среднее число обострений на пациента в год, M±σ	3,8±1,9	4,1±2,1	3,6±1,7	2,4±1,3	2,6±1,8	1,7±1,2	1,2±0,9	1,3±0,7	0,9±0,7	0,8±0,7	0,6±0,5
	Доля обострений, вызванных аллергенами, (%)	35,8	37,9	40,6	47,4	51,2	50,7	46,1	49,9	52,8	53,5	54,3
	Доля обострений, вызванных ОРИ, (%)	48,5	46,8	44,3	43,3	41,7	40,6	45,0	42,6	37,9	37,2	40,4
Подростки	Всего пациентов, n	69	69	68	67	65	65	65	64	63	61	60
	Пациенты, перенесшие хотя бы одно обострение за истекший год, n (%)	69 (100)	51 (73,9)	46 (67,7)	40 (59,7)	38 (58,5)	39 (60)	35 (53,9)	30 (46,9)	25 (39,7)	25 (40,9)	23 (38,3)
	Среднее число обострений на пациента в год, M±σ	4,1±2,3	3,9±2,1	3,7±1,9	3,3±2,1	3,4±1,6	2,9±1,9	2,4±1,2	1,9±1,4	1,6±1,1	1,4±1,1	1,2±0,9
	Доля обострений, вызванных аллергенами, (%)	48,3	48,8	45,3	51,2	54,9	55,6	53,2	54,7	55,8	52,5	49,4
	Доля обострений, вызванных ОРИ, (%)	42,8	41,6	43,1	39,5	34,3	36,2	34,9	35,5	31,3	29,4	28,9

Примечания. ОРИ – острая респираторная инфекция.

Как видно из данных, представленных в таблице 19, значимых различий частоты обострений между возрастными группами на протяжении 10 лет наблюдения не наблюдалось, хотя у более старших пациентов обострения БА наблюдались несколько чаще. 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» ($p=0,041$).

Выделяли три группы репортированных пациентами (или их родителями) причин обострений БА: вызванные контактами с аллергенами (домашняя пыль, животные или пыльца), респираторные инфекции и «другие» (эмоции, физическая нагрузка, резкие запахи, мороз и т.п.). Приведенные данные показывают, что с увеличением возраста наблюдается тенденция к уменьшению доли обострений, вызванных респираторными инфекциями (различия незначимы в обеих группах) и к увеличению доли обострений, вызванных неинфекционными и неаллергенными триггерами (статистически значимо в группе «Подростки», 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 («тучные», эозинофилия», «функциональная обструкция»), независимо от возрастной группы, а обострения, вызванные аллергенами, были представлены с равной частотой среди пациентов имевших, и не имевших фенотипических маркеров.

Итак, в результате долгосрочного (на протяжении не менее, чем 10 лет для каждого из включенных) наблюдения за пациентами с исходно неконтролируемой БА, включенными в возрастных интервалах «Дети» (6-11 лет) и «Подростки» (12-17 лет) было доказано, что ключевые клинические характеристики заболевания и отдельные фенотипические маркеры имеют возрастную изменчивость. Так, нами продемонстрировано, что медиана доли пациентов с избыточной массой тела в группе «Подростки» статистически

значимо выше, чем в группе «Дети» (10,1% [9,3; 10,95] против 6,45% [5,15; 6,9]; $p=0,0001$), при этом в младшей возрастной группе почти половина пациентов (5 человек, 45,5%) сохраняли ИМТ>90 перцентиля не дольше двух лет. Увеличение ИМТ>90 перцентиля сопровождалось снижением контроля над течением БА, увеличением частоты обострений и доли пациентов, которым требовалась высокая лекарственная нагрузка; нормализация этого показателя ассоциирована с улучшением контроля БА и снижением риска обострений не менее, чем на последующие три визита (18 месяцев и более).

Эозинофилия периферической крови – наиболее распространенный фенотипический маркер при БА во всех возрастных группах; медиана содержания этих клеток не различалась для пациентов, включенных в детском возрасте (540 [390; 980] кл/мкл) и в подростковом (610 [430; 1150] кл/мкл) ($p=0,44$). При этом среди «Подростков» значимо чаще встречались пациенты, сохранявшие эозинофилию на протяжении не менее 36 месяцев: 12 пациентов (23,5%), в сравнении с группой «Дети» – 4 пациента (9,8%) ($p=0,001$).

Установлено, что длительность непрерывной фиксации фенотипического маркера «обструктивные нарушения функции внешнего дыхания» была самой короткой из трех исследованных и не зависела от возрастной группы пациента: $8,33\pm 0,58$ месяцев для группы «Дети» и $8,76\pm 0,67$ месяцев для группы «Подростки», различия статистически не значимы ($p=0,33$).

Фенотипические маркеры, независимо от возрастной группы, не только исчезали и появлялись у отдельных пациентов, но и формировали смешанные фенотипы БА. Наиболее частым было сочетание «эозинофилии >300 кл/мкл» и «обструктивных нарушений функции внешнего дыхания», вторым по частоте встречаемости было сочетание избыточной массы тела и функциональных нарушений. Интересно, что ИМТ>90 перцентиля значимо повышал риск обнаружения обструктивных нарушений на спирометрии (отношение шансов 4,56; ДИ95% [1,64; 12,68]), но не эозинофилии (отношение шансов 0,58; ДИ95% [0,22; 1,54]). Любой из фенотипических маркеров

(«тучные», эозинофилия», «функциональная обструкция»), независимо от возрастной группы, повышал риск развития обострений БА, вызванных ОРИ, но не обострений, вызванных контактом с известными аллергенами.

Таким образом, показано, что фенотипические характеристики БА у пациентов детского и подросткового возраста изменчивы, могут формировать сочетания и для принятия решения о коррекции базисной терапии требуют повторной оценки в рамках диспансерного наблюдения, обычно – не реже, чем ежегодной.

ГЛАВА 4

ЗНАЧИМОСТЬ ЛАБОРАТОРНЫХ МАРКЕРОВ В ОЦЕНКЕ ТЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Исследовали содержание трех поисковых маркеров (периостина, тимического стромального лимфопоэтина и белка клеток Клара СС-16) у каждого из 105 пациентов, подписавших дополнительное информированное согласие на взятие биологических образцов крови и назального биоптата. Полученные данные архивировали; окончательный анализ проводили по завершении всех периодов наблюдения. Данные по концентрации отдельных лабораторных маркеров соотносили с контролем БА на протяжении наблюдения и объемом лекарственной нагрузки.

Проведена кластеризация пациентов, у которых были исследованы иммунологические маркеры, по обсужденным ранее фенотипическим маркерам (избыточная масса тела, эозинофилия периферической крови >300 кл/мкл, обструктивные нарушения функции внешнего дыхания). Выделены подгруппы пациентов с эозинофилией, обструктивными нарушениями ФВД, ИМТ >90 перцентиле относительно возраста, а также сочетания этих маркеров между собой и подгруппа пациентов, не имевших фенотипических маркеров за период наблюдения до визита взятия биоматериала для определения биомаркеров. Распределение по подгруппам представлено в таблице 20.

Таблица 20. Фенотипические маркеры у пациентов (n=105), у которых получены биообразцы сыворотки и назальных браш-биоптатов.

Фенотипический маркер \ Возрастная группа	Дети, 6-11 лет, n=38	Подростки, 12-17 лет, n=35	Молодые взрослые, ≥ 18 лет, n=31
Ожирение, ИМТ >90 перцентиле, n (%)	2 (5,3)	3 (8,6)	5 (16,1)
Эозинофилия >300 кл/мкл, n (%)	9 (23,7)	9 (25,7)	10 (32,3)
Функциональная обструкция, n (%)	8 (21,1)	9 (25,7)	10 (32,3)
Нет фенотипических маркеров, n (%)	19 (50)	14 (40)	6 (19,4)

При этом отмечались и пациенты, у которых одновременно обнаруживали два фенотипических маркера: эозинофилию и функциональную обструкцию (9 пациентов, по три в каждой возрастной группе) и сочетание избыточной массы тела выше 90 перцентиля и функциональной обструкции (4 пациента, по одному в группе детей и подростков и двое в группе молодых взрослых).

Как было показано в разделе 3.1.6, доля пациентов, не имевших сенсibilизации ингаляционными аллергенами, в основной когорте проспективного наблюдения последовательно уменьшалась. В дополнительно набранной в 2017 году подгруппе пациентов детского возраста (6-11 лет) отсутствовали пациенты, у которых не было выявлено чувствительности к одному или нескольким ингаляционным аллергенам. Распределение по наличию и спектру сенсibilизации в подгруппах пациентов, включенных в фрагмент работы по поперечно-срезовому исследованию иммунологических маркеров, представлено в таблице 21.

Таблица 21. Сенсibilизация у пациентов в поперечно-срезовом исследовании иммунологических маркеров, в зависимости от возраста

Возрастная группа \ Спектр сенсibilизации	Дети, 6-11 лет, n=38	Подростки, 12-17 лет, n=35	Молодые взрослые, ≥18 лет, n=31
Нет сенсibilизации, n (%)	0 (0)	4 (11,4)	3 (9,7)
Моносенсibilизация, n (%)	21 (55,3)	12 (34,3)	10 (32,25)
Полисенсibilизация, n (%)	17 (44,7)	19 (54,3)	19 (61,3)

Как видно из данных, представленных в таблице 21, с увеличением возраста у наблюдаемых пациентов отмечалась тенденция к нарастанию доли полисенсibilизированных пациентов; обследованные, у которых не выявлено чувствительности к ингаляционным аллергенам, встречались крайне редко.

Тем не менее, значимых различий по этим показателям не выявлено, что позволило для дальнейшей оценки использовать объединенную выборку пациентов всех возрастных групп.

Среди значимых ингаляционных аллергенов, наиболее часто встречалась чувствительность к аллергенам клещей домашней пыли (КДП) (81 человек, 77,1%) и кошки (57 человек, 54,3%), реже определялась чувствительность к аллергену собаки (29 пациентов, 27,6%) и смеси плесневых грибов (13 человек, 12,4%).

4.1. Периостин.

При исследовании концентраций периостина в сыворотке крови не получено зависимости результатов от возрастной группы, различия показателей не достигли статистической значимости. Медианы концентрации периостина и значения крайних квартилей в сыворотке крови составили для группы детей 41,1 [26,4; 46,3] нг/мл, для группы подростков 38,9 [29,4; 45,8] нг/мл, для группы взрослых пациентов – 39,6 [27,9; 47,8] нг/мл.

В назальном материале (браш-биоптатах назального эпителия) концентрации периостина были ниже сывороточных, но случаев полного отсутствия маркера не наблюдалось. Медианы концентраций периостина и значения крайних квартилей в назальном материале составили для группы детей 4,2 [2,9; 6,1] нг/мл, для группы подростков 9,8 [4,8; 11,2] нг/мл, для группы взрослых пациентов – 7,5 [5,3; 9,8] нг/мл. Пограничной статистической значимости достигло различие между группами «Дети» и «Подростки», $p_{H1-H2}=0,038$. Детальные результаты по концентрации периостина в разных биологических средах у пациентов трех возрастных групп представлены в таблице 22.

Таблица 22. Концентрация периостина (Me [Q₂₅; Q₇₅], нг/мл) в биологических образцах пациентов разных возрастных групп

Номер строки	Биообразец	Сыворотка крови	Назальный браш-биоптат
	Возрастная группа		
	Обозначение столбца	С	Н
1	Дети, 6-11 лет, n=38	41,1 [26,4; 46,3]	4,2 [2,9; 6,1]
2	Подростки, 12-17 лет, n=35	38,9 [29,4; 45,8]	9,8 [4,8; 11,2]
3	Взрослые, ≥18 лет, n=31	39,7 [24,9; 47,8]	7,5 [5,3; 9,8]
	Значимые различия	Нет	p _{H1-H2} =0,038

Примечание. С – сыворотка крови; Н – назальный браш-биоптат. Приведены только значимые различия сравнений вариационного анализа (ANOVA).

Прямой сильной корреляции сывороточного и назального периостина у всех включенных в исследование пациентов не получено ($r=0,61$). Однако, при выделении подгруппы пациентов верхнего квартиля концентрации периостина сыворотки ($\geq 46,6$ нг/мл, $n=27$), корреляционная связь сывороточной и назальной концентрации периостина становилась существенно более выраженной ($r=0,79$).

Для дальнейшего анализа использовали только сывороточную концентрацию периостина. Данные пациентов всех трех возрастных групп были объединены, распределение результатов отличалось от нормального; медиана концентрации периостина сыворотки объединенной группы составила 39,1 [27,5; 46,6] нг/мл. По клинко-anamнестическим данным выделялись пациенты с высоким уровнем периостина сыворотки. В таблице 23 приведена сравнительная характеристика пациентов, имевших высокую концентрацию периостина сыворотки (Q₇₅, $\geq 46,6$ нг/мл) и остальных пациентов.

Таблица 23. Клинико-anamнестическая характеристика пациентов с высокой (Q75) концентрацией периостина и остальных пациентов.

Показатель \ Группа	Высокая концентрация периостина (Q ₇₅), n=31	Остальные пациенты, n=74	p
Результат АСТ/сАСТ на визите взятия биоматериала, баллы, M±σ	17,1±2,7	19,8±3,1	0,25
ОФВ ₁ на визите взятия биоматериала, % от должного, M±σ	76,7±9,2	92,5±8,6	0,047
Доля пациентов с показателем ОФВ ₁ менее 80% от должного на визите завершения наблюдения, n (%)	3 (9,7)	0 (0)	0,001
Доля пациентов с индексом лекарственной нагрузки ≥3 балла, n (%)	18 (58,1)	27 (36,5)	0,001
Доля пациентов с числом обострений ≥2 в год, n (%)	12 (38,7)	18 (24,3)	0,01

Как видно из данных, представленных в таблице 23, для пациентов, имевших более высокую концентрацию периостина сыворотки, характерны более низкие значения ОФВ₁ и более низкие результаты вопросника АСТ/сАСТ. Кроме того, влияние высокого уровня периостина сыворотки сохранялось и спустя 4 года наблюдения: на завершающем визите статистически значимо чаще среди пациентов с высоким уровнем периостина

сыворотки отмечались пациенты с уровнем $ОФВ_1$ ниже табличной нормы (<80%), значимо чаще встречались пациенты, требовавшие большего объема базисной терапии и значимо чаще встречались пациенты, у которых регистрировали два и более обострения в течение года наблюдения.

Выделена подгруппа пациентов с фенотипическими маркерами «эозинофилия периферической крови >300 кл/мкл», «функциональная обструкция» или их сочетания, независимо от возрастного интервала (n=42). Показано, что для этой подгруппы была характерна более высокая концентрация периостина сыворотки крови, меньший коэффициент вариации результатов по выборке и более выраженная прямая корреляционная связь между концентрацией периостина сыворотки крови и назального материала. Количественные данные представлены в таблице 24.

Таблица 24. Концентрация периостина сыворотки крови в подгруппах пациентов с наличием и отсутствием фенотипических маркеров.

Подгруппа Показатель	Пациенты с эозинофилией и/или функциональной обструкцией (n=42)	Пациенты с содержанием эозинофилов <300 кл/мкл и нормальной ФВД, (n=63)
Концентрация периостина сыворотки крови, нг/мл, Ме [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	51,6 [44,5; 60,3]	38,3 [39,5; 60,3]
Коэффициент вариации выборки, %	28,1	46,7
Корреляция с концентрацией периостина в назальном материале	0,73	0,48

Спектр аллергической чувствительности (моно- или поливалентная сенсibilизация, сенсibilизация к отдельным аллергенам) или, наоборот, отсутствие выявленной сенсibilизации к ингаляционным аллергенам, никак не влияли на концентрацию периостина в любом типе биологических материалов, полученных в настоящем исследовании от пациентов всех возрастных групп.

4.2. Тимический стромальный лимфопоэтин.

При исследовании биоматериала, полученного методом назальной браш-биопсии, у всех пациентов, включенных в исследование, содержание тимического стромального лимфопоэтина (ТСЛП) оказалось недостаточным для детекции лабораторным набором, который использовался в настоящей работе.

При оценке концентрации ТСЛП сыворотки крови внутри возрастных групп наблюдался высокий коэффициент вариации показателя в выборках («Дети» 43,6%, «Подростки» 40,9%, «Взрослые» 37,4%). В связи с значительным разбросом результатов, концентрации ТСЛП сыворотки крови (пг/мл) для групп «Дети», «Подростки» и «Взрослые» представлены в таблице 25 в виде медианных значений.

Как видно из данных, представленных в таблице 25, сывороточная концентрация ТСЛП с возрастом нарастала, однако медианы этого показателя в разных возрастных подгруппах статистически значимо не различались. При объединенном анализе результатов пациентов, независимо от возрастной подгруппы, медиана и крайние квартили содержания ТСЛП сыворотки крови составили 761,8 [587,6; 816,3] пг/мл.

Таблица 25. Концентрация тимического стромального лимфопоэтина (Ме [Q₂₅; Q₇₅], пг/мл) в сыворотке крови пациентов разных возрастных групп.

Возрастная группа	Концентрация ТСЛП сыворотки крови, пг/мл
Дети, 6-11 лет, n=38	718,6 [540,8; 793,7]
Подростки, 12-17 лет, n=35.	746,3 [558,3; 813,5]
Взрослые, ≥18 лет, n=31	785,1 [607,4; 831,2]

Для дальнейшего анализа выделены группы пациентов с наиболее высокой концентрацией ТСЛП сыворотки крови (Q₄, более 816,3 пг/мл, в составе 29 человек) и остальные пациенты (Q₁₋₃, n=76). Пациенты с верхним квартилем содержания ТСЛП сыворотки крови отличались более выраженными проявлениями неконтролируемого течения БА, чем остальные включенные в исследование иммунологических маркеров пациенты. В таблице 26 приведено сравнение клинических и функциональных характеристик пациентов этой подгруппы в сравнении с показателями подгруппы пациентов, имевших меньшие концентрации этого алармина в сыворотке крови.

Как видно из данных, представленных в таблице 26, для пациентов с высоким содержанием ТСЛП в сыворотке крови характерна тенденция к более низкому контролю симптомов БА (баллы АСТ/сАСТ, различия не достигли статистической значимости); более низкие функциональные показатели (не значимые различия по ОФВ₁ на визите взятия биоматериала, но статистически значимая разница по доле пациентов с ОФВ₁<80% на визите завершения наблюдения). Кроме того, статистически значимые различия наблюдались по доле пациентов с большим объемом базисной терапии БА (индекс

лекарственной нагрузки ≥ 3 баллам) и отмечалась тенденция к большему числу пациентов с высокой частотой обострений БА.

Таблица 26. Характеристики подгруппы пациентов с высокой концентрацией ТСЛП (Q_{75}) сыворотки крови в сравнении с показателями пациентов первого-третьего квартилей.

Показатель \ Группа	Высокая концентрация ТСЛП (Q_{75}), n=29	Остальные пациенты, n=76	p
Результат АСТ/сАСТ на визите взятия биоматериала, баллы, $M \pm \sigma$	15,3 \pm 3,6	20,2 \pm 2,9	0,068
ОФВ ₁ на визите взятия биоматериала, % от должного, $M \pm \sigma$	82,7 \pm 9,2	94,5 \pm 10,6	0,07
Доля пациентов с показателем ОФВ ₁ менее 80% от должного на визите завершения наблюдения, n (%)	2 (6,9)	1 (1,3)	0,029
Доля пациентов с индексом лекарственной нагрузки ≥ 3 балла, n (%)	16 (55,2)	29(38,2)	0,033
Доля пациентов с числом обострений ≥ 2 в год, n (%)	10 (34,5)	20 (26,3)	0,053

При анализе общей выборки пациентов, от которых получены биологические образцы для исследования, фенотипические маркеры не оказывали заметного влияния на концентрацию ТСЛП в сыворотке крови. Однако, при выделении подгруппы пациентов в возрасте старше 12 лет, у которых регистрировали ИМТ > 90 перцентиля и/или обструктивные нарушения ФВД (n=24), чаще встречались случаи высокого содержания этого иммунологического маркера ($\geq Q_{75}$). Среди пациентов с избыточной массой тела и/или обструктивными нарушениями ФВД доля верхнего квартиля

сывороточной концентрации ТСЛП составила 45,8% (11 из 24 человек), в то время как среди пациентов с нормальной массой тела и без функциональной обструкции эта доля составила 22,2% (18 из 81 человека).

Показано, что концентрация ТСЛП сыворотки крови зависела от спектра аллергической чувствительности обследованных пациентов с БА, данные представлены на рисунке 5.

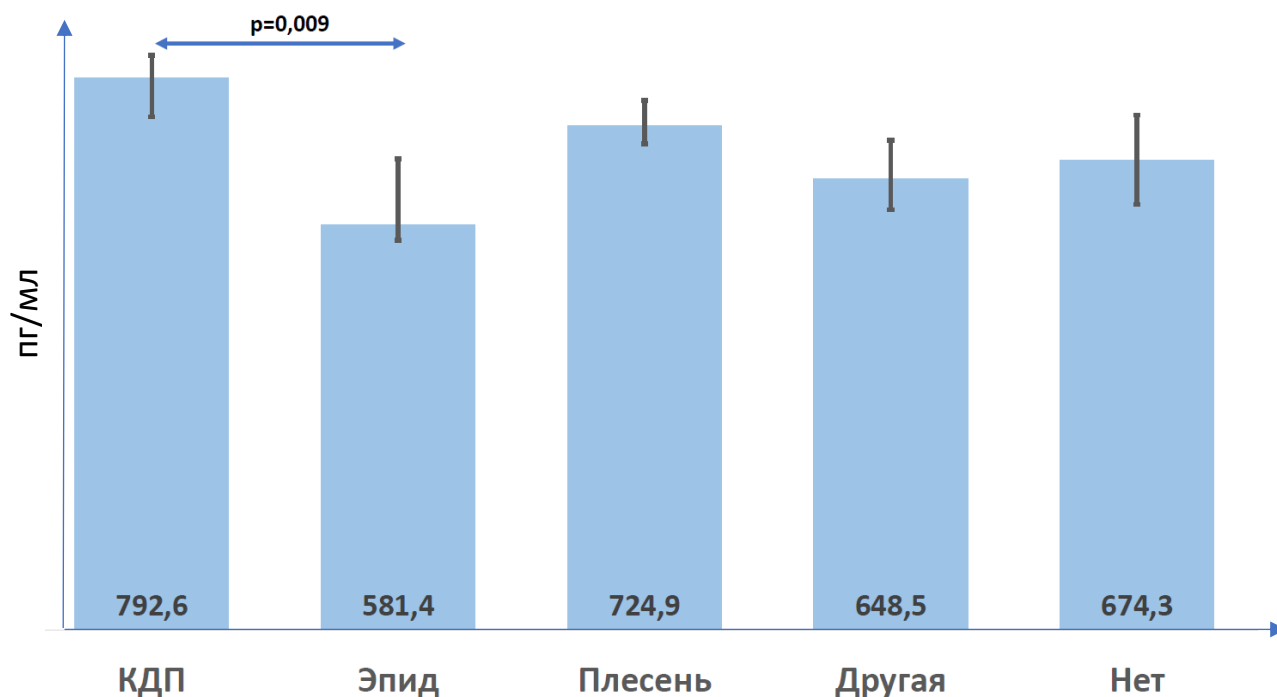


Рисунок 5. Медиана сывороточной концентрации (пг/мл) тимического стромального лимфопоэтина у пациентов с разным спектром сенсibilизации. КДП – клещи домашней пыли; Эпид – эпидермальные аллергены (кошка, собака, морская свинка и т.п.); Плесень – грибковые аллергены; Другая – остальные аллергены, не вошедшие в первые три группы (пыльца, волос человека, пищевые и т.п.); Нет – не выявлено сенсibilизации.

Как видно из данных, представленных на рисунке 5, наибольшей концентрация ТСЛП сыворотки крови была в группе пациентов, сенсibilизированных к клещам домашней пыли (Me=792,6 [736,8; 825,3] пг/мл), а наименьшей – в группе пациентов, сенсibilизированных к эпидермальным аллергенам (Me=581,4 [560,1; 676,8] пг/мл; p=0,009).

4.3. Секреторный белок клеток Клара массой 16 кДа (утероглобин).

Показано, что секреторный белок клеток Клара массой 16 кДа (СС16) обнаруживался как в сыворотке крови, так и в назальном биоматериале. При этом выявлена выраженная возрастная динамика концентрации этого иммунологического маркера: у пациентов в возрасте старше 12 лет как в сыворотке крови, так и в материале назальных браш-биоптатов концентрация этого белка значительно снижалась, у многих пациентов (28 из 67 человек, 41,8%) обнаруживались концентрации менее 2,5 нг/мл, что на порядок меньше, чем у пациентов младшей возрастной группы (медиана и крайние квартили сывороточной концентрации СС16 27,3 [16,9; 31,6] нг/мл). Детально распределение полученных результатов по возрастным группам и типу биоматериала представлено в таблице 27.

Таблица 27. Концентрации секреторного белка клеток Клара массой 16 кДа (нг/мл) в зависимости от возраста пациентов и типа биоматериала.

Биообразец Возрастная группа	Сыворотка крови	Назальный браш- биоптат
Дети, 6-11 лет, n=38	27,3 [16,9; 31,6]	8,9 [6,7; 10,5]
Подростки, 12-17 лет, n=35	5,5 [1,8; 6,2]	4,1 [0,8; 5,4]
Взрослые, ≥18 лет, n=31	6,2 [0,9; 7,9]	3,5 [0,5; 3,8]

Как видно из данных, представленных в таблице 27, по достижении возраста 12 лет значительно увеличивается доля пациентов с крайне низкими значениями как сывороточной, так и назальной концентрации СС16. Эти различия достигают статистической значимости, однако не имеют рационального, патогенетического смысла. В связи с такими результатами

дальнейший анализ корреляционных связей утероглобина выполнен только на подгруппе пациентов в возрасте младше 12 лет (n=38).

Показана умеренная прямая корреляционная связь сывороточной и назальной концентраций утероглобина ($r=0,69$ при $p=0,01$); однако, в связи с большим числом неинформативных (около нуля) результатов определения содержания СС16 в назальном материале, для дальнейшего анализа использовали сывороточную концентрацию этого иммунологического маркера. Среди обследованных пациентов возрастной группы «Дети» СС16 в сыворотке обнаруживался в диапазоне от 7,8 до 35,3 нг/мл, значения около нуля не встречались.

Фенотипические маркеры не оказывали существенного влияния на концентрацию утероглобина сыворотки крови в возрастных группах «Подростки» и «Молодые взрослые». В целевой подгруппе «Дети», до 12 лет, из двух детей с избыточной массой тела у одного ребенка отмечался показатель содержания СС16 из нижнего квартиля, у другого близкий к медианному значению. Количество пациентов не позволяет сделать статистически обоснованные выводы из приведенных наблюдений. В то же время, низкая концентрация утероглобина в сыворотке крови выступала значимым фактором риска для фенотипических маркеров «эозинофилия >300 кл/мкл» (отношение шансов 2,79; ДИ95% 1,15-6,3) и «функциональная обструкция» (ОШ=2,26; ДИ95% 1,6-3,9) (смотри Рисунок 6.).

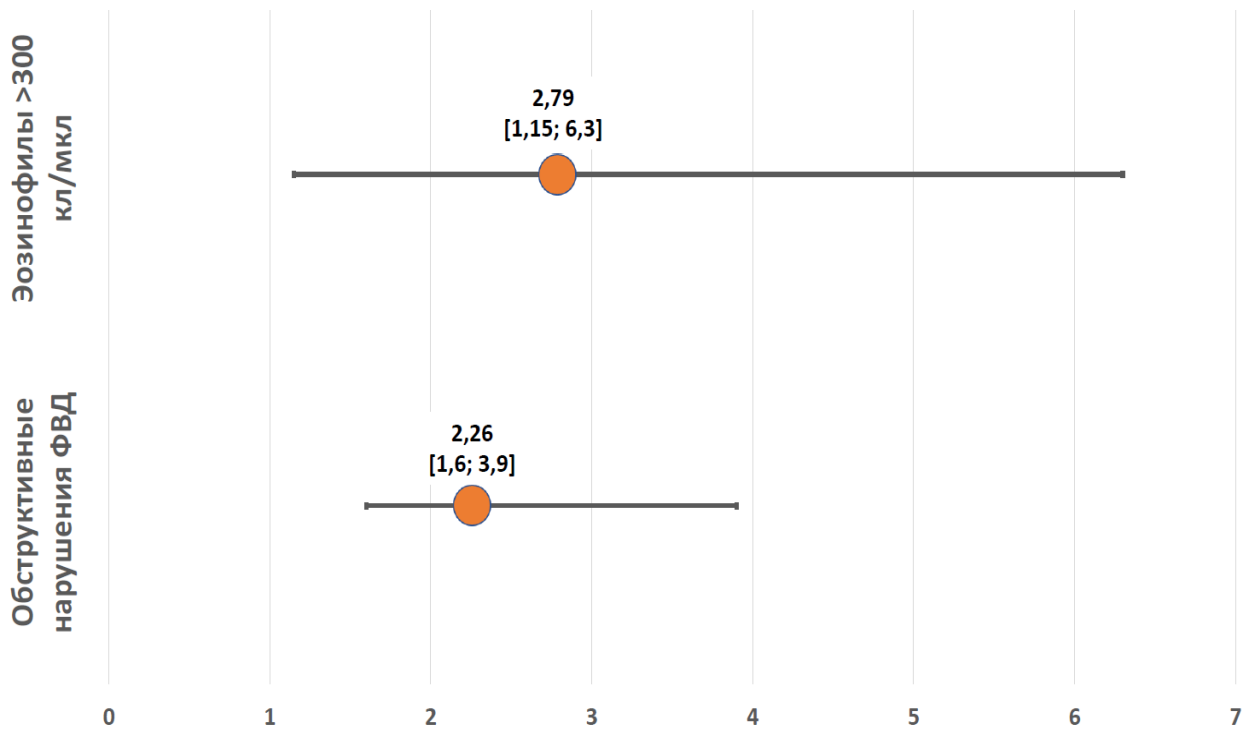


Рисунок 6. Снижение уровня сывороточного утероглобина (СС16) у детей в возрасте до 12 лет с бронхиальной астмой повышает вероятность эозинофилии и обструктивных нарушений ФВД.

Спектр сенсibilизации пациентов любой из возрастных групп не оказывал значимого влияния на уровень секреторного белка клеток Клара массой 16 кДа ни в назальном материале, ни в сыворотке крови.

Клинико-функциональные характеристики БА у пациентов младшей возрастной группы («Дети», возраст 6-11 лет) в зависимости от сывороточной концентрации утероглобина (первый квартиль, $\leq 16,9$ нг/мл и Q_{2-4}) представлены в таблице 28.

Таблица 28. Характеристики бронхиальной астмы в подгруппах пациентов с разным уровнем утероглобина в сыворотке крови.

Группа Показатель	Низкая концентрация СС16 (Q ₂₅), n=11	Остальные пациенты, n=27	p
Результат АСТ/сАСТ на визите взятия биоматериала, баллы, M±σ	19,6±2,8	20,7±2,4	0,81
ОФВ ₁ на визите взятия биоматериала, % от должного, M± σ	89,3±8,8	92,1±9,5	0,73
Доля пациентов с показателем ОФВ ₁ менее 80% от должного на визите завершения наблюдения, n (%)	1 (9,1)	0 (0)	0,009
Доля пациентов с индексом лекарственной нагрузки ≥3 балла, n (%)	7 (63,6)	10(37)	0,001
Доля пациентов с числом обострений ≥2 в год, n (%)	4 (36,4)	5 (17,9)	0,038

Как видно из данных, представленных в таблице 28, пониженная концентрация утероглобина сыворотки крови не приводила к выраженному снижению результатов контроля БА по данным вопросников АСТ/сАСТ и не сопровождалась определяемым падением ОФВ₁ на визите взятия биоматериала. При этом, к моменту завершения наблюдения, единственный ребенок, имевший ОФВ₁<80%, относился к группе низкой концентрации (≤Q₂₅) утероглобина в сыворотке крови. Недостаточное содержание

секреторного белка клеток Клара массой 16 кДа статистически значимо чаще приводило к увеличению лекарственной нагрузки у пациентов с БА в возрасте до 12 лет и значимо повышало риск большей частоты обострений.

4.4. Комбинация иммунологических маркеров между собой.

Среди обследованных (n=105) не обнаружено пациентов, у которых в сыворотке крови не определялся бы любой из исследованных маркеров. Однако, для пациентов старше 12 лет, значимыми были только концентрации провоспалительных молекул, периостина и тимического стромального лимфопоэтина; утероглобин определялся в следовых, малозначимых количествах. Результаты исследования назального материала в настоящем протоколе трудно интерпретируемы. Далее приведены распределения пациентов по концентрации сывороточных иммунологических маркеров, превышавших верхние квантили периостина ($\geq 46,6$ нг/мл) и ТСЛП ($\geq 816,3$ пг/мл) в объединенной группе пациентов 12 лет и старше (n=67) и пациентов, у которых были высокие сывороточные концентрации периостина и ТСЛП, а также низкая ($< 16,9$ нг/мл) концентрация утероглобина сыворотки крови в возрасте младше 12 лет (n=38).

Таблица 29. Пациенты со значимыми отклонениями концентрации иммунологических маркеров сыворотки крови в зависимости от возраста.

Маркер \ Возраст	Дети 6-11 лет, n=38	Пациенты в возрасте ≥ 12 лет, n=67
Периостин $\geq 46,6$ нг/мл	8	24
ТСЛП $\geq 816,3$ пг/мл	9	20
СС16 $< 16,9$ нг/мл	11	0

Примечание. ТСЛП – тимический стромальный лимфопоэтин, СС16 – секреторный белок клеток Клара 16 кДа.

Повышенная концентрация периостина, тимического стромального лимфопоэтина и сниженная концентрация утероглобина одновременно обнаружена у трех пациентов подгруппы «Дети». Ни у одного из них не наблюдалось избыточной массы тела или обструктивных нарушений при спирометрии; у двоих отмечалось содержание эозинофилов периферической крови более 300 кл/мкл, разрешившееся в ходе дальнейшего наблюдения в течении двух и трех визитов. Все три пациента были полисенсibilizированы и имели высокие индекс лекарственной нагрузки (один пациент 3 балла и два других – 4 балла).

Сочетания по два иммунологических маркера в этой возрастной группе встречались еще у четырех детей. Среди них, у одного пациента наблюдались повышенные концентрации периостина и ТСЛП, у двух пациентов низкая концентрация СС16 и высокая концентрация ТСЛП, а еще у одного ребенка – низкая концентрация СС16 и высокая концентрация периостина. Единичность эти случаев не позволяет анализировать типичные характеристики БА у таких пациентов.

Для более старшей возрастной группы, сочетание высокой концентрации ТСЛП и периостина сыворотки крови обнаруживали у 9 пациентов (13,4% от всей обследованной выборки в возрасте 12 лет и старше и 25,7% от всех пациентов верхнего квартиля, n=35). Среди них у двух пациентов отмечалась избыточная масса тела в сочетании с обструктивными нарушениями при спирометрии, у пяти пациентов – эозинофилия периферической крови >300 кл/мкл в сочетании с обструктивными нарушениями при спирометрии. Для пациентов с сочетанием высоких концентраций периостина и ТСЛП в сыворотке крови были характерны обострения БА чаще, чем два эпизода в год (в среднем $2,34 \pm 0,28$) и более высокий индекс лекарственной нагрузки (в среднем $3,9 \pm 0,73$ балла) (подробнее смотри в главе 5).

ГЛАВА 5

ЛЕКАРСТВЕННАЯ НАГРУЗКА И ФАКТОРЫ, КОТОРЫЕ НА НЕЕ ВЛИЯЮТ

Согласно методике, представленной в разделе 2.5., на каждом визите для всех пациентов рассчитывали индекс лекарственной нагрузки в баллах по авторскому вопроснику. Данные по средним значениям по группам наблюдения представлены в Таблице 30 на период до расширения обследованной выборки дополнительным набором пациентов младшей возрастной группы в поперечно-срезовый фрагмент в 2017 году.

Таблица 30. Объем базисной терапии на первом этапе наблюдения у пациентов разных возрастных подгрупп.

Группа наблюдения Визит, годы	«Дети» 6-11 лет		«Подростки» 12-17 лет	
	п, человек	Индекс лекарственной нагрузки $M \pm \sigma$, баллы	п, человек	Индекс лекарственной нагрузки $M \pm \sigma$, баллы
0	62	1,76±0,32	69	2,04±0,41
1	62	2,4±0,45	68	2,6±0,38
2	61	2,95±0,49	68	3,2±0,51
3	61	3,54±0,52	67	3,19±0,29
4	60	3,3±0,47	65	3,11±0,37
5	59	3,51±0,44	65	3,31±0,22
6	58	3,55±0,37	65	3,45±0,36
7	57	3,3±0,33	65	3,09±0,44

Как видно из данных, представленных в таблице 30, в начале наблюдения в обеих возрастных группах отмечалось увеличение объема базисной терапии, сохранявшееся на протяжении первых трех лет наблюдения. При этом у пациентов, исходно имевших меньшие значения индекса лекарственной нагрузки, наблюдалось более значимое увеличение этого показателя. Траектории изменения индекса лекарственной нагрузки

значимо не различались между подгруппами «Дети» и «Подростки» в когортах проспективного наблюдения. Хотя в группе «Подростки» исходно объем базисной терапии БА был несколько выше, в дальнейшем более высокие показатели индекса лекарственной нагрузки наблюдались в группе «Дети». Результаты оценки этого показателя были достаточно однородны в начале наблюдения, в дальнейшем дисперсия выборки нарастала (более выражено в группе «Дети»), но к седьмому году наблюдения разброс результатов не отличался от исходных данных.

На основании накопленных за весь десятилетний период наблюдения основной когорты данных по представительству фенотипических маркеров, в 2022 году был проведен завершающий статистический анализ факторов риска нарастания лекарственной нагрузки. Показана зависимость объема базисной терапии, требуемой для контролируемого течения БА, от таких длительно определяемых (18 месяцев и более) фенотипических маркеров, как повышенный индекс массы тела и эозинофилия периферической крови (только «Подростки» старше 12 лет), а также от разово измеренного содержания периостина сыворотки крови, независимо от возрастной группы (смотри Рисунок 7).

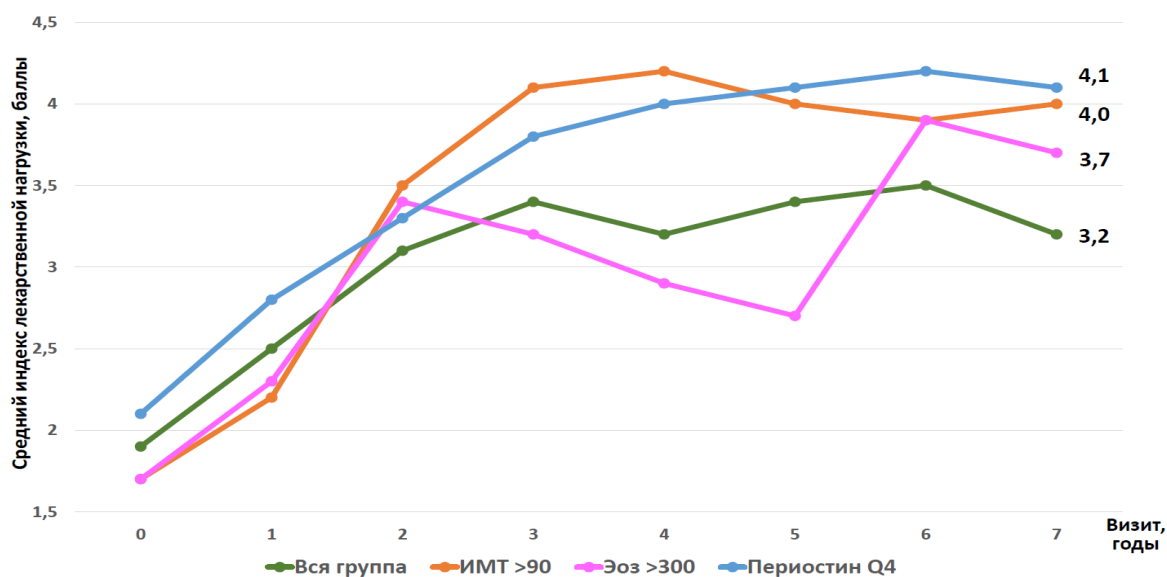


Рисунок 7. Динамика индекса лекарственной нагрузки в общей выборке и среди подгрупп с разными фенотипическими и иммунологическими маркерами.

Как видно из данных, представленных на рисунке 7, в целом по наблюдаемой выборке отмечалось нарастание объема базисной терапии в первые три года наблюдения, с достижением плато в последующие четыре года наблюдения. В то же время, по наличию фенотипических и иммунологических маркеров выделены подгруппы, для которых достижение и удержание контролируемого течения БА было возможно только при более высоком объеме базисной терапии. Так, для пациентов, сохранявших ИМТ выше 90 перцентиля на протяжении не менее, чем 18 месяцев ($n=21$), статистически значимая разница в показателе индекса лекарственной нагрузки получена, начиная с визита «Два года», и эти значимые различия сохранялись в ходе последующего наблюдения. При стартовом выделении подгруппы пациентов, у которых наблюдалось повышение эозинофилов периферической крови (>300 кл/мкл), на протяжении не менее, чем 18 месяцев ($n=32$), значимых отличий в индексе лекарственной нагрузки от остальной группы для них не получено. Однако, при сужении этой подгруппы только до пациентов в возрасте 12 лет и старше ($n=23$), получены значимые различия с остальными пациентами в точках «5, 6 и 7 лет». Интересно, что в точке «5 лет» сформированная выборка (эозинофилия >300 кл/мкл в возрасте старше 12 лет) имела меньший объем базисной терапии и значимо худший контроль над течением БА (7 (30,4%) пациентов с контролируемой астмой, в сравнении с 51 пациентом (50,5%) в остальной группе), а в точках «6 лет» и «7 лет» доля пациентов с контролируемой БА почти сравнялась, а объем базисной терапии значимо увеличился.

По результатам собранных в 2017 году и архивированных данных по концентрации иммунологических маркеров в материале назальных браш-биоптатов и сыворотки крови выделена подгруппа пациентов, у которых наблюдались наиболее высокие концентрации периостина сыворотки крови (верхний квартиль Q4, более 47 нг/мл). При ретроспективном анализе показано, что эти пациенты задолго до временной точки определения сывороточной концентрации биомаркера отличались худшими показателями контроля БА и требовали большего объема базисной терапии, независимо от возрастного интервала на момент включения в исследование.

На завершающем этапе долгосрочного наблюдения (визиты 7-11-го годов) в связи с изменением возрастных параметров группы переименованы (включенные в 2010-2011гг как «Дети» в группу «Подростки1», включенные как «Подростки» в «Молодые взрослые») и добавлена новая группа «Дети1». Также в ходе 2017 года, у части пациентов новых возрастных подгрупп начато использование лечения методом АСИТ с аллергенами клещей домашней пыли, что привело к дальнейшей кластеризации наблюдаемых возрастных подгрупп («Дети1 АСИТ+», «Подростки1АСИТ-», «Подростки1 АСИТ+», «Молодые взрослые АСИТ-», «Молодые взрослые АСИТ+»). Данные по динамике изменений лекарственной нагрузки в этих подгруппах на завершающем этапе исследования в 2017-2021гг приведены в таблице 31.

Таблица 31. Объем базисной терапии на завершающем этапе наблюдения у пациентов разных подгрупп по возрасту и проведению АСИТ.

Год наблюдения		7	8	9	10
Дети1 АСИТ+	n, человек	27	27	27	27
	ИЛН, M±σ, баллы	3,04±0,42	3,11±0,34	2,3±0,26	1,7±0,29
Подростки1 АСИТ-	n, человек	34	33	32	32
	ИЛН, M±σ, баллы	3,27±0,29	3,36±0,36	3,09±0,38	3,03±0,34
Подростки1 АСИТ+	n, человек	23	23	23	23
	ИЛН, M±σ, баллы	3,3±0,35	3,22±0,4	2,17±0,3	1,7±0,21
Молодые взрослые АСИТ-	n, человек	42	40	40	37
	ИЛН, M±σ, баллы	3,12±0,41	3,05±0,36	3,15±0,39	3,11±0,43
Молодые взрослые АСИТ+	n, человек	23	23	23	23
	ИЛН, M±σ, баллы	3,09±0,33	3,22±0,37	2,13±0,31	1,61±0,24

Примечание. ИЛН – индекс лекарственной нагрузки (смотри раздел 2.5); АСИТ – аллерген-специфическая иммунотерапия.

Как видно из данных, представленных в таблице 31, исходно пациенты всех трех возрастных групп, вошедших в завершающий этап наблюдения с подключением для части пациентов лечения методом АСИТ, не различались по объему базисной терапии БА, требуемой для удержания контролируемого течения заболевания. Подгруппы пациентов, у которых была инициирована АСИТ, в возрастных интервалах «Дети» и «Молодые взрослые» в первый год терапии демонстрировали умеренный рост показателя «индекс лекарственной нагрузки», однако, не достигший статистической значимости. В дальнейшем в подгруппах пациентов, получавших АСИТ, отмечалось статистически значимое, почти двукратное снижение объема базисной терапии БА, независимо от возраста пациентов, получавших этот вид лечения. При сравнении показателя ИЛН до начала АСИТ и после окончания четырех лет лечения, в подгруппе «Дети1» получено снижение в 1,79 раза ($3,04 \pm 0,42$ балла и $1,7 \pm 0,29$ баллов; $p=0,00001$); в подгруппе «Подростки1» снижение в 1,94 раза ($3,3 \pm 0,35$ балла и $1,7 \pm 0,21$ баллов; $p=0,00001$); в подгруппе «Молодые взрослые» снижение в 1,91 раз ($3,09 \pm 0,33$ балла и $1,61 \pm 0,24$ баллов; $p=0,00001$). Подгруппы пациентов, не получавших лечения методом АСИТ, также независимо от возрастного интервала, статистически значимо не изменяли индекс лекарственной нагрузки за время наблюдения на завершающем этапе.

Несмотря на положительное влияние АСИТ, в подгруппе пациентов до 12 лет выявлен значимый фактор риска увеличения индекса лекарственной нагрузки – пониженный уровень сывороточной концентрации секреторного белка клеток Клара 16 кДа (утероглобина). Как видно из данных, представленных на графиках рисунка 5.2, при сравнении динамики индекса лекарственной нагрузки у пациентов всех возрастных групп, получавших АСИТ, отдельно детей, получавших АСИТ и детей, получавших АСИТ, но имевших концентрацию утероглобина сыворотки крови менее 16,9 нг/мл (первый квартиль, $n=11$), отмечается менее быстрое снижение ИЛН в группе сниженной концентрации протективного иммунологического маркера.

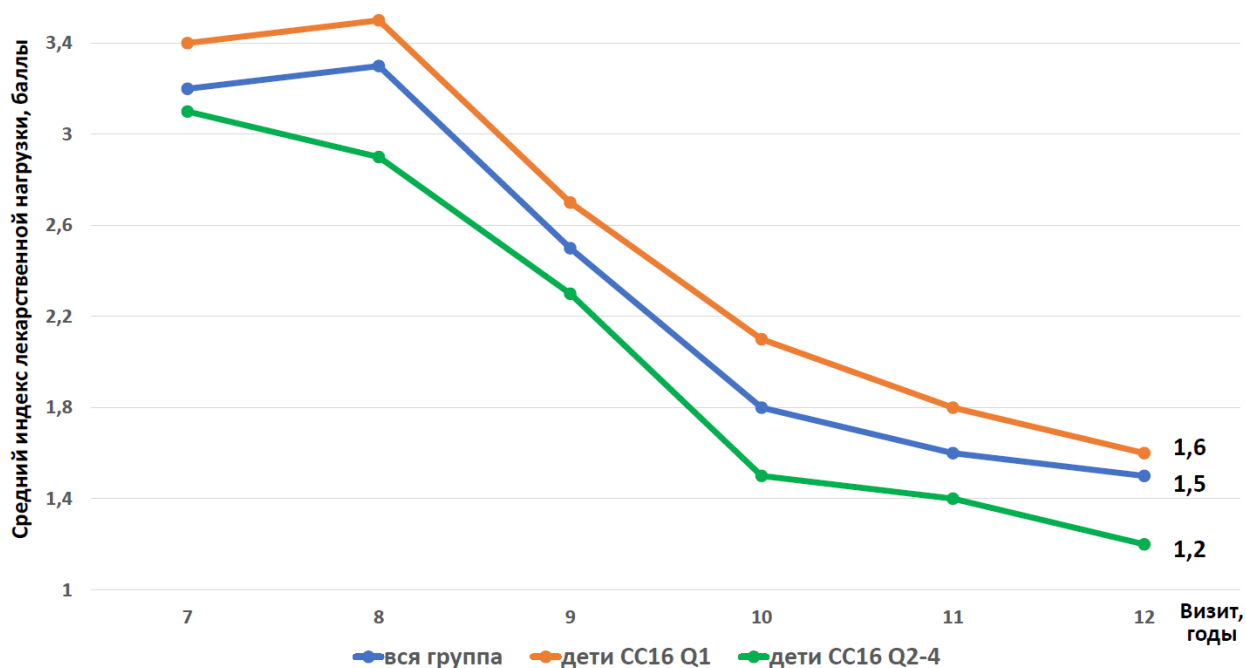


Рисунок 8. Динамика уменьшения потребности в базисной терапии у пациентов, получавших лечение методом АСИТ, в зависимости от возраста и концентрации утероглобина в сыворотке крови.

Как видно из данных, приведенных на рисунке 8, итоговая эффективность АСИТ статистически значимо не различалась в подгруппе детей со сниженным уровнем утероглобина сыворотки крови, у детей с обычным содержанием утероглобина и в общей подгруппе пациентов, получивших лечение методом АСИТ. В то же время, подгруппа пациентов со сниженной концентрацией белка СС16 в каждой временной точке требовала большего объема терапии для удержания контролируемого течения бронхиальной астмы. Кроме того, отмечается более выраженное, хотя и не достигшее статистической значимости различий, снижение индекса лекарственной нагрузки в подгруппе детей, получавших лечение методом АСИТ, в сравнении с общей выборкой.

Таким образом, на основании собранных данных видно, что с увеличением срока наблюдения большинство пациентов с исходно неконтролируемой БА имеют тенденцию к нарастанию объема базисной терапии, требуемой для поддержания контролируемого течения заболевания. У части пациентов эта тенденция более выражена; у других пациентов,

наоборот, при использовании дополнительных нелекарственных методов лечения (АСИТ) удастся снизить объем необходимой базисной терапии БА. Данные по выявленным факторам риска увеличения лекарственной нагрузки и оценке их статистической значимости суммированы в таблице 33.

Таблица 32. Средний балл лекарственной нагрузки за весь период долгосрочного наблюдения пациентов с БА в зависимости от наличия факторов риска.

Признак \ Группы	Признак есть		Признака нет		p
	n, человек	ИЛН, М±σ, баллы	n, 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

Как видно из данных, представленных в таблице 32, статистически значимыми факторами риска увеличения лекарственной нагрузки в любой возрастной группе были избыточная масса тела (ИМТ более 90 перцентиля), которая сохранялась 18 месяцев и более и концентрация периостина в сыворотке крови выше 46,9 нг/мл. В возрасте младше 12 лет, кроме этих параметров, значимой оказалась низкая сывороточная концентрация утероглобина ($\leq 16,9$ нг/мл). В возрасте 12 лет и старше, вероятность потребности в большем объеме базисной терапии БА была выше у пациентов,

у которых на протяжении не менее, чем 18 месяцев регистрировалась эозинофилия более 300 кл/мкл по данным клинического анализа крови.

В ходе долгосрочного наблюдения во всех возрастных группах, независимо от наличия или отсутствия отдельных фенотипических и иммунологических маркеров, показана выраженная прямая корреляция индекса лекарственной нагрузки (объема базисной терапии БА) и контроля над течением БА ($r=0,83$). Особенно выраженной эта корреляционная связь была до назначения АСИТ (первые семь лет наблюдения либо в группах, не получавших лечения методом АСИТ). Добавление к стандартной ингаляционной терапии компонента АСИТ снижало прямую зависимость контроля БА от объема базисной терапии.

ГЛАВА 6

ВЛИЯНИЕ ФЕНОТИПИЧЕСКИХ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ НА ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ МЕТОДА АСИТ С АЛЛЕРГЕНАМИ КДП В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ, БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Всего в дополнение к стандартной ингаляционной терапии лечение методом АСИТ с аллергенами клещей домашней пыли получили 73 пациента (в т.ч., 46 пациентов, наблюдавшихся с 2010-2011гг, «основная когорта», и 27 пациентов в возрасте 6-11 лет, дополнительно включенных в 2017 году). В связи с активной образовательной работой до начала лечения, отбором пациентов и деятельной поддержкой контакта с семьей/пациентом на протяжении всех пяти лет этой фазы исследования (4 года проведения АСИТ 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 лечение этим методом, могли совершать дополнительные визиты для внеплановых осмотров при изменении самочувствия, связываться с врачом по электронной почте или через мессенджеры. Как минимум, каждый из пациентов совершал визит в клинику дважды в год (с интервалом 6 месяцев \pm 3 недели). Получены данные по динамике фенотипических маркеров (индекс массы тела, эозинофилы периферической крови, обструктивные нарушения при спирометрии), контролю над течением БА, частоте и причинах обострений БА, индексу лекарственной нагрузки и баллам вопросника по симптомам и препаратам (см. раздел 2.5 и Приложение 2).

Клиническую эффективность АСИТ оценивали, как возможность сокращения лекарственной нагрузки у пациента при условии сохранения контроля над течением БА, отсутствия обострений, требовавших увеличения базисной терапии и результатов спирометрии в пределах возрастной нормы. В

целом, среди пациентов, которым стандартную терапию БА дополнили лечением методом АСИТ, в обследованной группе не отмечено пациентов, у которых было бы зарегистрировано более тяжелое течение заболевания или долгосрочное увеличение объема базисной терапии по завершении четырех лет лечения методом АСИТ + 1 год наблюдения. Эффект терапии в виде субъективной оценки наблюдающего врача (градации оценок «ухудшение», «без перемен», «улучшение», «выраженное улучшение») представлен в Таблице 33.

Таблица 33. Динамика течения бронхиальной астмы в объединенной группе пациентов (n=73), получавших лечение методом АСИТ, по годам наблюдения.

Визит Оценка течения БА	1 год АСИТ	2 года АСИТ	3 года АСИТ	4 года АСИТ	1 год после
Ухудшение, n (%)	0	0	0	0	0
Без перемен, n (%)	52 (71,2)	32 (43,8)	18 (24,7)	10 (13,7)	8 (11)
Улучшение, n (%)	21 (28,8)	36 (49,4)	33 (45,2)	28 (38,4)	32 (43,8)
Выраженное улучшение, n (%)	0	5 (6,8)	22 (30,1)	35 (47,9)	33 (45,2)

Примечание. АСИТ – аллерген-специфическая иммунотерапия; БА – бронхиальная астма.

Как видно из данных, представленных в таблице 33, не отмечалось случаев ухудшения течения заболевания, а доля пациентов с «улучшением» и «выраженным улучшением» планомерно нарастала не только в период четырех лет лечения, но и в течение одного года последующего наблюдения.

Как описано в разделе 2.5, для оценки клинической эффективности АСИТ у пациентов с БА использовали авторский вопросник, содержащий сведения о симптомах БА и 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.

Кроме того, оценивали среднюю по группе частоту обострений БА (в том числе, доли обострений, вызванных контактом с аллергеном и 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 9.

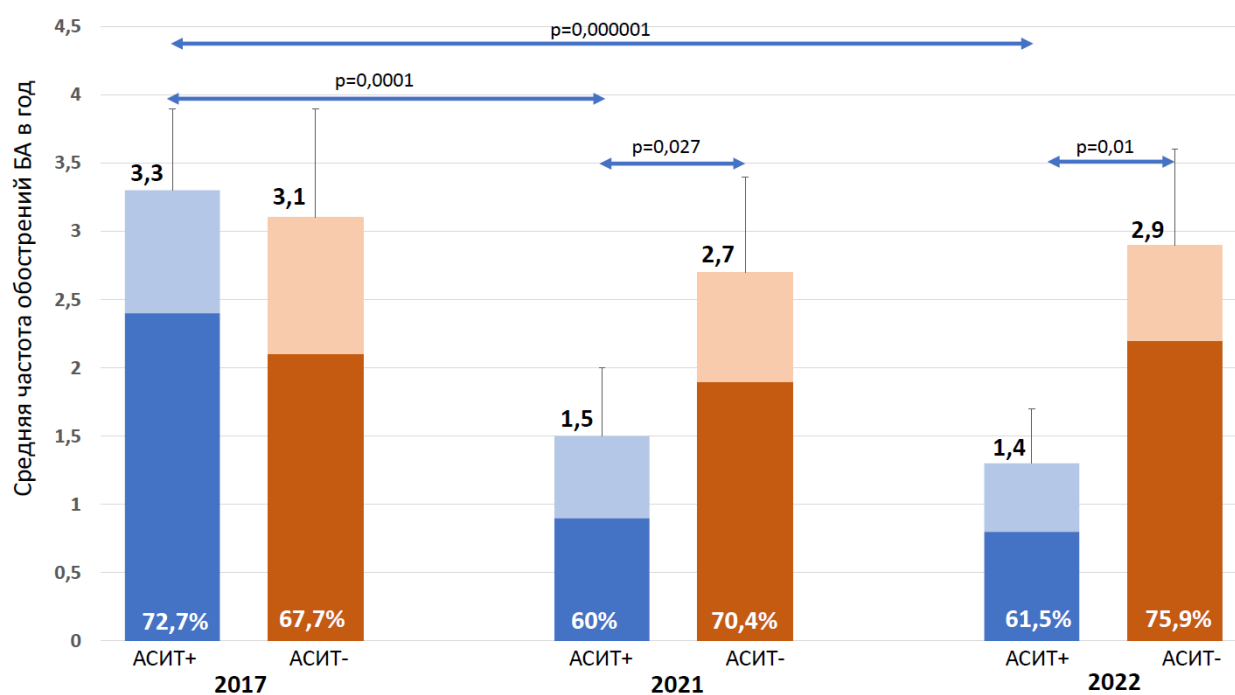


Рисунок 9. Изменение числа обострений в результате лечения методом АСИТ с аллергенами КДП в сравнении с пациентами, не получавшими лечения этим методом. Темная часть столбика – обострения, вызванные ОРИ – указана доля таких обострений в процентах.

Как видно из данных, представленных на рисунке 9, лечение методом АСИТ с аллергенами КДП приводило к статистически значимому снижению среднего числа обострений БА за год ($3,3 \pm 0,6$ против $1,5 \pm 0,5$ случаев; $p=0,0001$); через год после завершения АСИТ эта тенденция только нарастала

($1,4 \pm 0,4$ случаев; $p=0,000001$). Также статистически значимыми оказались различия между пациентами, получавшими и не получавшими АСИТ с аллергенами КДП: в год завершения лечения ($1,5 \pm 0,5$ против $2,7 \pm 0,7$ случаев; $p=0,027$) и, особенно выраженные, спустя год после завершения АСИТ ($1,4 \pm 0,4$ против $2,9 \pm 0,7$ случаев; $p=0,01$). Доля обострений, вызванных ОРИ, имела тенденцию к снижению в результате лечения методом АСИТ, однако статистической значимости не получено. Зависимость эффекта АСИТ от возрастной группы, наличия фенотипических и иммунологических маркеров, а также динамика дозы лечебного аллергена по годам представлены в разделах ниже.

6.1. Клиническая эффективность АСИТ у пациентов разных возрастных групп

Собранные данные по баллам вопросника «симптомы + препараты» оценивали отдельно для каждой из трех включенных возрастных групп («Дети», «Подростки» и «Молодые взрослые») сравнивали между собой. Результаты представлены на рисунке 10.

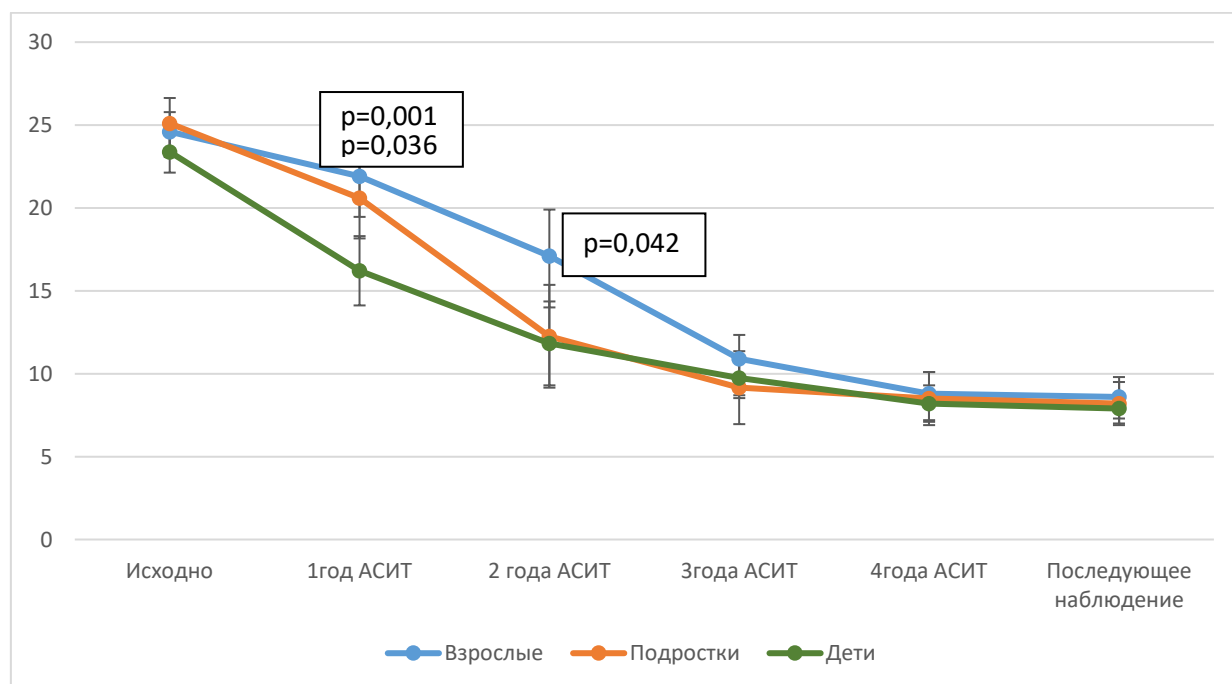


Рисунок 10. Изменения среднего балла по вопроснику «Симптомы + препараты» (по вертикали) в возрастных группах по годам лечения (по горизонтали).

Как видно из данных, представленных на рисунке 10, выраженная положительная динамика была достигнута во всех возрастных группах в ходе лечения с использованием метода АСИТ спустя три года, и сохранялась после четырех лет терапии и одного года последующего наблюдения. При этом младшая возрастная группа («Дети», 6-11 лет) отличалась статистически значимо более быстрым ответом после одного 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; $p=0,001$). Через два года лечения сохранялось значимое различие ($p=0,042$) между группами «Дети» ($11,8 \pm 2,53$ балла) и «Молодые взрослые» ($17,1 \pm 2,8$ балла), хотя выраженность различий между группами существенно сократилась за счет увеличения доли пациентов, уменьшивших выраженность симптомов и потребность в лекарственных препаратах в группе «Молодые взрослые». В результате лечения методом АСИТ с аллергенами клещей домашней пыли все пациенты, независимо от возрастной группы, были переведены на курсовое (вместо круглогодичного) или по требованию применение иГКС, существенно снизилась потребность в экстренном применении КДБА, снизилось среднее число обострений БА в течение года на группу. Подробнее данные представлены в таблице 34.

Таблица 34. Динамика отдельных показателей контроля БА у пациентов разных возрастных групп в ходе лечения методом АСИТ КДП.

Показатель	Возрастная группа	Исходно	3 года АСИТ	1 год наблюдения
ИЛН за год, баллы, М±σ	Дети	3,04±0,42	2,3±0,26	1,6±0,28
	Подростки	3,3±0,35	2,17±0,3	1,7±0,21
	Молодые взрослые	3,09±0,33	2,13±0,31	1,6±0,24
Экстренные ингаляции в месяц, М±σ	Дети	2,9±1,14	1,4±0,86	1,2±0,73
	Подростки	4,1±1,43	2,5±1,19	2,1±0,98
	Молодые взрослые	4,3±1,39	2,6±0,92	1,9±0,8
Обострения БА в год, М±σ	Дети	2,4±1,67	1,7±0,56	1,2±0,74
	Подростки	2,9±1,71	1,9±0,92	1,3±0,58
	Молодые взрослые	2,7±1,82	1,8±1,1	1,3±0,82

Примечание. АСИТ КДП – аллерген-специфическая иммунотерапия с аллергенами клещей домашней пыли; ИЛН – индекс лекарственной нагрузки; БА – бронхиальная астма.

Как видно из данных, представленных в таблице 34, наблюдалось значимое содружественное снижение индекса лекарственной нагрузки во всех трех возрастных группах при сравнении исходных показателей и результатов визита через год после окончания АСИТ. Статистически значимых различий по этому показателю между возрастными группами не получено. Потребность в экстренных (внеплановых) ингаляциях быстродействующего бета₂-агониста является одним из важных компонентов оценки контроля БА; при использовании АСИТ в дополнение к стандартной терапии этот показатель уменьшался во всех возрастных группах. Однако, в связи с выраженной дисперсией как исходных, так и итоговых значений, для групп «Дети» и

«Подростки» различия не достигли статистической значимости. Для группы «Молодые взрослые» показано статистически значимое снижение частоты использования экстренных ингаляций (с $4,3 \pm 1,39$ до $1,9 \pm 0,8$ событий в месяц; $p=0,0065$), что можно объяснить исходно более высокой потребностью в экстренных ингаляциях у этих пациентов.

Все включенные пациенты характеризовались низкой частотой обострений БА в течение года, поскольку критериями включения были легкое или среднетяжелое течение заболевания, инициация АСИТ возможна только при контролируемой БА. Зафиксировано снижение частоты обострений БА спустя год после окончания применения методики АСИТ с аллергенами КДП во всех трех возрастных группах, однако различия не достигли статистической значимости.

6.2. Сравнительная характеристика эффективности АСИТ в подгруппах пациентов с разными фенотипическими маркерами

Исследовано наличие и динамика изменений ранее обсужденных фенотипических маркеров (избыточная масса тела, эозинофилия периферической крови и обструктивные нарушения при ФВД) у пациентов, получавших дополнительное лечение методом АСИТ с аллергенами КДП. Проведена сравнительная оценка итоговой эффективности АСИТ у пациентов с наличием и отсутствием каждого из этих фенотипических маркеров. В таблице 6.3. приведены объединенные данные всех трех возрастных групп, учитывая отсутствие различий в итоговой клинической эффективности АСИТ у пациентов разных возрастных групп.

Таблица 35. Фенотипические маркеры у пациентов (n=73), получавших лечение методом АСИТ с аллергенами КДП, по годам наблюдения.

Визит Фенотипический маркер	1 год АСИТ	2 года АСИТ	3 года АСИТ	4 года АСИТ	1 год после
ИМТ>90 перцентиля, n (%)	7 (9,6)	7 (9,6)	6 (8,2)	6 (8,2)	6 (8,2)
Эозинофилия>300 кл/мкл, n (%)	15 (20,6)	11 (15,1)	6 (8,2)	5 (6,8)	6 (8,2)
Функциональная обструкция, n (%)	10 (13,6)	8 (11)	5 (6,8)	3 (4,2)	3 (4,2)
Нет фенотипических маркеров, n (%)	41 (56,2)	47 (64,3)	57 (78,1)	59 (80,8)	58 (79,5)

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

Согласно данным, приведенным в таблице 35, под действием лечения методом АСИТ с аллергенами КДП, доля пациентов, у которых обнаруживались фенотипические маркеры, ассоциированные с неполным контролем БА, ежегодно уменьшалась. Количество пациентов с избыточной массой тела менялось незначительно. Наличие фенотипических маркеров на старте лечения, или когда-либо в ходе проведения терапии, никак не сказывалось на итоговой клинической эффективности АСИТ (смотри Таблицу 36).

Таблица 36. Средний балл вопросника «Симптомы + Препараты» на визите через год после завершения АСИТ с аллергенами КДП у пациентов с исследованными фенотипическими маркерами и без них.

Маркер	Период наличия маркера	Подгруппа с маркером		Подгруппа без маркера	
		n, чел.	M±σ	n, чел.	M±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.

Как видно из данных, представленных в таблице 36, ни одна из подгрупп с фенотипическими маркерами не отличалась многочисленностью; результат применения метода АСИТ, выраженный как среднее значение баллов, набранных по вопроснику «Симптомы + Препараты», для подгрупп, мало отличался от среднего значения для всех 73 пациентов, получавших лечение методом АСИТ (8,2±1,1 балла). Статистически значимых различий ни для одной из подгрупп, обладавших фенотипическими маркерами, не получено.

При этом частота регистрации обструктивных нарушений функции легких не только становилась статистически значимо более редкой в группе пациентов, получавших лечение методом АСИТ, но и на визите завершения встречалась значимо реже в группе АСИТ+ в сравнении с пациентами, не получавшими лечения этим методом (смотри Таблицу 37).

Таблица 37. Частота регистрации обструктивных нарушений по данным спирометрии у пациентов, получавших (n=73) и не получавших (n=69) лечение методом АСИТ в ходе завершающего этапа наблюдения (2017-2022гг).

Группа пациентов \ Визит	До АСИТ 2017	4 года АСИТ 2021	1 год после АСИТ 2022
АСИТ+, n (%)	10 (13,7)	3 (4,2)*	3 (4,2)*
АСИТ-, n (%)	12 (17,4)	10 (14,5)	11 (15,9)
p	0,26	0,031	0,001

Примечание. АСИТ – аллерген-специфическая иммунотерапия. * – p=0,018 в сравнении с результатом той же группы 2017 года.

Данные, приведенные в таблице 37, позволяют заключить, что частота обструктивных нарушений по данным спирометрии не только значимо снижалась в подгруппе пациентов, получавших лечение методом АСИТ ($13,7 \pm 2,1$ против $4,2 \pm 0,9\%$; p=0,018), но значимо отличалась в меньшую сторону от пациентов, получавших только традиционную ингаляционную терапию. Статистическая значимость различий отмечалась на визите завершения АСИТ ($4,2 \pm 0,9$ против $14,5 \pm 2,7\%$; p=0,031), и стала более выраженной на визите через год после завершения АСИТ ($4,2 \pm 0,9$ против $15,9 \pm 1,8\%$; p=0,001).

6.3. Эффективность АСИТ в подгруппах пациентов с разным содержанием иммунологических маркеров в сыворотке крови

Среди пациентов, получавших лечение методом АСИТ с аллергенами КДП, выделены подгруппы верхних квартилей содержания провоспалительных иммунологических маркеров (периостина, ТСЛП) в сыворотке крови, независимо от возраста, и нижнего квартиля концентрации утероглобина (только пациенты в возрасте до 12 лет). Проведена

сравнительная оценка итоговой эффективности АСИТ у пациентов с наличием и отсутствием каждого из этих иммунологических маркеров (смотри Таблицу 38).

Таблица 38. Изменение среднего балла ($M \pm \sigma$) вопросника «Симптомы + Препараты» в ходе проведения АСИТ в зависимости от наличия иммунологических маркеров.

Маркер	Подгруппа пациентов	До АСИТ 2017	4. года АСИТ 2021	1 год после АСИТ 2022
Периостин	Верхний квартиль [$\geq 42,8$ нг/мл], n=17	26,1 \pm 2,7	8,8 \pm 2,1	8,5 \pm 1,9
	Остальные, n=56	24,3 \pm 3,1	8,3 \pm 1,8	8,4 \pm 1,3
ТСЛП	Верхний квартиль [$\geq 812,3$ пг/мл], n=19	25,9 \pm 2,3	9,5 \pm 2,6	8,9 \pm 2,5
	Остальные, n=54	24,8 \pm 2,9	7,3 \pm 1,7	7,9 \pm 1,1
СС16	Нижний квартиль [$\leq 20,8$ нг/мл], n=7	27,2 \pm 3,4	8,1 \pm 2,3	7,8 \pm 1,9
	Остальные, n=20	23,7 \pm 3,6	6,9 \pm 1,9	7,1 \pm 1,5

Примечания. ТСЛП – тимический стромальный лимфопоэтин; СС16 – секреторный белок клеток Клара массой 16 кДа.

Данные, объединенные в таблицу 38, позволяют заключить, что сывороточное содержание иммунологических маркеров не оказывало статистически значимого влияния на клиническую эффективность АСИТ с аллергенами КДП у пациентов с БА. Отмечена более поздняя динамика среднего балла по вопроснику «Симптомы + Препараты» в группе пациентов с высокой сывороточной концентрацией провоспалительного маркера ТСЛП (снижение на 35% через 24 месяца, а не 18 месяцев, как в остальной группе),

однако итоговый результат, как 4 лет лечения, так и года последующего наблюдения в этой подгруппе не отличался от остальной выборки. Важно, что в подгруппе пациентов младшего возраста, исходно имевших несколько более высокие показатели симптомов БА и лекарственной нагрузки, итоговый балл по этому вопроснику был ниже среднего по группе и не различался для пациентов с низким содержанием утероглобина сыворотки крови и остальных.

6.4. Клиническая эффективность АСИТ у пациентов с моно- и полисенсibilизацией

Требованием к началу лечения методом АСИТ является подтвержденная (по данным кожных аллергопроб или определения специфических IgE *in vitro*) сенсibilизация к одному или двум видам клещей домашней пыли, таким образом, в подгруппе АСИТ+ не встречалось пациентов без выявленной сенсibilизации. Достаточно большой была также и доля полисенсibilизированных пациентов (51 человек, 69,8%); встречались пациенты, для которых значимыми были два, три, четыре и более аллергенов. Кроме КДП, выявлялась сенсibilизация к аллергенам шерсти кошек, собак, плесневых грибов, пыльце деревьев и луговых трав (смотри рисунок 11). Среди полисенсibilизированных (n=51), преобладали пациенты с полиаллергией (n=38, 74,5%) – клиническими проявлениями в ответ на контакт с известными аллергенами.

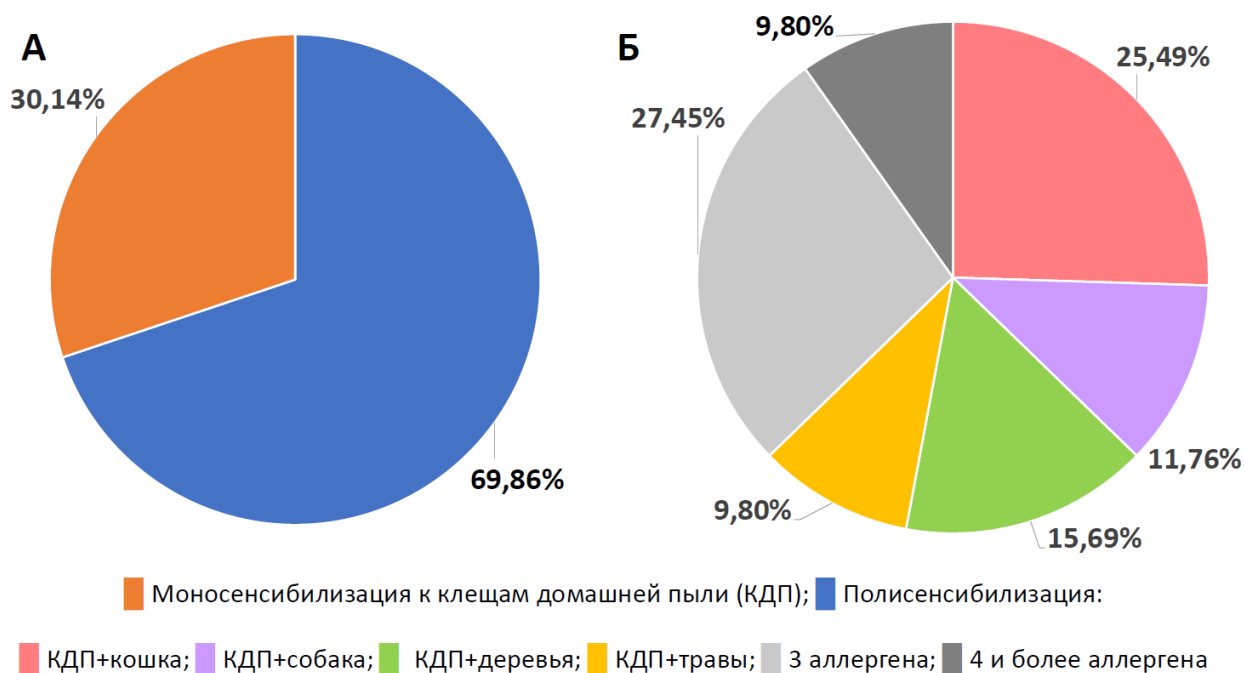


Рисунок 11. Спектр сенсibilизации у пациентов, получавших лечение методом АСИТ с аллергенами КДП, на момент инициации терапии.

Как видно из данных, представленных на рисунке 11, большая часть полисенсибилизированных пациентов (32 человека, 62,7%) были чувствительны к двум группам аллергенов. Спектр сенсibilизации и количество причинно-значимых аллергенов существенного влияния на клинические проявления БА не оказывали. Детально влияние спектра сенсibilизации на итоговую клиническую эффективность АСИТ с аллергенами КДП у пациентов разных возрастных групп представлено в таблице 39.

Таблица 39. Средний балл ($M \pm \sigma$) вопросника «Симптомы + Препараты» у пациентов разных возрастных групп с моно- и полисенсibilизацией в ходе лечения АСИТ с аллергенами клещей домашней пыли.

Группа пациентов		Визит	До АСИТ	4 года АСИТ	1 год после АСИТ 2022
			2017	2021	
Дети	Моносенсibilизация, n=12		24,8±1,6	8,0±1,7	7,8±1,2
	Полисенсibilизация, n=15		25,6±2,4	8,5±2,1	8,6±1,7
Подростки	Моносенсibilизация, n=6		24,5±2,2	7,9±1,6	8,0±1,4
	Полисенсibilизация, n=17		25,9±2,7	8,3±2,2	8,5±1,7
Молодые взрослые	Моносенсibilизация, n=4		23,7±1,3	8,8±0,9	8,4±1,3
	Полисенсibilизация, n=19		26,2±2,5	8,5±2,1	8,2±1,8

Как показывают данные, приведенные в таблице 39, частота встречаемости моносенсibilизации к КДП с возрастом уменьшается. Несмотря на несколько более яркие проявления аллергического заболевания в группах полисенсibilизации до начала лечения, и к окончанию четвертого года АСИТ, и через год последующего наблюдения статистически значимой разницы между результатами у пациентов, чувствительных только к КДП, и у пациентов с более широким спектром аллергической чувствительности, не получено.

6.5. 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.

Согласно инструкции к препарату для АСИТ с аллергенами КДП протокол увеличения дозы лечебного аллергена был индивидуален. Для каждого пациента в течение первых двух-трех недель подбирали максимально переносимую дозу в интервале 60-180 ИР/день. В ходе лечения методом АСИТ и формирования толерантности, лечебная доза 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.

Учитывали длительность использования разных доз лечебного аллергена в неделях у пациентов разных возрастных групп (смотри Таблицу 40).

Таблица 40. Длительность использования различных режимов дозирования лечебного аллергена у пациентов разных возрастных групп.

Группы пациентов	n, человек	Длительность использования отдельных доз (ИР/день), недели, М±σ			
		60	120	180	240
Дети	27	2,8±1,4	22,9±2,6	27,5±3,3	157,9±4,9
Подростки	23	4,6±1,8	24,1±2,1	25,6±2,9	155,1±3,7
Молодые взрослые	23	3,2±0,9	23,7±1,7	28,4±3,7	153,6±4,3
Все включенные пациенты	73	3,5±1,3	23,6±2,2	27,1±3,1	155,5±4,1

Примечание. ИР – индекс реактивности

Как видно из данных, представленных в таблице 40, отмечается тенденция к более медленному набору лечебной дозы у пациентов подросткового возраста, однако различия не достигали статистической значимости. Ни один из включенных пациентов не использовал высокую лечебную дозу АСИТ (240 ИР/день) менее, чем на протяжении 146 недель.

Учитывая изложенное выше, дальнейший анализ динамики набора лечебной дозы аллергена при АСИТ и случаев нежелательных явлений на фоне такой терапии анализировали в общей выборке, без разделения на возрастные подгруппы.

При сравнении результатов пациентов, сохранявших фенотипические маркеры (ИМТ выше 90 перцентиля и эозинофилия периферической крови >300 кл/мкл) на протяжении 18 месяцев и более и остальных пациентов выявлено, что эозинофилия статистически значимо удлиняет период использования низких доз лечебного аллергена (смотри Таблицу 41).

Таблица 41. Динамика лечебных доз вакцины при АСИТ с аллергенами КДП у пациентов с наличием и отсутствием фенотипических маркеров.

Группы пациентов	n, человек	Длительность использования отдельных доз (ИР/день), недели, М±σ			
		60	120	180	240
ИМТ >90 перцентиля 18 месяцев и более	8	3,6±0,8	24,5±1,8	28,4±4,1	152,1±4,9
Остальные пациенты	65	3,4±1,7	22,7±2,5	25,8±2,9	158,9±3,6
Эозинофилы >300 кл/мкл 18 месяцев и более	9	3,9±1,1	25,8±1,9	30,3±5,1*	149,4±3,2 [#]
Остальные пациенты	64	3,1±1,5	21,4±2,2	23,9±3,6	160,2±5,3

Примечание. ИР – индекс реактивности. * p=0,048; # p=0,009.

Данные, представленные в таблице 41, не показывают статистически значимого влияния избыточной массы тела на течение курса АСИТ и скорость набора максимальной лечебной дозы аллергена. В отличие от этого маркера,

эозинофилия периферической крови статистически значимо чаще приводила к более продолжительному сохранению низких доз лечебного аллергена и более короткому (меньше на 2,5 месяца) использованию максимально разрешенной дозы 240 ИР/день ($149,4 \pm 3,2$ против $160,2 \pm 5,3$ недель в остальной группе; $p=0,009$).

Исследовано также влияние концентрации иммунологических маркеров (периостина, ТСЛП и утероглобина) сыворотки крови на течение АСИТ и скорость набора максимально разрешенной лечебной дозы аллергена в 240 ИР/день. Выявлено, что концентрации периостина и утероглобина не оказывают влияния на этот параметр; пациенты с высоким содержанием ТСЛП в сыворотке крови ($Q75, \geq 812,3$ 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) (анафилаксия или НЯ, требовавшее прекращения приема препарата). Среди включенных 73 пациентов только у пятерых (6,9%) ни разу не отмечалось развития какого-либо НЯ. 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%). Обострений БА или явлений анафилаксии в ходе проведенной нами АСИТ не зарегистрировано. Почти все пациенты, которые испытывали НЯ, переносили их неоднократно. 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 (смотри Таблицу 42).

Таблица 42. Нежелательные явления в ходе проведения АСИТ с аллергенами КДП.

Подгруппа пациентов	Всего человек, (% от группы АСИТ)	Всего событий, (%)
Не было зарегистрировано НЯ	5 (6,9)	0 (0)
Любое НЯ, вызванное АСИТ, в течение 4 лет лечения	68 (93,1)	788 (100)
<i>В том числе:</i>		
Местные НЯ	64 (87,7)	581 (73,7)
Риноконъюнктивит	27 (37)	114 (14,5)
Отек губ	15 (20,6)	51 (6,5)
Сухой кашель	9 (12,3)	42 (5,3)
НЯ до 13 недель лечения АСИТ	68 (93,1)	479 (60,8)
НЯ в интервале 13-27 недель лечения АСИТ	27 (35,6)	202 (25,6)
НЯ после 28 недель лечения АСИТ	14 (19,2)	107 (13,6)

Примечание. НЯ – нежелательное явление; КДП – клещи домашней пыли.

Как видно из данных, приведенных в таблице 42, после завершения первого полугодия лечения число НЯ существенно снизилось. Не отмечено случаев НЯ, которые требовали бы прекращения введения лечебного аллергена для АСИТ.

Проведен анализ характеристик пациентов, которые приводили к увеличению частоты НЯ. Показано, что возрастная группа, фенотипические

маркеры «эозинофилия», «обструктивные нарушения по ФВД» и «избыточная масса тела», а также содержание иммунологических маркеров «периостин» и «утероглобин» не меняют частоту развития НЯ и/или степень их тяжести. Для пациентов, у которых содержание ТСПП сыворотки крови достигло верхнего квартиля ($\geq 812,3$ пг/мл), в сравнении с остальными пациентами, также получавшими АСИТ с аллергенами КДП, отношение шансов (ДИ95%) развития НЯ при этом составило 2,41 [1,73; 2,86] (при $p=0,001$).

6.6. Итоговый алгоритм персонализации терапии БА

Ключевой целью ведения пациента с БА, как хронического заболевания, вызванного нарушением иммунного ответа на внешние раздражители (чаще, аллергены), является снижение объема проводимого противовоспалительного лечения при условии достижения и сохранения контролируемого течения заболевания. Опираясь на собранные данные по влиянию на риск развития обострений БА и наращивания лекарственной нагрузки (объема базисной терапии) исследованных фенотипических и иммунологических маркеров, а также возможности проведения АСИТ с аллергенами КДП, разработан алгоритм персонализации терапии, представленный на рисунке 12.

Алгоритм персонализации терапии БА

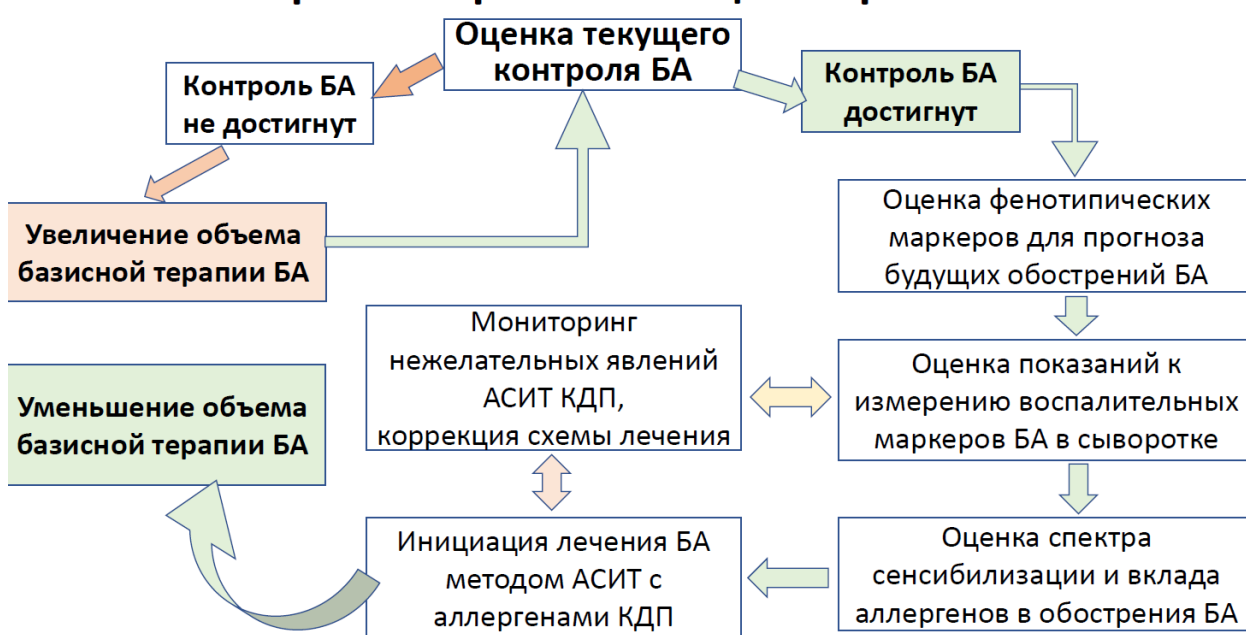


Рисунок 12. Алгоритм персонализации терапии и поддержания контроля БА.

Как видно из рисунка 12, в соответствии с актуальными российскими и международными рекомендациями по ведению пациентов с БА, после верификации достигнутого контроля заболевания, необходимо оценить наличие 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). Далее, при наличии показаний, принимается решение об инициализации терапии методом 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.

Клинический пример 1

Пациент Б.И., ХХ.03.2001 г.р.

Из анамнеза известно, что пациент родился от нормально протекавшей беременности, путем срочных, физиологических родов без осложнений. Перинатальный период без особенностей; грудное вскармливание до 3 месяцев, далее дебют и затяжное обострение атопического дерматита на попытки использования стандартных адаптированных смесей на основе белков коровьего молока для вскармливания. Стабилизация состояния кожи, активное расширение рациона на фоне введения смеси гидролизата в 6 месяцев. С 18 месяцев постоянно присутствует только легкий ксероз кожи с транзиторными обострениями атопического дерматита на погрешности в рационе. Наследственность отягощена по атопическим заболеваниям по обеим линиям (бронхиальная астма у бабушки и дяди по отцовской линии; поллиноз

у бабушки по материнской линии, персистирующий аллергический ринит у матери). Вакцинирован по индивидуальному графику, без значимых нежелательных реакций, против гемофильной палочки не привит.

Впервые обструктивный бронхит мальчик перенес в возрасте 3,5 лет, на фоне выхода в детское дошкольное учреждение. Далее повторные эпизоды обструктивных осложнений ОРВИ в количестве 4-6 эпизодов в год, проявления бронхиальной гиперреактивности (реакции кашлем, одышкой на физическую нагрузку, выход на мороз). Диагноз «бронхиальная астма» установлен в ходе очередной экстренной госпитализации в приступе одышки, серийного кашля на фоне ОРВИ в 6 лет и 2 месяца. При обследовании выявлена сенсibilизация к березе (клещи домашней пыли, эпидермальные и плесневые аллергены отрицательны), умеренные полностью обратимые обструктивные нарушения по данным спирометрии, эозинофилия в клиническом анализе крови $0,47 \times 10^9/\text{л}$. Выписан на базисной терапии суспензией будесонида через небулайзер в суточной дозе 1000 мкг с заметным клиническим улучшением. В дальнейшем прием базисной терапии нерегулярный; затяжные обострения БА, требовавшие небулайзерной терапии фенотеролом/ипратропиумом и увеличения дозы будесонида до 2000 мкг/сут на протяжении 2-4 недель до четырех эпизодов в год, основные триггеры – ОРВИ и физическая либо эмоциональная нагрузка. Ухудшение контроля БА и большая частота использования экстренных ингаляций КДБА после появления дома кошки в 2009г.

Включен в исследование в 2011г. в группе «Дети» с диагнозом:

Основной: Бронхиальная астма среднетяжелая, неконтролируемая, субремиссия

Сопутствующий: Аллергический ринит персистирующий среднетяжелый, обострение.

Динамика результатов вопросника сАСТ/АСТ (баллы) и уровня эозинофилов периферической крови, а также объема базисной терапии частоты обострений БА по годам наблюдения представлена на рисунке 13.

Повторно выполненные аллергологические обследования (кожные аллергопробы) в 2012 и 2019гг. продемонстрировали сохранение пыльцевой сенсibilизации (береза 6/25ps мм и 7/30ps мм), присоединение и нарастание реакции на кошку (5/15мм и 8/25мм), а также на смесь плесневых аллергенов (2019г. – 5/12мм). В ходе наблюдения, в рамках актуальных клинических рекомендаций по ведению пациентов с БА, увеличен объем базисной терапии до 100/500 мкг/сут сальметерола/флутиказона, далее, по достижению контроля над тесением БА и формированием более уверенной ингаляционной техники, пациент переведен на формотерол/будесонид 9/320 мкг/сут, а с возраста 14 лет на режим гибкого дозирования этого препарата, а затем (с 2020г.) на режим противовоспалительного бронхолитика. АСИТ с аллергенами клещей домашней пыли не предлагалась ввиду отсутствия целевой сенсibilизации, АСИТ с аллергеном березы – в связи с полным ответом на фармакотерапию, отсутствием нарастания жалоб в сезон и ограниченными финансовыми возможностями семьи.

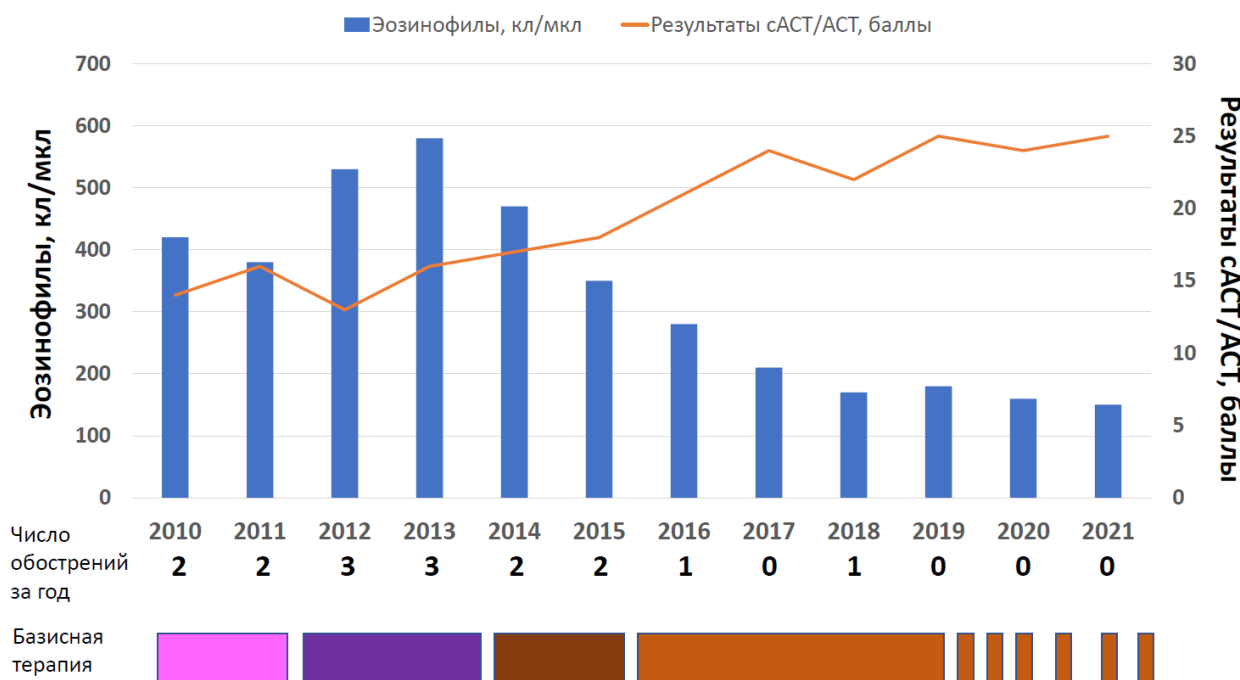


Рисунок 13. Динамика содержания эозинофилов периферической крови и результатов теста по контролю астмы у пациента Б.И. по годам наблюдения. Базисная терапия: ■ будесонид 1000 мкг/сут; ■ сальметерол/флутиказон 100/500 мкг/сут; ■ формотерол/будесонид 9/320 мкг/сут; ■ формотерол/будесонид 4,5/160.

Ценность данной клинической иллюстрации в демонстрации динамики спектра аллергической чувствительности, непостоянства эозинофилии и обструктивных нарушений по данным спирометрии, зависимости этих фенотипических маркеров от объема базисной терапии и полноты ответа на усиление базисной терапии БА у педиатрического пациента.

Клинический пример 2

Пациентка Е.С., ХХ.07.1998 г.р.

Из анамнеза известно, что пациентка родилась без перинатальной патологии от беременности на фоне патологической прибавки веса матерью. Грудное вскармливание до 18 месяцев, проявлений атопического дерматита не отмечала. Наследственность по атопии не отягощена. Вакцинирована по календарю, реакций и осложнений не отмечает, дополнительно привита против гемофильной палочки и пневмококка.

Впервые обструктивный бронхит перенесла в возрасте 5 лет и 3 месяцев. Далее, на фоне рецидивирующих ОРВИ в количестве 6-8 эпизодов в год, диагноз обструктивный бронхит повторно не фиксировался, но каждый эпизод респираторной инфекции сопровождался назначением небулизированного фенотерола/ипратропия, часто в сочетании с суспензией будесонида, с выраженным положительным эффектом. Повторные очерченные реакции кашлем, дистантными хрипами на физическую нагрузку, эмоции (смех/плач), резкие запахи и контакты с пылью (уборка, застилание кровати и т.п.). Диагноз «бронхиальная астма» установлен амбулаторно по результатам анамнеза, характерных изменений на спирометрии (падение ОФВ1 до 68% от табличной нормы и прирост после 200 мкг сальбутамола на 0,32 л – 16,5%) и данных аллергообследования (яркая сенсibilизация к клещам домашней пыли) в 10 лет и 4 месяца. При повторных функциональных обследованиях выявляли умеренные полностью обратимые обструктивные нарушения, клинические анализы крови без эозинофилии. В базисной терапии беклометазон ДАИ 200-600 мкг/сут с неполным и нестойким клиническим эффектом. Несмотря на

регулярный прием базисной терапии, отмечала потребность в небулайзерной терапии фенотеролом/ипратропиумом и будесонидом (1000-2000 мкг/сут) на фоне ОРВИ продолжительностью до 16-20 недель в год.

Уже с дошкольного возраста отмечается избыточный вес (5-7 коридор по массе тела относительно возрастной нормы). Обследована эндокринологом, установлен диагноз экзогенно-конституционального ожирения, даны рекомендации по пищевым ограничениям и увеличению двигательной нагрузки, которые не смогла выполнить из-за развития одышки при занятиях спортом.

Включена в исследование в 2010г. в группе «Подростки» с диагнозом:

Основной: Бронхиальная астма среднетяжелая, неконтролируемая, субремиссия

Сопутствующие: Аллергический ринит персистирующий среднетяжелый, обострение.

Экзогенно-конституциональное ожирение II степени.

Динамика результатов вопросника сАСТ/АСТ (баллы), показателей индекса массы тела и ОФВ1 до бронхолитика относительно возрастной нормы, а также объема базисной терапии и частоты обострений БА по годам наблюдения представлены на рисунке 14. В ходе наблюдения, в соответствии с российскими и международными рекомендациями по терапии БА, увеличен объем базисной терапии до 100/500 мкг/сут сальметерола/флутиказона, что привело к достижению контроля над клиническими симптомами БА и нормализации исходных показателей спирометрии, но сохранялась положительная проба с бронхолитиком (прирост ОФВ1 +15% +0,42л). В 2013-2014гг к терапии иГКС+ДДБА добавлен тиотропия бромид 5 мкг/сут, что позволило купировать обструктивные нарушения на спирометрии. В течение 2016-2017гг отмечались стабильные показатели ИМТ без нарастания, а с 2018г и до конца наблюдения этот показатель вернулся к верхней границе нормальных значений и более не увеличивался. С 2017г., учитывая ранее

выявленную клинически значимую сенсibilизацию к обоим клещам домашней пыли (*D.pteronysinus* 41,5 МЕ/мл Immulite и 7/30мм по КАП; *D.farinae* 32,8 МЕ/мл Immulite и 8/26мм по КАП), инициирована АСИТ препаратом Сталораль «Аллерген клещей», которая продолжалась в течение 4 лет, и еще один год пациентка наблюдалась безинтервенционно. В результате комплексного противовоспалительного лечения БА с добавлением АСИТ удалось достичь стойкой клинико-функциональной ремиссии, при этом параллельно был существенно снижен объем базисной терапии, до монтелукаста р.о. 10мг/сут, два курса в год, продолжительностью 3 месяца каждый на пики подъема заболеваемости ОРВИ. Показатели спирометрии стабильно выше 80% от табличной нормы, проба с сальбутамолом отрицательная.

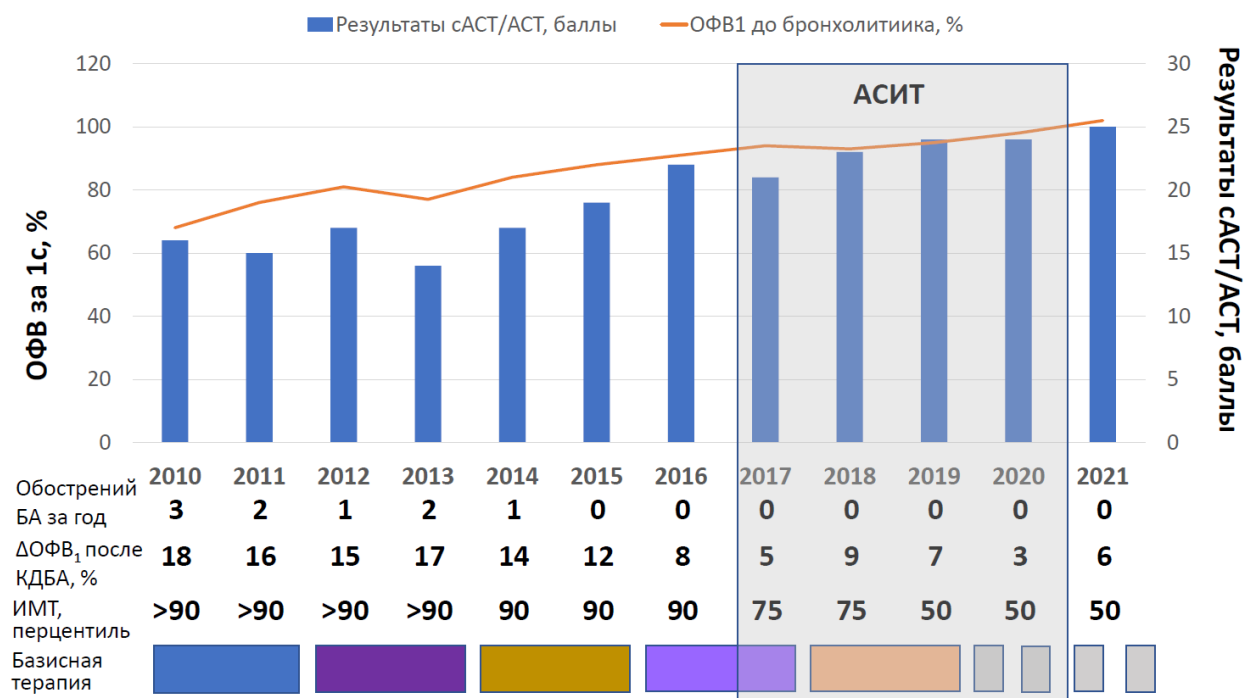


Рисунок 14. Динамика показателей ОФВ₁, прироста ОФВ₁, результатов теста контроля астмы и объема базисной терапии у пациентки Е.С. по годам.

Базисная терапия: ■ беклометазон 400-600 мкг/сут; ■ сальметерол/флутиказон 100/500 мкг/сут; ■ сальметерол/флутиказон 100/500 мкг/сут + тиотропий 5мкг/сут; ■ сальметерол/флутиказон 50/250 мкг/сут; ■ флутиказон 200 мкг/сут; ■ монтелукаст 10 мг/сут.

Ценность данной клинической иллюстрации в демонстрации клинической эффективности комбинации ДДБА и ДДАХ в дополнение к средним дозам иГКС в преодолении длительно сохранявшихся обструктивных нарушений ФВД. Кроме того, показана высокая клиническая эффективность АСИТ с аллергенами КДП у пациентки с исходно большим объемом базисной терапии и наличием фенотипического маркера (ИМТ >90 перцентилья). На фоне достижения контролируемого течения БА и роста толерантности к физической нагрузке, удалось стабилизировать, а затем и снизить избыточную массу тела пациентки. Ключевым исходом успешной АСИТ стало значимое снижение объема базисной терапии при сохранении клинического и функционального контроля БА.

Клинический пример 3

Пациент Д.Т., XX.09.1996 г.р.

По анамнестическим данным, беременность матери пациента сопровождалась патологической прибавкой веса; конституционально оба родителя имели избыточный вес. Роды в срок 36 недель, без явлений дыхательной недостаточности. Грудного вскармливания не было, в первые три месяца жизни ребенок получил четыре различных смеси, смена была связана с выраженными проявлениями атопического дерматита до мокнутий. Нормализация состояния кожи в интервале 3-6 месяцев жизни на фоне введения смеси-гидролизата и активной наружной терапии; обострения атопического дерматита на прямые погрешности и стресс сохраняются и во взрослой жизни. Наследственность по атопическим отягощена по материнской линии (мать поллиноз, бабушка по материнской линии БА). Вакцинирован по индивидуальному графику, отмечает транзиторные реакции в виде обострений атопического дерматита на некоторые вакцины, против гемофильной палочки и пневмококка не привит.

По данным медицинской документации, впервые обструктивный бронхит зарегистрирован в возрасте 9 месяцев на фоне ОРВИ. Далее ОРВИ

рецидивировали до 10 эпизодов в год, в т.ч. обструктивные бронхиты 4-6 эпизодов в год. Как по назначениям наблюдающего педиатра, так и самостоятельно, родители широко использовали небулайзерную терапию фенотеролом/ипратропием и суспензией будесонида, с выраженным положительным эффектом. С возраста 3 лет развернутые обструктивные эпизоды (кашель, дистантные хрипы) на контакты с домашней пылью (уборка дома, выезд к бабушке и т.п.) и физическую или эмоциональную нагрузку, с эффектом от небулайзерных ингаляций. Диагноз «бронхиальная астма» установлен при экстренной госпитализации в пульмонологическое отделение в возрасте 4 лет 2 месяцев. В дальнейшем, при повторных аллергообследованиях выявлена яркая сенсibilизация к клещам домашней пыли, кошкам, собакам и грибковым аллергенам (*Alternaria*, *Aspergillus* spp.). С младшего школьного возраста при исследовании функции внешнего дыхания часто умеренные/выраженные обструктивные нарушения, иногда не полностью обратимые. В клинических анализах крови повторно регистрировалась эозинофилия, однако непостоянная, диапазон колебаний от 0,18 до 1,6 x 10⁹/л. В базисной терапии будесонид суспензия 500 мкг/сут с недостаточным контролем БА, с 2005 переведен на сальметерол/флутиказон 25/125 мкг 2 дозы x 2 раза в день. Течение БА оставалось частично-контролируемым или неконтролируемым в связи с повторными обострениями (3-4 раза в год) на фоне ОРВИ и контактов с причинными аллергенами.

Избыточная масса тела впервые зарегистрирована в возрасте 9 лет, далее постоянно значения выше 90 перцентиля от возрастной нормы. В ходе эндокринологического обследования ожирение расценено как экзогенно-конституциональное, показаний к фармакотерапии не выявлено.

Включен в исследование в 2011г. в группе «Подростки» с диагнозом:

Основной: Бронхиальная астма среднетяжелая, неконтролируемая, субремиссия

Сопутствующие: Аллергический ринит персистирующий среднетяжелый, обострение.

Атопический дерматит распространенный, легкий, ремиссия

Экзогенно-конституциональное ожирение II степени.

Изменения результатов вопросника сАСТ/АСТ (баллы), значений ОФВ₁ до бронхолитика относительно возрастной нормы, а также объема базисной терапии, индекса массы тела и частоты обострений БА по годам наблюдения представлены на рисунке 15. В рамках настоящего исследования, объем базисной терапии был увеличен до 18/640 мкг/сут формотерола/будесонида, добавлены курсы монтелукаста в возрастной дозе до 6 месяцев в год на пиках заболеваемости ОРВИ. В результате увеличения лекарственной нагрузки удалось добиться контролируемого течения БА как по клинико-anamнестическим данным, так и по результатам спирометрии. При этом показатели ИМТ, хотя и не демонстрировали увеличения, стабильно оставались высокими (ИМТ >90 перцентиля относительно возрастной нормы).

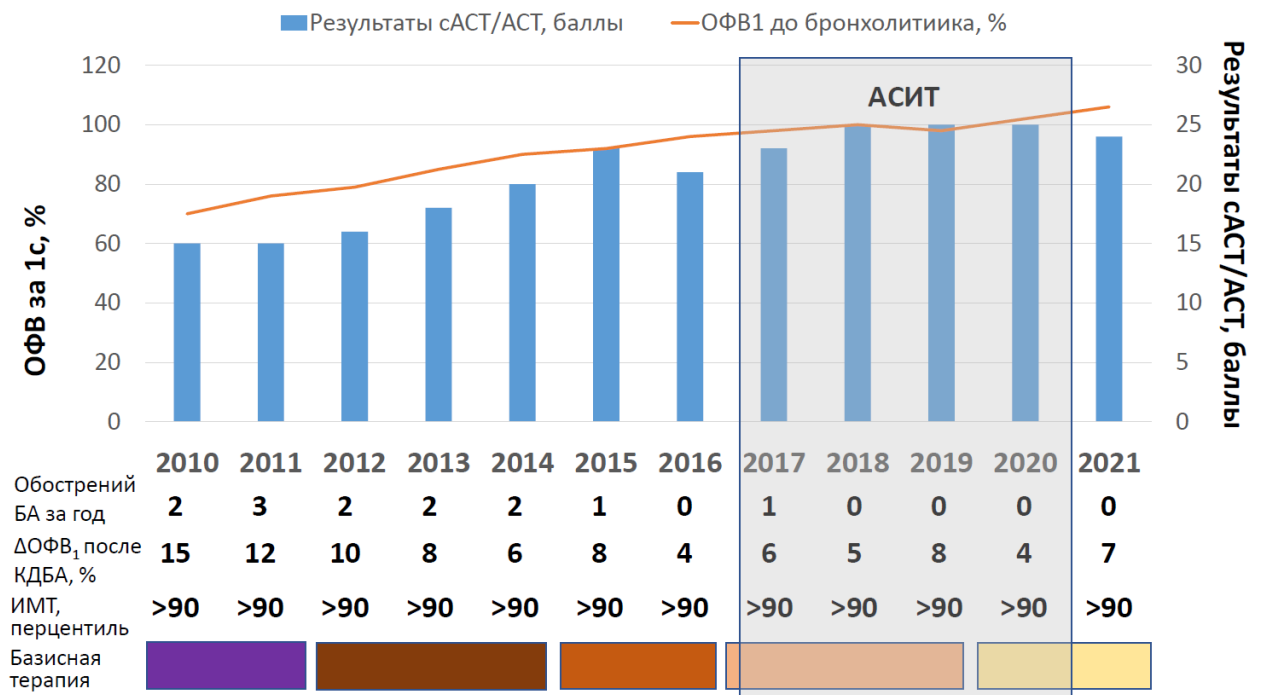


Рисунок 15. Динамика показателей ОФВ₁, прироста ОФВ₁, результатов теста контроля астмы и объема базисной терапии у пациента Д.Т. по годам. Базисная терапия: ■ сальметерол/флутиказон 100/500 мкг/сут; ■ формотерол/будесонид 18/640 мкг/сут + монтелукаст 5мкг/сут; ■ формотерол/будесонид 9/320 мкг/сут; ■ формотерол/будесонид 4,5/160 мкг/сут + по требованию; ■ виллантерол/флутиказона фууроат 22/92 мкг/сут.

При исследовании уровней сывороточных биомаркеров в 2017г. выявлен высокий уровень сывороточного ТСЛП (1028,3 пг/мл), нормальные значения периостина (31,5 нг/мл) и низкий уровень СС-16 (3,9 нг/мл).

Опираясь на подтвержденную клинически значимую сенсibilизацию к обоим клещам домашней пыли (*D.pteronysinus* 29,1 МЕ/мл ImmunoCAP и 10/20мм по КАП; *D.farinae* 37,3 МЕ/мл ImmunoCAP и 13/25мм по КАП), инициирована АСИТ препаратом Сталораль «Аллерген клещей». Интегральный подход к базисной терапии БА с применением АСИТ, контроль приверженности терапии и усиление элиминационных мероприятий позволили сформировать уверенную клинико-функциональную ремиссию БА, а далее и снизить объем базисной терапии. Набор максимальной дозы Сталораля (240 ИР/сут) у этого пациента был более постепенным и занял 61 неделю, в то время как в среднем по группе пациентов «Молодые взрослые» этот показатель составил $52,8 \pm 2,6$. Объем базисной терапии удалось снизить до 22/92 мкг/сут виллантерола/флютиказона фууроата. С 2017г. показатели спирометрии стабильно выше 80% от табличной нормы, проба с сальбутамолом отрицательная.

Ценность данного клинического примера в рассмотрении высокой клинической эффективности АСИТ с аллергенами КДП у пациента с исходно большим объемом базисной терапии и комбинацией двух фенотипических маркеров (ИМТ >90 перцентиля + эпизоды эозинофилии более 1000 кл/мкл) и иммунологического маркера (ТСЛП > 813 пг/мл). Не удалось снизить избыточную массу тела пациента, однако роста показателя ИМТ не наблюдалось. Контролируемое течения БА достигнуто в результате смены препарата базисной терапии, а затем, в результате успешной АСИТ, достигнуто значимое снижение объема базисной терапии.

Итак, полученные результаты исследования реальной клинической практики применения методики АСИТ с аллергенами КДП у пациентов разных возрастных групп (дети 6-11 лет, подростки 12-17 лет и молодые взрослые 18-25 лет) с учетом наличия либо отсутствия у них различных

фенотипических (избыточная масса тела, эозинофилия периферической крови >300 кл/мкл или обструктивные нарушения на ФВД) и иммунологических (содержание периостина, тимического стромального лимфопоэтина и утероглобина в сыворотке крови) маркеров течения БА. Доказано, что итоговая клиническая эффективность усиления базисной терапии БА методом АСИТ с аллергенами КДП при назначении по показаниям и достаточной приверженности лечению не зависит ни от одного из исследованных фенотипических и иммунологических маркеров. Некоторые из них (эозинофилия периферической крови, содержание ТСПП сыворотки крови) рационально учитывать при оценке риска осложненного течения курса АСИТ, однако наличие таких маркеров не является противопоказанием к старту лечения.

В целом, полученные результаты позволяют, на основании комплексного анализа анамнестических, клинических, лабораторных и функциональных данных персонализировать терапию БА с целью достижения и удержания контроля над заболеванием при минимально достаточном объеме базисной терапии.

ГЛАВА 7

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ И ВЫВОДЫ

Результаты настоящего исследования получены в ходе долгосрочного наблюдения за крупной (более 100 человек) когортой пациентов в условиях реальной клинической практики амбулаторного звена первичной специализированной медицинской помощи населению. Такие условия проведения работы накладывали определенные ограничения на доступность данных, но, в то же время, позволили адаптировать полученные результаты к практическим рекомендациям. В целом, исследования реальной клинической практики на сегодняшний день представляются важным дополнением к научным результатам, полученным в рамках двойных слепых плацебо-контролируемых исследований [88; 189; 202].

Когортные долгосрочные наблюдения при хронических неизлечимых заболеваниях, к которым относится БА, представляют важную информацию в отношении как определения факторов риска прогрессирования заболевания, так и значимости, вклада отдельных факторов в сохранение или потерю контроля над течением заболевания [129; 36; 38]. Для пациентов педиатрической группы известны возрастные интервалы наибольшего риска потери контроля БА: подростковый (13-17 лет) и возраст молодых взрослых (18-25 лет) [11]; изучение изменений течения БА в эти календарные интервалы в реальной практике и стало целью нашей работы. В настоящем исследовании представлены оба перехода за счет комбинации младшей (6-11 лет) и старшей (12-17 лет) возрастных групп на этапе включения; представлены прямые сравнения динамики контроля БА и фенотипических маркеров в эти периоды. Ранее опубликованные работы преимущественно освещали одну возрастную группу и были более ограничены во времени наблюдения [38; 3; 21].

Важным преимуществом настоящего исследования также является объединенный анализ фенотипических и иммунологических маркеров прогрессирования БА в сочетании с динамической долгосрочной оценкой объема требуемой базисной терапии (лекарственной нагрузки) и АСИТ как

ключевого инструмента снижения потребности в препаратах во всех наблюдаемых возрастных группах. Потребность в накоплении доказательств клинической эффективности АСИТ в реальной практике при БА в настоящее время особенно подчеркивается международными и российскими согласительными документами [82; 2; 197].

7.1 Роль фенотипических маркеров в выборе терапевтической стратегии при БА

В литературе высказываются предположения о вероятности влияния степени приверженности базисной терапии, выраженности аллергенной нагрузки и ведущего патогенетического механизма БА на характер и значимость отдельных факторов для поддержания контроля заболевания [177; 140]. Подчеркивается актуальность оценки влияния конкретных фенотипических маркеров на однородных возрастных и географических выборках пациентов.

В соответствии с актуальными российскими и международными руководствами по ведению БА, научный и практический интерес представляют данные, полученные на локальной выборке в ходе долгосрочного наблюдения, по динамике уровня абсолютного содержания эозинофилов периферической крови и его связи с риском будущих обострений БА [128; 36]. Пациентам в реальной практике, у которых обнаруживается уровень эозинофилов выше 300 клеток в микролитре, рационально рекомендовать сохранять текущий объем противовоспалительной терапии или рассмотреть возможность его увеличения не менее, чем на 6 месяцев. С другой стороны, нами показано, что в педиатрической практике эозинофилия не является стабильным фенотипическим маркером и под действием как базисной терапии, так и, возможно, возрастных изменений, может длительное время повторно не обнаруживаться, а у части пациентов и вовсе не встречаться за годы наблюдений. Значение таких наблюдений особенно велико для пациентов с тяжелым, терапевтически резистентным течением БА,

выступающих кандидатами на проведение терапии моноклональными антителами, в частности, к интерлейкину-5 [145; 33]. Возможно, в педиатрической практике требуется более подробная или более продолжительная оценка уровня эозинофилии периферической крови для решения вопроса об инициации этой терапии. Одной из важных практических рекомендаций может стать повторная оценка приверженности пациента базисной терапии БА в случае обнаружения у него эозинофилии периферической крови – по нашим данным, регулярный прием даже средних доз иГКС нормализует этот показатель в течение 6 месяцев более, чем у 40% пациентов, что согласуется с данными литературы в терапевтической популяции [95]. Полученные нами данные по снижению ранее повышенного содержания эозинофилов периферической крови в результате увеличения объема базисной терапии согласуются с опубликованными материалами наблюдательного протокола на меньшей выборке у пациентов старшей возрастной группы о том, что при повышении дозы иГКС наблюдается снижение числа эозинофилов периферической крови [144].

Известно, что наличие фенотипического маркера «избыточная масса тела (ИМТ выше 90 перцентиля)» у пациента относит его к группе более высокого риска будущих обострений БА. Таким пациентам не рационально рассматривать снижение объема базисной терапии БА в ближайшие 6 месяцев, а у некоторых из них обоснованно рассмотреть увеличение объема противовоспалительного лечения. С точки зрения как практической, так и фундаментальной медицины, интересной находкой настоящего наблюдательного протокола была низкая частота избыточной массы тела у пациентов, включенных в исследование в возрасте 6-11 лет. Показан наибольший риск патологического нарастания массы тела с длительным сохранением этого фенотипического маркера риска будущих обострений, падения функциональных показателей и увеличения лекарственной нагрузки в подростковом возрасте. Опубликованные ранее поперечно-срезовые исследования, в которых описано отрицательное влияние высокого ИМТ на

контроль БА и/или функциональные показатели [150; 74], в нашем наблюдении дополнены возможностью отследить динамику изменения этой взаимосвязи с возрастом.

Помимо выделения прогностических фенотипических маркеров, необходима оценка возможности их модификации. По данным, полученным в ходе нашего исследования, стойкая (более 12 месяцев) нормализация массы тела приводит к нормализации функциональных показателей дыхания, более стойкому контролю БА и снижению объема лекарственной нагрузки. Своевременное выявление и направленная коррекция не только морбидного ожирения, но и избыточной массы тела у пациентов с БА (выше 90 перцентиля) приводят к статистически значимым изменениям спирометрических показателей и длительности периодов контролируемого течения БА. Приведенные результаты подчеркивают важность динамической оценки антропометрических показателей у пациентов с БА любой возрастной группы и своевременной комплексной коррекции повышенного ИМТ. Ранее данные по влиянию коррекции массы тела на контроль и спирометрические показатели при БА были получены только для взрослой популяции [215].

Как на этапе постановки диагноза БА, так и в ходе дальнейшего диспансерного наблюдения показатели спирометрии служат основой для диагностического и терапевтического выбора практикующего врача в ходе дальнейшего диспансерного наблюдения пациента. В настоящее время как международные, так и отечественные руководства не относят функциональные данные к критериям контроля БА [123; 36]; в то же время, подчеркивается роль результатов этих обследований в прогнозе риска будущих обострений. Нами получены данные об относительно невысоком числе пациентов со значениями $ОФВ_1$ менее 80% от возрастной нормы до бронходилататора (14,5% в группе «Дети» и 15,9% в группе «Подростки»). Важно, что как в ходе стандартной ингаляционной терапии, так и, в особенности, в результате лечения методом АСИТ, доля пациентов с исходно низким значением $ОФВ_1$ прогрессивно убывала и на завершающем визите

составила только 2,6% (3 пациента, не получавшие лечения методом АСИТ). Такая динамика, вероятно, вызвана активным поддержанием приверженности к базисной терапии и элиминационным ограничениям, а также прямым накопленным противовоспалительным действием использованных ингаляционных препаратов базисной терапии БА. В литературе представлены как данные, которые согласуются с нашими наблюдениями (улучшение показателей ФВД при долгосрочной плановой терапии БА) [4; 80], так и обратные данные об увеличении доли пациентов с обструктивными нарушениями с увеличением возраста [29; 156]. Противоречия с ранее опубликованными данными можно объяснить завершением нашего наблюдения на пике функционального резерва легких, в возрасте «молодых взрослых», а также отсутствием в обсуждаемой когорте курящих пациентов.

Наиболее частой комбинацией фенотипических маркеров в нашем наблюдении было сочетание «эозинофилии» и «функциональной обструкции»; из-за редкости избыточной массы тела, этот маркер реже встречался и в сочетаниях. Сочетание всех трех маркеров, сохранявшееся на протяжении более, чем трех визитов, характеризовалось меньшим контролем БА и более высокой дозой ИГКС в базисной терапии. По данным литературы, эозинофилия и более высокий ИМТ характерны для пациентов с тяжелым, терапевтически резистентным течением БА, независимо от возраста [129; 177; 48]. Наше наблюдение подтверждает большую лекарственную нагрузку для группы подростков и молодых взрослых, в том числе, и при нетяжелой БА. Для пациентов в препубертатном возрасте нами показана меньшая стабильность избыточной массы тела и большая частота нормализации показателя ИМТ. Важно, что по нашим данным, нормализация массы тела сопровождается как стойким, многолетним последующим увеличением степени контроля БА, так и продолжительным уменьшением объема базисной терапии.

Опираясь на собранные данные, мы можем сделать вывод о том, что фенотипические маркеры «избыточная масса тела», «эозинофилия

периферической крови» и «обструктивные нарушения функции внешнего дыхания» изменяются в ходе взросления и увеличения объема базисной терапии; при этом, их выявление связано с более высоким риском потери контроля БА, независимо от возраста; вариабельность этих маркеров более выражена у пациентов до 18 лет. Снижение массы тела и абсолютного числа эозинофилов, соотносится, независимо от возрастной группы, с улучшением функциональных показателей дыхания, увеличением степени контроля БА и снижением риска обострений на протяжении не менее, чем 18 последующих месяцев. На материале пациентов с БА в ходе взросления и перехода из группы «Детей» в группу «Подростков», а также из группы «Подростков» в группу «Молодых взрослых» нами впервые описаны нестабильность отдельных фенотипов («эозинофильная БА», «БА, ассоциированная с ожирением», «БА с фиксированной обструкцией»), тотальное доминирование смешанного фенотипа (атопия в сочетании с другими маркерами) и высокая частота изменчивости отдельных фенотипических маркеров при многолетнем наблюдении.

Полученные данные позволяют уверенно рекомендовать повторную ежегодную оценку наличия и степени выраженности фенотипических маркеров «избыточная масса тела», «эозинофилия периферической крови» и «обструктивные нарушения функции внешнего дыхания». Опираясь на выявленные изменения фенотипа БА, практикующий врач может принять более обоснованное решение о коррекции объема базисной терапии БА у конкретного пациента. Наше проспективное наблюдение подчеркивает условность концепции фенотипической группировки у пациентов с БА и необходимость учета дополнительных индивидуальных факторов анамнеза для персонализации базисной терапии. Кроме того, мы выявили нередкие ассоциации отдельных фенотипических характеристик бронхиальной астмы у одного пациента, что позволяло отнести его к нескольким фенотипам одновременно или последовательно на протяжении декады наблюдения.

7.2 Иммунологические маркеры в оценке рисков будущих обострений и коррекции базисной терапии у пациентов с БА разных возрастных групп

Исследование иммунологических маркеров, регулирующих хроническое воспаление в бронхах, способствует оптимизации выбора средств базисной терапии бронхиальной астмы и персонализации изменения лекарственной нагрузки пациентов, особенно в педиатрической практике [21; 78].

Конкретным пациентам, с учетом комплексного долгосрочного динамического анализа клинико-anamнестических данных, результатов повторных спирометрий и оценки концентрации биомаркеров (периостин, ТСЛП, утероглобин) можно рекомендовать усиление базисной терапии БА, прогнозировать риск будущей потери функционального резерва легких и обосновывать целесообразность элиминационных мероприятий и изменения образа жизни (отказ от домашних животных, мероприятия по снижению веса). Такие рекомендации направлены на достижение стабильно контролируемого течения БА, снижение частоты обострений и оптимизацию лекарственной нагрузки у амбулаторных пациентов в реальной клинической практике.

В нашем исследовании представлены систематизированные лонгитудинальные данные функциональных показателей легких, частоты обострений и объема базисной терапии в корреляции с концентрацией биологических маркеров активности воспаления бронхиальной стенки. К сожалению, предложенный малоинвазивный метод (оценка концентраций маркеров в материале назальных браш-биоптатов) оказался неприменимым для ТСЛП и менее информативным для периостина и утероглобина. В направлении использования материала, полученного из верхних дыхательных путей, необходимы дальнейшие исследования.

Обнаружено, что содержание периостина в сыворотке крови не зависело от возрастной группы; в доступной литературе не обнаружено ранее опубликованных работ по прямому сравнению концентрации периостина сыворотки крови у пациентов разного возраста. В то же время, исходя из

биологической роли этого белка и возможных данных о генетической предрасположенности отдельных пациентов к его избыточному синтезу, сывороточный периостин можно рассматривать как один из маркеров трудно контролируемого течения БА [99; 147]. Согласно полученным нами данным, пациенты с содержанием периостина сыворотки крови выше 47 нг/мл требуют большего объема базисной терапии. Ранее у детей были описаны более низкие значения концентрации периостина сыворотки (3,95-9,2 нг/мл) [30], что может быть связано с использованием другой тест-системы. Напротив, у взрослых пациентов с обострениями БА в течение предшествовавшего взятию крови года, в отличие от пациентов без обострений, с использованием набора, который применялся в нашей работе, получены сходные данные (27 и 19,5 нг/мл, различие статистически значимо ($p = 0,036$)) [231]. Сходные данные, с более высокими значениями сывороточного периостина, получены для небольшой группы детей с тяжелым течением БА, обследованных непосредственно в момент обострения и в ремиссии: 60 против 48 нг/мл ($p < 0,001$) [116]. По сравнению с данными, представленными в литературе ранее, нашу работу отличает прямой кросс-секционный анализ разных возрастных групп и выявленные корреляции между высоким уровнем периостина сыворотки крови и большей частотой обострений БА, более высоким риском фиксированной обструкции и более высокими дозами препаратов базисной терапии в сравнении с пациентами, у которых концентрация периостина сыворотки не достигла уровня 47 нг/мл.

В доступной литературе исследования, изучавшие концентрацию периостина в назальном материале, нам не встретились. В то же время, эпителиальные клетки, полученные из верхних дыхательных путей пациентов с БА, культивируются и используются для моделирования реакций бронхиального эпителия и исследования различных биомаркеров [99; 223]. Использованная техника наиболее эффективна у пациентов подросткового возраста; возможно, модификации преаналитической части протокола

позволят в дальнейшем рекомендовать назальные браш-биоптаты для более широкого применения.

Ранее опубликованные данные по исследованию содержания ТСЛП в сыворотке крови у педиатрических пациентов с БА [168] не выделяли никаких критериев высокого содержания этого маркера, кроме тяжести заболевания и давности обострения БА. Также на когортах пациентов старше 18 лет была показана связь содержания этого алармина, степени тяжести БА и выраженности обструктивных нарушений по данным ФВД [236]. В другой, более поздней публикации при оценке когорты терапевтических пациентов было показано, что более тяжелое, неконтролируемое течение БА ассоциировано с более высоким содержанием ТСЛП в сыворотке крови [217]. Нами впервые выполнено прямое срезовое сравнение сывороточной концентрации ТСЛП у пациентов разных возрастных групп. При этом не получено статистически значимых различий при группировке по возрасту, однако выявленная тенденция к увеличению концентрации ТСЛП с возрастом требует уточнения в последующих работах.

Повышение концентрации ТСЛП в сыворотке крови описано как маркер неспецифического повреждения бронхиальной стенки [168; 39], например, в ответ на воздействие табачного дыма, ОРИ и т.п. В нашем исследовании не было курящих пациентов, пассивные контакты с табачным дымом встречались как у пациентов с высоким, так и у пациентов с низким содержанием ТСЛП сыворотки. Впервые выявлена зависимость концентрации ТСЛП от спектра сенсibilизации, в частности, максимальное содержание этого цитокина было у пациентов, с аллергией к клещам домашней пыли. Известна выраженная протеолитическая активность клещевых аллергенов, вероятно, способная оказывать разрушающее действие на бронхиальную стенку [146]. При эндотрахеальном введении мышам экстракта клещей домашней пыли, в отличие от плацебо (фосфатного буфера), было показано усиление синтеза и выделения ТСЛП; вероятным источником этого цитокина являются дендритные клетки бронхиального дерева [146].

В работе группы исследователей из Самары и Москвы ранее были получены данные об обнаружении ТСЛП в назальном материале у детей с БА и аллергическим ринитом [27]. Показано, что более высокое содержание ТСЛП характерно для пациентов с коморбидным аллергопатологии полипозным риносинуситом, а также показано нарастание этого алармина в момент обострения АР в сравнении с периодом ремиссии, независимо от стадии течения БА. Авторы использовали отличную от нашей тест-систему для обнаружения ТСЛП, не определяли корреляцию назального и сывороточного содержания этого белка и обследовали меньшее количество пациентов (43 человека), без деления на возрастные группы (как детского, так и подросткового возраста).

Гипотеза настоящей работы предполагала большую достоверность и изменчивость концентрации ТСЛП *in situ*, на материале респираторного эпителия, в сравнении с данными сыворотки крови. Можно уверенно утверждать, что полученные подпороговые уровни ТСЛП в назальных браш-биоптатах не вызваны погрешностями отбора биоматериала, так как другие аликвоты этого же назального супернатанта содержали в достаточном для обнаружения количестве провоспалительный маркер периостин и протективный маркер утероглобин. Обнаруженные результаты противоречат гипотезе единства воспалительного процесса в верхних и нижних дыхательных путях и требуют дальнейшего изучения и, вероятно, динамического контроля. Особенно интригующим остается тот факт, что ТСЛП в назальном материале не был обнаружен, в т.ч., у пациентов с коморбидным БА аллергическим ринитом (89 пациентов, 85,6%).

Ранее опубликовано российское исследование, изучавшее концентрацию ТСЛП в сыворотке крови педиатрических пациентов с аллергическим заболеванием [20]. В этой работе использовался другой набор для лабораторного тестирования и оценивались данные пациентов с другой нозологией (атопическим дерматитом), поэтому прямое сравнение концентраций ТСЛП представляется некорректным. Тем не менее, данные о

повышении концентрации ТСЛП сыворотки крови у пациентов с аллергическим заболеванием в сравнении со здоровыми лицами, а также нарастание содержания ТСЛП с увеличением степени тяжести атопического дерматита, позволяет говорить о значении ТСЛП для патогенеза аллергического воспаления и согласуются с нашими собственными результатами при БА [20]. Полученные нами данные по корреляции уровня ТСЛП и длительности контролируемого течения БА, а также более высоким цифрам этого маркера у пациентов с обструктивными нарушениями по оценке функции внешнего дыхания, перекликаются с наблюдениями о большей концентрации ТСЛП при более тяжелом течении атопического дерматита.

Опубликованы данные, полученные на разнородных группах пациентов терапевтической практики, о том, что секреторный белок клеток Клара массой 16 кДа (утероглобин, СС16) встречается в меньшей сывороточной концентрации у пациентов с БА, чем у здоровых лиц [131; 238]. В то же время, для мокроты и жидкости бронхоальвеолярного лаважа получены обратные данные, о повышении уровня СС16 у пациентов с БА в сравнении с обследованными без БА [117]. Полученные нами данные о зависимости сывороточной концентрации утероглобина от возраста пациентов и, следовательно, стажа БА, коррелируют с результатами японских авторов [216]; при этом полученные нами различия более выражены, вероятно, в силу сравнения групп разного возраста. Мы уверенно доказали повышение риска как будущих обострений БА, так и увеличения лекарственной нагрузки и снижения функциональных показателей легких у пациентов с более низкой концентрацией утероглобина сыворотки крови при долгосрочном наблюдении; важным практическим ограничением в использовании этого прогностического маркера является возраст определения, согласно нашему наблюдению, он должен быть менее 12 лет. Эти данные могут быть объяснены тем, что в нашем наблюдении пациенты всех возрастных групп (в т.ч., молодые взрослые) были включены из диспансерных групп наблюдения детских аллергологических кабинетов, и имели дебют заболевания в

дошкольном возрасте (т.е. к моменту исследования концентрации утероглобина сыворотки крови у них был длительный «стаж» БА). Также важной представляется находка зависимости информативности определения содержания СС16 сыворотки крови от фенотипических маркеров – наиболее низкими показатели этого протективного белка были у пациентов с избыточной массой тела и/или высоким содержанием эозинофилов периферической крови и/или стойкими обструктивными нарушениями по данным спирометрии. В модели астмы на мышах было показано, что нехватка утероглобина (или снижение его концентрации) ведут к увеличению инфильтрации легочной ткани эозинофилами [221]. Мы предлагаем более доступный маркер, эозинофилию периферической крови, в качестве «скринингового фильтра» перед принятием решения о целесообразности углубленного иммунологического обследования на содержание СС16 в сыворотке крови. Опубликованные ранее исследования и систематические обзоры по определению СС16 в сыворотке крови ставят вопрос о большей эффективности этого маркера при условии предварительного отбора пациентов по неиммунологическим характеристикам [81]. Наша работа конкретизирует алгоритм отбора пациентов на такое исследование. Определенная параллель наших данных прослеживается и с обзорной работой японских авторов, где на материале пациентов с тяжелой БА было высказано предположение об эозинофилах как основных эффекторных клетках усиления аллергического воспаления при снижении сывороточной и тканевой концентрации утероглобина [130]. Практически важным, впервые описанным нами наблюдением является то, что сывороточное содержание утероглобина не влияло на итоговую эффективность обоснованно назначенной АСИТ с аллергенами КДП по результатам четырех лет лечения.

Таким образом, для улучшения прогноза пациентов с неконтролируемой БА рационально рекомендовать адекватный объем регулярной противовоспалительной терапии, персонализация которой может быть основана на определении и мониторинге как фенотипических, так и

иммунологических маркеров риска персистирования воспалительного процесса в бронхах. Высоко инвазивные методики исследования жидкости бронхоальвеолярного лаважа и материалов биопсии бронхиальной стенки неприменимы в реальной амбулаторной практике. Детальный направленный сбор анамнеза, повторное выполнение спирометрических исследований, выбор, на основании фенотипических маркеров (ИМТ > 90 перцентилья, эозинофилия > 300 кл/мкл, обструктивные нарушения на спирометрии), пациентов для определения сывороточных концентраций периостина, ТСЛП и утритроглобина может рассматриваться как перспективный мониторинговый и прогностический инструмент долгосрочного ведения и оптимизации базисной терапии БА у пациентов разного возраста.

7.3 Динамическая оценка и прогнозирование объема базисной терапии

Как отечественные, так и международные рекомендации по ведению пациентов с БА настаивают на использовании наименьшего возможного объема базисной терапии при условии удержания контролирующего течения заболевания [123; 36]. Динамика используемой дозы ИГКС одновременно является и индикатором степени тяжести БА, и прогностическим маркером риска будущих обострений; резкие колебания этого показателя ассоциированы с риском потери контроля астмы.

В нашем исследовании использована оригинальная балльная шкала оценки объема базисной терапии, результаты которой исследовались каждые полгода у пациентов двух когорт: проспективного десятилетнего наблюдения и получавших дополнительное лечение методом АСИТ с аллергенами КДП. Учитывая отсутствие в нашем наблюдении пациентов с тяжелым течением БА, среднее значение индекса лекарственной нагрузки на этапе достижения контролируемого течения в разных возрастных группах колебалось от 3 до 3,5 баллов. При включении, у пациентов с неконтролируемым течением БА, значения этого индекса были значимо ниже, от 1,8 до 2 баллов, что согласуется с данными литературы о недостаточной базисной терапии как одной из

ведущих причин потери контроля БА [92; 38; 18]. Важным представляется наблюдение о том, что для достижения и удержания контроля над течением БА пациентам детского и подросткового возраста с изначально неконтролируемой БА необходимо не менее двух лет наращивания объема базисной терапии. Также важным и для понимания патогенеза БА, и для практических целей диспансерного наблюдения пациентов разных возрастов представляется выделение факторов риска увеличения объема базисной терапии в динамике.

На основании наблюдения пациентов до этапа усиления базисной терапии методом АСИТ, выделены два маркера, которые можно использовать независимо от возрастной группы: длительное сохранение избыточной массы тела (ИМТ >90 перцентиля на протяжении 18 месяцев и более) и уровень периостина сыворотки крови выше 47 нг/мл. Данные о меньшей эффективности терапии стандартными дозами иГКС у пациентов с избыточной массой тела описаны в литературе ранее по данным поперечно-срезовых анализов [224; 56; 49]. Достоинством нашего исследования стало определение продолжительности сохранения избыточной массы тела (18 месяцев и более), после которой этот фактор начинает оказывать отрицательное влияние на контроль астмы и объем требуемой базисной терапии, а также доказательство того, что нормализация массы тела ассоциирована с уменьшением лекарственной нагрузки у пациентов всех возрастных групп. Ранее в работах на отдельных ограниченных возрастных группах были описаны только негативные последствия увеличения массы тела [31; 87]. Негативное влияние повышенной сывороточной концентрации периостина на потребность в противовоспалительном лечении БА описано у взрослых пациентов, преимущественно – в подгруппах с крайне тяжелым, терапевтически резистентным течением БА [227], либо у пациентов педиатрической практики с коморбидным БА хроническим полипозным риносинуситом [28]. Обнаруженное нами влияние повышенной сывороточной концентрации периостина на увеличение объема базисной терапии не зависело

от возрастной группы и оставалось значимым на протяжении нескольких лет, однако нивелировалось подключением к стандартной базисной терапии лечения методом АСИТ с аллергенами КДП.

Для отдельных возрастных групп также описаны специфичные признаки, повышающие риск увеличения лекарственной нагрузки. Для пациентов в возрасте младше 12 лет прогностически неблагоприятным оказалось низкое содержание утероглобина сыворотки крови (менее 16,9 нг/мл). Ранее в литературе опубликованы данные об отсутствии различий концентрации утероглобина в жидкости назального лаважа между здоровыми добровольцами и пациентами с интермиттирующим аллергическим ринитом как до, так и после провокации с причинно-значимыми пыльцевыми аллергенами [94], хотя при этом иммуногистохимически показано выраженное снижение синтеза этого белка в эпителии у пациентов с симптомами АР. Такое наблюдение согласуется с нашими данными о меньшей информативности определения содержания утероглобина в биоматериале назальных браш-биоптатов в сравнении с сывороткой крови. Для пациентов с БА с низким содержанием СС16 в сыворотке крови ранее описано увеличение выраженности клинической картины, но не потребности в фармакологической терапии [81]. Наше наблюдение о возрастном пороге, до которого информативно определение утероглобина в сыворотке крови и продолжительном влиянии этого регуляторного белка на риск увеличения объема базисной терапии у детей младше 12 лет при долгосрочном наблюдении, добавляет новое понимание в прогнозирование лекарственной нагрузки у детей с БА. Также отметим, что итоговая эффективность 4 лет комплексного лечения стандартной ингаляционной терапией в сочетании с АСИТ с аллергенами КДП была равно эффективной у детей с разным, в т.ч. низким, содержанием СС16 сыворотки крови.

Таким образом, мы доказали, что у пациентов 12 лет и старше повторное обнаружение повышенного содержания эозинофилов в периферической крови в количестве 300 кл/мкл и выше (на протяжении ≥ 18 месяцев) является

фактором риска увеличения объема базисной терапии на всем протяжении десятилетнего наблюдения. Эозинофилия как доступный и широко определяемый маркер активности аллергического воспаления при БА ранее неоднократно описывалась как фактор риска более тяжелого течения заболевания с меньшей вероятностью контроля в разных возрастных подгруппах [95; 80; 21; 45]. Особенностью нашей работы стала сравнительная характеристика возрастных когорт в отношении устойчивости этого доступного фенотипического маркера, демонстрация его меньшей значимости и большей лабильности у пациентов в возрасте менее 12 лет, а также указание на период, в течение которого должны обнаруживаться эозинофилы, чтобы выступить основанием для коррекции базисной терапии БА. Попытки оптимизировать лечение пациентов с БА на основании разового определения эозинофилов периферической крови признаны неудачными и не рекомендованы для практического здравоохранения [123; 36]. Для пациентов с тяжелым течением БА рекомендовано учитывать высокий уровень эозинофилии как один из прогностически неблагоприятных маркеров [196; 154]; до начала терапии, при первичной постановке диагноза БА, было предложено использовать содержание эозинофилов капиллярной крови как один из критериев выбора объема базисной терапии [7], однако, широкого распространения эта технология не получила. Возможной причиной неоднозначности результатов оценки эозинофилии крови является гетерогенность этой клеточной популяции (наличие резидентных и воспалительных тканевых эозинофилов, различных по функции, но неотличимых морфологически) [185]. В связи с этими данными, предпочтение в современных экспериментальных работах отдается биохимическим маркерам активации эозинофилов (эозинофильному катионному белку, нейротоксину, оксиду азота выдыхаемого воздуха и т.п.) [154; 134; 46]; однако, эти маркеры крайне далеки от практического здравоохранения, а согласно некоторым систематическим обзорам, не имеют существенного преимущества перед определением собственно эозинофилов периферической крови [132].

Таким образом, полученная нами детализация описания эозинофилии периферической крови как одного из факторов риска увеличения объема базисной терапии БА (у пациентов 12 лет и старше, на протяжении не менее 18 месяцев) представляется практически ориентированной и информативной.

Взросление пациентов с установленным в детстве диагнозом БА, может сопровождаться как увеличением, так и уменьшением объема базисной терапии. Наши данные позволяют заключить, что, независимо от возрастной группы, сохранение избыточной массы тела на протяжении 18 и более месяцев, разовое обнаружение сывороточной концентрации периостина выше 46,9 нг/мл, а также низкая концентрация утероглобина у пациентов младше 12 лет и длительная (18 и более месяцев) эозинофилия у пациентов старше 12 лет приводят к потребности в большем объеме базисной терапии БА. При этом крайне важной представляется то, что обратимость как минимум, двух из этих факторов: нормализация массы тела и снижение содержания эозинофилов менее 300 кл/мкл, приводят к уменьшению лекарственной нагрузки при сохранении контролируемого течения БА.

7.4 Возрастные и фенотипические особенности лечения методом АСИТ с аллергенами КДП

Как видно из данных, приведенных в разделе 3.1.6, доля пациентов без признаков ингаляционной аллергии в нашем исследовании была невысокой и постоянно снижалась, достигнув к концу декады наблюдения 9,1% (5 пациентов) в подгруппе «Дети» и 6,7% (4 пациента) в подгруппе «Подростки». Среди остальных 122 пациентов наиболее распространенной была сенсibilизация (и клинически значимая аллергия) к КДП (одному любому или обоим сразу), однако ближайшим ее конкурентом выступала сенсibilизация к аллергену кошки. Такие данные несколько отличаются от ранее опубликованных с нашим участием результатов, где наиболее распространенной оказалась сенсibilизация к аллергену кошки [60]; отчасти

это может быть связано с включением пациентов с аллергическим ринитом и более младшей возрастной группой обследованных. Широко представлены публикации, где сенсibilизация к КДП изолированно или в структуре полиаллергии является преобладающей [40; 26] у пациентов разных возрастных групп. Наши данные подчеркивают необходимость повторного аллергологического обследования (у 10,8% пациентов младшей возрастной группы сенсibilизацию удалось установить только при повторных обследованиях) и желательность сочетания как определения специфических IgE *in vitro*, так и постановки кожных алергопроб [61].

Учитывая уверенно преобладающий в обследованной нами группе доказанный атопический (Т2) эндотип БА, исходно не ставилась задача демонстрации клинической эффективности АСИТ как таковой. Однако важными результатами стали доказательства снижения общего балла по индексу «симптомы+препараты» во всех возрастных группах, что соответствует российским и международным данным [82; 37]. Также в ходе нашего исследования показано снижение частоты обострений БА в сравнении с пациентами, не получавшими лечения методом АСИТ, по завершении 4 лет терапии и спустя еще год наблюдения; такие результаты ранее публиковались только для терапевтической когорты и при менее продолжительных сроках наблюдения [97].

Приоритетом нашей работы был поиск различий срока наступления ответа на проводимое лечение у пациентов разных возрастных групп, а также с наличием либо отсутствием ранее обсужденных фенотипических (избыточная масса тела, эозинофилия периферической крови >300 кл/мкл, обструктивное нарушение по данным ФВД) и иммунологических (периостин, ТСЛП, утероглобин) маркеров. Частота фенотипических маркеров «эозинофилия» и «функциональная обструкция» в подгруппе пациентов, получавших лечение методом АСИТ с аллергенами КДП, была ниже, чем в общей когорте, так как критерием отбора для инициации АСИТ является контролируемое течение БА [82].

Мы доказали, что итоговая клиническая эффективность четырех лет сублингвальной АСИТ с аллергенами КДП не зависит от возраста, в котором начат этот вид лечения (детский, подростковый или молодых взрослых). Ранее подобные выводы о сопоставимой эффективности СЛИТ у пациентов разных возрастных групп с АР были опубликованы группой казанских исследователей [57], однако эта работа носила характер ретроспективного анализа и в выборку были включены пациенты, получавшие лечение любыми аллергенами, включая пыльцевые. С другой стороны, при аллергическом рините опубликованы данные описательных исследований, позволявшие предполагать меньшую эффективность АСИТ у подростков в сравнении с результатами у пациентов более младшего возраста [174; 237]. На наш взгляд, формирование выборки пациентов в возрасте «молодых взрослых» из лиц, которым диагноз БА установлен на педиатрическом этапе, позволяет уверенно говорить о преобладающем атопическом эндотипе БА и, следовательно, прогнозировать высокую эффективность АСИТ с аллергенами КДП в любом возрасте при условии адекватного (по показаниям) отбора пациентов.

Практический интерес представляет выявленная разница в сроке наступления клинически значимого эффекта АСИТ в зависимости от возрастной группы: по нашим данным, для пациентов в возрасте 6-11 лет это 12 месяцев лечения, для пациентов 12-17 лет 18 месяцев и для пациентов 18 лет и старше – 24 месяца. Ранее высказывались предположения о возможном влиянии в старших возрастных группах меньшей приверженности пациентов к регулярному приему препаратов для СЛИТ на более позднее наступление клинического эффекта АСИТ [100]. В ходе настоящего исследования мы не видели существенно более частых пропусков приема препарата пациентами старших возрастных групп, однако были получены данные по более позднему наступлению клинического эффекта АСИТ.

Согласно критериям отбора на лечение методом АСИТ, у пациентов любой возрастной группы на старте терапии не допускалось снижение ОФВ₁ менее 80% от возрастной нормы. В том числе, с этим связана и меньшая

частота регистрации фенотипического маркера «обструктивные нарушения функции внешнего дыхания» в группе интервенции в сравнении с общей когортой; с каждым годом лечения частота регистрации функциональных отклонений снижалась, и к окончанию 4 лет терапии и в год последующего наблюдения составила всего 4,2%, что значительно ниже, чем 12,2% в общей когорте десятилетнего наблюдения. Это сопоставление не вполне корректно, поскольку подгруппа не получавших лечение методом АСИТ изначально формировалась из пациентов с более низкими функциональными показателями. Однако, если стандартная ингаляционная терапия БА позволяет только не ухудшать имеющиеся отклонения, добавление в схему лечения АСИТ с аллергенами КДП приводит к прогрессивному улучшению этих параметров. Представленные в литературе данные по влиянию АСИТ на показатели спирометрии ограничены критериями отбора на эту методику лечения, однако они так же поддерживают наше наблюдение [17; 149].

Широко обсуждается недостаточная частота использования метода АСИТ в практическом здравоохранении в ведении пациентов с БА как в странах, где расходы на препараты для этого вида лечения покрываются системой медицинского страхования [82; 106], так и в случае расходов самого пациента или его семьи [37; 12; 76]. Кроме финансовой составляющей, важным препятствием к распространению этого метода лечения является настороженность практикующих врачей в отношении его эффективности у пациентов с отдельными фенотипическими маркерами, сомнения в рациональности его использования у пациентов с полиаллергией и не всегда обоснованное стремление к дополнительному иммунологическому обследованию перед началом АСИТ [106]. Настоящее исследование подтверждает необходимость более широкого использования этиопатогенетического лечения при атопической БА у пациентов разных возрастных групп, демонстрируя независимость клинического эффекта от фенотипических, иммунологических маркеров конкретного пациента, а также наличия нецелевой дополнительной сенсибилизации.

Частота встречаемости пациентов с одним или обоими фенотипическими маркерами, отражающими неполный контроль над течением БА (эозинофилия периферической крови и обструктивные нарушения по данным ФВД), прогрессивно снижалась как в ходе проведения 4 лет лечения методом АСИТ, так и в год последующего наблюдения. Средние значения итогового индекса «симптомы+препараты» (как меры клинической эффективности АСИТ при условии контролируемого течения БА) были незначительно ниже в подгруппах пациентов без признака в сравнении с пациентами, у которых он регистрировался хотя бы раз за время наблюдения (см. таблицу 6.4), однако эти различия не отличались от погрешности измерений. Такие результаты подтверждают противовоспалительный, контролирующий характер механизма действия АСИТ при БА и согласуются с ранее опубликованными в международных и российских обзорах [11; 210; 53; 58]. Таким образом, включение в индивидуальный план лечения метода АСИТ с аллергенами КДП позволяет существенно упрочнить контроль над течением БА и снизить лекарственную нагрузку, независимо от наличия или появления в ходе 4 лет терапии таких фенотипических маркеров, как избыточная масса тела, эозинофилия периферической крови или функциональная обструкция.

Известно, что в ходе проведения сублингвальной АСИТ со ступенчатым наращиванием дозировки, предпочтительным является использование максимально переносимой дозы лечебного аллергена (применительно к использованной вакцине, Сталораль аллерген клещей домашней пыли, это 0,8мл, 240 ИР/день) [63]. Все включенные нами пациенты в итоге выходили на такой режим дозирования и использовали его на протяжении не менее, чем двух из четырех лет применения АСИТ, но у некоторых пациентов длительность использования максимального режима дозирования могла превышать 3 года (в среднем по группе $155,5 \pm 4,1$ неделя, без значимых возрастных различий). Не выявлено различий между продолжительностью использования максимальной дозировки у пациентов с наличием либо

отсутствием таких фенотипических маркеров как избыточная масса тела и транзиторные обструктивные нарушения по данным функции внешнего дыхания. При этом, пациенты, у которых регистрировали эозинофилию периферической крови ≥ 300 кл/мкл на протяжении 18 месяцев и более, применяли максимальную лечебную дозу АСИТ на 2,5 месяца меньше, чем пациенты, не достигавшие этого уровня содержания эозинофилов ($149,4 \pm 3,2$ против $160,2 \pm 5,3$ недель, $p=0,009$). Учитывая ранее обсуждавшуюся зависимость повторного обнаружения повышенного содержания эозинофилов периферической крови от недостаточного объема базисной терапии БА, можно сделать предположение, что и в случае проведения АСИТ у пациентов со стойкой эозинофилией имела место неоправданно ранняя попытка снижения объема базисной терапии или недостаточная приверженность пациентов назначенному режиму фармакологического лечения. Тем не менее, итоговый результат четырех лет лечения методом АСИТ не отличался статистически значимо у пациентов с эозинофилией либо без нее. Такого рода наблюдения не встретились нам в доступных публикациях; практически важными выводами из полученных нами результатов могут стать снижение барьеров на инициацию АСИТ у пациентов с атопической БА и дополнительными фенотипическими особенностями (избыточная масса тела, эозинофилия, функциональная обструкция). Стойкая (более 18 месяцев) эозинофилия периферической крови >300 кл/мкл у пациентов, получающих в дополнение к стандартному лечению АСИТ с аллергенами КДП, может требовать пересмотра объема или степени приверженности к проводимой фармакологической терапии, что согласуется с направлениями персонализации лечения БА, изложенными группой международных экспертов в 2020 году [182].

Как и в других исследованиях реальной клинической практики, наиболее распространенной (69,8%) в нашем наблюдении была группа полисенсibilизированных пациентов; в других публикациях такая картина описывается типичной как для педиатрических [13], так и для терапевтических

пациентов [109]. По объективным данным (число обострений БА в год, потребность в экстренных ингаляциях, итоговый индекс «симптомы+препараты») среди пациентов, получавших лечение методом АСИТ с аллергенами КДП, подгруппы полисенсibilизированных (в том числе, с полиаллергией) и моносенсibilизированных пациентов не различались. Такой результат, в частности, может объясняться преимущественно легким течением БА у наших пациентов, однако на имеющемся материале корреляции со степенью тяжести не было получено. Наблюдение об отсутствии влияния полиаллергии на исход АСИТ у пациентов легкой и средней степени тяжести БА представляется практически очень важным, поскольку частью практикующих врачей полисенсibilизация рассматривается как предиктор недостаточной эффективности АСИТ и такие пациенты необоснованно ограничиваются в применении этого метода дополнительной терапии БА. Полученные нами данные дополняют ранее опубликованные материалы по уменьшению интенсивности клинических проявлений аллергических заболеваний в ответ на контакт с любыми триггерами после успешного курса АСИТ у пациентов старше 18 лет с аллергическим ринитом [174] и отдельные исследования, выполненные у детей с БА [151].

Широко обсуждается использование различных иммунологических маркеров в отборе пациентов на лечение методом АСИТ с аллергенами КДП, мониторинговании курса и как возможных предикторов итоговой клинической эффективности [119; 214; 198; 5; 59]. Современная концепция использования биомаркеров в проведении АСИТ предполагает накопление и публикацию большого объема практических данных по корреляциям уровней отдельных молекул сыворотки крови и других биологических материалов и клинических итогов лечения (динамическую оценку индекса «симптомы+препараты») с учетом диагноза, спектра сенсibilизации и т.п. [225]. Наше исследование представляет фундаментальный интерес в отношении траекторий патогенетического ответа на проведение АСИТ у пациентов с легкой и

среднетяжелой атопической БА с разными уровнями провоспалительных и протективного маркеров на старте лечения. Как видно из данных таблицы 6.6, в нашей популяции ни один из исследованных иммунологических маркеров не оказывал статистически значимого влияния на средний балл вопросника «симптомы+препараты» как по итогам 4 лет лечения, так и спустя год безинтервенционного наблюдения. В подгруппе пациентов с высоким содержанием ТСЛП в сыворотке отмечена тенденция к более позднему наступлению клинического ответа на проводимое лечение, однако итоговое снижение индекса в подгруппе (с $25,9 \pm 2,3$ до $8,9 \pm 2,5$ баллов) достигло статистической значимости ($p=0,00001$). В доступной литературе нам не встретилось публикаций, в которых бы описывалось влияние уровней периостина, ТСЛП или утероглобина на течение и результаты АСИТ у пациентов с любыми аллергическими заболеваниями, в частности, БА. Первый маркер, периостин, представляется недостаточно релевантным, поскольку клиническим критерием отбора для инициации АСИТ с аллергенами КДП является контролируемое течение БА. Тем не менее, он является одним из наиболее близких к реальной клинической практике: имеется отечественный набор для его определения в сыворотке крови, растет количество публикаций по определению его содержания в сыворотке крови у пациентов с разной степенью тяжести БА [89; 73]. При этом в разных публикациях подчеркивается наибольшая информативность динамического повторного определения этого маркера у пациентов с тяжелым течением БА; в рутинной практике такие пациенты не рассматриваются как кандидаты на проведение АСИТ. Исследование утероглобина в сыворотке крови, согласно полученным нами данным, наиболее информативно у пациентов младшей возрастной группы, до 12 лет; достаточно часто эти пациенты в реальной клинической практике рассматриваются как основные кандидаты на инициацию терапии методом АСИТ [210; 91]. Проведенное нами исследование доказывает, что среди пациентов этой возрастной группы с легкой и среднетяжелой БА сывороточный уровень утероглобина хоть и

отрицательно коррелирует с объемом лекарственной нагрузки, но не приводит к статистически значимому уменьшению итоговой клинической эффективности АСИТ по основным трем параметрам: число обострений БА, потребность в экстренных препаратах и общий балл вопросника «симптомы+препараты». Таким образом, входное исследование этих двух маркеров (периостин и утероглобин сыворотки крови), даже у пациентов с фенотипическими маркерами БА (избыточная масса тела, эозинофилия периферической крови или обструктивные нарушения функции внешнего дыхания) не представляется целесообразным для прогнозирования итоговой клинической эффективности или риска нежелательных явлений в ходе проведения курса АСИТ.

Повышение уровня ТСЛП не было ассоциировано с уменьшением итогового клинического эффекта АСИТ с аллергенами клещей домашней пыли. При этом, у пациентов любой возрастной группы со значением сывороточной концентрации ТСЛП из верхнего квартиля (812,3 пг/мл и более) позднее удавалось достичь максимальной лечебной дозы (240 ИР/день) и продолжительность использования такой дозировки за 4 года лечения была статистически значимо ниже. Кроме того, именно пациенты с наиболее высоким сывороточным содержанием ТСЛП имели относительно пациентов с более низким содержанием этого маркера почти в 2,5 раза повышенный риск развития нежелательных явлений в ходе проведения сублингвальной АСИТ. Отметим, что ни одно из этих НЯ не было серьезным и не привело к прерыванию лечения; с другой стороны, в том числе, из-за НЯ многие пациенты этой подгруппы не могли быстро набрать максимальную лечебную дозу аллергена. Известные нам публикации не описывают исследований связи концентрации ТСЛП и эффективности и/или гладкости течения курса АСИТ. В то же время, известна стимулирующая роль контакта с аллергеном КДП в выработке ТСЛП дендритными клетками как человека, так и мышей [152]. Кроме этого, предполагается, что именно этот алармин определяет направленность поляризации иммунологической дифференцировки в сторону

преобладания Т2 ответа при контакте с ингаляционными аллергенами в ходе формирования дебюта БА в структуре «атопического марша» у пациентов с atopическим дерматитом [167]. Можно высказать предположение о том, что повышенный уровень ТСЛП сыворотки крови отражает более активный воспалительный и, следовательно, нарушающий барьерные функции процесс в бронхиальной стенке у пациентов, ежедневно контактирующих с аллергенами КДП. Вероятно, именно они могут рассматриваться как кандидаты на более продолжительный курс АСИТ (не менее четырех, возможно – пяти лет) в соответствии с инструкцией по применению препарата «Сталораль аллерген клещей домашней пыли». Определенно, повышенный уровень ТСЛП в сыворотке крови не должен рассматриваться как противопоказание к инициации АСИТ с аллергенами КДП, поскольку известно, что гиперсекреция этого алармина ассоциирована с расширением спектра аллергической чувствительности, поддержанием воспалительной инфильтрации органа-мишени клетками эффекторами и может отражать клиническое прогрессирование БА и недостаточную эффективность традиционной фармакотерапии [115]. При этом, как непосредственно направленные на снижение концентрации этого белка моноклональные антитела, так и блокаторы его рецепторов для предотвращения иммунологических эффектов активно изучаются в качестве перспективных терапевтических подходов в ведении пациентов с БА [193]. Нам представляется рациональным определение сывороточной концентрации ТСЛП при осложненном или недостаточно эффективном течении первого года АСИТ с аллергенами КДП, а также у пациентов перед повторной инициацией АСИТ в случае, если предыдущий курс был прерван из-за плохой переносимости или нежелательных явлений.

В целом, исходя из полученных нами данных и в соответствии с актуальными российскими и международными рекомендациями, отбор пациентов для начала лечения методом АСИТ с аллергенами КДП и мониторинг курса и прогнозирование его эффективности в настоящее

время в большей степени опираются на клинические и клиничко-анамнестические маркеры, чем на исследование концентраций отдельных иммунологических маркеров [52; 198; 91].

7.5 Итоговое резюме по актуальности, научному и практическому значению и возможности внедрения полученных результатов

Практически все пациенты с впервые установленным диагнозом БА в ходе диспансерного наблюдения будут нуждаться в переоценке объема базисной терапии; достижение и удержание контроля для них будет связано с выявлением индивидуальных триггеров обострений и факторов, которые могут способствовать увеличению риска обострений в будущем [123; 36]. Среди таких факторов, в том числе, клиничко-лабораторные характеристики, широко обсуждаемые в литературе в качестве классифицирующих критериев фенотипов БА: избыточная масса тела, эозинофилия периферической крови, обструктивные нарушения по данным функции внешнего дыхания [218; 65; 118]. В настоящем исследовании 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; кроме того, в очередной раз подтверждена концепция доминирования смешанного фенотипа БА, в основе которого, однако, лежит атопический механизм патогенеза воспаления бронхиальной стенки. Доказана зависимость корреляции контроля над заболеванием, потребности в базисной терапии и наличия фенотипических маркеров, в частности, избыточной массы тела, от возраста пациента с БА (более выражена у подростков и молодых взрослых, менее выражена у пациентов до 12 лет). Продемонстрировано значимое положительное влияние нормализации массы тела на достижение и удержание контролируемого течения БА и на снижение лекарственной нагрузки.

Преимуществом раздела настоящей работы, посвященного изучению иммунологических маркеров, является прямое сравнение информативности определения концентрации трех биологически активных молекул в сыворотке крови и в материале назальных браш-биоптатов. Согласно литературным данным, содержание иммунологических маркеров в материале эпителия верхних дыхательных путей представлялось более информативным и точнее отражающим клиническую картину БА и риск будущих обострений и увеличения объема базисной терапии астмы [234; 201; 173]. Однако, собственные данные, применительно к исследованным маркерам и использованной технологии определения их концентрации, всё же 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.

Фрагмент работы, описывающий клиническую эффективность и особенности применения методики лечения АСИТ с аллергенами КДП представляет интерес прямым сравнением результатов этой методики у пациентов разных возрастных групп. Как среди практикующих врачей, так и по данным литературы, существует определенное предубеждение в отношении назначения АСИТ пациентам подросткового возраста и молодым взрослым [192; 106]. Полученные нами данные доказывают равную клиническую эффективность усиления стандартной базисной терапии БА методом АСИТ аллергенами КДП по показаниям, независимо от возраста. Также принципиально важны является доказанная эффективность этого метода лечения, в том числе, и у пациентов с дополнительными факторами

риска потери контроля БА – такими фенотипическими маркерами как избыточная масса тела, эозинофилия периферической крови и обструктивные нарушения функции внешнего дыхания. Такой результат снижает риск необоснованного прекращения лечения методом АСИТ в результате потери контроля над БА, независимо от её причины [76]. Значимым как с практической, так и с фундаментальной точки зрения результатом настоящей работы является 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. В доступной литературе мы не обнаружили работ по определению этих молекул у пациентов, получавших лечение методом АСИТ; изучение периостина и утероглобина, на наш взгляд, не представляется релевантным ни при отборе на данный вид лечения, ни в ходе мониторинга пациентов, которые уже получают АСИТ с аллергенами КДП. В отличие от них, у части пациентов (в частности, с наличием фенотипических маркеров «избыточная масса тела» и «эозинофилия >300 кл/мкл») продолжительностью обнаружения более 18 месяцев) можно рассмотреть исследование ТСЛП сыворотки крови, поскольку высокая концентрация этого алармина (более 813,2 нг/мл) коррелирует с более высоким риском нежелательных явлений при АСИТ и более поздним набором максимальной лечебной дозы аллергена. Ранее такой корреляции описано не было.

Персонализация терапии БА для пациентов со среднетяжелым и легким течением БА представляется актуальной как при контролируемом (в направлении безопасного уменьшения объема базисной терапии), так и при недостаточно контролируемом (в направлении обоснованно минимального увеличения объема лекарственной нагрузки) течении заболевания [182; 4]. Предложенный по результатам настоящей работы алгоритм реализуем в условиях диспансерного наблюдения амбулаторного звена оказания первичной специализированной помощи населению, 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. Тем самым реализуются основные принципы, заложенные в стратегии ведения молодых пациентов с неинфекционными неизлечимыми заболеваниями по минимизации ограничений в образе жизни, нагрузки на систему здравоохранения и самоконтроле заболевания [85].

Существенными позитивными особенностями настоящей работы являются длительность проспективного наблюдения, сохранение достаточно большого объема выборки к концу декады, сочетание и взаимное сравнение характеристик течения БА у пациентов из разных возрастных групп. Представляется перспективным доступность большинства обсуждаемых технологий мониторинга и коррекции контроля над течением БА в актуальных условиях реальной клинической практики. Возможными ограничениями выступают значительный разброс данных по содержанию иммунологических маркеров в материале назальных браш-биоптатов, использование методики твердофазного иммуноферментного анализа, а не иммуногистохимического анализа для оценки маркеров в респираторном биоматериале, только одна временная точка исследования содержания иммунологических маркеров без оценки их в динамике.

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 пыльцевыми аллергенами у лиц с полисенсibilизацией.

Резюмируя, можно заключить, что настоящее исследование выявило значимое влияние отдельных фенотипических маркеров (избыточной массы тела, эозинофилии периферической крови, обструктивных нарушений по данным спирометрии) на ключевые характеристики течения БА (частота обострений, доля визитов с неполным контролем БА, объем базисной терапии, необходимый для контроля заболевания), однако, присутствие таких маркеров у пациентов чаще всего было непостоянным. Нормализация каждого из показателей быстро возвращала характеристики течения БА к нормальным значениям, что позволяет говорить о непостоянстве, транзиторном характере фенотипов, выделяемых 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 (по показаниям) использовать АСИТ аллергенами КДП для улучшения контроля над заболеванием и безопасного снижения объема базисной терапии.

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 ТСПП 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 объёма 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 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) 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.

БЛАГОДАРНОСТИ

Автор выражает благодарность коллективу кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации за результативное сотрудничество, направление пациентов, организационную помощь, участие в систематизации материала диссертационного исследования и подготовке публикаций.

Автор выражает благодарность главным врачам СПбГБУЗ ДГП№44 М.А. Семейошкину и поликлиники с КДЦ Клиники ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России С.И. Кирпичникову за помощь во внедрении результатов настоящего диссертационного исследования.

Автор выражает благодарность главным внештатным специалистам Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга: детским аллергологам-иммунологам И.В. Макаровой, О.В. Трусовой и детским пульмонологом Н.Д. Сороке и Ю.Б. Ключиной за деятельное участие в формировании выборок пациентов, обсуждении результатов и внедрении практических рекомендаций в деятельность подведомственных ЛПУ.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адо А.Д., Федосеев Г.Б. К вопросу о развитии представлений о бронхиальной астме и ее классификации по А.Д. Адо и Г.К. Булатову // Терапевтический архив. – 1984. – №3. – С.11-15.
2. «Аллерген-специфическая иммунотерапия у детей (на правах руководства)». Согласительный документ Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России/ Москва: АДАИР, 2021; Подольск: ОАО «Подольская Фабрика Офсетной Печати», 2021. — 198 с.
3. Астафьева Н.Г., Гамова И.В., Удовиченко Е.Н. Перфилова И.А., Михайлова И.Э., Наумова О. С. Клинические фенотипы бронхиальной астмы у подростков: трудности диагностики и терапии. //Лечащий врач. – 2015. – №8. – С. 57-62.
4. Астафьева Н.Г., Гамова И.В., Удовиченко Е.Н., Перфилова И.А., Кобзев Д.Ю., Наумова О.С., Капишникова М.С., Михайлова И.Э., Стрилец Г.Н., Варгин М.Б. Гетерогенная бронхиальная астма: как лечить, чему учить. // Международный журнал экспериментального образования. – 2016. – № 6-1. – С. 97-98.
5. Балаболкин И. И., Булгакова В. А. Клинико-иммунологическая эффективность аллергенспецифической иммунотерапии у детей с бронхиальной астмой. // Астма. – 2011. – Т. 12, № 1. – С. 15-17.
6. Батожаргалова Б.Ц., Мизерницкий Ю.Л., Подольная М.А. Мета-анализ распространенности астмоподобных симптомов и бронхиальной астмы в России (по результатам программы ISAAC) // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – №4. – С. 59–69.
7. Блинова А. С., Щербаков В. М., Почивалов А. В., Щербакова С.В., Барвитенко Ю.Н. Роль эозинофилов в клинической диагностике бронхиальной астмы у детей для определения объема лекарственной

- терапии // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2008. – № 33. – С. 118-123.
8. Ботвиньева В.В., Филянская Е.Г. Аллергенспецифическая иммунотерапия при бронхиальной астме у детей. // Врач. – 2005. – № 7. – С. 40-42.
 9. Бродская О.Н., Белевский А.С. Факторы достижения контроля бронхиальной астмы: глобальный и персонифицированный подход. //Практическая пульмонология. – 2016. – №4. – С. 3-8.
 10. Бронхиальная астма у детей. Медикаментозные и немедикаментозные методы лечения: руководство / под ред. И. М. Воронцова. – Санкт-Петербург: ФОЛИАНТ, 2009. – 351с.
 11. Бронхиальная астма у детей / ред. С. Ю. Каганов. - Москва : [б. и.], 1999. - 367 с. - (Библиотека практикующего врача). - ISBN 5-225-04206-6 : Б. ц.
 12. Воронцова И. М., Коровкина Е. С. Аллергенспецифическая иммунотерапия у детей: сравнительный анализ подкожного и сублингвального методов введения аллергенов (обзор зарубежной литературы). // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2015. – Т. 94, № 4. – С. 158-163.
 13. Гайдук И.М., Коростовцев Д.С., Шапорова Н.Л., Трусова О.В., Брейкин Д.В. Иммунотерапия атопических заболеваний в педиатрической практике. //Вопросы практической педиатрии. – 2012. – №7(5). – С.42-48.
 14. 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. – №14(6). – С.63–71. DOI: 10.20953/1817-7646-2019-6-63-71.

15. Григорьева И. Н., Манина И. В., Голубцова Н. В., Караулов А. В. Трудности в лабораторной диагностике atopических заболеваний верхних дыхательных путей и возможные подходы к их решению // Российский биотерапевтический журнал. – 2014. – Т. 13, № 4. – С. 79-82.
16. Денисова А. Р., Геппе Н. А., Колосова Н. Г., Денисова В. Д., Гребенева И. В., Кривенко Т. А., Гончарова А. А. Современные подходы к оптимизации терапии бронхиальной астмы у детей. // Вопросы практической педиатрии. – 2021. – Т. 16, № 4. – С. 158-165. – DOI 10.20953/1817-7646-2021-4-158-164.
17. Доценко Э. А., Маслова Л. В., Новикова Т. П. Аллергическая бронхиальная астма легкого течения и эффективность сублингвальной иммунотерапии. // Рецепт. – 2018. – Т. 21, № 1. – С. 67-74.
18. Дьякова С.Э., Лев Н.С., Костюченко М.В, Мизерницкий Ю.Л., Розинова Н.Н. Трудная для лечения бронхиальная астма у детей. // Врач. – 2017. – № 2. – С. 2-4.
19. Жорина Ю.В., Абрамовских О.С., Игнатова Г.Л., Площанская О.Г. Анализ связи полиморфных вариантов генов IL4, IL10, IL13 с развитием atopической бронхиальной астмы и ремиссией. // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2019. – №5. – С.95-100. – DOI: 10.24075/vrgmu.2019.067
20. Зайнуллина О.Н., Печкуров Д.В., Хисматуллина З.Р., Ганковская Л.В. Пилотное исследование уровней Toll-подобного рецептора 2 и тимического стромального лимфопоэтина в сыворотке крови детей с atopическим дерматитом. // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2021. – №100 (2). – С. 64–71.
21. Зайцева С.В., Застрожина А.К., Зайцева О.В., Снитко С.Ю. Фенотипы бронхиальной астмы у детей: от диагностики к лечению. // Практическая пульмонология. – 2018. – №3. – С. 76-87.

22. Камаев А. В., Макарова И. В., Пащенко Н. А., Трусова О.В., Коростовцев Д.С. Контроль над тяжелым течением бронхиальной астмы у детей: изменения за последние 5 лет. // Педиатр. – 2010. – Т. 1, № 1. – С. 49-53.
23. 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.
24. Карцева Т. В. Клинико-эпидемиологическая характеристика эволюции бронхиальной астмы у школьников города Новосибирска: специальность 14.00.09/14.00.16: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. – Новосибирск, 2005. – 38 с.
25. Кобякова О.С., Куликов Е.С., Деев И.А., Пименов И.Д., Коломеец И.Л. Естественное течение бронхиальной астмы: гендерный аспект. //Пульмонология. – 2017. – №27(6). – С.781-788. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-6-781-788>
26. Косенкова Т. В., Новикова В. П., Турганова Е. А., Бойцова Е. А. Особенности сенсibilизации у детей с бронхиальной астмой, проживающих в мегаполисе. // Children's Medicine of the North-West. – 2022. – Т. 10, № 4. – С. 75-80.
27. Красильникова С. В., Овсянников Д. Ю., Елисеева Т. И., Туш Е.В., Большова Е.В., Ларин Р.А., Фролов П.А., Балаболкин И.И. Тимусный стромальный лимфопоэтин как предиктор формирования гипертрофических изменений слизистой оболочки носа у детей с атопической бронхиальной астмой и аллергическим ринитом. // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2020. – Т. 99, № 4. – С. 71-77. – DOI 10.24110/0031-403X-2020-99-4-71-78.

28. Красильникова С. В., Туш Е.В., Фролов П.А., Овсянников Д. Ю., Терентьева А.Б., Кубышева Н.И., Елисеева Т. И. Периостин как биомаркер активности аллергического воспаления при атопической бронхиальной астме и аллергическом рините (пилотное исследование) // Современные технологии в медицине. – 2020. – Т. 12, № 5. – С. 37-47. – DOI 10.17691/stm2020.12.5.04.
29. Куличенко Т. В., Лукина О. Ф., Реутова В. С., Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А. Возрастная эволюция бронхиальной астмы и факторы риска ее персистирования в молодом возрасте. // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2011. – Т. 3, № 2. – С. 6-14.
30. Масальский С. С., Калмыкова А. С., Уханова О. П., Климов Л. Я. Уровень сывороточного периостина у детей с аллергической бронхиальной астмой // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – Т. 62, № 4. – С. 206-207.
31. Мигачева Н. Б., Скворцова О. В., Михайлова Е. Г., Ракчеева Д. А. Аллергия и ожирение у детей: есть ли связь? // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2021. – № 3(66). – С. 17-26. – DOI 10.53529/2500-1175-2021-3-17-26.
32. Мизерницкий Ю.Л. Бронхиальная астма у детей. / В кн: Избранные вопросы педиатрии (под ред. Захаровой И.Н.). – М: ООО «Ре Медиа». – 2020. – С. 179-208.
33. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М., Павленко В.А. Меполизумаб в терапии бронхиальной астмы у детей. //Медицинский совет. – 2020. – №1. – С.81-86. - DOI: 10.21518/2079-701X-2020-1-81-86
34. Мизерницкий Ю.Л., Цыпленкова С.Э., Мельникова И.М. Современные методы оценки функционального состояния бронхолегочной системы у детей. – М.: ИД «Медпрактика-М». – 2012. – 176 с. ISBN 978-5-98803-281-6
35. Мизерницкий Ю.Л., Миненкова Т.А., Цыпленкова С.Э., Сорокина Е.В., Ружицкая Е.А., Окунева Т.С., Котов В.С. Клинико-

- иммунологические особенности аллергических бронхолегочных заболеваний у детей с грибковой сенсибилизацией. // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. – 2012. – №57 (1). – С.90-96.
36. Национальная программа. Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика / коорд. Геппе Н.А., Колосова Н.Г., Кондюрина Е.Г., Малахов А.Б., Ревякина В.А. и др. - 6 изд., переаб и доп. – М.: МедКом-Про, 2021. - 228 с.
37. Ненашева Н. М. Атопическая бронхиальная астма: роль аллерген-специфической иммунотерапии. // Российский аллергологический журнал. – 2015. – № 6. – С. 54-67.
38. Ненашева Н.М. Контроль бронхиальной астмы у подростков. //Педиатрическая фармакология. – 2008. – Т. 5, №3. – С. 98-103.
39. Ненашева Н.М. Т2-бронхиальная астма: характеристика эндотипа и биомаркеры. //Пульмонология. – 2019. – №29 (2). – С.216–228. – DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-216-228
40. Нилова М. Ю., Туш Е. В., Елисеева Т. И., Красильникова С.В., Халецкая О.В., Попов К.С., Новикова Н.А. Структура сенсибилизации к аэроаллергенам у детей с атопической бронхиальной астмой. // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2019. – №2 (57). – С.17-23. – DOI:10.24411/2500-1175-2019-00008
41. Павленко В. А., Мельникова И. М., Мизерницкий Ю. Л. Клинико-диагностические аспекты прогноза бронхиальной астмы у детей раннего возраста // Медицинский совет. – 2017. – № 9. – С. 70-75. – DOI: 10.21518/2079-701X-2017-9-70-75
42. 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
43. Передельская М. Ю., Ненашева Н. М., Себекина О. В., Белевский А. С. Клиническая ремиссия при бронхиальной астме. // Практическая

- пульмонология. – 2023. – № 1. – С. 3-10. – DOI 10.24412/2409-6636-2023-12854.
44. Попов К.С., Новикова Н.А. Структура сенсibilизации к аэроаллергенам у детей с atopической бронхиальной астмой // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2019. – № 2(57). – С. 17-23.
45. Потапова Н. Л., Гаймоленко И. Н. Биомаркеры ремоделирования дыхательных путей при бронхиальной астме // Доктор.Ру. – 2020. – Т. 19, № 11. – С. 27-31. – DOI 10.31550/1727-2378-2020-19-11-27-31.
46. Реброва С. А. Клиническое значение оксида азота выдыхаемого воздуха, назального оксида азота, эозинофилов периферической крови как маркеров воспаления дыхательных путей при бронхиальной астме и аллергическом рините. // Российская оториноларингология. – 2023. – Т. 22, № 1(122). – С. 79-85. – DOI 10.18692/1810-4800-2023-1-79-85.
47. Романцова Е.Б., Бабцева А.Ф., Приходько О.Б., Бабцев Б.Е. Исходы бронхиальной астмы и факторы, их определяющие. // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2005. – № 20. – С. 20-22.
48. Руненко С. Д., Зайцева О. В., Жуковская А. В., Петрайкина Е.Е., Заборова В.А., Султанова О.А., Бутко Д.Ю. Современные представления о патогенетических механизмах при сочетании бронхиальной астмы и ожирения в детском возрасте. // Вопросы практической педиатрии. – 2019. – Т. 14, № 4. – С. 58-66. – DOI 10.20953/1817-7646-2019-4-58-66.
49. Рябова С. Е., Мизерницкий Ю. Л. Бронхиальная астма и ожирение у детей. // Практика педиатра. – 2022. – № 3. – С. 3-6.
50. Сабитов А.У., Маракулина А.В. Особенности фенотипов бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста. // Практическая медицина. – 2019. – №17(5). – С.200-205. – DOI: 10.32000/2072-1757-2019-5-200-205

51. Сергеева К. М., Белякова А. В. Факторы риска и возрастная эволюция бронхиальной астмы у детей. // Российский педиатрический журнал. – 2008. – № 1. – С. 26-28.
52. Сидоренко Е. В. Определение прогностической длительности ремиссии бронхиальной астмы после аллергенспецифической иммунотерапии. // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2023. – Т. 22, № 3. – С. 79-85. – DOI 10.22263/2312-4156.2023.3.79.
53. Сидоренко Е. В., Выхристенко Л. Р. Влияние аллергенспецифической иммунотерапии на сенсibilизацию к *Dermatophagoides pteronyssinus* и уровень цитокинов у пациентов с бронхиальной астмой. // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2021. – № 2. – С. 49-55. – DOI 10.14427/jipai.2021.2.49.
54. Симбирцев А.С. Цитокины в иммунопатогенезе аллергии. //РМЖ. Медицинское обозрение. – 2021. – №5(1). – С.32–37. – DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-1-32-37
55. Скворцова О. В., Мигачева Н. Б., Михайлова Е. Г. Сравнительный анализ частоты встречаемости аллергических заболеваний у детей с нормальным весом и избытком массы тела или ожирением. // Аспирантский вестник Поволжья. – 2023. – Т. 23, № 2. – С. 74-80. – DOI 10.55531/2072-2354.2023.23.2.74-80.
56. Скворцова О. В., Мигачева Н. Б., Михайлова Е. Г., Каткова Л. И. Оценка распространённости избытка массы тела и ожирения среди детей школьного возраста в г. Самаре. // Медицинский вестник Юга России. – 2022. – Т. 13, № 4. – С. 106-113. – DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-4-106-113.
57. Скороходкина О. В., С. Архипова А., Лунцов А. В., Зайнетдинова Г.М., Волкова Д.А. Оценка эффективности аллерген-специфической иммунотерапии у детей и взрослых с аллергическим ринитом. //

- Вестник оториноларингологии. – 2020. – Т. 85, № 6. – С. 60-65. – DOI 10.17116/otorino20208506160.
58. Тимошенко Д. О., Павлова К. С., Курбачева О. М. Аллерген-специфическая иммунотерапия и доказательства реальной клинической практики (real-world evidence). // Российский аллергологический журнал. – 2022. – Т. 19, № 2. – С. 190-200. – DOI 10.36691/RJA1535.
59. Трусова О. В. Эффективность сублингвальной аллергенспецифической иммунотерапии с аллергенами клещей домашней пыли при бронхиальной астме у детей. // Практическая пульмонология. – 2021. – № 2. – С. 9-17. – DOI 10.24412/2409-6636-2021-12687.
60. 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
61. Файзуллина Р. М., Гафурова Р. Р., Викторов В. В. Особенности клиничко-анамнестических данных и роль сенсibilизации к респираторным аллергенам у детей с atopической бронхиальной астмой. // Вестник Авиценны. – 2023. – Т. 25, № 1. – С. 129-139. – DOI 10.25005/2074-0581-2023-25-1-129-139.
62. Федеральные клинические рекомендации по диагностике аллергических заболеваний. – РААКИ, Москва. – 2015. – 28с. https://www.raaci.ru/education/clinic_recomendations.html
[Электронный ресурс]. Дата доступа: 10.05.2018.
63. Федеральные клинические рекомендации по проведению аллерген-специфической иммунотерапии. 2013. [Электронный ресурс]. Дата доступа: 10.05.2018. <https://www.raaci.ru>

64. Фомичева Л.Ю. Клинико-функциональные особенности периода ремиссии бронхиальной астмы у детей 8-17 лет : автореферат дис. ... кандидата медицинских наук: 14.01.08. Смоленск, 2013. 21 с.
65. Хоха Р.Н., Парамонова Н.С. Клинические фенотипы бронхиальной астмы у детей. // Педиатрия. Восточная Европа. – 2018. – №6(4). – С. 549-560.
66. Черняк Б. А., Иванов А. Ф. Клинико-функциональные особенности эволюции бронхиальной астмы у молодых пациентов, болеющих с детского возраста. // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2013. – Т. 121, № 6. – С. 52-54.
67. Чудаков Д. Б., Шевченко М. А., Фаттахова Г. В., Свирцевская Е. В. Роль аларминов в синтезе тканевых цитокинов. // Прикладная биохимия и микробиология. – 2019. – Т. 55. – № 1. – С. 17-24. – DOI 10.1134/S0555109919010033.
68. Чурюкина Э. В., Лебеденко А. А., Галкина Г. А., Дударева М.В., Левкович М.А. Клинико-иммунологические особенности фенотипа бронхиальной астмы с ожирением у детей. // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2018. – № 3(54). – С. 14-20.
69. Шабалов Н. П. О реактивности детского организма. // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2022. – Т. 101, № 3. – С. 36-40. – DOI 10.24110/0031-403X-2022-101-3-36-40.
70. Шанова О.В., Пюра Д.К., Харьковская А.В. Особенности клинических фенотипов бронхиальной астмы у детей // Амурский медицинский журнал. – 2018. – №4 (24). – С.22-23. – DOI 10.22448/AMJ.2018.4.22-23
71. Шапорова Н.Л. Стероидрезистентная бронхиальная астма: особенности иммунологического статуса. // Медицинская иммунология. – 2004. – Том 6, №№1-2. – С. 75-82.

72. Шахова Н. В. Периостин - биомаркер бронхиальной астмы // Вопросы современной педиатрии. – 2019. – Т. 18, № 5. – С. 339-345. – DOI 10.15690/vsp.v18i5.2056.
73. Шахова Н. В., Камалтынова Е. М., Кашинская Т. С. Диагностика бронхиальной астмы у детей в возрасте 3-6 лет с применением сывороточного периостина и суррогатных маркеров эозинофильного воспаления (эозинофилы крови и уровень общего IgE): одномоментное исследование. // Вопросы современной педиатрии. – 2019. – Т. 18, № 2. – С. 118-124. – DOI 10.15690/vsp.v18i2.2014.
74. Щурок И.Н. Основные фенотипы и биомаркеры бронхиальной астмы. // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2020. – №2. – С.50-57. – DOI 10.14427/jipai.2020.2.50.
75. Ячейкина Н. А., Левшова А. А. Характеристика сенсibilизации при бронхиальной астме у детей с ожирением. // Смоленский медицинский альманах. – 2021. – № 3. – С. 186-188.
76. Aarestrup FM, Taketomi EA, Santos Galvão CE, Gagete E, Nóbrega Machado Arruda AC, et al. Good clinical practice recommendations in allergen immunotherapy: Position paper of the Brazilian Association of Allergy and Immunology – ASBAI. //World Allergy Organ J. – 2022. – №15(10). – P.100697. – DOI: 10.1016/j.waojou.2022.100697.
77. Abrams EM, Szeffler SJ, Becker AB. Does inhaled steroid therapy help emerging asthma in early childhood? //Lancet Respir Med. – 2017. – №5(10). – P.827-834. - DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30295-3.
78. Agache I, Akdis CA. Endotypes of allergic diseases and asthma: An important step in building blocks for the future of precision medicine. //Allergol Int. – 2016. – №65(3). – P.243-52. – DOI: 10.1016/j.alit.2016.04.011.
79. Agache I, Rogozea L. Endotypes in allergic diseases. //Curr Opin Allergy Clin Immunol. – 2018. – №18(3). – P.177-183. – DOI: 10.1097/ACI.0000000000000434.

80. Agustí A, Rapsomaniki E, Beasley R, Hughes R, Müllerová H, Papi A, et al. NOVELTY Study Investigators. Treatable traits in the NOVELTY study. //Respirology. – 2022. – №27(11). – P.929-940. - DOI: 10.1111/resp.14325.
81. Almuntashiri S, Zhu Y, Han Y, Wang X, Somanath PR, Zhang D. Club Cell Secreted Protein CC16: Potential Applications in Prognosis and Therapy for Pulmonary Diseases. // J. Clin. Med. – 2020. – №9. – P.4039. – DOI:10.3390/jcm9124039
82. Alvaro-Lozano M., Akdis C.A., Akdis M., Alviani C., Angier E., Arasi S. et al. EAACI Allergen Immunotherapy User's Guide // Pediatr Allergy Immunol. – 2020. – V. 31, Suppl. 25. – P. 1–101. DOI: 10.1111/pai.13189.
83. Anderson HM, Lemanske RF Jr, Arron JR, Holweg CTJ, Rajamanickam V, Gangnon RE, et al. Relationships among aeroallergen sensitization, peripheral blood eosinophils, and periostin in pediatric asthma development. //J Allergy Clin Immunol. – 2017. – №139(3). – P.790-796. – DOI: 10.1016/j.jaci.2016.05.033.
84. Andersson M, Hedman L, Bjerg A, Forsberg B, Lundbäck B, Rönmark E. Remission and persistence of asthma followed from 7 to 19 years of age. //Pediatrics. – 2013. – №132. – P. e435–42.
85. Armocida B, Monasta L, Sawyer S, Bustreo F, Segafredo G, Castelpietra G, et al. Burden of non-communicable diseases among adolescents aged 10-24 years in the EU, 1990-2019: a systematic analysis of the Global Burden of Diseases Study 2019. //Lancet Child Adolesc Health. – 2022. – №6(6). – P.367-383. – DOI: 10.1016/S2352-4642(22)00073-6.
86. Arron JR, Izuhara K. Asthma biomarkers: what constitutes a 'gold standard'? //Thorax. – 2015. – №70(2). – P.105-107. – DOI:10.1136/thoraxjnl-2014-206069
87. Aziz DA, Bajwa RA, Viqar W, Siddiqui F, Abbas A. Asthma exacerbations and body mass index in children and adolescents: experience

- from a tertiary care center. //Monaldi Arch Chest Dis. – 2023. – №7. – P.2581 – DOI: 10.4081/monaldi.2023.2581.
88. Bakerly ND, Nikitin K, Snowise NG, Cardwell G, Freeman D, Saggu R, De Soyza A. Pragmatic randomised controlled trials in COPD and asthma: how to guide clinical practice. //BMJ Open Respir Res. – 2022. – №9(1). – e001303. doi: 10.1136/bmjresp-2022-001303.
89. Baldo DC, Romaldini JG, Pizzichini M, Cançado JED, Dellavance A, Stirbulov R. Periostin as an important biomarker of inflammatory phenotype T2 in Brazilian asthma patients. //J Bras Pneumol. – 2023. – №49(1). – P.e20220040. – DOI: 10.36416/1806-3756/e20220040.
90. Banno A, Reddy AT, Lakshmi SP, Reddy RC. Bidirectional interaction of airway epithelial remodeling and inflammation in asthma. //Clin Sci (Lond). – 2020. – №134(9). – P.1063-1079. – DOI: 10.1042/CS20191309.
91. Batard T, Canonica WG, Pfaar O, Shamji MH, O'Hehir RE, van Zelm MC, Mascarell L. Current advances in house dust mite allergen immunotherapy (AIT): Routes of administration, biomarkers and molecular allergen profiling. //Mol Immunol. – 2023. – №155. – P.124-134. – DOI: 10.1016/j.molimm.2023.02.004.
92. Bateman ED, Busse W, Pedersen SE, Bousquet J, Huang S, Zhou X, et al. Global Initiative for Asthma 2016-derived asthma control with fluticasone propionate and salmeterol: A Gaining Optimal Asthma Control (GOAL) study reanalysis. //Ann Allergy Asthma Immunol. – 2019. – №123(1). – P.57-63.e2. – DOI: 10.1016/j.anai.2019.04.018.
93. Belgrave DCM, Granell R, Turner SW, Curtin JA, Buchan IE, Le Souëf PN, et al.. Lung function trajectories from pre-school age to adulthood and their associations with early life factors: a retrospective analysis of three population-based birth cohort studies. // Lancet Respir Med – 2018. – Vol. 6, Issue 7. – P.526-534. – DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30099-7
94. Benson M.; Fransson M.; Martinsson T.; Naluai Å.T.; Uddman R.; Cardell L.O. Inverse relation between nasal fluid Clara Cell Protein 16 levels and

- symptoms and signs of rhinitis in allergen-challenged patients with intermittent allergic rhinitis. //Allergy. – 2007. – №62. – P.178–183.
95. Benson V.S., Hartl S., Barnes N., Galwey N., Van Dyke M.K., Kwon N. Blood eosinophil counts in the general population and airways disease: a comprehensive review and meta-analysis. //Eur Respir J – 2022. – №59. – P.2004590. – DOI: 10.1183/13993003.04590-2020.
 96. Bousquet J, Hellings PW, Agache I, Bedbrook A, Bachert C, Bergmann KC, et al. ARIA 2016: Care pathways implementing emerging technologies for predictive medicine in rhinitis and asthma across the life cycle. //Clin Transl Allergy. – 2016. – №6. – P.47. – DOI: 10.1186/s13601-016-0137-4.
 97. Bozek A, Starczewska-Dymek L, Jarzab J. Prolonged effect of allergen sublingual immunotherapy for house dust mites in elderly patients. //Ann Allergy Asthma Immunol. – 2017. – №119(1). – P.77-82. – DOI: 10.1016/j.anai.2017.05.012.
 98. Breiteneder H, Peng YQ, Agache I, Diamant Z, Eiwegger T, Fokkens WJ, et al. Biomarkers for diagnosis and prediction of therapy responses in allergic diseases and asthma. //Allergy. – 2020. – №75(12) – P.3039-3068. – DOI: 10.1111/all.14582.
 99. Burgess JK, Jonker MR, Berg M, Ten Hacken NTH, Meyer KB, van den Berge M, et al. Periostin: contributor to abnormal airway epithelial function in asthma? //Eur Respir J. – 2020. – №9. – P.2001286. – DOI: 10.1183/13993003.01286-2020.
 100. Calderón MA, Bacharier LB. Controversies in Allergy: A Pro/Con Review of Sublingual Allergen Immunotherapy and Allergic Asthma. //J Allergy Clin Immunol Pract. – 2021. – №9(5). – P.1818-1825. – DOI: 10.1016/j.jaip.2021.02.029.
 101. Calderon MA, Simons FE, Malling HJ, Lockey RF, Moingeon P, Demoly P. Sublingual allergen immunotherapy: mode of action and its relationship with the safety profile. //Allergy. – 2012. – №67. – P.302-11.

102. Castro-Rodriguez JA, Cifuentes L, Martinez FD. Predicting Asthma Using Clinical Indexes. //Front Pediatr. – 2019. – Vol.31, №7. – P.320. – DOI: 10.3389/fped.2019.00320.
103. Cazzola M, Page CP, Matera MG, Rogliani P, Hanania NA. Revisiting Asthma Pharmacotherapy: Where Do We Stand and Where Do We Want to Go? //Eur Respir J. – 2023. – №20. – P.2300700. – DOI: 10.1183/13993003.00700-2023.
104. Chang CL, Ali GB, Pham J, Dharmage SC, Lodge CJ, Tang MLK, Lowe AJ. Childhood body mass index trajectories and asthma and allergies: A systematic review. //Clin Exp Allergy. – 2023. – №3. – P.66-75. – DOI: 10.1111/cea.14366.
105. Chung KF, Adcock IM. How variability in clinical phenotypes should guide research into disease mechanisms in asthma. //Ann Am Thorac Soc. – 2013. – №10 Suppl. – P. S109-17. – DOI: 10.1513/AnnalsATS.201304-087AW.
106. de Blay F, Gherasim A, Casale TB, Doyen V, Bernstein D. Which patients with asthma are most likely to benefit from allergen immunotherapy? //J Allergy Clin Immunol. – 2022. – №149(3). – P.833-843. - DOI: 10.1016/j.jaci.2022.01.011.
107. de Onis M., Onyango A.W., Borghi E., Siyam A., Nishida C., Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. //Bull World Health Organ. – 2007. – №85(9). – P.660-667. – DOI: 10.2471/blt.07.043497.
108. Deburbure C., Pignatti P., Corradi M., Malerba M., Clippe A., Dumont X., Moscato G., Mutti A., Bernard A. Uteroglobin-Related Protein 1 and Clara Cell Protein in Induced Sputum of Patients With Asthma and Rhinitis. //Chest. – 2007. – №131. – P.172–179.
109. Demoly P, Passalacqua G, Pfaar O., Sastre J, Wahn U. Management of polyallergic patient with allergen immunotherapy: a practice-based

- approach. // *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. – 2016. – Vol.12. – P.2. – DOI: 10.1186/s13223-015-0109-6.
110. Devillier P, Demoly P, Molimard M. Allergen immunotherapy: what is the added value of real-world evidence from retrospective claims database studies? // *Expert Rev Respir Med*. – 2020. – №14. – P.445-52.
 111. Dhimi S, Kakourou A, Asamoah F, Agache I, Lau S, Jutel M, et al. Allergen immunotherapy for allergic asthma: a systematic review and meta-analysis. // *Allergy*. – 2017. – №72. – P.1825–48. – DOI:10.1111/all.13208
 112. Dorey-Stein ZL, Shenoy KV. Tezepelumab as an Emerging Therapeutic Option for the Treatment of Severe Asthma: Evidence to Date. // *Drug Design, Development and Therapy*. – 2021. – №15. – P.331–338.
 113. Dubovyi A, Chelimo C, Schierding W, Bisjuk Y, Camargo CA Jr, Grant CC. A systematic review of asthma case definitions in 67 birth cohort studies. // *Paediatr Respir Rev*. – 2021. – №37. – P.89-98. – DOI: 10.1016/j.prrv.2019.12.005.
 114. Durham SR, Shamji MH. Allergen immunotherapy: past, present and future. // *Nat Rev Immunol*. – 2023. – №23(5). – P.317-328. – DOI: 10.1038/s41577-022-00786-1.
 115. Ebina-Shibuya R, Leonard WJ. Role of thymic stromal lymphopoietin in allergy and beyond. // *Nat Rev Immunol*. – 2023. – №23(1). – P.24-37. – DOI: 10.1038/s41577-022-00735-y.
 116. El Basha NR, Osman HM, Abdelaal AA, et al. Increased expression of serum periostin and YKL40 in children with severe asthma and asthma exacerbation. // *J Investig Med*. – 2018. – №66(8). – P.1102–1108. – DOI: 10.1136/jim-2017-000680.
 117. Emmanouil P.; Loukides S.; Kostikas K.; Papatheodorou G.; Papaporfyriou A.; Hillas G. et al. Sputum and BAL Clara cell secretory protein and surfactant protein D levels in asthma. // *Allergy*. – 2015. – №70. – P.711–714.

118. Fainardi V, Esposito S, Chetta A, Pisi G. Asthma phenotypes and endotypes in childhood. //Minerva Med. – 2022. – №113(1). – P.94-105. – DOI: 10.23736/S0026-4806.21.07332-8.
119. Feng H, Xiang L, Shen KL. Dynamical changes of lung function and immunologic markers in asthmatic children receiving specific immunotherapy with standardized house dust mite extract. //Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. – 2010. – №12. – P.715–9.
120. Filiou A, Holmdahl I, Asarnej A, van Hage M, Ekenkrantz T, Rydell N, et al. Development of Sensitization to Multiple Allergen Molecules from Preschool to School Age Is Related to Asthma. //Int Arch Allergy Immunol. – 2022. – №183(6). – P.628-639. – DOI: 10.1159/000521324.
121. Fitzpatrick AM. Biomarkers of asthma and allergic airway diseases. //Ann Allergy Asthma Immunol. – 2015. – №115. – P.335–340. – DOI: 10.1016/j.anai.2015.09.003.
122. Fitzpatrick AM. Severe asthma in children: lessons learned and future directions. //J Allergy Clin Immunol Pract. – 2016. – №4. – P.11–19. – DOI: 10.1016/j.jaip.2015.10.008.
123. Fuchs O, Bahmer T, Rabe KF, von Mutius E. Asthma transition from childhood into adulthood. //Lancet Respir Med. – 2017. – №5(3). – P.224-234. – DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30187-4.
124. Gans MD, Gavrilova T. Understanding the immunology of asthma: Pathophysiology, biomarkers, and treatments for asthma endotypes. //Paediatr Respir Rev. – 2020. – №36. – P.118-127. – DOI: 10.1016/j.prrv.2019.08.002.
125. Garcia-Garcia M.L., Sastre B., Arroyas M., Beato M, Alonso P, Rodrigo-Muñoz JM, et al. Nasal TSLP and periostin in infants with severe bronchiolitis and risk of asthma at 4 years of age. //Respir Res. – 2023. – №24. – P. 26. – DOI:10.1186/s12931-023-02323-7
126. Garcia-Marcos L, Asher MI, Pearce N, Ellwood E, Bissell K, Chiang CY, et al. The burden of asthma, hay fever and eczema in children in 25

- countries: GAN phase I study. //Eur Respir J. – 2022. – №60(3). – P. 31-42. – DOI:10.1183/13993003.02866-2021.
127. Gerday S, Schleich F, Henket M, Guissard F, Paulus V, Louis R. Revisiting differences between atopic and non-atopic asthmatics: When age is shaping airway inflammatory profile. //World Allergy Organ J. – 2022. – №15(6). – P.100655. – DOI: 10.1016/j.waojou.2022.100655.
128. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2023. [Электронный ресурс]: <https://ginasthma.org/2023-gina-main-report/>, доступ от 01.08.2023
129. Golam SM, Janson C, Beasley R, FitzGerald JM, Harrison T, Chipps B, et al. The burden of mild asthma: Clinical burden and healthcare resource utilisation in the NOVELTY study. //Respir Med. – 2022. – №200. – P.106863. – DOI: 10.1016/j.rmed.2022.106863.
130. Goudarzi H, Kimura H, Kimura H, Makita H, Takimoto-Sato M, Abe Y, et al. Association of serum CC16 levels with eosinophilic inflammation and respiratory dysfunction in severe asthma. //Respir Med. – 2023. – №206. – P.107089. – DOI: 10.1016/j.rmed.2022.107089.
131. Guerra S.; Vasquez M.M.; Spangenberg A.; Halonen M.; Martin R.J. Club cell secretory protein in serum and bronchoalveolar lavage of patients with asthma. //J. Allergy Clin. Immunol. – 2016. – №138. – P.932–934.e1.
132. Guida G, Bagnasco D, Carriero V, Bertolini F, Ricciardolo FLM, Nicola S, et al. Critical evaluation of asthma biomarkers in clinical practice. //Front Med (Lausanne). – 2022. – №9. – P.969243. – DOI: 10.3389/fmed.2022.969243.
133. Guo Z, Qin X, Pate CA, Zahran HS, Malilay J. Asthma among adults and children by urban-rural classification scheme, United States, 2016-2018. //Public Health Rep. – 2022. – №137(6). – P.1100–6. – DOI: 10.1177/00333549211047552 .

134. Habib N., Pasha M.A., Tang D.D. Current Understanding of Asthma Pathogenesis and Biomarkers. //Cells. – 2022. – №11. – P.2764. – DOI: 10.3390/cells11172764
135. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Brightling CE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. //Am J Respir Crit Care Med. – 2008. – №178(3). – P.218-224. – DOI: 10.1164/rccm.200711-1754OC.
136. Hamelmann E, von Mutius E, Bush A, Szeffler SJ. Addressing the risk domain in the long-term management of pediatric asthma. //Pediatr Allergy Immunol. – 2020. – №31(3). – P.233-242. – DOI: 10.1111/pai.13175.
137. Han DH, Choi YS, Lee JE, Kim DY, Kim JW, Lee CH, Rhee CS. Clinical efficacy of sublingual immunotherapy in pediatric patients with allergic rhinitis sensitized to house dust mites: comparison to adult patients. //Acta Otolaryngol. – 2012. – №132 Suppl 1. – P.S88-93. – DOI: 10.3109/00016489.2012.660732.
138. Hellings PW, Steelant B. Epithelial barriers in allergy and asthma. //J Allergy Clin Immunol. – 2020. – №145. – P.1499-509.
139. Henderson AJ. What have we learned from prospective cohort studies of asthma in children? //Chron Respir Dis. – 2008. – №5(4). – P.225-31. – DOI: 10.1177/1479972308097327.
140. Honkamäki J., Piirilä P., Hisinger-Mölkänen H., Tuomisto L.E., Andersén H., Huhtala H. et al. Asthma Remission by Age at Diagnosis and Gender in a Population-Based Study. //J Allergy Clin Immunol Pract. – 2021. – №9(5). – P.1950-1959.e4. – DOI: 10.1016/j.jaip.2020.12.015.
141. Hudler AC, Díaz IRR, Sharma S, Holguin F. Gaps and Future Directions in Clinical Research on Obesity-Related Asthma. //Pulm Ther. – 2023. – №3. – P.23-32. – DOI: 10.1007/s41030-023-00230-2.
142. Iwamoto H, Hirano T, Amano Y, Murakawa K, Fukatsu-Chikumoto A, Yamaji Y, et al. Prospective Real-World Analysis of Asthma Patients With

- Preserved and Reduced Physical Activity. //J Allergy Clin Immunol Pract. – 2023. – №S2213-2198(23). – P.00524-X. – DOI: 10.1016/j.jaip.2023.04.040.
143. Izuhara K, Nunomura S, Nanri Y, Ono J, Takai M, Kawaguchi A. Periostin: an emerging biomarker for allergic diseases. //Allergy. – 2019. – №74. – P.2116e28.
 144. Jabbal S, Lipworth BJ. Blood eosinophils: the forgotten man of inhaled steroid dose titration. //Clin Exp Allergy. – 2018. – №48. – P.93–95. – DOI: 10.1111/cea.13057.
 145. Jackson D.J., Bacharier L.B., Gergen P.J., Gagalis L., Calatroni A., Wellford S. et al.; US National Institute of Allergy and Infectious Disease's Inner City Asthma Consortium. Mepolizumab for urban children with exacerbation-prone eosinophilic asthma in the USA (MUPPITS-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. //Lancet. – 2022. – №400(10351). – P.502-511. – DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01198-9.
 146. Jacquet A, Robinson C. Proteolytic, lipidergic and polysaccharide molecular recognition shape innate responses to house dust mite allergens. //Allergy. – 2020. – №75(1). – P.33-53. – DOI: 10.1111/all.13940.
 147. James A, Janson C, Malinovschi A, Holweg C, Alving K, Ono J, et al. Serum periostin relates to type-2 inflammation and lung function in asthma: data from the large population based cohort Swedish GA(2)LEN. //Allergy. – 2017. – №72. – P.1753e60.
 148. Just J, Nicoloyanis N, Chauvin M, Pribil C, Grimfeld A, Duru G. Lack of eosinophilia can predict remission in wheezy infants? //Clin Exp Allergy. – 2008. – №38. – P.767–73. – DOI: 10.1111/j.1365-2222.2008.02966.x.
 149. Kajiume T. Sublingual immunotherapy for pediatric patients with mite allergies. //Medicine (Baltimore). – 2022. – №101(4). – P.e28690. – DOI: 10.1097/MD.00000000000028690.

150. Kansen H.M., Le T.M., Uiterwaal C., van Ewijk B.E., Balemans W., Gorissen D. et al. Prevalence and Predictors of Uncontrolled Asthma in Children Referred for Asthma and Other Atopic Diseases. //J Asthma Allergy. – 2020. – №13. – P.67-75. – DOI: 10.2147/JAA.S231907.
151. Karakoc-Aydiner E, Eifan AO, Baris S, Gunay E, Akturk E, Akkoc T, et al. Long-term effect of sublingual and subcutaneous immunotherapy in dust mite–allergic children with asthma/rhinitis: a 3-year prospective randomized controlled trial. //J Invest Allerg Clin. – 2015. – №25. – P.334-42.
152. Kashyap M, Rochman Y, Spolski R, Samsel L, Leonard WJ. Thymic Stromal Lymphopoietin Is Produced by Dendritic Cells. // J Immunol. – 2011. – №187. – P.1207-1211. – DOI: 10.4049/jimmunol.1100355
153. Keil T, Kulig M, Simpson A, Custovic A, Wickman M, Kull I, et al. Working Group of GA(2)LEN-WP 1.5 'Birth Cohorts'. European birth cohort studies on asthma and atopic diseases: I. Comparison of study designs – a GALEN initiative. //Allergy. – 2006. – №61(2). – P.221-8. – DOI: 10.1111/j.1398-9995.2006.00989.x.
154. Khaleva E, Rattu A, Brightling C, Bush A, Bossios A, Bourdin A, et al. Development of Core Outcome Measures sets for paediatric and adult Severe Asthma (COMSA). //Eur Respir J. – 2023. – №61(4). – P.2200606. – DOI: 10.1183/13993003.00606-2022.
155. Kim HJ, Jung YJ. The Emerging Role of Eosinophils as Multifunctional Leukocytes in Health and Disease. //Immune Netw. – 2020. – №20(3). – P.e24. – DOI: 10.4110/in.2020.20.e24.
156. Klepaker G, Svendsen MV, Hertel JK, et al. Influence of obesity on work ability, respiratory symptoms, and lung function in adults with asthma. //Respiration. – 2019. – №98(6). – P.473–81.
157. Koczulla, A.R.; Vogelmeier, C.F.; Garn, H.; Renz, H. New concepts in asthma: Clinical phenotypes and pathophysiological mechanisms. //Drug Discov. Today. – 2017. – №22. – P.388–396.

158. Koefoed HJL, Vonk JM, Koppelman GH. Predicting the course of asthma from childhood until early adulthood. //Curr Opin Allergy Clin Immunol. – 2022. – №22(2). – P.115-122. – DOI: 10.1097/ACI.0000000000000810.
159. Koefoed HJL, Zwitserloot AM, Vonk JM, Koppelman GH. Asthma, bronchial hyperresponsiveness, allergy and lung function development until early adulthood: A systematic literature review. //Pediatr Allergy Immunol. – 2021. – №32(6). – P.1238-1254. – DOI:10.1111/pai.13516
160. König IR, Fuchs O, Hansen G, von Mutius E, Kopp MV. What is precision medicine? //Eur Respir J. – 2017. – №50(4). – P.1700391. – DOI: 10.1183/13993003.00391-2017.
161. Konradsen JR, Skantz E, Nordlund B, Lidegran M, James A, Ono J, et al. Predicting asthma morbidity in children using proposed markers of Th2-type inflammation. //Pediatr Allergy Immunol. – 2015. – №26. – P.772-779. – DOI: 10.1111/pai.12457
162. Korevaar DA, Westerhof GA, Wang J, Cohen JF, Spijker R, Sterk PJ, et al. Diagnostic accuracy of minimally invasive markers for detection of airway eosinophilia in asthma: a systematic review and meta-analysis. //Lancet Respir Med. – 2015. – №3(4). – P.290-300.
163. Kuruvilla ME, Lee FE, Lee GB. Understanding asthma phenotypes, endotypes, and mechanisms of disease. //Clin Rev Allergy Immunol. – 2019. – №56(2). – P.219–33. – DOI: 10.1007/s12016-018-8712-1 .
164. Laing I.A., Hermans C., Bernard A., Burton P.R., Goldblatt J., Le Souëf P.N. Association between Plasma CC16 Levels, the A38G Polymorphism, and Asthma. //Am.J.Respir. Crit. Care Med. – 2000. – №161. – P.124–127.
165. Lau S, Nickel R, Niggemann B, Grüber C, Sommerfeld C, Illi S, et al. The development of childhood asthma: lessons from the German Multicentre Allergy Study (MAS). //Paediatr Respir Rev. – 2002. – №3(3). – P.265-72. – DOI: 10.1016/s1526-0542(02)00189-6.
166. Lensmar C, Nord M, Gudmundsson GH, Roquet A, Andersson O, Jörnvall H, et al. Decreased pulmonary levels of the anti-inflammatory Clara cell

- 16 kDa protein after induction of airway inflammation in asthmatics. //Cell Mol Life Sci. – 2000. – №57(6). – P.976-81. – DOI: 10.1007/PL00000738.
167. Li Mei. Current evidence of epidermal barrier dysfunction and thymic stromal lymphopoietin in the atopic march. // Eur Respir Rev. – 2014. – №23. – P.292–298. – DOI: 10.1183/09059180.00004314
168. Lin SC, Cheng FY, Liu JL, Ye YL. Expression and regulation of thymic stromal lymphopoietin and thymic stromal lymphopoietin receptor heterocomplex in the innate–adaptive immunity of pediatric asthma. //Int. J. Mol. Sci. – 2018. – №19. – P.1231. – doi:10.3390/ijms190412
169. Liu M, Lu J, Zhang Q, Zhang Y, Guo Z. Clara cell 16 KDa protein mitigates house dust mite-induced airway inflammation and damage via regulating airway epithelial cell apoptosis in a manner dependent on HMGB1-mediated signaling inhibition. //Mol Med. – 2021. – №27(1). – P.11. – DOI: 10.1186/s10020-021-00277-4.
170. Loxham M, Davies DE. Phenotypic and genetic aspects of epithelial barrier function in asthmatic patients. //J Allergy Clin Immunol. – 2017. – №139. – P.1736-51.
171. Maison N, Omony J, Illi S, Thiele D, Skevaki C, Dittrich AM, et al. T2-high asthma phenotypes across lifespan. //Eur Respir J. – 2022. – №60(3). – P.2102288. – DOI: 10.1183/13993003.02288-2021.
172. Matsumoto H, Role of serum periostin in the management of asthma and its comorbidities. //Respiratory Investigation. – 2020. – №2. – C.3-11. – DOI: 10.1016/j.resinv.2020.02.003
173. McErlean P, Berdnikovs S, Favoreto S Jr, Shen J, Biyasheva A, Barbeau R, et al. Asthmatics with exacerbation during acute respiratory illness exhibit unique transcriptional signatures within the nasal mucosa. //Genome Med. – 2014. – №6(1) – P.1. – DOI: 10.1186/gm520.
174. Meltzer EO, Wallace D, Friedman HS, Navaratnam P, Scott EP, Nolte H. Meta-analyses of the efficacy of pharmacotherapies and sublingual allergy

- immunotherapy tablets for allergic rhinitis in adults and children. //Rhinology. – 2021. – №59(5). – P.422-432. – DOI: 10.4193/Rhin21.054.
175. Merhej T, Zein JG. Epidemiology of Asthma: Prevalence and Burden of Disease. //Adv Exp Med Biol. – 2023. – №1426. – P.3-23. – DOI: 10.1007/978-3-031-32259-4_1.
176. Meteran H, Sivapalan P, Stæhr Jensen JU. Treatment Response Biomarkers in Asthma and COPD. //Diagnostics. – 2021. – №11. – P.1668. – DOI:10.3390/diagnostics11091668
177. Miller R.L., Grayson M.H., Strothman K. Advances in asthma: New understandings of asthma's natural history, risk factors, underlying mechanisms, and clinical management. //J Allergy Clin Immunol. – 2021. – №148(6). – P.1430-1441. – DOI: 10.1016/j.jaci.2021.10.001.
178. Mohan A., Grace J., Wang B.R., Lugogo N. The Effects of Obesity in Asthma. //Curr Allergy Asthma Rep. – 2019. – №19. – P.49 – DOI: 10.1007/s11882-019-0877-z
179. Nanda A, Siles R, Park H, Louisias M, Ariue B, Castillo M, et al. Ensuring equitable access to guideline-based asthma care across the lifespan: Tips and future directions to the successful implementation of the new NAEPP 2020 guidelines, a Work Group Report of the AAAAI Asthma, Cough, Diagnosis, and Treatment Committee. //J Allergy Clin Immunol. – 2023. – №151(4). – P.869-880. – DOI: 10.1016/j.jaci.2023.01.017.
180. Narendra D, Blixt J, Hanania NA. Immunological biomarkers in severe asthma. //Semin Immunol. – 2019. – №46. – P.101332. – DOI: 10.1016/j.smim.2019.101332.
181. Nejman-Gryz P., Górska K., Paplińska-Goryca M., Proboszcz M., Krenke R. Periostin and Thymic Stromal Lymphopoietin-Potential Crosstalk in Obstructive Airway Diseases. //Journal of clinical medicine. - 2020. – №9(11). – P.E3667. – DOI:10.3390/jcm9113667.
182. Niespodziana K., Borochova K., Pazderova P., Schleder T., Valenta R., Astafyeva N., et al. Toward personalization of asthma treatment according

- to trigger factors. //J Allergy Clin Immunol. – 2020. – №145. – P.1529-34. – DOI: 10.1016/j.jaci.2020.02.001
183. Nieves A., Magnan A., Boniface S., et al. Phenotypes of asthma revisited upon the presence of atopy. //Respir Med. – 2005. – №99(3). – P.347–354. – DOI: 10.1016/j.rmed.2004.08.004.
184. Noguchi T, Nakagome K, Kobayashi T, Uchida Y, Soma T, Nakamoto H, et al. Periostin upregulates the effector functions of eosinophils. //J Allergy Clin Immunol. – 2016. – №138. – P.1449e14452 e5.
185. Novosad J, Krčmová I, Souček O, Drahošová M, Sedlák V, Kulířová M, Králíčková P. Subsets of Eosinophils in Asthma, a Challenge for Precise Treatment. //Int J Mol Sci. – 2023. – №24(6). – P.5716. – DOI: 10.3390/ijms24065716.
186. Ödling M, Andersson N, Ekström S, Melén E, Bergström A, Kull I. Characterization of asthma in the adolescent population. //Allergy. – 2018. – №73(8). – P.1744-1746. – DOI: 10.1111/all.13469.
187. Ödling M, Andersson N, Hallberg J, Almqvist C, Janson C, Bergström A, et al. A Gap Between Asthma Guidelines and Management for Adolescents and Young Adults. //J Allergy Clin Immunol Pract. – 2020. – №8(9). – P.3056-3065.e2. – DOI: 10.1016/j.jaip.2020.05.034.
188. Ödling M, Wang G, Andersson N, Hallberg J, Janson C, Bergström A, et al. Characterization of Asthma Trajectories from Infancy to Young Adulthood. //J Allergy Clin Immunol Pract. – 2021. – №9(6). – P.2368-2376.e3. – DOI: 10.1016/j.jaip.2021.02.007.
189. Oppenheimer J, Slade DJ, Hahn BA, Zografos L, Gilsenan A, Richardson D, et al. Real-world evidence: patient views on asthma in respiratory specialist clinics in America. //Annals of Allergy, Asthma and Immunology. – 2021. – №12. – P.5-14. – DOI:10.1016/j.anai.2020.12.015.
190. Osman AME, Motawie AAM, Abd Al-Aziz AM, Mostafa NAA, Hasan NS, El-Baz MS. Role of adiponectin, resistin and monocyte chemo-attractant protein-1 in overweight/obese asthma phenotype in children.

- //BMC Pediatr. – 2023. – №23(1). – P. 226. – DOI: 10.1186/s12887-023-04046-6.
191. Panico L, Stuart B, Bartley M, Kelly Y. Asthma trajectories in early childhood: identifying modifiable factors. //PLoS One. – 2014. – №9(11). – P.e111922. – DOI: 10.1371/journal.pone.0111922.
 192. Paoletti G., Di Bona D, Chu DK, Firinu D, Heffler E, Agache I, et al. Allergen immunotherapy: The growing role of observational and randomized trial “Real-World Evidence”. // Allergy. – 2021. – Vol. 76, No. 9. – P. 2663-2672. – DOI 10.1111/all.14773.
 193. Parnes JR, Molfino NA, Colice G, Martin U, Corren J, Menzies-Gow A. Targeting TSLP in Asthma. //J Asthma Allergy. – 2022. – №15. – P.749-765. – DOI: 10.2147/JAA.S275039.
 194. Pearce CJ, Fleming L. Adherence to medication in children and adolescents with asthma: methods for monitoring and intervention. //Expert Rev Clin Immunol. – 2018. – №14(12). – P.1055-1063. – DOI: 10.1080/1744666X.2018.1532290
 195. Perrem L, Subbarao P. Moving the dial on identifying endotypes of asthma from early life. //Eur Respir J. – 2022. – №60(3). – P.2201031. – DOI: 10.1183/13993003.01031-2022.
 196. Petsky HL, Cates CJ, Lasserson TJ, Li AM, Turner C, Kynaston JA, Chang AB. A systematic review and meta-analysis: tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (exhaled nitric oxide or sputum eosinophils). //Thorax. – 2012. – №67(3). – P.199-208. – DOI: 10.1136/thx.2010.135574.
 197. Pfaar O, Bousquet J, Durham SR, Kleine-Tebbe J, Larché M, Roberts G, et al. One hundred and ten years of Allergen Immunotherapy: A journey from empiric observation to evidence. //Allergy. – 2022. – №77(2). – P.454-468. – DOI: 10.1111/all.15023.

198. Pitsios C. Allergen Immunotherapy: Biomarkers and Clinical Outcome Measures. //J Asthma Allergy. – 2021. – №14. – P.141-148. – DOI: 10.2147/JAA.S267522.
199. Plaza V, Arnedillo A, Blanco-Aparicio M, Ignacio JM, Urrutia I. Consensus on the treatment of allergic asthma with sublingual house dust mite immunotherapy in the field of pneumology. //Expert Rev Respir Med. – 2021. – №15(10). – P.1245-9. – DOI: 10.1080/17476348.2021.1942846.
200. Pols DH, Wartna JB, Moed H, van Alphen EI, Bohnen AM, Bindels PJ. Atopic dermatitis, asthma and allergic rhinitis in general practice and the open population: a systematic review. //Scand J Prim Health Care. – 2016. – №34(2). – P.143-50. – DOI: 10.3109/02813432.2016.1160629.
201. Poole A, Urbanek C, Eng C, Schageman J, Jacobson S, O'Connor BP, et al. Dissecting childhood asthma with nasal transcriptomics distinguishes subphenotypes of disease. //J Allergy Clin Immunol. – 2014. – №133(3). – P.670-8.e12. – DOI: 10.1016/j.jaci.2013.11.025.
202. Price D, Fletcher M, van der Molen T. Asthma control and management in 8,000 European patients: the REcognise Asthma and LInk to Symptoms and Experience (REALISE) survey. //NPJ primary care respiratory medicine. – 2014. – №24. – P.14009.
203. Price DB, Rigazio A, Campbell JD, Bleecker ER, Corrigan CJ, Thomas M, et al. Blood eosinophil count and prospective annual asthma disease burden: a UK cohort study. //Lancet Respir Med. – 2015. – №3(11). – P.849-58. – DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00367-7.
204. Puzzovio PG, Levi-Schaffer F. Latest Progresses in Allergic Diseases Biomarkers: Asthma and Atopic Dermatitis. //Front Pharmacol. – 2021. – №12. – P.747364. – DOI: 10.3389/fphar.2021.747364.
205. Qin Z, Yang H, Liu J, Li D, Wang Y, Chen Y, Huang C. Obesity alters inflammatory response in the pathology of asthma (Review). //Int J Mol Med. – 2023. – №52(1). – P.63. – DOI: 10.3892/ijmm.2023.5266.

206. Quanjer P.H., Brazzale D.J., Boros P.W., Pretto J.J. Implications of adopting the Global Lungs Initiative 2012 all-age reference equations for spirometry. //Eur Respir J. – 2013. – №42(4). – P.1046-1054. – DOI: 10.1183/09031936.00195512
207. Raulf-Heimsoth M., Wirtz C., Papenfuss F., Baur X. Nasal lavage mediator profile and cellular composition of nasal brushing material during latex challenge tests. //Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology. – 2000. – №30(1). – P.110-121. – DOI:10.1046/j.1365-2222.2000.00690.x
208. Ray A, Camiolo M, Fitzpatrick A, Gauthier M, Wenzel SE. Are We Meeting the Promise of Endotypes and Precision Medicine in Asthma? //Physiol Rev. – 2020. – №100(3). – P.983-1017. – DOI: 10.1152/physrev.00023.2019.
209. Ray A, Oriss TB, Wenzel SE. Emerging molecular phenotypes of asthma. //Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. – 2015. – №308(2). – P.L130-40. – DOI: 10.1152/ajplung.00070.2014.
210. Rice JL, Diette GB, Suarez-Cuervo C, Brigham EP, Lin SY, Ramanathan MJ, et al. Allergen-specific immunotherapy in the treatment of pediatric asthma: a systematic review. //Pediatrics. – 2018. – №141. – P.e20173833. – DOI: 10.1542/peds.2017-3833
211. Roan F, Obata-Ninomiya K, Ziegler SF. Epithelial cell-derived cytokines: more than just signaling the alarm. //J Clin Invest. – 2019. – №129 (4). – P.14411451. – DOI:10.1172/jci124606
212. Robinson PD, Jayasuriya G, Haggie S, Uluer AZ, Gaffin JM, Fleming L. Issues affecting young people with asthma through the transition period to adult care. //Paediatr Respir Rev. – 2022. – №41. – P.30-39. – DOI: 10.1016/j.prrv.2021.09.005.
213. Sakagami T. Evolution of asthma treatment goals. //Respir Investig. – 2023. – №61(3). – P.333-334. – DOI: 10.1016/j.resinv.2023.02.003.

214. Shamji MH, Durham SR. Mechanisms of allergen immunotherapy for inhaled allergens and predictive biomarkers. // *J Allergy Clin Immunol.* – 2017. – №140(6). – P.1485-1498. – DOI: 10.1016/j.jaci.2017.10.010.
215. Sharma V, Cowan DC. Obesity, Inflammation, and Severe Asthma: an Update. // *Curr Allergy Asthma Rep.* – 2021. – №21(12). – P.46. – DOI: 10.1007/s11882-021-01024-9.
216. Shijubo N.; Itoh Y.; Yamaguchi T.; Sugaya F.; Hirasawa M.; Yamada T.; et al. Serum levels of Clara cell 10-kDa protein are decreased in patients with asthma. // *Lung.* – 1999. – №177. – P.45–52.
217. Shikotra A, Choy DF, Ohri CM, et al. Increased expression of immunoreactive thymic stromal lymphopoietin in patients with severe asthma. // *J Allergy Clin Immunol.* – 2012. – №129(1). – P.104–111. – DOI: 10.1016/j.jaci.2011.08.03124
218. Siroux V, Garcia-Aymerich J. The investigation of asthma phenotypes. // *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* – 2011. – №11(5). – P.393-9. – DOI: 10.1097/ACI.0b013e32834a955a.
219. Skloot GS. Asthma phenotypes and endotypes: a personalized approach to treatment. // *Curr Opin Pulm Med.* – 2016. – №22(1). – P.3-9. – DOI: 10.1097/MCP.0000000000000225.
220. Smith BM, Zhao N, Olivenstein R, Lemiere C, Hamid Q, Martin JG. Asthma and fixed airflow obstruction: Long-term trajectories suggest distinct endotypes. // *Clin Exp Allergy.* – 2021. – №51(1). – P.39-48. – DOI: 10.1111/cea.13714.
221. Sonar S.S., Ehmke M., Marsh L.M., Dietze J., Dudda J.C., Conrad M.L., et al. Clara cells drive eosinophil accumulation in allergic asthma. // *Eur Respir J.* – 2012. – №39. – P.429–438. – DOI: 10.1183/09031936.00197810
222. Stern J., Pier J., Litonjua AA. Asthma epidemiology and risk factors. // *Seminars in Immunopathology.* – 2020. – Vol. 42(1). – P.5-15. – DOI: 10.1007/s00281-020-00785-1.

223. Stokes A. B., Kieninger E., Schögler A., Kopf B. S., Casaulta C., Geiser T., et al. Comparison of three different brushing techniques to isolate and culture primary nasal epithelial cells from human subjects. //Experimental lung research. – 2014. – №40(7). – P.327-332. – DOI: 10.3109/01902148.2014.925987
224. Sutherland ER, Goleva E, King TS, Lehman E, Stevens AD, Jackson LP, et al. Cluster analysis of obesity and asthma phenotypes. //PLoS One. – 2012. – №7(5). – P.e36631. – DOI: 10.1371/journal.pone.0036631.
225. Tan TJ, Delgado-Dolset MI, Escribese MM, Barber D, Layhadi JA, Shamji MH. Biomarkers of AIT: Models of prediction of efficacy. //Allergol Select. – 2022. – №6. – P.267-275. – DOI: 10.5414/ALX02333E.
226. To T, Stanojevic S, Moores G, Gershon AS, Bateman ED, Cruz AA, Boulet LP. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey. //BMC Public Health. – 2012. – №12. – P.204. – DOI: 10.1186/1471-2458-12-204 .
227. Türk M, Yılmaz İ, Gökahmetoğlu S, Koç AN. Stable and exacerbation period serum cytokine and periostin levels of the five distinct phenotypes of severe asthma. //Turk J Med Sci. – 2022. – №52(4). – P.1148-1159. – DOI: 10.55730/1300-0144.5418.
228. Tyler SR, Bunyavanich S. Leveraging -omics for asthma endotyping. //J Allergy Clin Immunol. – 2019. – №144(1). – P.13-23. – DOI: 10.1016/j.jaci.2019.05.015.
229. Valero A, Quirce S, Dávila I, Delgado J, Domínguez-Ortega J. Allergic respiratory disease: Different allergens, different symptoms. //Allergy. – 2017. – №72(9). – P.1306-1316. – DOI: 10.1111/all.13141.
230. Vukičević Lazarević V, Marković I, Šola AM. Adolescent and young adult allergic asthma treatment challenges. //BMJ Case Rep. – 2022. – №15(10). – P.e251244. – DOI: 10.1136/bcr-2022-251244.
231. Wardzynska A, Makowska JS, Pawelczyk M, et al. Periostin in exhaled breath condensate and in serum of asthmatic patients: relationship to upper

- and lower airway disease. //Allergy Asthma Immunol Res. – 2017. – №9(2). – P.126–132. – DOI: 10.4168/aaair.2017.9.2.126.
232. Weber P, Menezes AMB, Gonçalves H, Perez-Padilla R, Jarvis D, de Oliveira PD, Wehrmeister FC. Characterisation of pulmonary function trajectories: results from a Brazilian cohort. //ERJ Open Res. – 2020. – №6(3). – P.00065-2020. – DOI: 10.1183/23120541.00065-2020.
233. Wenzel SE. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. //Lancet. – 2006. – №368(9537). – P.804-13. – DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69290-8.
234. Wesolowska-Andersena A., Seibolda MA. Airway molecular endotypes of asthma: dissecting the heterogeneity. // Curr Opin Allergy Clin Immunol. – 2015. – №15(2). – P.163–168. – DOI:10.1097/ACI.0000000000000148.
235. Yang Y, Jia M, Ou Y, Adcock IM, Yao X. Mechanisms and biomarkers of airway epithelial cell damage in asthma: A review. //Clin Respir J. – 2021. – №15(10). – P.1027-1045. – DOI: 10.1111/crj.13407.
236. Ying S, O'Connor B, Ratoff J, et al. Thymic stromal lymphopoietin expression is increased in asthmatic airways and correlates with expression of Th2-attracting chemokines and disease severity. //J Immunol. – 2005. – №174(12). – P.8183–8190. – DOI:10.4049/jimmunol.174.12.8183
237. Yuta A, Ogawa Y, Suzuki Y, Kozaki H, Shimizu T. Comparison of clinical efficacy and safety between children and adults before and 1 year after mite sublingual immunotherapy for perennial allergic rhinitis. //Alerugi. – 2021. – №70(3). – P.186-194. – DOI: 10.15036/arerugi.70.186.
238. Zhu L., An L., Ran D., Lizarraga R., Bondy C., Zhou X., et al. The Club Cell Marker SCGB1A1 Downstream of FOXA2 is Reduced in Asthma. // Am J Respir Cell Mol Biol. – 2018. – Vol. 60, Iss. 6. – P.695–704. – DOI: 10.1165/rcmb.2018-0199OC
239. Ziegler SF. Thymic stromal lymphopoietin (TSLP) and allergic disease //J Allergy Clin Immunol. – 2012. – №130(4). – P. 845–852. – DOI: 10.1016/j.jaci.2012.07.010.

240. Zielen S, Kardos P, Madonini E. Steroid-sparing effects with allergen-specific immunotherapy in children with asthma: a randomized controlled trial. // *J Allergy Clin Immun.* – 2010. – №126. – P.942–9. – DOI: 10.1016/j.jaci.2010.06.002

Приложение 1. Вопросник для рутинного осмотра проспективной когорты

Вопросник регулярного осмотра проспективной когорты (данные за прошедшие 6 месяцев)

1. У пациента отмечали обострение астмы? Нет Да, ____ раз
2. В связи с обострением астмы, были ли вызовы скорой медицинской помощи: Нет Да, ____ раз
3. В связи с обострением астмы, были ли госпитализации: Нет Да, ____ раз
4. Укажите наиболее значимую причину обострений:
 - Не было обострений
 - Обострение 1:** ОРВИ Контакт с аллергеном Эмоции
 - Физическая нагрузка Мороз Резкий запах и т.п.
 - Обострение 2:** ОРВИ Контакт с аллергеном Эмоции
 - Физическая нагрузка Мороз Резкий запах и т.п.
 - Обострение 3:** ОРВИ Контакт с аллергеном Эмоции
 - Физическая нагрузка Мороз Резкий запах и т.п.
5. Укажите препарат и дозу базисной терапии астмы в настоящее время:

6. Базисная терапия БА: не менялась увеличилась снизилась
7. Использовал антибиотики: Нет Да, ____ курсов
8. Достигнуты критерии исключения:
 - Нет Тяжелая БА Назначен препарат ГИБП
9. Эозинофилы клинического анализа крови: Не представлены
 - Да, ____ кл/мкл <300 кл/мкл ≥300 кл/мкл
10. Выполнена антропометрия: Не выполнена
 - Да, ИМТ=____ <90 перцентиля ≥90 перцентиля
11. Выполнена спирометрия с тестом с сальбутамолом: Нет
 - Да, признаки функциональной обструкции есть
 - Да, признаков функциональной обструкции нет
12. Плановый осмотр назначен на

Приложение 2. Вопросник для пациентов, получавших лечение методом АСИТ с аллергенами КДП

№	Признак Блок симптомов	До АСИТ	1 год АСИТ	2 года АСИТ	3 года АСИТ	4 года АСИТ	1 год после
1	Реакция на уборку, укладывание в постель и т.д. (контакт с пылью) в виде чихания, зуда в носу, заложенности носа (симптомы АР). Есть = 2 балла, Нет = 0 баллов						
2	Прямая реакция на пыль (уборка, укладывание в постель и т.д.) в виде кашля, свистящего дыхания, одышки (симптомы БА). Есть = 2 балла, Нет = 0 баллов						
3	Обострения БА, месяцев в год. 1 месяц = 2 балла						
4	Обострения АР, месяцев в год. 1 месяц = 1 балл						
5	Пропуски детского учреждения / нетрудоспособность, вызванные обострениями АР или БА. 1 неделя = 1 балл						
6	Госпитализации, с обострениями, осложнениями АР или БА. 1 неделя = 2 балла						
7	Инфекции верхних или нижних дыхательных путей (синуситы, отиты, аденоидит, пневмонии, бронхиты). 1 неделя = 1 балл						
8	Обструктивный бронхит у пациента с АР. 1 неделя = 2 балла						
9	Фоновые симптомы: неполный контроль БА, заложенность носа, и т.д., иногда не требующие терапии. 1 месяц = 0,5 балла						
10	Экстренные посещения ЛОР (с манипуляциями). Каждое = 4 балла						
Итого: баллы за симптомы							
Блок препаратов							
11	иГКС низкая доза. 1 месяц = 0,5 балла						
12	иГКС средняя доза. 1 месяц = 1 балл						
13	иГКС низкая доза + ДДБА. 1 месяц = 1 балл						
14	иГКС средняя доза + ДДБА. 1 месяц = 1,5 балла						
15	Монтелукаст. 1 месяц = 1 балл						
16	Интраназальные ГКС. 1 месяц = 1 балл						
17	Антигистаминные препараты. 1 месяц = 0,5 балла						
18	Деконгестанты. 1 месяц = 2 балла						
19	Антибиотики при инфекциях дыхательных путей. 1 курс = 4 балла						
20	Системные ГКС (по показанию АР, либо БА). 1 день = 1 балл						
Итого: баллы за препараты							
Сумма: баллы за симптомы + баллы за препараты							

Приложение 3. Памятка пациенту, получающему АСИТ клещами домашней пыли

ФИО пациента _____

Смесь клещей ДП подъязычные капли (новый дозатор)

Принимать один раз в день, не меньше чем 30 минут до/после еды.
Указанное количество доз отмерить под язык. Держать, не глотая,
1-2 минуты. Не запивать, не заедать. Отметить прием аллергена в
таблице.

Флакон: голубой

Дата	Количество нажатий	Примечания
	1 доза	
	2 дозы	
	3 дозы	
	4 дозы	
	5 доз	

Далее: Флакон: фиолетовый

Дата	Количество нажатий	Примечания
	1 доза	
	2 дозы	
	3 дозы	
	4 дозы	

В примечаниях отметить онемение языка, появление чихания, зуда в носу, конъюнктивита.

При перерывах до 8 дней – продолжать прием без перемен.

При перерывах более 8 дней, но менее 30 дней – начать с 1 дозы фиолетового флакона, наращивать ежедневно

При заболевании или появлении побочных эффектов связаться с врачом. Прекращать прием препарата при T°C больше 37,5°C; сухом серийном кашле; заложенности носа с головной болью.

Далее фиолетовый флакон ___ доз ___ дней в неделю. Расход 1 флакон на 4 недели

Флакон фиолетовый	Дата начала	Дата окончания	Примечания
I			
II			
III			
IV			
V			
VI			
VII			
VIII			
IX			
XI			
XII			

Следующий визит: « ___ » _____ 202__

Врач _____

При сомнениях связаться с врачом!

Телефон: _____ e-mail: _____

Приложение 4. Алгоритм персонализации терапии бронхиальной астмы

Алгоритм персонализации терапии БА

