

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ЧИТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»

На правах рукописи

ПОТАПОВА НАТАЛЬЯ ЛЕОНИДОВНА

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
И ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ
АСТМЫ У ДЕТЕЙ**

3.1.29. – пульмонология

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук,
профессор,
Инесса Никандровна Гаймоленко

ЧИТА-2021

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1. Понятие и ключевые положения бронхиальной астмы у детей	14
1.2. Дефиниции бронхообструктивного синдрома по отношению к бронхиальной астме	15
1.3. Эпидемиология детской бронхиальной астмы	17
1.4. Факторы риска бронхиальной астмы	19
1.5. Биомаркеры тяжелой бронхиальной астмы	31
1.6. Фенотипирование бронхиальной астмы	47
1.7. Современные подходы к терапии тяжелой бронхиальной астмы	55
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	62
2.1. Общая характеристика исследования	62
2.2. Характеристика 1 этапа исследования	65
2.2.1. Расчет объема выборки	66
2.2.2. Клинико-anamнестические методы	67
2.2.3. Лабораторное обследование	71
2.2.4. Аллергологическое обследование	72
2.2.5. Инструментальное обследование	73
2.2.6. Клинико-фармакологический метод	75
2.3. Характеристика 2 этапа исследования	76
2.3.1. Биохимический метод	76
2.3.2. Молекулярно-генетическое типирование	77
2.4. Характеристика 3 этапа исследования	78
2.4.1. Клинико-фармакологический метод	79
2.4.2. Анкетный метод	83
2.5. Характеристика 4 этапа исследования	85
2.6. Клиническая характеристика пациентов	88
ГЛАВА 3. КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ	93
3.1. Характеристика пациентов, больных бронхиальной астмой, в зависимости от степени тяжести и контроля	93

3.1.1. Анамнестическая характеристика детей, больных бронхиальной астмой	93
3.1.2. Сравнительная клиничко-инструментальная характеристика бронхиальной астмы у детей	103
3.1.3. Факторы, ассоциированные с развитием тяжелой бронхиальной астмы у детей	116
3.2. Характеристика больных в зависимости от контроля БА.....	117
3.2.1. Клиничко-анамнестическая характеристика пациентов с контролируемой и неконтролируемой БА.....	118
3.2.2. Факторы, ассоциированные с неконтролируемым течением бронхиальной астмы	122
3.3. Состояние внешнего дыхания у детей, больных бронхиальной астмой, в зависимости от степени тяжести и контроля.....	123
3.4. Эффективность терапии обострения бронхиальной астмы в зависимости от степени тяжести и контроля заболевания	126
3.4.1. Анализ исходной базисной терапии.....	127
3.4.2. Оценка эффективности терапии обострения и уровня достигнутого контроля.....	131
2.3. Прогностическая модель формирования тяжелой бронхиальной астмы у детей.....	138
ГЛАВА 4. БИОХИМИЧЕСКАЯ И ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ.....	144
4.1. Биохимические маркеры ремоделирования при бронхиальной астме	144
4.1.1. Биохимические маркеры ремоделирования в зависимости от степени тяжести БА	144
4.1.2. Биохимические маркеры в зависимости от контроля БА	152
4.2. Определение диагностической значимости ростовых факторов и гидроксиколекальциферола при тяжелой бронхиальной астме	154
4.2.1. Диагностическая информативность TGF- β 1 как биомаркера тяжести бронхиальной астмы	155
4.2.2. Диагностическая информативность VEGF-A как биомаркера тяжести бронхиальной астмы	156

4.2.3. Диагностическая информативность гидроксиколекальциферола как биомаркера тяжести бронхиальной астмы	157
4.3. Полиморфизм генов <i>TGFB1</i> , <i>VEGF-A</i> и <i>VDR</i> при бронхиальной астме	160
4.3.1. Исследование SNP генов <i>TGFB1</i> и <i>VEGF-A</i>	161
4.3.2. Исследование SNP гена <i>VDR</i>	169
ГЛАВА 5 ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ЭЛЕКТРОМАГНИТНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ В ДОЛГОВРЕМЕННОМ РЕЖИМЕ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ	175
5.1. Общая характеристика исследования	175
5.2. Результаты долговременной комбинированной терапии.....	177
ГЛАВА 6. МАТЕМАТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ВКЛАДА ОТДЕЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ В ТЯЖЕСТЬ ТЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ	188
ГЛАВА 7 ОБСУЖДЕНИЕ СОБСТВЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	195
ВЫВОДЫ.....	224
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	226
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	227
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	229
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	285

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма - глобальная проблема, актуальность которой обусловлена прогнозируемым ростом числа больных до 400 млн. человек к 2025 году [353, 395]. Увеличение распространенности изолированной бронхиальной астмы и ее сочетания с аллергическим ринитом и атопическим дерматитом подтверждается масштабными эпидемиологическими исследованиями [258].

Распространенность БА среди детей в Российской Федерации составляет от 0,66 до 9,5% [99]. Особое значение придается тяжелым формам заболевания, ранней инвалидности и социально-экономическому бремени [291, 406]. Глобальная тяжесть связана с риском летальных исходов в результате осложнений астмы в детском возрасте [10, 98, 245].

Степень разработанности темы исследования

Раскрытие новых биохимических, генетических и функциональных маркеров астмы привело к пониманию значительной гетерогенности заболевания, выделению фенотипов и эндотипов [150, 183, 223, 334]. Определение уровня контроля симптомов бронхиальной астмы позволяет усовершенствовать подход к лечению в разных возрастных группах [246]. Слагаемое фено -, эндотипирования и контроля над БА облегчило разработку алгоритмов персонализированной базисной терапии заболевания для достижения максимального управления БА разной степени тяжести [52, 147].

Несмотря на очевидные успехи в лечении бронхиальной астмы ее тяжелая форма продолжает оставаться загадкой. В контексте решения проблемы тяжелого течения, разработки универсального, но персонализированного подхода к категории тяжелобольных пациентов данного заболевания создан «Общероссийский регистр пациентов с тяжелой астмой».

Значительная вариабельность течения тяжелой астмы, очевидно, связана с возрастной эволюцией, многообразием патофизиологических механизмов и клинических проявлений.

Достаточно широкое распространение получили вопросы изучения причин терапевтически резистентной астмы [157, 163, 179, 296]. В основе данного состояния может лежать стероидорезистентность, прогрессирующее снижение функции внешнего дыхания вследствие ремоделирования бронхиальной стенки. Несмотря на значительный прогресс в понимании патогенетических, клинических особенностей бронхиальной астмы, некоторые вопросы требуют более глубокого подхода. На данный момент механизмы ремоделирования бронхиального дерева, характерные для тяжелой астмы, и их взаимосвязь с предикторами в детском возрасте вызывают множество вопросов [112, 213, 337, 422]. Ремоделирование дыхательных путей может протекать в разных вариантах, проявляясь у ряда пациентов еще до манифестации симптомов заболевания сниженными параметрами спирометрии, у других же в течение длительного времени сохраняются удовлетворительные показатели легочной вентиляции [267, 315].

Кластеризация хорошо изученных характеристик астмы чаще учитывает анамнестические, клинические и функциональные особенности. Существует множество генов-кандидатов, обуславливающих определенные закономерности формирования, течения заболевания и реакции на терапию [147]. Проведены отдельные исследования, рассматривающие взаимосвязь клинических фенотипов с генетической платформой [113, 166]. По мнению ряда авторов полиморфизм генов ростовых факторов и витамина Д связаны с вентиляционным статусом и изменением архитектуры дыхательных путей [417].

Традиционно физиолечение рассматривается как альтернативный вариант лечения бронхиальной астмы, при этом работы, посвященные данному вопросу, единичны, не уточнены реакции организма на

комплексную медикаментозную и немедикаментозную терапию при разных фенотипах и уровнях контроля заболевания у детей [105, 184, 186].

Между тем, исследований, посвященных комплексному изучению клиничко-патогенетических закономерностей формирования тяжелой бронхиальной астмы у детей и обоснованию терапии с применением немедикаментозных средств лечения недостаточно. Большинство результатов неоднородны и не позволяют сформировать единый алгоритм тактики при тяжелой бронхиальной астме у детей. Вышесказанным определяется актуальность исследования.

Цель исследования

На основе комплексного изучения факторов риска, клинических и патогенетических особенностей разработать прогностические критерии и оценить эффективность комплексной терапии тяжелой бронхиальной астмы у детей.

Задачи исследования

1. Проанализировать факторы риска формирования бронхиальной астмы у детей и разработать прогностическую модель тяжелого течения бронхиальной астмы.
2. Изучить особенности клинической картины тяжелой контролируемой и неконтролируемой бронхиальной астмы у детей.
3. Оценить уровень биомаркеров ремоделирования (трансформирующий фактор роста β , эндотелиальный фактор роста сосудов) и гидроксиколекальциферола у детей с различной степенью тяжести и контроля бронхиальной астмы.
4. Исследовать частоту встречаемости полиморфных вариантов генов *TGF β 1-509C>T*, *VEGF-A-634C>G* и *VDR-63980G>A* при бронхиальной астме разной степени тяжести.

5. Оценить эффективность комплексного лечения детей с бронхиальной астмой в рамках долговременной (12 месяцев) традиционной терапии в сочетании с электромагнитным излучением нетепловой интенсивности.
6. Определить главные компоненты, вносящие наибольший вклад в характеристику тяжелой бронхиальной астмы у детей.

Научная новизна

Разработана прогностическая модель риска развития тяжелого течения бронхиальной астмы, учитывающая данные анамнеза. Прогностически значимыми факторами риска развития тяжелой бронхиальной астмы являются: женский пол, курение родителей, дебют в раннем возрасте, частые ОРИ в первые 3 года жизни ребенка и возраст ребенка.

Установлено, что тяжелая бронхиальная астма чаще формируется у детей, рожденных недоношенными, с отягощенной наследственностью по женской линии, с частыми ОРИ в раннем возрасте и сопутствующим аллергическим ринитом. Тяжелое течение БА характеризуется регионарными нарушениями воздухонаполнения легких в сочетании с низкими значениями ОФВ₁ и ФЖЕЛ. Выявлено, что неконтролируемое течение бронхиальной астмы регистрируется преимущественно у девочек, с дебютом формирования до 3 летнего возраста, на фоне пассивного курения и сопутствующего аллергического ринита.

Впервые определена диагностическая информативность трансформирующего фактора роста $\beta 1$, фактора роста эндотелия сосудов и гидроксиколекальциферола у пациентов с тяжелой астмой. Доказано, что неконтролируемое течение тяжелой бронхиальной астмы сопровождается значимым повышением трансформирующего фактора роста β , фактора роста эндотелия сосудов и выраженной недостаточностью гидроксиколекальциферола.

Установлено, что генотип *-63980AA* гена *VDR* увеличивает риск формирования тяжелой БА у детей.

Доказана положительная клиническая эффективность долгосрочной базисной терапии в сочетании с электромагнитным излучением нетепловой интенсивности.

Впервые с использованием метода главных компонент предложен способ выделения параметров, наиболее значимых по вкладу в реализацию тяжелого течения бронхиальной астмы. Доказано, что в формирование тяжелой бронхиальной астмы существенный вклад вносят вентиляционный дисбаланс, дефицит витамина Д и IgA, возраст ребенка.

Теоретическая и практическая значимость работы

Проведенное исследование позволило систематизировать данные о механизмах развития и особенностях течения тяжелой и неконтролируемой бронхиальной астмы у детей.

Математический анализ неблагоприятных факторов прогноза тяжелой бронхиальной астмы обосновывает целесообразность особого учета данных критериев с целью профилактики инвалидизации и неблагоприятного исхода данного заболевания в детском возрасте.

Комплексный анализ анамнестических, клинических, функциональных и биохимических показателей дает возможность осуществить персонализированный подход к ребенку с риском развития тяжелого и неконтролируемого течения бронхиальной астмы.

Логистический регрессионный анализ позволил оценить диагностическую информативность ростовых факторов и витамина Д у больных тяжелой бронхиальной астмой.

Установлена значимость полиморфного локуса -63980AA гена *VDR* в развитии бронхиальной астмы тяжелого течения у детей.

Научно обоснована целесообразность комплексной терапии бронхиальной астмы препаратами базисной терапии и электромагнитного излучения нетепловой интенсивности «Астер» с целью повышения эффективности лечения.

Определение признаков, вносящих значительный вклад в характеристику тяжелой бронхиальной астмы, обосновывает учет критериев, требующих максимальной оценки в повседневной практике.

Разработана компьютерная программа «Программа для прогнозирования риска тяжелого течения бронхиальной астмы у детей» (свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ №2021618982).

Внедрение результатов в практику

Результаты завершеного исследования, посвященного изучению клинико-патогенетических особенностей тяжелой бронхиальной астмы у детей, используются в учебном процессе кафедры педиатрии, поликлинической педиатрии с курсом медицинской реабилитации педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России. Разработанные методы оценки и прогноза тяжелого течения бронхиальной астмы применяются в лечебно-диагностической практике пульмонологического отделения ГУЗ «Краевая детская клиническая больница г. Читы».

Основные положения, выносимые на защиту

1. Прогностическая модель формирования тяжелой бронхиальной астмы включает **комбинацию**: женский пол, пассивное курение, частые ОРИ и манифестация астмы в раннем возрасте, возраст пациентов. Клиническая картина тяжелой бронхиальной астмы отличается мультитриггерным характером обструктивного синдрома, высокой частотой сопутствующего аллергического ринита. У пациентов с тяжелым течением заболевания зарегистрирована эозинофилия периферической крови, отделяемого полости носа и мокроты, высокий уровень общего сывороточного иммуноглобулина Е. К вентиляционным особенностям тяжелой бронхиальной астмы относятся

генерализованный характер обструкции в сочетании с низкими значениями ФЖЕЛ. Неконтролируемая бронхиальная астма имеет анамнестические, клинические и функциональные особенности течения и зарегистрирована у 1/3 пациентов с тяжелым течением заболевания.

2. У больных тяжелой бронхиальной астмой выявлены изменения уровня ростовых факторов и гидроксиколекальциферола, зависящие от степени тяжести, контроля, дебюта и продолжительности заболевания. Развитие тяжелой бронхиальной астмы ассоциировано с генотипом *AA* гена *VDR-63980G>A*.

3. Комбинация традиционной базисной терапии с электромагнитным излучением нетеплового диапазона «Астер» способствует уменьшению симптомов бронхиальной астмы и достижению контроля над заболеванием.

4. Определение факторов, вносящих максимальный вклад в характеристику тяжелой бронхиальной астмы, позволяет сформировать группу высокого риска тяжелого течения заболевания.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность результатов работы обусловлена системной проработкой проблемы, достаточным объемом исследуемой выборки, оптимальным количеством современных лабораторных и инструментальных методов обследования, а также применением адекватных поставленным задачам современных методов статистического анализа. Для определения диагностической информативности ростовых факторов и витамина Д проводился ROC-анализ. Построение прогностической модели независимых признаков проводили с помощью множественного регрессионного анализа.

Основные положения научно-исследовательской работы представлены на VI Съезде врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего Востока (Благовещенск, 2015 год); I, II научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы первичной медико-санитарной помощи детям и подросткам» (Чита, 2018, 2019); XIV, XV, XVI

межрегиональной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Медицина завтрашнего дня» (Чита, 2016-2018); XVIII Тихоокеанской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием (Владивосток, 2017); III Всероссийской конференции с международным участием «Здоровье и качество жизни» (Иркутск, 2018); Международной научно-практической конференции, посвященной 65-летию образования Читинской государственной медицинской академии «Актуальные вопросы экспериментальной медицины» (Чита, 2018); I Дальневосточном международном медицинском конгрессе «Актуальные проблемы здоровья детей и подростков» (Хабаровск, 2020); IX Съезде врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего Востока (Благовещенск, 2021 год); Международной научно-практической конференции «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России» (Москва, 2021 год); XX Юбилейном Всероссийском форуме «Здравница - 2021» (Москва, 2021 год).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 40 научных работ, из них 20 статей в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ (6 из них в журналах международной базы цитирования Scopus); получено свидетельство регистрации программы ЭВМ №2021618982 «Программа для прогнозирования риска тяжелого течения бронхиальной астмы у детей».

Личный вклад автора в исследование

Автором лично разработана индивидуальная регистрационная карта больного, проведен отбор, уточнение данных анамнеза и клинический осмотр пациентов, включенных в исследование. Разработка идеи, составление плана исследования, определение цели и задач, научный обзор литературы,

написание глав диссертации осуществлялись автором. Автором проведена систематизация и статистическая обработка полученных данных.

Дизайн работы и методы исследования

В основу методологии проведенного исследования положены принципы доказательной медицины. Работа выполнена в дизайне одномоментного исследования с параллельными группами. В группе пациентов с использованием комплексной терапии ЭМИ «Астер» + базисная терапия проведено проспективное, контролируемое исследование. Использовались клиничко-anamнестические, лабораторные, инструментальные и статистические методы.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 286 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав результатов собственных исследований, обсуждения полученных данных, заключения, выводов. Указатель литературы включает 437 источников, из них 201 отечественных и 236 зарубежных авторов. Диссертация иллюстрирована 66 таблицами и 40 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Понятие и ключевые положения бронхиальной астмы у детей

Согласно рекомендациям Национальной программы «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» (2017) определение бронхиальной астмы представлено в разных вариантах, каждое из которых отражает основные положения, учитывающие патогенетические механизмы и клинические особенности [99].

Заключительным является следующее определение:

«БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА у детей — заболевание, в основе которого лежит хроническое аллергическое воспаление бронхов с участием целого ряда клеток, в том числе эозинофилов, нейтрофилов, тучных клеток, лимфоцитов, обычно с гиперреактивностью дыхательных путей; проявляется периодически возникающими приступами затрудненного дыхания или удушья в результате распространенной бронхиальной обструкции, обусловленной бронхоконстрикцией, гиперсекрецией слизи, отеком стенки бронхов. Бронхиальная обструкция (под влиянием лечения или спонтанно) обратима»¹.

Бронхиальная астма - мультифакториальное заболевание, в реализации которого участвуют эндогенные и экзогенные факторы риска.

Бронхиальная астма чаще имеет типичное начало и клиническое течение. Однако и по настоящее время остается актуальным вопрос гиподиагностики заболевания. Наибольшую проблему поздняя диагностика или отсутствие диагноза представляют в педиатрии. Невозможность четкой

¹ Национальная программа. Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики, 2017

дифференцировки симптомов в связи с возрастными особенностями, трудность объективизации субъективных ощущений делают этот вопрос требующим особого внимания для детей дошкольного возраста [94, 327].

Инструментальная диагностика бронхиальной астмы доступна, «золотым стандартом» является проведение исследования функции внешнего дыхания [120]. Возрастные ограничения этого метода нивелированы использованием новых способов функциональной диагностики: компьютерная бронхофонография, форсированная импульсная осциллометрия, измерение сопротивления дыхательных путей методом прерывания воздушного потока, бодиплетизмографии и др. [46, 92]. Уточнение разных вариантов течения бронхообструктивного синдрома совершенствует диагностику астмы в раннем и дошкольном возрасте [55].

В последнее время значительно пополнился арсенал средств и выбор режимов базисной противовоспалительной терапии бронхиальной астмы в детском и подростковом возрасте [14, 39, 42]. Целью терапии бронхиальной астмы является достижение полного контроля и качества жизни.

1.2. Дефиниции бронхообструктивного синдрома по отношению к бронхиальной астме

В последние годы стало понятно, что «не все свистящие хрипы это бронхиальная астма» [64]. Были определены границы бронхообструктивного синдрома и его отношения к астме. Вопрос: «Почему рецидивирующий бронхообструктивный синдром имеет разные исходы?» - инициировал ряд исследований «wheezing» - синдрома [40, 55, 221, 227]. Обсуждение этой темы является крайне актуальным в связи с постановкой диагноза на этапе уже среднетяжелого или тяжелого течения [336].

По данным Martinez F.D., Wright A.L., Taussig L.M. et al. (1995) наибольший риск развития астмы проявляется при наличии персистирующих хрипов до 3 лет у детей с атопией, пассивного курения, острого бронхолита в анамнезе; либо в случае позднего дебюта (3-6 лет) на фоне атопии. Оба эти

фенотипа характеризуются необратимым ограничением функции легких [221].

Согласно международным рекомендациям PRACTALL (Practical Allergology Pediatric Asthma Group) у детей выделено 4 варианта рецидивирующего дыхания со свистами, 2 из них сочетаются с атопией и являются наиболее неблагоприятными в прогностическом плане.

Классификация P. L. P. Brand et al. (2008 год) учитывает эпизодический вариант (вирусный) и рецидивирующий, мультитриггерный вариант синдрома бронхообструкции (СБО) вне связи с ОРВИ, что позволяет разграничить применение ингаляционных кортикостероидов (ИГКС) при мультитриггерном варианте и монтелукаста при вирусиндуцированных эпизодах. Замечено, что у 50-60% пациентов регистрируется феномен «переключения» одного фенотипа на другой с течением возраста [239]. Рецидивирующий синдром бронхиальной обструкции более стабилен, к 6 годам формирует астму у большинства детей [277].

R. Granell et al. (2016) из 14000 детей в подтипе персистирующей обструкции предложен IgE – ассоциированный фенотип с семейным аллергоанамнезом и аэросенсибилизацией [263, 302].

В РФ используется разделение на фенотипы, учитывающее клинический исход обструктивного синдрома: эпизодическая и рецидивирующая, или персистирующая обструкция бронхов [55, 161]. В целях определения риска формирования астмы информативен учет API – модифицированного индекса развития БА, позволяющего выделить группу высокого риска рецидивов СБО и формирования астмы [36].

Таким образом, определение четких прогностических и клинических границ бронхообструктивного синдрома позволяет избежать подмены диагноза, акцентируясь на своевременной постановке и правильной тактике ведения ребенка с БА.

1.3. Эпидемиология детской бронхиальной астмы

Вопросам эпидемиологии детской бронхиальной астмы посвящено большое число исследований. Эпидемиологическое исследование астма - симптомов ISAAC основано на стандартизированной методологии, рекомендованной Всемирной организацией здравоохранения [321]. Данные обследования более миллиона детей из 105 стран мира показали расхождение сведений о распространенности симптомов бронхиальной астмы с показателями официальной статистики: от 15,8% у детей 7 лет и 13,4% у подростков Анголы, до 5,1% в Нигерии, 6,02% в Греции, 6,74 % в Корее и др. [258, 371, 421].

В России ISAAC впервые инициировано и проведено в Новосибирске профессором Е.Г. Кондюриной, впоследствии – во многих городах России с выявлением астмоподобных симптомов среди детей 7-8 лет от 8,2 до 10,8%, у детей 13-14 лет – от 9,8 до 10,7%; установленный диагноз выявлялся лишь у 2,5-3,5% детей [96]. Установлено, что распространенность астма-симптомов значительно превосходит таковую при верифицированных врачами диагнозах, составляя у детей 7 лет от 0,66 до 9,5% [99].

Распространенность симптомов БА в Забайкальском крае - 3,6%. Подростки сельской местности в Забайкальском крае в 2008-2010 гг. демонстрировали увеличение частоты симптомов и верифицированного диагноза практически в 2 раза – 6,2% [13]. Полученные данные соответствуют распространенности симптомов в Улан-Удэ: частота астмоподобных признаков среди детей 7-8 и 13-14 лет составила 8,8-9,8%, диагноз установлен в 4,7% случаев. Данные по Иркутской области на порядок выше – частота астма-симптомов за последние 12 месяцев среди детей 7-8 лет – 14,7%, в группе лиц 13-14 лет – 28,3%, частота установленного диагноза отмечена лишь в 7,3% [20].

Обобщенный мета-анализ распространенности астмоподобных симптомов и бронхиальной астмы в России отражает результаты работы 17 центров, наблюдавших подростков и 13 центров, мониторирующих

состояние здоровья детей 7-8 лет за последние 20 лет. III фаза исследования ISAAC, проведенная в 2 возрастных группах через 5-10 лет после I фазы зарегистрирована только в Новосибирске. Распространенность симптомов астмы в РФ за последние 20 лет претерпела незначительные изменения: частота установленного диагноза среди подростков 13-14 лет составила 5,3%, среди детей 7-8 лет – 4,7%, прирост симптомов астмы составил около 0,15-0,3% [13].

Частота симптомов астмы по данным исследователей из Индии, Гонгконга, Германии и Новозеландии колебалась значительно - от 0,8% до 37,6%, что ряд исследователей связывают с экономическим уровнем развития страны [301].

Общемировой тренд демонстрирует тенденцию к увеличению распространенности астмы: III фаза исследования ISAAC, включившая 1200000 детей из 98 стран (233 центра), выявила распространенность астмы в группе подростков 13-14 лет -14,1%, среди детей 7-8 лет - 11,7% [410]. Отмечена гендерассоциированная принадлежность заболевания с превалированием в раннем возрасте мальчиков, увеличением доли девочек с периода пубертата с сохранением преобладания лиц женского пола среди взрослых [149].

Особую позицию занимает тяжелое течение БА, отличающееся трудностью достижения контроля симптомов [47]. Сведения о распространенности тяжелой бронхиальной астмы разрознены и немногочисленны [98]. Возможными причинами такой ситуации являются сложность оценки степени тяжести и недостаточный объем достоверной информации о числе таких больных в популяции [150].

Известно, что к критериям тяжелого течения БА относят: течение болезни, при котором уровень контроля достигается в рамках объема терапии 4-5 ступени, а также отсутствие контроля, несмотря на указанный объем лечения [102, 300]. Тяжелое течение предрасполагает к неблагоприятному исходу заболевания [10, 11, 23, 423]. По статистическим данным частота

смертности от астмы за 1993-2012 гг. в 46 странах составила 0,19‰ на 100000 населения [291]. По данным других авторов показатели смертности от астмы среди детей во всем мире варьируют от 0,02 до 0,7‰ на 100 000 человек [420].

Частота тяжелой астмы в разных странах составляет от 5 до 10% во взрослой популяции и около 5% в детской [247, 250, 309, 368]. Высокие цифры распространенности и смертности отражают низкий контроль над заболеванием [119].

В настоящее время около 55% пациентов относятся к больным с неконтролируемой астмой и данная тенденция сохраняется – от 44,8 % в Великобритании до 72,3 % в Германии [368]. Чаще всего пациенты страдают тяжелой астмой с частичным контролем отдельных симптомов заболевания, что связано с факторами, влияющими на патогенез или ответ на терапию [93, 102].

Таким образом, сохранение астмоподобных симптомов, гиподиагностики и заболеваемости бронхиальной астмой на высоком уровне, увеличение числа больных с частичным или полным отсутствием контроля, тенденция к инвалидизации в детском возрасте доказывают необходимость дальнейшего изучения бронхиальной астмы.

1.4. Факторы риска бронхиальной астмы

Бронхиальная астма - мультифакторное заболевание, обусловленное воздействием комплекса эндогенных и экзогенных факторов [18, 350]. Эндогенные факторы - пол, возраст, генетическая предрасположенность к атопии, гиперреактивности бронхов – неуправляемы [8, 99, 169, 375]. Риск формирования бронхиальной астмы у ребенка повышается в 3 раза в случае астмы у матери и в 6-7 раз у обоих родителей [75].

Внешние, или управляемые факторы, - это аллергены, курение, частые вирусные инфекции, неблагоприятные условия среды [348]. Экзогенные факторы выступают в роли триггеров, провоцирующих развитие

заболевания, обострение или тяжелое, трудноконтролируемое течение на фоне имеющихся внутренних факторов риска [129, 209, 330].

Генетика бронхиальной астмы

Сочетание генетических отклонений определяет формирование разных фенотипов бронхиальной астмы, детерминируя около 25% фенотипической изменчивости [298, 306, 347].

Учитывая персонифицированный подход, выделяют несколько направлений генетических исследований [294, 295, 296, 352, 375]:

- Выявление генов, детерминирующих развитие астмы;
- Выявление генов, определяющих особенности клинической терапии и ответ на лечение;
- Выявление генов, предрасполагающих к развитию ремоделирования.

Функционально выделяют гены, связанные с Th-2 ответом – STAT 6, IL- 4, IL-13, IL - 4 RA, TBX21, IL-12B, GATA 3; связанные с воспалением – IL-18, TNF α ; опосредующие ремоделирование дыхательных путей; детерминирующие бронхоконстрикцию; связанные с дисфункцией эпителиального барьера бронхов [100, 131, 166, 338].

Основной генетической платформой бронхиальной астмы являются хромосомы 5, 6, 11, 12q и 13q14 [34]. В настоящее время описано более 100 генов, предрасполагающих к развитию БА [83, 99].

В 2019 году проведено 38 общегеномных ассоциаций (GWAS - Genome-wide association studies) в области астмы и других аллергических заболеваний [297]. В результате установлена сильная ассоциация 17q21 с развитием астмы [85, 205], ее дебютом в детском возрасте [352], тяжелым течением [347] и тяжелыми обострениями [202, 314, 375].

Среди генов-кандидатов выделяют следующие кластеры: гены атопии, гены бронхиальной гиперреактивности, гены эозинофильного воспаления.

В ряду генетических маркеров атопии наибольшее значение придается генам цитокиновой цепи, запускающим и контролирующим аллергическое

воспаление – IL-3, IL 4RA, IL-5, IL12B, IL-13 и IL–17. Механизм включения этих генов в развитие бронхиальной астмы связан с поляризацией иммунного ответа с Th1 на Th2 – вариант, активной продукцией иммуноглобулина E, формированием эозинофильного воспаления [146, 334]. Согласно исследованию Просековой Е.В. и соавт. (2018) дети с БА имеют значимо более высокий уровень IL - 17A и IL – 17F, коррелирующий с уровнем общего сывороточного иммуноглобулина E [146]. Данные мета-анализа 5016 пациентов свидетельствуют, что G аллель *rs2275913* в *IL-17A* является протективным фактором для развития бронхиальной астмы, что может быть связано с увеличением нейтрофильной инфильтрации в подслизистой бронха и улучшением функции легких (ОФВ1) [217, 331].

SNP генов интерлейкинов может менять функциональное состояние как в сторону индукции воспаления, так и в сторону протективного эффекта. Полиморфизм гена *IL-4* в промоторной области *C590T* ассоциирован с подавлением иммунного ответа на вирусные антигены и тяжелой респираторной инфекцией; генотип *590TT* является предиктором развития астмы, а генотип *590CC* выполняет протективную роль, генотип T/C/C/C ассоциирован с тяжелым течением БА [166, 198].

Ключевой цитокиновой осью в патогенезе бронхиальной астмы признана ось IL-4/IL-13, имеющая решающее значение для Th2-высокого ответа [58, 290, 384]. Аллель A полиморфных локусов (*rs20541*) и T(*rs1295686*) IL-13 значительно увеличивают риск развития БА посредством индукции гиперреактивности дыхательных путей [216, 411]. Доказано, что носительство генотипа GG полиморфного локуса гена *IL-13 Arg130Gln (A/G)* увеличивает уровень данного цитокина при atopической астме, обуславливая выраженное снижение легочной вентиляции при тяжелом неконтролируемом течении болезни [318, 347].

В кластере генов, отвечающих за резистентность к терапии, выделяется ген $\beta 2$ – адренергического рецептора. $\beta 2$ -адренергический рецептор локализован на гладкомышечных клетках бронхов, нейтрофилах,

эозинофилах и макрофагах и задействован в дилатации дыхательных путей. Отдельные варианты полиморфизма гена $\beta 2$ – адренергического рецептора (*Arg16Gly* и *Glu27Gln*) детерминируют формирование тяжелого течения БА, толерантного к терапии бронходилататорами и ингаляционными кортикостероидами [179, 332, 419].

Гены, связанные с ремоделированием дыхательных путей, часто определяют тяжелое неконтролируемое течение заболевания. В ассоциации с тяжелой астмой и стойким нарушением функции легких указаны *ADAM33*, *PLAUR*, *VEGF-A*, *IL-13*, *CHI3LI*, *TSLP*, *GSDMB*, *TGFB1*, *POSTN*, *ESR1* и *ARG2* [205].

Таким образом, полиморфизм отдельных локусов оказывает неравнозначное воздействие на течение БА, создавая сложную тандемную комбинацию генотипов и фенотипов. В настоящее время продолжается поиск отдельных генов и уточнение их ассоциаций, определяющих тяжесть и фармакогенетику бронхиальной астмы.

Роль внесредовых факторов в развитии и течении бронхиальной астмы

Бронхиальная астма развивается под влиянием факторов внешней среды при наличии генетической предрасположенности [75].

Среди наиболее частых управляемых факторов названы следующие: перманентный контакт с причинно-значимым аллергеном, частые острые респираторные инфекции, курение, патология ante- и перинатального периодов, воздействие воздушных поллютантов, прием антибиотиков в первые 3 года жизни [32, 116, 138, 310, 353, 414]. К триггерам обострения имеющегося заболевания относят воздействие аллергенов, вирусные инфекции, а также неблагоприятные погодные условия, психоэмоциональные нагрузки и низкую приверженность к терапии [116, 141, 215, 311].

GINA определены факторы, которые могут рассматриваться как риск и развития болезни, и его обострения [300]:

- Неполный контроль симптомов.

- Использование КДБА более 200 ингаляций за месяц.
- Некорректная доза и неверный прием препаратов вследствие позднего назначения, низкого комплайенса, несоблюдения техники ингаляций.
- ОФВ1 менее 60% от должного.
- Психосоциальные проблемы.
- Пассивное и активное курение, перманентный контакт с аллергенами.
- Коморбидные заболевания: ожирение, аллергический ринит, пищевая аллергия.
- Эозинофилы крови и мокроты.
- Интубация или госпитализация в отделение реанимации по поводу БА.
- Более 1 тяжелого обострения БА за последние 12 месяцев.

Особенности быта пациентов (печное отопление, наличие животных в доме, скопление ковров и матрасов в квартире), проживание в промышленной зоне значительно повышают вероятность формирования БА у детей. Высокий риск развития возникает при активном ($OR=7,9$) и пассивном курении ($OR=28,4$) [78]. Среди внутрижилищных аллергенов неблагоприятными являются продукты жизнедеятельности дерматофагоидных клещей, аллергены тараканов, кошек и собак, аллергены плесневых грибов [194, 215, 246, 329, 370, 386].

Особое внимание уделяется факторам, напрямую или опосредованно (выработка провоспалительных цитокинов) повреждающим респираторный эпителий со снижением барьерной функции слизистой оболочки и повышением проницаемости для аллергенов и ирритантов. Это приводит к дегрануляции тучных клеток и инфильтрации слизистой бронхов клетками воспаления. Повреждение эпителия бронхов запускает выделение бронхоконстрикторных нейропептидов. В числе доминирующих факторов с подобным эффектом указываются риновирусная инфекция и

аэросенсибилизация [181, 191, 234, 253, 382, 383]. Замечено, что первый эпизод БОС зафиксирован у большинства детей на фоне вирусной инфекции [32, 268, 305].

Наличие в микробиоме верхних дыхательных путей *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis* ассоциировано с прогрессированием инфекции, что является фактором риска рецидивов бронхообструкции у детей до 5 лет и развития БА [231, 335].

Острые респираторные вирусные инфекции вызывают обострения БА у 80-85% детей [191]. Установлено, что резкое увеличение числа обострений БА в течение 3 недели после летних каникул в сентябре связано с вирусной инфекцией. Обострения, вызванные рино - и респираторно-синцитиальным вирусом, протекают тяжело, пациенты нуждаются в реанимационной помощи [215, 381].

Такая контаминация может быть обусловлена недостаточностью кателицидина и дефензинов, что способствует частым ОРИ и инициирует вирусиндуцированную астму [155]. Пептиды HNP и некоторые р-дефензины (HBD-2, HBD-3, HBD-4) индуцируют тучные клетки, вызывая высвобождение гистамина и простагландина D2, что индуцирует бронхообструкцию. Дефензин HNP-1 и HNP-17 вызывает гиперсекрецию слизи в бронхиальном дереве, кателицидин обладает прямой антимикробной активностью и нормализует состояние микробиоты дыхательных путей, снижая контаминацию *S. pneumoniae*, *S. viridans*, *S. epidermidis*, *S. pyogenes* [1, 266, 412].

Важное значение, по мнению ряда отечественных исследователей, имеют акушерско-гинекологический и перинатальный анамнез. В числе значимых факторов риска выделяют хроническую фетоплацентарную недостаточность, асфиксию в родах, реанимационные мероприятия в родзале [194]. Недоношенность снижает респираторный потенциал детей в будущем, являясь серьезным предиктором формирования бронхиальной астмы [69]. Масштабное исследование, основанное на результатах мета - анализа 30

исследований и включившее более 1 млн. детей, установило связь между недоношенностью и формированием бронхиальной астмы в детском возрасте [242].

Для детей актуальным фактором риска формирования болезни является пассивное курение, подавляющее мукоцилиарный клиренс и инициирующее воспаление бронхиального дерева [74]. При БА пассивное курение вызывает обострение, значимо снижает ОФВ1, повышает уровень общего иммуноглобулина Е, обеспечивает хемотаксис эозинофилов к легким [70, 138].

По данным исследования Алимовой И.Л. и Ячейкиной Н.А. (2017) среди детей - астматиков 7-14 лет каждый пятый страдает ожирением, тогда как среди здоровых детей этот показатель в 2 раза меньше [6, 201]. Примечательно, что ожирение не является следствием использования глюкокортикостероидов, оно предшествует заболеванию, что подтверждает данные об ожирении, как о факторе риска [49, 187, 237, 400, 433].

Аллергический ринит поддерживает распространенное аллергическое воспаление дыхательных путей, усугубляя дыхательные нарушения, снижая контроль и качество жизни пациентов [62].

Плохой контроль симптомов бронхиальной астмы при нетяжелом течении может быть связан с низкой приверженностью пациента или его родителей к терапии. Причины низкой приверженности - неумышленные (плохие рекомендации со стороны врача или недостаточная осведомленность родителей и пациента), умышленные (больше характерны для стероидфобии родителей или эмоционального негативизма подростков) и незапланированные, связанные с трудностями соблюдения рекомендаций врача (низкий социально-экономический уровень семьи, отсутствие мотивации) [56, 106].

Факторы риска тяжелого течения и риска смерти при БА

К факторам риска тяжелой БА и риску смерти относят: высокий индекс атопии, поливалентную сенсibilизацию, бронхиальную астму у матери,

наличие сопутствующих заболеваний аллергического генеза, повышение IgE, младенческий или пубертатный возраст, женский пол [252, 303, 377]. Важное значение имеют сохраняющийся контакт с аллергеном, социальный статус в сочетании с психологическими проблемами, низкая приверженность или несоответствующая степени тяжести БА терапия, отсутствие непрерывного мониторинга [174, 48, 396, 247, 398].

Изучение особенностей формирования, течения и ответа на антиастматическую терапию расширено генетическими исследованиями [166, 297, 352]. Особое место занимает уточнение роли полиморфизмов генов, имеющих вклад в тяжесть бронхиальной астмы. Тяжелое течение болезни особенно нуждается в поиске ассоциаций генов, детерминирующих тяжесть заболевания.

В литературе представлены данные по ассоциации полиморфизмов генов с тяжелым течением БА, высоким уровнем IgE и IL-4 [223]:

- Полиморфизм 583-T гена *IL-4*,
- Полиморфизм C-590T и G+717C гена *IL-4*,
- *HLA-DRB1*-генотип.

В 2019 году опубликованы результаты GWAS тяжелой астмы, проведенное на 57000 индивидах, где к уже известным значимым ассоциациям добавлены *GATA3*, *MUC5AC* и *KIAA1109*.

В целом, выделяется значительное количество полиморфных вариантов генов, связанных с тяжестью течения БА [338]. Условно их распределяют в следующие группы:

1. Полиморфизмы генов, определяющие ответ на лечение – *ADBR2*, *VEGF-A*, *GSDMB*, *FCER2*, *SPAT2SL*, *ASB3* и др. [29, 366]; детерминирующие низкий ответ на терапию бронходилататорами [226, 332]; полиморфизм *VEGF-A*, определяющий низкий ответ вентиляционных показателей на применение ИГКС [199]; Полиморфизмы, обуславливающие резистентность к

кортикостероидам ассоциация аллели *-589T* гена *IL-4* с резистентностью к ИГКС у больных БА [123];

2. Полиморфизмы, детерминирующие тяжесть и контроль астмы - частые и тяжелые обострения 17q21 и *IL1RL1* [202, 297, 352]; ассоциация полиморфизма в промоторном регионе ФНО α с развитием тяжелого и фатального варианта течения бронхиальной астмы; генотип *TTIL-2* ассоциирован с неконтролируемым течением БА; ассоциация полиморфизма в промоторном регионе *C-597A IL10* и *C-590T IL4* с неконтролируемым течением [167]; генотипы *Asp/Gly* и *Gly/GlyToll* – подобного рецептора 4 ассоциированы с тяжелым течением БА; полиморфизм гена *ADBR2 (Arg16Gly* и *Glu27Gln)*, отвечающий за риск развития тяжелой бронхиальной астмы; ассоциация аллели *Val* полиморфного локуса *rs1138272* гена *GSTP1* с тяжестью бронхиальной астмы и нарушением функции внешнего дыхания; ассоциация генотипов *VDR TaqI (rs731236)* и *ApaI (rs7975232)* с тяжелым течением бронхиальной астмы [53, 429]; генотип *GG* rs2397084 IL17F* является предрасполагающим к развитию АБА и к ее неконтролируемому течению у детей; *T590 ИЛ-4* ассоциирован с неконтролируемым течением; к более тяжелому клиническому течению заболевания предрасположены пациенты, являющиеся гомозиготами *GG* полиморфизма *-8202A>G* гена *MMP9* и гомозиготами *CC* гена *MMP20 (320A>C)* [9] и др.
3. Полиморфизмы, определяющие ангиогенез и ремоделирование дыхательных путей: полиморфизмы гена *TGF β 1* ассоциированы с высокой степенью ремоделирования бронхиального дерева [57, 208, 312]; полиморфизм гена *VEGF-A*, связанный с необратимыми изменениями легочной вентиляции [341] и др.

Внешнесредовые факторы риска тяжелой БА

Согласно исследованиям разных авторов тяжелая бронхиальная астма чаще встречалась у детей с обструктивными бронхитами на первом году жизни и частыми ОРИ старше 1 года. Матери таких детей имели симптомы аллергии во время беременности, роды протекали на фоне асфиксии, пациенты часто требовали оказания реанимационных мероприятий на первой неделе жизни, с рождения или первых недель жизни получали искусственное вскармливание. Аллергические заболевания встречались у родственников первой и второй линии. Указывается также, что одним из значимых факторов риска тяжелого и быстро прогрессирующего течения является высокий уровень IgE на фоне отягощенного анамнеза по материнской линии [138, 174].

Пассивное курение приводит к стероидрезистентности за счет снижения чувствительности к ИГКС [123]. До 15% случаев тяжелой астмы связано с перманентным контактом с причинно-значимым аллергеном. В качестве прогностически неблагоприятного фактора тяжелой и фатальной астмы выступает сенсibilизация к *Alternaria alternata* [230]. Городские дети чаще страдают труднокурабельной астмой, имеют более высокую частоту ночных, дневных симптомов и низкую функцию легких на высоких дозах ИГКС.

Важно отметить тот факт, что в 60% случаев среднетяжелого и тяжелого течения астмы у пациентов выявляется гастроэзофагальный рефлюкс [17]. Неконтролируемое течение, по мнению Купаева В.И. и др. (2017), связано и с недостаточностью уровня витамина Д [72].

Безусловно, серьезным бременем является «перенос» тяжелой детской астмы во взрослое состояние, как правило, с выраженным необратимым снижением функции легких и низким качеством жизни [29].

Факторы риска тяжелого и жизнеугрожающего обострения

Тяжелое и угрожающее жизни пациента обострение бронхиальной астмы встречается при любой тяжести заболевания, но неконтролируемое и тяжелое течение повышают такую вероятность в разы [340, 413].

В 2015 году был предложен термин CAS – критический астматический синдром, подразумевающий состояние любого пациента, находящегося в группе высокого риска развития фатальной астмы. Данный показатель включает понятия «астматический статус» (АС), «острая тяжелая астма», «рефрактерная астма», «фатальная, или почти смертельная астма (жизнеугрожающая)» и «хрупкая астма». Для АС характерно отсутствие ответа на начальную интенсивную терапию, а жизнеугрожающая астма сопровождается развитием прогрессирующей дыхательной недостаточности с инвазивной или неинвазивной вентиляцией легких [254]. В 2019 году список дополнен термином «потенциально фатальная астма», включающим указание в анамнезе на эндотрахеальную интубацию, дыхательную недостаточность при острой тяжелой астме, два или более эпизода острого пневмоторакса или пневмомедиастинума от астмы, два или более эпизода острой тяжелой астмы [303]. В группу высокого риска развития АС относят больных с тяжелой астмой и отдельным фенотипом - астмой, склонной к обострениям [279].

С возрастом увеличивается число детей, нуждающихся в ОРИТ - помощи в связи с развитием жизнеугрожающих состояний на фоне базисной терапии ИГКС [11].

Наиболее часто при тяжелом обострении БА выявляются риновирусы и энтеровирусы, обнаруживаемые в секрете дыхательных путей более чем в половине случаев [279].

К числу значимых аллергенов относят аэросенсибилизацию: высокий уровень грибковой чувствительности напрямую связан с фенотипом тяжелой астмы и числом экстренной госпитализации и госпитализации в ОРИТ [245].

Наиболее значимый предиктор – наличие в анамнезе предыдущего обострения в течение предшествующего года. Предшествующее лечение в ОРИТ повышает вероятность повторного поступления в отделения интенсивной терапии в 3,2 раза [369]. Известно, что отсутствие целевых показателей контроля увеличивает риск частых обострений, регистрируются изначально сниженные показатели легочной вентиляции у детей с 1 года до 13 лет, чаще являющиеся фиксированными [340].

В Нидерландах за последние 10 лет зарегистрировано в 3 раза больше случаев астматического статуса у детей, с характерными сезонными колебаниями, что, вероятно, связано с увеличением в это период времени таких триггеров как респираторные инфекции. По мнению Voeschoten S.A. et al. (2018), Aragona E. et al. (2016) к факторам риска развития астматического статуса можно добавить: активное или пассивное курение; выраженные проявления аллергических заболеваний у детей и родителей; отсутствие базисной терапии ИГКС; предшествующую госпитализацию по поводу обострения БА; ожирение в дошкольном возрасте [245, 316].

В результате отечественного исследования, проведенного Оболадзе Т.Б. (2013), получены интересные результаты. Астматический статус в 5% заканчивался летальным исходом. Неблагоприятное течение, как правило, наблюдалось у детей старше 6 лет, у них же регистрировалась высокая частота осложнений в виде подкожной эмфиземы, пневмоторакса и пневмомедиастинума. Ведущую роль в развитии status asthmatic играет аллергия на рыбу, атопический дерматит в первые 3 года жизни, частые ОРВИ и тяжелые коморбидные заболевания. Напротив, группа крови В (III) встречается при тяжелых обострениях значительно реже, то есть выполняет протективную функцию. Факт наличия в анамнезе астматического статуса является одним из главных рисков повторного астматического состояния [107].

Эпигенетика бронхиальной астмы

Патогенез бронхиальной астмы пополняется данными о новых факторах риска, генах, участвующих в развитии и определяющих особенности течения астмы, новых биомаркерах заболевания [423]. Однако в последнее время все чаще и чаще появляются данные о возможном влиянии внешнесредовых факторов на функциональную активность генов [408, 415].

Эпигенетика занимается изучением закономерностей изменения экспрессии генов или фенотипа клетки, вызванных механизмами, не меняющими ДНК - последовательность. Изменение функциональной активности генов при этом может происходить по пути индукции или протекции аллергических проявлений [84, 259]. Основными эпигенетическими механизмами являются модификация гистонов, метилирование ДНК и РНК [274, 275, 276, 434, 436].

Это сравнительно новое направление отражает влияние на формирование различных фенотипов бронхиальной астмы, определяя их особенности еще в антенатальном периоде. Уже в первом триместре беременности зафиксирован синтез *ADAM33*, имеющего связь с формированием бронхиальной астмы [100, 343].

Наличие аллергических заболеваний в период беременности приводит в активации Th2-пути воспаления посредством TLR1, TLR2 плода. Ожирение мамы или быстрая прибавка массы тела во время беременности более чем на 25 кг существенно увеличивают вероятность развития астмы [100, 276, 343].

Kaczmarek K.A. (2018) описаны эпигенетические изменения гладкой мускулатуры дыхательных путей как основа воспаления и ремоделирования органов дыхания [328].

1.5. Биомаркеры тяжелой бронхиальной астмы

При бронхиальной астме биомаркеры можно определять в мокроте, жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), бронхиальном биоптате,

выдыхаемом воздухе и конденсате выдыхаемого воздуха, крови и моче [101, 351].

Рассмотрим в связи с этим возможности оценки биомаркеров.

Индукцированная мокрота - один из самых доступных методов для оценки биомаркеров. В детской практике сбор мокроты ограничен возрастными особенностями детей, создает технические трудности для врача и дискомфорт для пациента.

Анализ бронхоальвеолярного лаважа и биопсия бронха могут быть выполнены при бронхоскопии. Применение бронхоскопии в педиатрии, особенно при бронхиальной астме, нельзя назвать рутинной процедурой, поскольку она является инвазивной, плохо переносится пациентами и требует наличия определенного оборудования, специалистов [358].

Определение биомаркеров в выдыхаемом воздухе и конденсате выдыхаемого воздуха – относительно простой, неинвазивный метод, но не все исследователи готовы подтвердить его диагностическую значимость.

«Портрет» идеального для детской астмы биомаркера должен состоять из следующих характеристик:

- Легко измерим и точен.
- Должен определяться неинвазивными методами.
- Доступен для проведения в клинических условиях.
- Помогает получить максимально точную информацию о контроле и скорректировать лечение [407].

Для клинической практики актуально определение «клинически применимый биомаркер», включающий в себя такие характеристики, как «превосходящий» - превосходящий по диагностической ценности имеющиеся биомаркеры; «действенный» - позволяющий эффективно изменить тактику диагностики или лечения; «экономичный» - экономически выгодный; «клинически развертываемый» - характеризует доступность использования методики в клинической лаборатории [349, 416]. В связи с этим, поиск биомаркеров для определения фенотипа, выраженности

воспаления и подбора ключа к терапии бронхиальной астмы продолжается [132].

Th2 - бронхиальная астма

Бронхиальная астма является атопической, эозинофильной по характеру воспаления, IgE – зависимой примерно в 70% случаев [104]. Возможными диагностическими критериями тяжелой бронхиальной астмы с эозинофильным воспалением являются [407]:

1. Большие критерии:

- Потвержденный диагноз тяжелой бронхиальной астмы.
- Эозинофилия крови и/или мокроты более 300 клеток в 1 мкл в 2 и более исследованиях.
- Обострения БА больше 2 раз за последние 12 мес.
- Необходимость применения системных кортикостероидов для полного контроля над бронхиальной астмой.

2. Малые критерии:

- Поздняя манифестация симптомов заболевания.
- Сочетание с патологией верхних дыхательных путей.
- Повышение уровня биомаркеров: периостина, оксида азота, дипептидилпептидазы.
- Фиксированная бронхиальная обструкция.
- «Воздушные ловушки».

Таким образом, к числу биомаркеров относят периферическую и системную эозинофилию крови (>300 клеток/мкл) и/или мокроты, выявленную в >2 исследованиях и повышенную активность других биомаркеров эозинофильного воспаления (FeNO >50 ppb, периостин, дипептидилпептидаза-4).

Эозинофилия

Эозинофилия относится к классическим признакам астмы. При анализе бронхиальных биоптатов выявлено, что эозинофильное воспаление сопровождается признаками ремоделирования, при этом эозинофильная

инфильтрация подслизистого слоя отмечается уже при легком и среднетяжелом течении астмы. В связи с этим необходимо проводить динамическое наблюдение за уровнем эозинофилии крови и мокроты [385, 420].

Уровень эозинофилов в индуцированной мокроте $>5\%$ позволяет диагностировать бронхиальную астму у детей дошкольного возраста из групп высокого риска по развитию БА [182]. Эозинофилия индуцированной мокроты в интервале от 2,5% до 5% относится к индексу риска астмы. В этом случае вероятность диагноза составляет около 70% [30, 182].

Исследование, проведенное Schleich F.N., Chevremont A., Paulus V. и др. (2017) показало, что периферическая и системная эозинофилия не всегда совпадают [222, 317]. Определение числа эозинофилов в мокроте является идеальным биомаркером, так как обладает высокой чувствительностью ($>80\%$) и специфичностью ($>95\%$) в отношении воспаления дыхательных путей [236].

Показано, что частые дневные и ночные симптомы БА, плохой контроль, высокая бронхиальная гиперреактивность (БГР), потребность в системных кортикостероидах (СКС) ассоциированы с вовлечением малых дыхательных путей (МДП), где выявляется значимо большее количество эозинофилов в дистальных дыхательных путях в сравнении с проксимальными [422].

Schleich F.N. et al. (2017) показали, что мальчики имели более значительную эозинофилию в крови и мокроте, что сочетается с низким контролем заболевания и качества жизни. У детей с терапевтически резистентной астмой в бронхоальвеолярном лаваже выявлено переменное число эозинофилов в сочетании с утолщением базальной мембраны, выраженной пролиферацией миофибробластов [327].

Общий иммуноглобулин E

Для пациентов с Th2 - бронхиальной астмой характерен IgE-зависимый механизм развития [420]. IgE- зависимое воспаление дыхательных путей

снижает вентиляционную функцию, приводя к терапевтически резистентной фиксированной обструкции. Тяжелое течение БА с низким уровнем контроля коррелирует с повышенным уровнем IgE, а также ассоциировано с тяжелым течением астмы у детей и ранним началом астмы у взрослых [264].

IgE инициирует и поддерживает ремоделирование бронхов за счет индукции выработки цитокинов, воздействия на эпителиальные и гладкомышечные клетки бронхов. В результате стимуляции IgE гладкомышечные клетки отвечают усиленной пролиферацией, депозицией экстрацеллюлярного матрикса и коллагена. В настоящее время IgE рассматривается как терапевтическая мишень биомолекул – моноклональных анти-IgE – антител [420].

Оксид азота в выдыхаемом воздухе

Повышение концентрации оксида азота рассматривается как ранний и надежный маркер хронического аллергического воспаления дыхательных путей. Уровень FeNO достоверно отражает выраженность эозинофильного воспаления, состояние эндотелия и степень ремоделирования при БА; диагностические значения составляют FeNO > 50 ppb у детей старше 12 лет и FeNO > 45 ppb у детей младше 12 лет. Мониторинг FeNO позволяет подобрать эффективный объем терапии с учетом расходов на лечение [196, 280, 287, 342, 363].

Периостин

Периостин является белком межклеточного вещества и отражает состояние экстрацеллюлярного матрикса. Образование периостина происходит из эпителиальных клеток и фибробластов легких под влиянием IL 4/IL13 [101]. Периостин расценивается как профибротический фактор за счет регуляции эпителиально-мезенхимальных взаимодействий [362, 373]. Уровень периостина повышен при эозинофильной бронхиальной астме в мокроте и в сыворотке крови параллельно увеличению содержания TGF-β1 при персистирующей обструкции и отсутствии контроля [380]. Периостин обратно коррелирует с ОФВ1, является индикатором фиксированной

обструкции дыхательных путей и биомаркером оценки терапии, резистентной к лечению ИГКС бронхиальной астмы [344, 361]. Концентрация периостина в сочетании с показателями пиковой скорости выдоха и эозинофилии периферической крови отражают нестабильное течение заболевания [388].

В более поздних исследованиях показано, что периостин значимо выше у детей с atopической астмой, коррелирует с уровнем оксида азота выдыхаемого воздуха, что позволяет использовать его как маркер эффективности терапии [361]. Учитывая его взаимосвязь с системой фибробластов, высокую степень корреляции с оксидом азота предложено рассматривать его как специфический маркер ремоделирования бронхов при хроническом аллергическом воспалении [197, 345].

Дипептидилпептидаза - 4

Информации о дипептидилпептидазе в настоящее время недостаточно. Дипептидилпептидаза-4 – это сериновая протеаза, уровень которой повышается при активации IL-13. В отношении бронхиальной астмы дипептидилпептидаза-4 была предложена в качестве маркера при таргетной антиIL-13 терапии. Для возможности оценки эффективности терапии с помощью иммуноферментного анализа установлен референсный диапазон дипептидилпептидазы при неконтролируемой астме [255, 360]. Данный пептид индуцирован из бронхиальных эпителиальных клеток стимуляцией IL-13. Так как IL-13 способствует продукции оксида азота, периостина, участвующих в процессе ремоделирования стенки бронха, это дает основание предполагать те же эффекты и у дипептидилпептидазы-4 [260].

Другие биомаркеры

Гормонально-активная форма 1,25-дигидроксиголекальциферола имеет множество внескелетных точек приложения [87, 160, 177, 304]. Детская и подростковая популяция в России характеризуется низкой обеспеченностью витамином Д [178, 372].

У пациентов с БА и недостаточностью витамина Д значимо выше частота поливалентной аллергии. По мнению Vener A., Ehlayel M.S., Tulic M.K. et. al. дефицит витамина является более сильным предиктором развития астмы, чем уровень IgE или наследственный алергоанамнез [349].

Доказано, что у детей с бронхиальной астмой регистрируется недостаточность витамина Д, коррелирующая с тяжестью астмы, снижением функции легких и прогнозом [24, 133, 134, 204, 304, 431]. Дефицит витамина Д сопровождается увеличением доли ожирения и другой коморбидной патологией при атопических заболеваниях [41, 87, 272].

Foong R.E., Zosky G.R. (2016) установили, что концентрация витамина Д в диапазоне нормальных значений ингибировала стероидорезистентность, способствуя снижению дозы назначаемых ингаляционных и оральных форм кортикостероидов [313].

Особое место витамин Д занимает в регуляции врожденного и адаптивного иммунитета. 1,25(OH)D модулирует пролиферацию Т-лимфоцитов, замедляет дифференцировку В-клеток-предшественников в плазматические клетки. Foong R.E., Zosky G.R. предполагают, что витамин Д регулирует функцию Th2 типа, снижая синтез IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 [313]. С другой стороны, дефицит витамина Д приводит к угнетению выработки дефензинов и кателицидина, что приводит к высокой частоте ОРВИ [1, 372].

Полиморфизм гена *VDR TaqI (T/C) (rs731236)* и *Apal (rs7975232) (C/T)* ассоциированы с тяжелой астмой, генотип *VDR Apal aa-* с высоким уровнем контроля астмы в детской популяции [219]. При проведении генотипирования (*BsmI(rs1544410) - Apal(rs11168271) - TaqI(rs731236) - FokI(rs2228570)*) выяснено, что пациенты с бронхиальной астмой являются носителями генотипов *TTaabbFF* и *TtAaBbFF*, что позволяет их отнести к генотипам риска развития бронхиальной астмы.

Место отдельных биомаркеров в ремоделировании бронхов при бронхиальной астме

Тяжелое и длительное течение заболевания сопровождается ремоделированием дыхательных путей [109, 312]. Однако ремоделирование может развиваться и на ранней стадии болезни. Чтобы лучше понимать механизм ремоделирования бронхов, обратимся к понятию экстрацеллюлярного матрикса [91].

Экстрацеллюлярный, или внеклеточный, матрикс (ЭЦМ) — это комплекс внеклеточных структур, формирующих каркас для клеток; внеклеточные компоненты являются сигнальными мессенджерами, транспортируют химические вещества, участвуют в реализации межклеточных контактов и передвижении клеток [282]. Перестройка ЭЦМ — это ремоделирование, которое подразумевает любое изменение состава, распределения, толщины, массы или объема и/или количества структурных компонентов стенки дыхательных путей и их организации [283].

Выделяют 2 типа экстрацеллюлярного матрикса. Первый тип ЭЦМ — базальные мембраны, поддерживающие эпителиальные и эндотелиальные клетки, второй — интерстициальная соединительная ткань, окружающая клетки. Базальная мембрана представлена в основном гликопротеинами, протеогликанами и нефибриллярным коллагеном и обеспечивает барьерную функцию. В ацеллюлярной части матрикса максимально сосредоточены структурные белки — коллаген, эластин и неколлагеновые белки, основными производителями которых являются фибробласты. Интерстициальный компонент способен самоупорядочиваться, создавая сложные фибриллярные конструкции для поддержания устойчивости тканей. При этом соотношение компонентов межклеточного матрикса таково, что в проксимальных отделах расположено больше коллагена (I, III и IV типов), регулирующего воздушный поток, а на уровне дистальных отделов — ультратонкого эластина [281].

В норме гомеостаз матрикса характеризуется оптимальным балансом между образованием, секрецией, изменением и деградацией матрикса. Ремоделирование дыхательных путей при БА – это прогрессирующая патологическая реорганизация их клеточного и молекулярного строения [91, 261, 422].

Традиционно выделяют физиологическое и патологическое ремоделирование. Физиологическое ремоделирование дыхательных путей включает регулярные структурные изменения в ходе нормального развития и роста легких, в результате формируется зрелая стенка дыхательных путей; также подобные изменения могут возникать как острая и преходящая реакция на травму или воспаление, но в итоге происходит восстановление физиологической структуры дыхательных путей. При длительном, хроническом травмировании и/или воспалении развивается патологическое ремоделирование со стойкими структурными и функциональными изменениями органа.

Внеклеточный матрикс представляет собой ячеистую сеть, в которую погружены различные клетки, работающие в непрерывном режиме. Более 300 молекул внеклеточного матрикса управляют процессами локомоции, дифференцировки, пролиферации и сигнального взаимодействия клеток [213].

В норме равновесие матрикса характеризуется саморегулирующимся оптимальным балансом между деградацией «старых» или поврежденных белков матрикса матриксными металлопротеиназами, с другой стороны - продукцией матриксных белков – таких, как фибулин – 1, фибронектин, периостин [389].

Ремоделирование сопровождается разносторонними, но взаимосвязанными и параллельно протекающими изменениями. Морфологически отмечается утолщение стенки бронхов за счет субэпителиального фиброза, гладкомышечные клетки гипертрофируются, развивается гиперплазия гладкой мускулатуры. Метаплазия эпителиального

слоя сочетается с гиперплазией бокаловидных клеток, в результате формируется гиперсекреция слизи, шеддинг эпителия и отек стенки. Снижение функции базальной мембраны сопровождается инфильтрацией иммунными клетками и фибробластами [91, 328]. Реализация эпителиально – мезенхимального перехода, гиперплазия гладкомышечных элементов сопровождаются неоангиогенезом, то есть ростом и пролиферацией новых сосудов, опосредованным фактором роста эндотелия сосудов. Иницирующим фактором формирования неокapилляров выступает гипоксия. В процессе ремоделинга при бронхиальной астме участвуют факторы роста, цитокины, эндотелины [206, 213, 228].

Характер преобразований в ходе ремоделирования обуславливает прогрессирующую потерю функции легких вследствие необратимых фиброзных изменений, связанных с многоступенчатой активацией TGF β 1 [391].

TGF β 1 является центральным цитокином в дизрегуляции эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП) [273, 284]. В процессе ЭМП происходит потеря эпителиальными клетками их плотных соединений и дальнейшая трансформация в мезенхимальные с высокой способностью к миграции, далее переход фибробластов в миофибробласты, что в итоге приводит к субэпителиальному фиброзу, поддерживаемому нейтрофилами [403, 404, 417]. В то же время миофибробласты продуцируют матриксные металлопротеиназы (ММП), их ингибиторы (тканевые ингибиторы металлопротеиназы). Кроме того, они вторично запускают процесс синтеза ростовых факторов, интерлейкинов - TGF β 1, VEGF-A, IL-1, IL-6, IL-8, оказывая влияние на клетки гладкомышечной ткани, процессы миграции и пролиферации [238, 249, 378, 405]. При анализе биоптатов дыхательных путей пациентов с БА выявлено повышенное отложение коллагена I, III и V, фибронектина, тенасцина, гиалуроновой кислоты, люмикана и бигликана, тогда как уровни коллагена IV и эластина были снижены по сравнению со здоровыми лицами.

Последние исследования показали, что существенным для манифестации эпителиально-мезенхимальной трансформации является факт выявления фенотипически «незрелого» эпителия дыхательных путей еще на первоначальном этапе, что свидетельствует о наличии эпигенетических изменений, предрасполагающих к более «легкому» переходу одних клеточных линий в другие [235]. Предполагается, что данный процесс дополнительно инициируется за счет дедифференциации или недостаточности стимулов дифференцировки эпителия вследствие длительного воспаления и повреждения аллергенами. Было замечено, что самой выраженной факторной нагрузкой в процесс нарушения эпителиального гомеостаза вносит экспрессия фактора роста фибробластов, а именно повышение FGFR1 и снижение FGFR2 [232].

Также показана вовлеченность гена фактора роста эндотелия сосудов, генов рецептора инсулина (*INSR*, *IRS2*), а также гена β – катенина (*CTNNB1*) и рецептора нейротрофной тирозинкиназы (*NTRK2*). Для установления точного механизма влияния данных генов необходимо проведение дополнительных исследований [235].

Бронхоальвеолярный лаваж

По данным разных авторов тяжелое труднокурабельное течение бронхиальной астмы может характеризоваться преобладанием эозинофильного воспаления, Th1-паттерном [150] или, напротив, нейтрофилией в индуцированной мокроте и смешанным паттерном Th1 и Th2 [5, 244, 323, 402].

При тяжелом течении в БАЛ выявляется до 50% клеток мерцательного эпителия с деформированными ресничками и до 20% - «лысых» [199].

Слизистая оболочка стенки бронха

Рассмотрим процесс ремоделирования послойно.

1. Эпителиальный слой

Эпителий бронха представлен мерцательным эпителием. Основная функция – это мукоцилиарный клиренс. При утяжелении бронхиальной астмы нарушается трофика слизистой оболочки и изменение эпителиального слоя, что ведет к изменению мукоцилиарного клиренса [80].

Недавнее исследование Казимирского А.Н. и соавт. (2019) показало, что при обострении атопических заболеваний в эпителиальных клетках выявляется повышенное содержание цитокинов TSLP и IL-33, секретируемых эпителиальными клетками воздухоносных путей. Данные цитокины формируют Th2-тип иммунного ответа, способствуют выработке цитокинов (IL-4, IL-9, IL-13) и обуславливают развитие аллергического типа воспаления [159].

Трансформация эпителия происходит по нескольким направлениям:

- Нарушение эпителиального барьера за счет потери плотных межклеточных контактов [80].
- Замена на недифференцированные эпителиальные клетки, сначала несколько слоев, затем однослойный в состоянии апоптоза [109].
- Изменение состава гликозаминогликанов, определяющих двигательную активность реснитчатого эпителия: снижается количество гликозаминогликанов гепаринового и гиалуронового профиля, увеличивается количество хондроитинсульфатов [199].
- Изменение состава тканевой жидкости ведет к образованию все более вязкой мокроты, нарушающей движение ресничек и подавляющей реснитчатый аппарат [109].
- Потеря клетками ресничек вследствие накопления гистамина на апикальном полюсе эпителиальных клеток [79].
- Отсутствие синхронизации движения ресничек [109].
- Изменение формы эпителиальных клеток.
- Увеличение числа и метаплазия бокаловидных клеток с их преобладанием [114].

- Шеддинг (слущивание) эпителия [26].
- Стимуляция IL-13 блокирует дифференцировку базальных клеток в реснитчатые, угнетая процесс обновления реснитчатого эпителия [393].

2. Базальная мембрана

В механизме трансформации базальной мембраны участвуют: трансформирующий фактор роста β , матричная металлопротеиназа - 9, плазменный эндотелин - 1, IL-33, витамин Д.

Трансформирующий фактор роста β активируется из интактной формы под действием ММП-9 и катепсина, он выполняет регулируемую функцию в отношении перестройки эндоплазматического ретикулама [312]. Разводовской А.В., Черкашиной И.И., Никулиной С.Ю. и др. (2014) была установлена связь области 19q13 трансформирующего фактора роста $\beta 1$ с atopическими заболеваниями, при наличии аллели *T (C-509T)*- риск формирования БА [206]. Трансформирующий фактор роста $\beta 1$, продуцируемый эозинофилами, индуцирует выработку и отложение коллагена и фибронектина в базальной мембране. Таким образом, трансформирующий фактор роста $\beta 1$ является ключевым звеном в реализации мезенхимально-эпителиального перехода, инициирующего развитие субэпителиального фиброза с утолщением базальной мембраны.

TGF $\beta 1$ коррелирует с повышенной активностью Th17, определяя гиперреактивность бронхиального дерева [283, 389, 391]. Трансформирующий фактор роста $\beta 1$ ингибирует релаксацию гладкой мускулатуры бронхов за счет индукции укорочения гладкомышечных элементов [238, 283, 403].

Концентрация трансформирующего фактора роста $\beta 1$ выше у детей с бронхиальной астмой и зависит от тяжести заболевания [130]. При анализе генетического полиморфизма установлено, что носители генотипа *ArgArg*,

имеют более высокий риск ремоделирования бронхов по сравнению с носителями генотипа *ProPro* [60, 8].

Фибриногенные пептиды (эндотелин-1 и эндотелин-3) инициируют эпителиально-мезенхимальный переход, вызывая накопление протеогликанов, коллагена и других фрагментов с формированием субэпителиального фиброза [425].

ММП-9 принимает непосредственное участие в перестройке экстрацеллюлярного матрикса, расщепляя белки; активирует развитие ремоделирования бронхов за счет пролиферации гладкомышечных клеток и накопления коллагена III типа.

Ремоделирование дыхательных путей также характеризуется ангиогенезом, зависящим от тяжести БА [229, 341].

В ряде исследований отмечено, что фактор роста эндотелия сосудов можно отнести к достаточно высокочувствительным маркерам нарушений бронхиальной проходимости и уровня контроля над астмой [136]. В данном случае, дополнительным механизмом, поддерживающим обструкцию, является повышение проницаемости сосудов и, как следствие, нарастание отека и гиперсекреции слизи в дыхательных путях [8, 199].

В период обострения БА микроциркуляция нарушается за счет спазма артериол, в период ремиссии эти изменения нивелируются, но при персистирующем воспалении становятся постоянными [76]. Геренг Е.А. и др. (2010) доказали наличие периваскулярного фиброза и редукцию капиллярного русла при тяжелой астме [176]. Такая капилляротрофическая недостаточность усиливает фиброз и в последующем стимулирует ангиогенез [91]. Также существует предположение, что флаттер (вибрация) в процессе свистящих хрипов может приводить к изменениям эндотелиальной дисфункции в микроциркуляторном русле нижних отделов дыхательных путей [2].

Saglani S., Lui S., Ullmann N. et. al. (2013) было отмечено участие в реализации ремоделирования бронхов IL-33, уровень которого прямо

коррелировал с толщиной базальной мембраны при стероидрезистентной астме [389].

Итак, для морфологической перестройки базальной мембраны характерны:

- Скопление вдоль базальной мембраны провоспалительных цитокинов и тучных клеток [91].
- Смена эластичных волокон соединительной ткани на грубоволокнистые пучки, накопление коллагена I, III, V типов и фибронектина, что ведет к уплотнению и утолщению базальной мембраны [57, 192].
- Снижение эластичности легких с формированием гиперинфляции и воздушных ловушек [307].
- Превращение фибробластов в миофибробласты [427].
- Миофибробласты секретируют компоненты экстрацеллюлярного матрикса, усиливая фиброз [91].
- Снижение васкуляризации за счет утолщения базальной мембраны, усугубление трофических нарушений [192].
- Ангиогенез.

3. Мышечная пластинка

Посредством воздействия трансформирующего фактора роста $\beta 1$, инсулиноподобного фактора роста, эпидермального фактора роста, фактора роста фибробластов инициируется преобразование фибробластов в миофибробласты, стимулируется пролиферация и рост гладкомышечных клеток. Формируется «синтетический фенотип» гладкой мускулатуры бронхов – сами миоциты начинают синтезировать факторы роста, хемокины. Под действием эпидермального и инсулиноподобного факторов фибробласты активно делятся. Другие элементы бронхиальной стенки – эпителиальные, гладкомышечные клетки стимулируют синтез внеклеточного матрикса [91]. Пролиферированные мышечные клетки в сочетании с

утолщением базальной мембраны сужают просвет дыхательных путей [210, 213].

25(ОН) гидроксиколекальциферол является практически универсальным активным веществом, участвующим в ремоделировании дыхательных путей [432]. Витамин Д способен уменьшать проявления ремоделирования, снижая толщину миоцитов и отложение коллагена [424, 426, 430]. С другой стороны, витамин Д уменьшает индукцию эпителиально-мезенхимального перехода, снижая субэпителиальный фиброз [285]. Кроме того, витамин Д связан с ростовыми факторами, поскольку он ингибирует VEGF-индуцированную экспрессию ADAM33 и пролиферацию гладкомышечных клеток, снижает секрецию трансформирующего фактора роста, индуцированного VEGF-A клетками гладкой мускулатуры [269, 404, 427].

Гидроксиколекальциферол регулирует ремоделинг на уровне и базальной мембраны и мышечного слоя. Дефицит витамина Д сопровождается активацией синтеза профибротических веществ, в том числе и трансформирующего фактора роста β , матриксных металлопротеиназ и эндотелиального фактора роста – исходом в данном случае является развитие фиброза и ангиогенез. 2-ой компонент действия витамина Д направлен на миоциты – в норме он угнетает гипертрофию гладкомышечных клеток, оказывает антипролиферативное действие [429].

Говоря о ремоделировании нельзя не упомянуть об эпигенетическом влиянии на этот процесс. По мнению Yang J., Tian B., Brasier A.R. (2017) изменение хроматина с активацией неактивных участков гена, вызывает переход с эпителиального на мезенхимальный путь со стимуляцией факторов роста и прогрессированием фиброза дыхательных путей [435]. Воздействие эпидермальных аллергенов усиливает ремоделирование за счет пролиферации миофибробластов [282].

Неблагоприятным результатом ремоделирования является фиксированная обструкция, низкая функция легких, резистентность к терапии и низкий контроль.

В настоящее время существует мнение о раннем развитии ремоделирования дыхательных путей. Так, Lezmi G., Gosset P., Deschildre A. et al. (2015) показали, что ремоделирование начинается еще до манифестации заболевания, в раннем возрасте и проявляется значимым увеличением толщины базальной мембраны и гладкомышечного слоя у дошкольников с «wheezing» [210].

1.6. Фенотипирование бронхиальной астмы

Понятие фенотипа на настоящий момент как совокупность стабильных и четких критериев в отношении бронхиальной астмы сомнительна, что подтверждает неоднородность природы данного заболевания. Важной проблемой остается неоднородность фенотипов, при этом особую трудность в фармакотерапии представляет собой бронхиальная астма тяжелой степени [65, 183, 396]. Иногда фенотипы «перекрываются» или «переходят друг в друга».

Тяжелая астма – это заболевание с множественными «лицами» – фенотипами [45, 99, 396, 247, 376].

В руководстве «Difficult-to-treat & severe asthma in adolescent and adult patients. Diagnosis and management» (2019) определены такие понятия как неконтролируемая, труднокурабельная и тяжелая астма [300]. Необходимость обозначения границ связана с тем, что они различны и одно понятие может включать в себя другое или проецироваться совершенно отдельно [279].

Итак,

Неконтролируемая астма – это астма, которая включает в себя одно или оба следующих признака:

- Недостаточный контроль симптомов (частота симптомов, ограничение двигательной активности в связи с астмой или ночные пробуждения от астмы)
- Обострения 2 и более раза в год, требующие приема системных кортикостероидов или тяжелые обострения 1 и более раз в год, требующие госпитализации.

Согласно последнему пересмотру Глобальной инициативы по бронхиальной астме (Global Initiative for Asthma, GINA, 2020), контроль БА состоит из 2 блоков:

- контроль симптомов (обычно называется «текущий клинический контроль»);
- будущие риски неблагоприятных исходов БА (отсутствие контроля, низкая приверженность к терапии, нерационально частое использование короткодействующих β_2 -агонистов, курение, сопутствующие заболевания, психосоциальная неустроенность, тяжелые обострения с госпитализациями).

Труднокурабельная астма – это астма, контроль которой не достигается терапией 4 или 5 ступени (средние или высокие дозы ингаляционных кортикостероидов, с дополнением системными стероидами). Это необязательно трудный пациент. Такое состояние может быть связано с воздействием внешних факторов: некорректной техникой ингаляции, недостаточным контролем, коморбидными состояниями или неверно установленным диагнозом.

Тяжелая астма – это подвид труднокурабельной астмы. Это значит, что астма остается труднокурабельной вопреки максимально оптимизированной терапии и исключению факторов риска. Таким образом, чаще тяжелая астма – это ретроспективный диагноз. Иногда он может звучать как тяжелая рефрактерная астма – в случае рефрактерности к высоким дозам ингаляционных стероидов [300].

Попытки провести фенотипирование бронхиальной астмы привели к осознанию гетерогенности заболевания как минимум по 3 направлениям. Можно выделить биофенотипирование, клиническое и генетическое фенотипирование.

Биофенотипирование отражает основные морфологические признаки воспаления и предполагает выделение клеточного и цитокинового варианта эндотипов. Один эндотип может лежать в основе нескольких фенотипов. Клеточный эндотип характеризуется различными типами воспаления: эозинофильный эндотип (эозинофилы мокроты $\geq 3\%$), нейтрофильный (нейтрофилы мокроты $> 61\%$ или $\geq 76\%$, по данным различных авторов), смешанный (эозинофилы мокроты $\geq 3\%$, нейтрофилы мокроты $> 61\%$ или $\geq 76\%$), малогранулоцитарный (с нормальным содержанием эозинофилов и нейтрофилов, присутствуют только резидентные клетки) [324, 402].

Единственным объективным критерием выделения фенотипов является наличие или отсутствие эозинофилии. В детском возрасте доминирует эозинофильный тип. Ранее подразумевалось, что воспаление по цитокиновому профилю всегда является Th2 - обусловленным. В настоящее время цитокиновая характеристика включает молекулярные эндотипы Th2-обусловленные и фенотип, сочетающий в себе признаки Th1- или Th2-паттерна [374].

Эозинофильный эндотип при тяжелом течении бронхиальной астмы характеризуется гиперэозинофильной реакцией [399]. Согласно исследованиям, 29% пациентов демонстрируют эозинофилию бронхиального секрета более 12 клеток в поле зрения. В 25% случаев эозинофилия сочетается с умеренным лимфоцитозом, нередко у пациентов наблюдается смешанный характер воспаления (эозинофильный и нейтрофильный), что свидетельствует о гиперэозинофильно-умеренно-лимфоцитарном воспалении при тяжелой и рефрактерной БА [248].

GINA (2020) рекомендует выделять следующие *клинические фенотипы*:

1. Аллергическая БА — чаще детская, связанас семейным аллергоанамнезом, в мокроте эозинофилия, пациенты имеют хороший ответ на ИГКС.
2. Неаллергическая БА — чаще регистрируется у взрослых, они не имеют отягощенного аллергоанамнеза. Тип воспаления — пангранулоцитарный, ответ на терапию ИГКС незначительный.
3. Астма с поздним началом — чаще встречается среди лиц женского пола, в зрелом возрасте. Эти пациенты требуют более высоких доз ИГКС.
4. Астма с фиксированной обструкцией — характерна для длительно болеющих пациентов, связана с ремоделированием дыхательных путей.
5. Поздняя астма с ожирением — сочетание выраженных клинических симптомов на фоне слабого эозинофильного воспаления в мокроте [300].

В детском возрасте рационально разделение пациентов в соответствии с рекомендациями **PRACTALL (PRACTical ALLergy)**. В этом документе определены 4 фенотипа БА у пациентов старше 2 лет: вирусиндуцированный вариант БА; БА, индуцированная физической нагрузкой; аллергическая БА; БА неизвестной этиологии [278].

Вирусиндуцированная астма - наиболее частым «виновником» вирусиндуцированного варианта из семейства вирусов являются РС – вирус, риновирус [52]. Однако есть данные и о том, что хронические персистирующие вирусные инфекции меняют направление иммунного ответа по Th2-пути, запуская продукцию IL- 4, IL-5, IL-13 и IgE. При воздействии вирусов происходит активация эозинофилов и последующий выброс метаболитов арахидоновой кислоты – лейкотриенов (LT) [397]. Особенностью вирусиндуцированной астмы является трудность диагностики у детей дошкольного возраста в связи с возможным формированием «wheezing», не приводящих к астме.

Фенотип астмы физического усилия обусловлен неблагоприятным воздействием гипервентиляции вследствие физической нагрузки на слизистую бронхов с ее последующим охлаждением [220, 379, 418]. Кроме того, этот фенотип связан с тяжелой гиперчувствительностью дыхательных путей к гистамину, обычно характерен для школьников с тяжелым течением астмы [33].

Фенотип астмы с ожирением – сопровождается генерализованной обструкцией с выраженной дисфункцией малых дыхательных путей, гиперинфляцией на фоне Th1-поляризации [68, 187]. К такому фенотипу относится детская и подростковая астма, ассоциированная с ожирением [115, 201, 237]. Риск развития астмы и тяжесть ее течения существенно повышаются при наличии у лиц женского пола избыточной массы тела [6, 220]. Увеличение концентрации лептина опосредует его роль в патогенезе БА: он стимулирует выработку TNF- α и IL-6 жировой тканью и активирует пролиферацию Th1-хелперов [63].

Нельзя не обратить внимание на течение астмы с гастроэзофагальным рефлюксом [16, 17, 173, 319]. У таких пациентов отмечаются более выраженные симптомы астмы при умеренных изменениях легочной вентиляции. Комбинированное лечение астмы и гастроэзофагального рефлюкса приводит к быстрой редукции симптомов заболевания. Патология лор-органов при астме характеризуется взаимным влиянием на течение аденоидита и бронхиальной астмы [28].

Необходимо признать, что кроме вышеуказанных признаков важной характеристикой течения астмы являются степень ремоделирования стенки дыхательных путей, низкий ОФВ1 на фоне фиксированной обструкции бронхов, скорость падения функции внешнего дыхания (ФВД). В связи с этим продолжается изучение фено/эндотипов при тяжелой астме.

С учетом дополнительных признаков фенотипирования рассматривались различные подходы, включающие возраст, ответ на лечение, течение заболевания, характер воспаления. Фенотипы, выделенные

в возрастном аспекте, имеют конкретную характеристику, но в последующем могут претерпевать изменения, продолжаясь в старшем возрасте и приобретая новые черты.

Фенотипы с учетом функции легких

Функция легких как основной показатель состояния при астме давно интересует ученых и исследователей. Вероятно, это позволяет рассматривать функциональный статус легких как дополнительный фенотип. Однако опыт доказывает, что степень вентиляционных нарушений не всегда коррелирует со степенью тяжести клинических симптомов. Ситуация, когда пациенты с БА демонстрируют стабильно низкие показатели при удовлетворительном самочувствии или, напротив, неплохие параметры при тяжелом течении и продолжительной болезни, заставляют задуматься о наличии эндогенной variability, формирующей разные варианты реагирования дыхательной системы. Подобная гетерогенность может быть связана с подростковым возрастом, внешними факторами (сезонность, условия проживания), генетической предрасположенностью либо чувствительностью бронхиального дерева к подобранной терапии [151].

Ниже приведен ряд исследований, каждое из которых является интересным и необходимым для более точного понимания отклонений легочной вентиляции при астме.

Fitzpatrick A.M., Teague W.G., Meyers D.A. et al. было предложено выделить 4 кластера тяжелой бронхиальной астмы у детей:

- 1 — поздняя астма на фоне атопии и нормальной функции легких;
- 2 — ранняя астма на фоне атопии и нормальной функции легких;
- 3 — ранние симптомы атопической астмы с легкими вентиляционными нарушениями на фоне сопутствующей аллергопатологии;
- 4 — раннее появление симптомов атопической астмы с выраженными обструктивными нарушениями [286].

Куличенко Т.В. (2013) проведено исследование, анализирующее вентиляционный статус при бронхиальной астме в лонгитудинальном

режиме. Выявлено 4 фенотипа БА у детей, характеризующих вентиляционный статус в хронологическом аспекте. Пациенты-носители гомозиготы *GG* гена β 2-адренергического рецептора в локусах *ADRB2 79GG* и *ADRB2 46GG* имеют прогрессирующее снижение показателей легочной вентиляции. Протективный эффект для функции легких оказывает отсутствие аллели *TNFA 308A* полиморфизма $308G > A$ [29].

Для подростков характерны низкие значения базального ОФВ1, что может быть связано с ремоделированием дыхательных путей. По данным Куличенко Т.В. (2013) каждый пятый подросток с БА имеет существенное снижение функции легких в хронологическом аспекте [29].

Фенотип малых дыхательных путей

В течение последнего десятилетия получены убедительные доказательства участия в патогенезе астмы малых дыхательных путей [140, 165, 180, 401]. Малые дыхательные пути (МДП) представляют собой бронхи с внутренним диаметром менее 2 мм и легко формируют «воздушные ловушки». Периферическое сопротивление, создаваемое малыми дыхательными путями, может быть весьма значительным и составлять до 50-90% общего сопротивления дыхательных путей [422].

Основным признаком дисфункции МДП у пациентов является гиперинфляция, свидетельствующая о плохом контроле над заболеванием. У таких пациентов отмечается более высокое число воспалительных клеток на единицу площади дыхательных путей в дистальных отделах по сравнению с проксимальными и более выраженная потеря эластических волокон. Таким образом, дисфункцию МДП можно расценивать как показатель, отражающий тяжесть заболевания и уровень контроля, с другой стороны, она является «фенотипом БА с поражением МДП» [180, 308].

В числе недавних исследований, посвященных вопросу статуса малых дыхательных путей при БА, стоит выделить международное проспективное одногодичное исследование ATLANTIS, проводимое у взрослых пациентов,

имевших на фоне регулярной базисной терапии хотя бы один из нижеперечисленных признаков:

- Наличие подтвержденной бронхиальной гиперреактивности.
- Обратимость обструкции бронхов через 40 минут после ингаляции сальбутамола.
- Вариабельность пиковой скорости выдоха более 20% не менее 7 дней.
- Документированная обратимость бронхиальной обструкции после курса (4 недели) базисной терапии.
- индекс курящего человека менее 10 пачек/лет [224].

Было установлено, что контроль над бронхиальной астмой и состояние периферических дыхательных путей находятся в тесной взаимосвязи.

Выделим основные опорные критерии, характерные для дисфункции МДП:

- Высокая гиперреактивность бронхов к физической нагрузке, аллергенам, метеофакторам с быстрым развитием приступа удушья.
- Высокая частота ночных симптомов.
- Нормальные показатели $ОФВ_1$ с отсутствием обструкции на уровне крупных бронхов.
- Высокая частота гиперинфляции.
- Более частое назначение системных кортикостероидов [3].
- Низкий контроль над заболеванием [3, 180, 224].
- Может встречаться при любой степени тяжести БА, но чаще ассоциируется с тяжелым течением [224].

Важной проблемой является сложность оценки состояния малых дыхательных путей у детей, особенно – в раннем возрасте [120]. Достоверное выявление «воздушных ловушек» возможно при оценке остаточных легочных объемов [73]. Одним из перспективных способов акустической оценки функционального состояния органов дыхания является

компьютерная бронхофонография (КБФГ) [67, 110]. Доказано, что данные КБФГ коррелируют с показателями спирометрии [37, 110].

Таким образом, выделение генетических эндотипов представляет собой перспективное, но очень сложное и масштабное направление. Выделение генов, ответственных за развитие астмы, тяжесть течения и ответ на антиастматическую терапию становится определяющим с позиций эпигенетики и возможной таргетной терапии в будущем. Вариабельность клинической, инструментальной картины бронхиальной астмы доказывает ее гетерогенность как в рамках тяжести течения, так и в возрастном аспекте.

1.7. Современные подходы к терапии тяжелой бронхиальной астмы

Персонализированный подход к терапии бронхиальной астмой предполагает достижение нескольких целей: купирование симптомов заболевания, нивелирование воспаления во всех отделах бронхиального дерева, снижение будущих рисков и повышение качества жизни [111].

Ступенчатая терапия БА согласно последней редакции GINA, 2019 и Национальной программе «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики», 2017 предусматривает 4 ступени для детей, младше 5 лет (рис.1) и 5 ступеней для детей старше 12 лет (рис. 2). Степень тяжести БА определяется объемом и характером терапии, позволяющей контролировать болезнь в соответствии со степенью лечения по GINA [147, 168, 172, 300]. Критериями тяжелой БА являются: контролируемое течение болезни только в пределах 4-5 ступени или отсутствие контроля при указанном объеме терапии [95, 154, 264]. На 5-й ступени, при тяжелой, трудно контролируемой астме добавляется фенотип - ориентированная терапия [30, 38, 44].

Критерии неконтролируемой астмы:

1. Недостаточный контроль симптомов по опросникам ACQ > 1,5 балла и АСТ < 20 баллов за предыдущие 2 недели до анкетирования.

2. Тяжелые обострения с необходимостью 2 и более курсов СКС более 3 дней каждый за предшествующий год.

3. Минимум одна госпитализация, лечение в ОРИТ, применение респираторной поддержки в течение предыдущего года.

4. $ОФВ_1 < 80\%$ от должного после приема бронходилататоров.

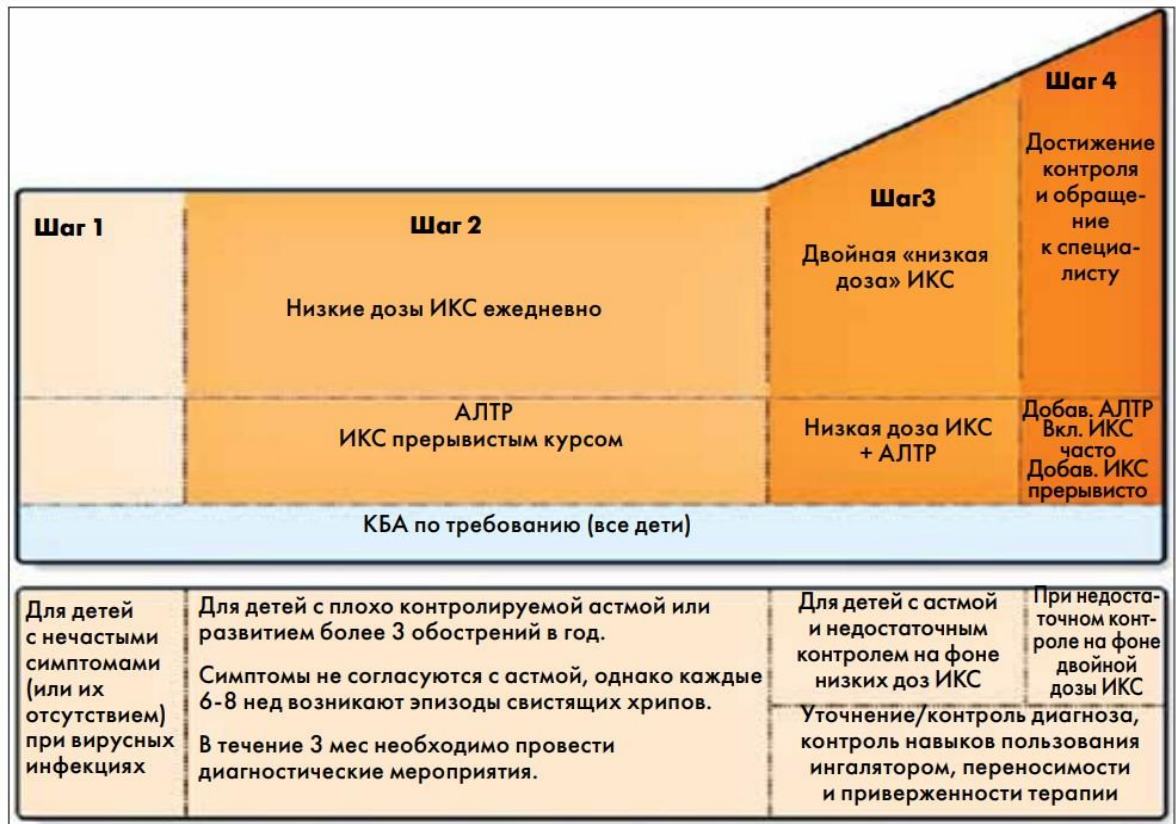


Рис. 1. Ступенчатый подход к фармакотерапии астмы у детей младше 5 лет

Необходимо отметить, что все пациенты, имеющие персистирующие симптомы бронхиальной астмы, должны получать противовоспалительную терапию, использовать современные и удобные формы доставки [14, 39, 42, 89, 142]. На данный момент существуют убедительные данные о том, что ранняя стартовая терапия ИГКС значительно улучшает прогноз функции легких в будущем.

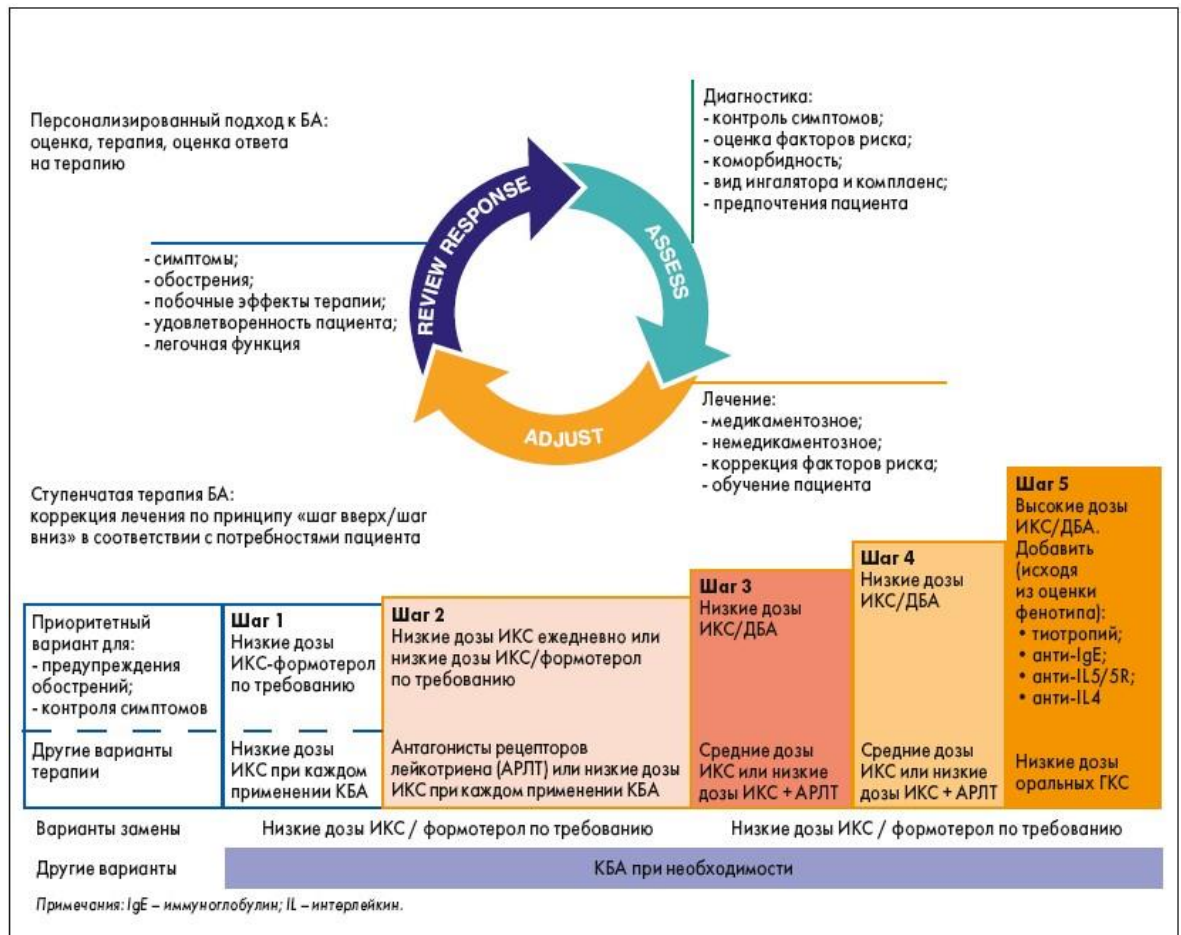


Рис. Стратегия ступенчатой терапии БА у взрослых и подростков ≥ 12 лет

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов – сравнительно новая группа препаратов, блокирующая эффекты лейкотриенов, успешно снижающая воспаление и купирующая симптомы БА. Терапия антилейкотриеновыми препаратами позволяет достичь положительного результата в случае:

- Монотерапии при легком течении БА, особенно вирусиндуцированном варианте.
- В качестве терапии «усиления» при сочетании с ИГКС в средних или высоких дозах.
- В комбинации с ИГКС при снижении их дозы [103, 188].

Терапия резистентной к стероидам бронхиальной астмы

Терапия бронхиальной астмы представлена терапией обострения и базисной терапией. Основной наиболее эффективной

противовоспалительной терапией БА являются ингаляционные кортикостероиды, в ряду неотложной терапии – β_2 агонисты короткого действия [332].

В связи с этим характер ответа на проводимое лечение определяется следующими вариантами: стероидрезистентная, β_2 -агонист-резистентная, с фиксированной обструкцией дыхательных путей.

Повышение ОФВ1 меньше чем на 15% при условии получения СКС в дозе 40 мг/день в течение 1-2 недель при хорошем ответе на бронходилататоры (повышение ОФВ1>15%) свидетельствует о стероидрезистентности.

Выделяют следующие варианты стероидрезистентности [163]:

- Первичная резистентность обусловлена мутацией домена ГКС - рецептора;
- Вторичная резистентность является частичной и связана со снижением физиологического ответа на глюкокортикостероиды;
- Фармакокинетический вариант – резистентность, связанная с некорректной терапией или прогрессированием воспаления;
- Снижение аффинности ГКС-рецепторов и уменьшение числа доступных рецепторов из-за конкуренции с провоспалительными факторами.

Длительность приступов удушья более 4 часов, неэффективное применение КДБА и неконтролируемый прием КДБА в анамнезе являются показаниями для молекулярно-генетического типирования.

Нарушение чувствительности к β_2 – адренорецепторам ассоциировано с полиморфизмом гена *ADRB2* по *Arg16Gly* и *Gln27Glu*. Возможны варианты сочетания обоих видов резистентности: установлено, что тяжелое течение БА с развитием резистентности к лечению ИГКС ассоциировано с генами *ADRB2*46GG*, *ADRB2*79GG*, *CYP2D6*1934GG*, *CYP2D6*1934GA* [392].

Терапия SIT (Single inhaler Therapy)

СМАРТ – терапия была зарегистрирована в России с 2017 года у подростков с 12 лет. Ее применение продемонстрировало значимое улучшение вентиляционной функции легких и качества жизни детей с БА [42, 168, 171]. Более того, интермиттирующая схема базисной терапии позволяет контролировать астму более низкими дозами ИГКС, снижает необходимость в применении системных кортикостероидов.

Таргетная терапия

Установлено, что треть пациентов с тяжелой астмой, находясь на 4 –ой ступени терапии, имеют низкий контроль [8, 29]. Оральные кортикостероиды позволяют улучшить ситуацию лишь у 7% пациентов. В такой когорте назначение ИГКС не предотвращает прогрессирование ремоделирования в легких, а значит, возникает потребность в другом виде терапии – моноклональные антитела к IgE [264]. Назначение таргетной терапии показано детям и подросткам с выраженным снижением функции легких, с риском фатального варианта БА, имеющих в прошлом астматический статус [326]. АнтиIgE - терапия позволяет управлять неконтролируемой астмой, стабилизировать дальнейшее течение БА [54, 117, 150, 154]. В литературных источниках представлены доказательства, что антиИГЕ-терапия ингибирует пролиферацию миоцитов, уменьшает толщину базальной мембраны и эозинофильной инфильтрации [147]. Омализумаб имеет положительный кратковременный и долговременный профили безопасности, позволяет снизить дозу кортикостероидов, повышает качество жизни, что делает его привлекательным для использования в детском возрасте [119]. Отмечено положительное влияние на маркеры фиброза и воспаления – так, уровень белков гладкой мускулатуры и периостина на фоне терапии омализумабом снижались в 5-50 раз. Также выявлена положительная лабораторная и инструментальная динамика: снижается эозинофилия в индуцированной мокроте, оксид азота в выдыхаемом воздухе, нарастает ОФВ1, что свидетельствует о снижении воспаления на всех уровнях дыхательных путей [418].

Немедикаментозная терапия бронхиальной астмы

В течение последних лет сфера исследований по оценке эффективности терапии бронхиальной астмы расширилась за счет освещения различных немедикаментозных методов терапии [19, 27, 31, 59]. Данное направление является альтернативным и используется достаточно часто, однако не имеет высокой доказательности [99].

Немедикаментозная терапия используется в терапии бронхиальной астмы в качестве вспомогательного компонента, она позволяет увеличить компенсаторный потенциал, хорошо сочетается с базисной терапией [66, 99, 128, 137]. Доказано положительное влияние электростатического поля низкой частоты, спелеоклиматической камеры, дыхательной и лечебной гимнастики [105].

Исследования Палеева Ф.Н., Островского Е.И., Карандашова В.И. и др. (2015) показали, что фототерапия аппаратом «Солярис» снижает вязкость крови и плазмы, улучшая реологию крови и трофику тканей, снижает уровень IL-4 и IL-5, приводя в итоге к снижению частоты обострений и госпитализаций при астме [27, 186].

Периодическая гипобарическая гипоксическая стимуляция снижает уровень IL-4, IL-18 и IgE, что позволяет уменьшить прием бронходилататоров у больных со средней степенью тяжести БА на 35%. Многолетние исследования Т. Г. Глазовой, А. И. Рывкина, Р. М. Ларюшкина и др. (2016) демонстрируют нивелирование застойных явлений в микроциркуляторном русле при бронхиальной астме, что протективно сказывается на состоянии эндотелия, предотвращая его трофические изменения [105].

Эффект усиления противовоспалительной и бронходилатирующей терапии был отмечен при использовании аппарата нетеплового электромагнитного излучения «Астер» у пациентов с БА, муковисцидозом, рецидивирующим бронхообструктивным синдромом. Одной из главных схем действия аппарата "Астер" является улучшение микроциркуляции в

бронхиальном дереве, что приводит к нормализации капиллярного кровотока, улучшению реологии мокроты. Улучшение мукоцилиарного клиренса, эвакуаторной функции бронховобеспечивает равномерную и адекватную доставку кислорода к альвеолам и терминальным бронхиолам. Положительным моментом является возможность домашнего использования в качестве долговременной терапии как сочетание с традиционной терапией в условиях амбулаторного звена.

Таким образом, тяжелая бронхиальная астма актуальна как для педиатров, так и для врачей-аллергологов и пульмонологов. Она включает в себя колоссальное медико-социальное бремя, оказывая влияние на полноценность будущего здоровья маленьких пациентов. Гетерогенность заболевания является основной предпосылкой развития персонафицированного подхода к диагностике, терапии и реабилитации больных БА. Целостность понимания генетической основы, патофизиологических процессов является необходимой для разработки универсального и, вместе с тем, индивидуального алгоритма лечения тяжелой астмы.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Общая характеристика исследования

С целью решения поставленных задач проведено обследование 335 пациентов, больных бронхиальной астмой.

Временные сроки исследования: 2008-2016 гг.

Базы для проведения исследований:

- ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия Минздрава России (ректор - Заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор А.В. Говорин), кафедра пропедевтики детских болезней, кафедра педиатрии, кафедра поликлинической педиатрии с курсом медицинской реабилитации (г. Чита)
- Лаборатория НИИ молекулярной медицины ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия», зав. отд., д.м.н., проф. Витковский Ю.А. (г. Чита),
- Лаборатория клинической и экспериментальной биохимии и иммунологии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия», зав. отд., к.м.н. Терешков П.П. (г. Чита),
- НИИ молекулярной генетики, зав. отд., к.м.н. Страбмовская Н.Н. (г. Чита).

Набор клинического материала осуществлялся на базе отделения пульмонологии ГУЗ "Краевая детская клиническая больница" (главный врач – В.В. Комаров), поликлинических подразделениях №3, 5 ГУЗ ДКМЦ г. Чита (главный врач – И.В. Нардина).

В ходе исследования соблюдались этические принципы (согласно требованиям Хельсинской Декларации Всемирной медицинской ассоциации

(1964г., 2013г. - поправки)), Национального стандарта Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика» ГОСТ Р 52379-2005. Выполнение протокола исследования одобрено Локальным этическим комитетом при Читинской государственной медицинской академии (№ 1 от 28.09.2009 г.). Добровольное информированное согласие подписывалось родителями/опекунами, дети старше 15 лет подписывали самостоятельно.

Общая схема исследования

Работа основана на результатах исследований, проведенных автором в 2008-2016 гг. Исследование включало 4 этапа, этапы отображены на рис. 3.

Далее приведена подробная характеристика объемов и методов исследования каждого этапа.

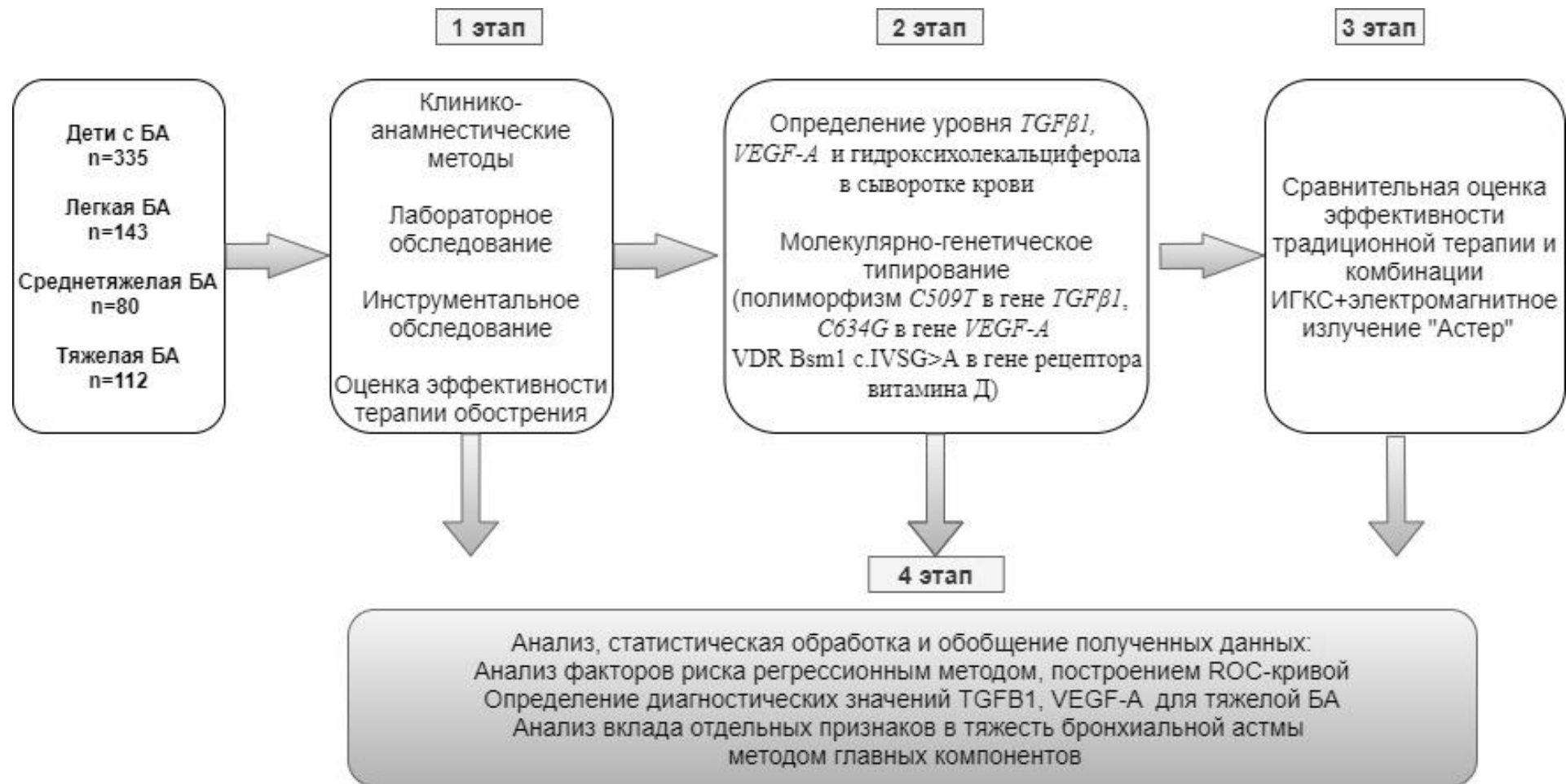


Рисунок 3 Дизайн исследования

2.2. Характеристика 1 этапа исследования

Проведено проспективное выборочное исследование типа «случай-контроль» с целью изучения факторов риска, особенностей клинической картины бронхиальной астмы разной степени тяжести, оценки эффективности терапии обострения заболевания.

Методы, используемые в настоящем исследовании:

1. Клинико-anamнестический метод: подписание информированного добровольного согласия; сбор анамнеза заболевания в процессе интервьюирования пациентов и их родителей/опекунов; выкопировка данных из формы 0112/у; клиническое обследование; заполнение индивидуальных регистрационных карт.
2. Лабораторные методы: гемограмма, определение содержания иммуноглобулинов А, М, G и Е в сыворотке крови; определение числа эозинофилов в отделяемом носовой полости, мокроте.
3. Инструментальные методы: проведение суточной пикфлоуметрии индивидуальным пикфлоуметром ежедневно, проведение спирографии 1-2 день с момента поступления в стационар; выполнение обзорной рентгенограммы органов грудной клетки.
4. Клинико-фармакологические методы: проведена оценка эффективности терапии обострения бронхиальной астмы с использованием клинических критериев, АСТ – теста.

Объем 1 этапа исследования отражен в таблице 1.

Таблица 1

Объем исследований, выполненных на 1 этапе

Методы	Число наблюдений				
	Легкая БА	Средне-тяжелая БА	Тяжелая БА	Всего, БА	Контроль
Клинико-anamнестические методы					
Сбор анамнеза, клинический осмотр, абс	143	80	112	335	-

Выкопировка данных из формы 0112/у, формы 003/у, абс	143	80	112	335	-
Лабораторные методы					
Общеклинические методы (гемограмма), абс	143	80	112	335	-
Определение содержания иммуноглобулинов - А, М, G и Е в сыворотке крови, абс	129	71	94	294	31
Определение числа эозинофилов отделяемого носовой полости, абс	143	80	112	335	-
Определение числа эозинофилов мокроты, абс	12	18	24	54	-
Аллергологические методы					
Определение sIgE, кU/L	51	45	48	144	-
Инструментальные методы					
Суточная пикфлоуметрия, абс	59	36	50	145	-
Функция внешнего дыхания, абс	86	43	73	202	-
Компьютерная бронхофонография, абс	43	46	44	133	-
Обзорная рентгенограмма ОГК, абс	143	80	112	335	-
Клинико-фармакологические методы					
Оценка эффективности терапии, абс	143	80	112	335	-
Оценка АСТ – теста, абс	70	65	67	202	-

2.2.1. Расчет объема выборки

При расчете минимально необходимого объема выборки учитывались средние показатели распространенности БА в Забайкальском крае - от 3,6% до 10% (Батожаргалова Б.Ц., 2016) [13].

Расчет объема выборки производился по формуле:

$$n = \frac{t^2 * p * q}{\Delta^2}$$

где n – объем выборки,

t – критическое значение критерия Стьюдента (при уровне значимости 0,05 $t = 1,96$),

p – доля признака в изучаемой совокупности,

q – доля случаев, в которых не встречается изучаемый признак ($100-p$),

Δ – предельно допустимая ошибка (5%).

Таким образом, минимально необходимый объем выборки составил

$$n = 2^2 * 10 * 90 / 5^2 = 144 \text{ ребенка.}$$

Объем минимальной выборки пациентов с тяжелой бронхиальной астмой (доля пациентов с тяжелой БА среди детского населения согласно данным - 5%) составил:

$$n = 2^2 * 5 * 95 / 5^2 = 76 \text{ детей.}$$

2.2.2. Клинико-anamнестические методы

В исследовании приняло участие 335 человек в возрасте от 1 до 18 лет с установленным диагнозом бронхиальной астмы. Ошибка репрезентативности выборки составила $\pm 1,63$.

Критерии включения на 1 этапе исследования:

- верифицированный диагноз бронхиальной астмы,
- добровольное информированное согласие пациентов.

Критерии исключения:

- психические заболевания;
- острые инфекционные и хронические заболевания в стадии обострения;
- врождённые аномалии развития легких;
- заболевания печени и почек в стадии декомпенсации,
- сердечно-сосудистая и эндокринная патология,
- аутоиммунные заболевания;
- онкологические заболевания;
- нежелание участвовать в исследовании.

Информированное добровольное согласие пациента. До проведения исследования родители/опекуны были ознакомлены с условиями проведения исследования, методами обследования и лечения пациентов. Информированное добровольное согласие подписывали родители/опекуны пациентов в возрасте до 15 лет, с 15 летнего возраста подписание осуществлялось детьми в присутствии врача - исследователя.

При поступлении в стационар проводился сбор жалоб, уточнение анамнеза жизни и заболевания, объективный осмотр пациента. Раздел «Жалобы» включал детализацию симптомов заболевания в течение последней недели перед госпитализацией (кашель, одышка, дневные, ночные симптомы, потребность в β_2 – агонистах). Данные вносили в индивидуальную регистрационную карту больного, где указывали контактные данные, возраст пациента, диагноз, наличие сопутствующей патологии.

Сбор анамнеза. При сборе анамнеза выбраны следующие опорные точки: возраст, пол ребенка, время манифестации болезни, длительность заболевания, характер наследования БА, при наличии в семейном анамнезе – крапивницы, атопического дерматита, аллергического ринита и других состояний. Учитывались антенатальные факторы: течение беременности и родов, вес обследуемого при рождении, характер вскармливания на первом году жизни, перенесенные на первом году заболевания аллергического генеза и органов дыхания. Уточнялись инфекционные заболевания в раннем возрасте (острые респираторные инфекции и их частота, бронхиты, пневмонии), характер триггеров обострения астмы, спектр сенсибилизации, сопутствующие аллергические заболевания пациента, условия проживания; дополнительно – сведения о составе семьи, социальном статусе [138]. Анамнестические факторы проанализированы у пациентов в зависимости от степени тяжести и уровня контроля заболевания.

Раздел «Анамнез заболевания» включал данные о возрасте манифестации симптомов астмы, возрасте установления диагноза, триггерах

обострения, длительности обострений, характере бронхообструктивного синдрома, наличии/отсутствии базисной терапии, объеме и виде базисной терапии. Значимость неблагоприятных клинико-anamnestических факторов оценивали методом отношения шансов.

Индивидуальная регистрационная карта включала данные физикального осмотра (оценка физического развития, внешние признаки бронхообструктивного синдрома, аускультативная характеристика) на момент поступления и перед выпиской из стационара.

Физическое развитие оценивали по значениям индекса массы тела в соответствии с критериями ВОЗ:

- недостаточность питания: ИМТ < -2,0 SD;
- избыточная масса тела: ИМТ от +1,0 SD до +2,0 SD;
- ожирение: ИМТ > +2,0 SD [121].

Клинический индекс оценивался при поступлении, затем ежедневно, осуществлялось шкалирование дневных, ночных симптомов, кашля, одышки и выраженность аускультативной симптоматики (Серета В.П., 2004) (приложение 2) [164]. Также при оценке эффективности терапии учитывалась средняя длительность симптомов бронхообструкции (рассчитывается как индивидуальное среднее значение длительности БОС в днях). Проводился подсчет симптомов за неделю, затем вычислялось среднее значение.

Верификация диагноза бронхиальной астмы. Диагноз, степень тяжести, уровень контроля бронхиальной астмы выставлены на основании комплекса диагностических критериев международного позиционного документа GINA (2017-2020), отечественного согласительного документа (Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» (2011, 2014, 2015, 2016, 2017).

Впервые выявленную бронхиальную астму диагностировали на основании следующих симптомов:

1. Рецидивирующий бронхообструктивный синдром, возникающий вне связи с острыми респираторными инфекциями, при контакте

- с конкретным аллергеном, при физической нагрузке, психоэмоциональном возбуждении, плаче, смехе, возникающий в ранние утренние/ночные часы.
2. Рецидивирующий бронхообструктивный синдром у ребенка с положительным АРІ- индексом.
 3. Положительная проба с бронходилатирующим препаратом у детей ≥ 6 лет; положительный эффект при приеме КДБА у детей ≤ 6 лет.
 4. Положительная динамика с уменьшением клинических симптомов на фоне терапии объема 1-2 ступени в течение 3 месяцев.

Уточнение степени тяжести выставленного ранее диагноза проводилось на основании следующих признаков:

- Легкое течение бронхиальной астмы контролировалось базисной терапией в рамках 1-2 ступени.
- Среднетяжелое течение соответствовало объему базисной терапии в рамках 3 ступени.
- Тяжелая БА устанавливалась при использовании базисной терапии в объеме 4-5 ступени согласно GINA.

Уровень контроля бронхиальной астмы расценивали как полный при наличии дневных симптомов и потребности в КДБА не более 2 раз в неделю, отсутствии ночных симптомов и ограничения активности ребенка, показателях спирометрии (ОФВ1 или ПСВ) в соответствии с возрастом (приложение 1) .

Частично контролируемое течение устанавливалось в случае потребности в КДБА более 2 раз в неделю за счет дневных симптомов с эпизодами ночных симптомов или пробуждений, признаках ограничения активной деятельности пациента, параметрах спирометрии менее 80% от нормативных значений.

Неконтролируемое течение регистрировали при наличии 3 и более признаков частичного контроля в любое время. Оценку уровня контроля проводили за недельный период, предшествовавший госпитализации. Дополнительно для оценки степени контроля над заболеванием заполнялся АСТ – тест.

Для анализа данных анамнеза и клинических особенностей в зависимости от степени контроля в группе тяжелого течения бронхиальной астмы выделена подгруппа контролируемой БА (КБА) (n=68), неконтролируемой БА (НБА) (n=32). Неконтролируемое течение бронхиальной астмы устанавливалось при исключении внешних факторов, способных повлиять на уровень контроля заболевания. Были исключены:

- Неблагоприятные социально-экономические условия.
- Нерегулярная базисная терапия.
- Несоблюдение техники ингаляции.

Аллергический фенотип бронхиальной астмы регистрировали при положительном уровне sIgE в крови >0,35 кU/L к одному аллергену. Поливалентная сенсibilизация устанавливалась при уровне sIgE в крови >кU/L к ≥ 2 аллергенам.

Эозинофилию регистрировали при абсолютном количестве эозинофилов >300 клеток в 1 мкл.

По показаниям пациенты были осмотрены врачами-специалистами: гастроэнтерологом, отоларингологом.

2.2.3. Лабораторное обследование

Забор венозной крови из локтевой вены для гематологического исследования осуществлялся при поступлении и на 10 день госпитализации. Гемограмма выполнялась на гематологическом анализаторе, учитывались: гемоглобин (г/л), эритроциты (абс), лейкоциты (абс), нейтрофилы (%/абс), лимфоциты (%/абс), эозинофилы (%/абс), моноциты (%/абс), реакция оседания эритроцитов (мм/ч).

Определение концентрации иммуноглобулинов А, М, G и E в сыворотке крови выполняли методом ИФА (анализатор "Expert 96") с использованием коммерческих тест-систем "Вектор-Бест" (г. Новосибирск, Россия на диагностических наборах "IgA общий - ИФА - БЕСТ", "IgM общий - ИФА - БЕСТ", "IgG общий - ИФА - БЕСТ", "IgE общий - ИФА - БЕСТ" ("Вектор-Бест", г. Новосибирск, Россия).

2.2.4. Аллергологическое обследование

Определение количества эозинофилов (% , абс) отделяемого носовой полости проведено 335 больным цитологическим методом с окраской по Романовскому - Гимзе, на 2-3 день от момента поступления пациента в стационар. За 24 часа до исследования исключалось применение назальных капель, назальных спреев.

Цитологическое исследование мокроты проведено 54 пациентам в возрасте 12-17 лет, на 3-4 день госпитализации. Мокроту собирали утром, до приема пищи, в чистую, сухую банку с плотно фиксированной крышкой; доставка материала в лабораторию проводилась в течение 30-60 минут после сбора.

Определение sIgE в сыворотке крови проводилось иммуноферментным методом (наборы «Иммунотэкс», Россия).

Определяли антитела к следующим аллергенам:

- Группа пищевых аллергенов – орехи (фундук, арахис, миндаль, грецкий орех), коровье молоко, казеин, альфа-лактальбумин, бета-лактоглобулин, куриное яйцо, треска, томаты, морепродукты, цитрусовые, клубника, яблоко, морковь, бобы, соя, пшеничная и ржаная мука;
- Группа респираторных аллергенов – клещ домашней пыли *Dermatophagoides pteronyssinus*, клещ домашней пыли *Dermatophagoides farinae*, пыльца береза, лещины, дуба, тимофеевки, полыни, грибок *Penicillium notatum*, грибок *Cladosporium herbarum*,

грибок *Aspergillus fumigatus*, грибок *Alternaria tenuis*, эпителий кошки и собаки, морской свинки, кролика и холмяка, перхоть лошади.

2.2.5. Инструментальное обследование

Суточная пикфлоуметрия. Суточный пикфлоумониторинг проводился детям старше 5-летнего возраста, с помощью индивидуального пикфлоуметра «Пульмотест» (ЗАО «Пульмомед», Россия), ежедневно, 2 раза в сутки, до приема бронходилатирующих препаратов. Проводилось 3 подхода с регистрацией лучшего из полученных результатов, утром и вечером, до ингаляции бронходилатирующих препаратов. Полученные показатели сопоставляли с должными величинами [117]. Рассчитывали показатели среднесуточной бронхопроходимости в процентах к должным величинам, индекс суточной вариабельности.

Функция внешнего дыхания. Спирометрия проводилась в 1-3 день госпитализации пациентам в возрасте ≥ 6 лет. Процедура выполнялась на компьютерном спироанализаторе «Spirolab» методом «поток-объём» с оценкой следующих показателей в абсолютных значениях (литры) и % к должным величинам:

- ЖЕЛ – жизненная ёмкость легких;
- ФЖЕЛ – форсированная жизненная ёмкость легких;
- ОФВ₁ – объём форсированного выдоха за первую секунду;
- ОФВ₁/ФЖЕЛ – индекс Тиффно;
- МОС₂₅ – мгновенная объёмная скорость на уровне крупных бронхов;
- МОС₅₀ – мгновенная объёмная на уровне средних бронхов;
- МОС₇₅ – мгновенная объёмная скорость на уровне мелких бронхов.

Условия проведения:

1. Исключение приема КДБА в течение 8 часов, атрорента – 24 часа, сальметерола – 48 часов, эуфиллина – 24 часа до исследования.
2. Утром, натощак, до приема лекарственных препаратов.

3. 15 минут до исследования ребенок находился в спокойной обстановке.
4. Подробный инструктаж ребенка и родителей перед процедурой.
5. Все этапы спирометрии проводились в положении стоя.

Спирографические показатели оценивались методом сравнения с должным диапазоном, автоматически включенным в программное обеспечение спироанализатора [108]. Показатели легочной вентиляции определяли у 51 ребенка с КБА и 22 пациентов с НБА (больные старше 6 лет).

Компьютерная бронхофонография. Компьютерная бронхофонография проведена аппаратным комплексом «Паттерн-01» (Россия) 133 пациентам в возрасте от 1 до 17 лет. КБФГ представляет собой метод регистрации акустической работы дыхания (АКРД), регистрируемой в процессе усиления турбулентности воздушных потоков по дыхательному тракту.

Перед проведением процедуры бронхофонографии уточнены жалобы больных, проведена аускультация. КБФГ проводилась в изолированном помещении, в состоянии полного покоя. У детей раннего возраста исследование проводилось на руках родителей, у старших пациентов в положении сидя при спокойном дыхании через 1,5—2 ч после приема пищи, через 6 часов после приема ингаляционных препаратов.

Запись проводится в течение короткого промежутка времени (10 с). Начало записи совмещается с началом выдоха. Исследование проводилось не менее трех раз до получения воспроизводимых результатов без артефактов на осциллограмме.

Анализируют показатели в трех диапазонах частот:

- От 0,2 Гц до 1,2 кГц – диапазон низких частот (зеленый цвет на осциллограмме),
- 1,2–5 кГц – диапазон средних частот (красный цвет),
- 5-12,6 кГц – высокочастотный диапазон (синий цвет).

При наличии обструктивных нарушений увеличивается акустическая работа дыхания в диапазоне высоких частот; повышение АКРД в среднечастотном диапазоне характеризует наличие бронхоспазма на уровне средних и мелких бронхов; изменения в диапазоне низких частот связано с наличием мокроты, слизи в верхних дыхательных путях или заболеваниями верхних дыхательных путей (гипертрофия небных миндалин, аденоидов, ринит).

Дополнительно оценивались коэффициенты К1, К2 и К3 (К — коэффициент, отражающий параметры в относительных единицах: К1 — весь спектр частот; К2 — высокочастотный диапазон; К3 — среднечастотный диапазон). Увеличение К2 также свидетельствует о наличии бронхообструктивных нарушений на уровне бронхов среднего и мелкого калибра.

Специфичность метода составляет 90,9%.

Рентгенография органов грудной клетки.

Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки выполнена всем пациентам. Процедура не требовала специальной подготовки, выполнялась на 2-3 день стационарного лечения, в состоянии покоя.

Электрокардиографическое исследование.

Электрокардиография проведена всем пациентам, на 1-3 день госпитализации.

2.2.6. Клинико-фармакологический метод

У всех пациентов проведена оценка терапии обострения, установлены частота назначения и средние дозы препаратов 4-5 ступени базисной терапии. Эффективность терапии обострения оценивалась посредством клинического индекса (Серета В.П., 2004) [164]. Клинический индекс — интегральный критерий, отражающий выраженность симптомов бронхообструктивного синдрома у пациентов с БА. Планируемый конечный результат — соответствие критерию полного контроля над астмой.

Оценивалась выраженность каждого критерия ежедневно, полученные результаты суммировали, высчитывали среднее значение по каждому критерию.

2.3. Характеристика 2 этапа исследования

Проведено одномоментное выборочное исследование типа «случай-контроль». На данном этапе исследования использованы методы:

1. Биохимический метод.
2. Молекулярно-генетическое типирование.

Объем исследования представлен в таблице 2.

Таблица 2

Параметры	Число наблюдений				
	Легкая	Средне тяжелая	Тяжелая	Всего, БА	Контроль
<i>Биохимический метод</i>					
Определение TGF-β1	24	15	33	72	24
Определение VEGF-A					
Определение 25(ОН)Д					
<i>Молекулярно-генетическое типирование</i>					
Полиморфизм C509T в гене TGFβ1)	73	22	59	154	116
Полиморфизм C634G в гене VEGF-A					
Полиморфизм G63980A гена VDR					

2.3.1. Биохимический метод

Забор венозной крови из локтевой вены производился однократно, утром натощак, на 2-3 день госпитализации. Материал доставлялся в лабораторию в течение 30 минут.

1. Концентрацию трансформирующего фактора роста β1 (TGFβ1), эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF-A) в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с использованием коммерческих тест-систем "Протеиновый контур" (г. Санкт-Петербург, Россия).

2. Определение содержания 25 (ОН) гидроксивитамина Д в сыворотке крови проведено с помощью тест-системы IDS OSTEIA, методом ИФА.

Трансформирующий фактор роста $\beta 1$, эндотелиальный фактор роста сосудов и гидроксиколекальциферол были определены у 95 детей, из них 71 – пациенты с БА, группа здоровых индивидуумов – 24 ребенка и группы здоровья. Пациенты с легким и среднетяжелым течением заболевания объединены в группу нетяжелой астмы – 1 группа – 39 пациентов; 2 группа – группа больных с тяжелой астмой (32 ребенка). В когорте индивидуумов с тяжелым вариантом течения БА было сформировано 2 подгруппы: контролируемая БА (КБА) и неконтролируемая БА (НБА) – 14 и 16 пациентов соответственно (2 пациента с частично контролируемым течением заболевания).

2.3.2. Молекулярно-генетическое типирование

Все обследуемые являлись жителями г. Чита и Забайкальского края. В основную группу включены 154 пациента с бронхиальной астмой (легкое течение астмы – 73 пациента, среднетяжелое - 22 ребенка, тяжелое течение отмечено у 59 пациентов) (медиана возраста 9,0 лет (6,0-10,0)).

Критерии включения в основную группу:

- Установленный диагноз бронхиальной астмы.
- Возраст от 2 до 18 лет.

Контрольная группа – 116 относительно здоровых детей (медиана возраста 8,0 (4,0-10,0)).

Критерии включения в контрольную группу:

- Возраст от 2 до 18 лет.
- Отсутствие аллергических заболеваний, отягощенного семейного аллергологического анамнеза.

Критерии невключения для обеих групп:

- Несоответствие критериям включения.

С целью оценки риска развития БА сравнивались основная и контрольная выборки. Оценка ассоциации полиморфизма генов ростовых факторов с тяжестью БА проводилась между 2 подгруппами основной группы. 1 подгруппа - БА легкой степени тяжести (n=73), 2 подгруппа – БА тяжелого течения (n=59). Встречаемость SNP на начальном этапе оценивалась между пациентами с БА и лицами контрольной группы, далее – попарное сравнение между подгруппами легкой и тяжелой БА с контрольной выборкой [139].

Объектом для исследования генетического полиморфизма являлась ДНК из лейкоцитов цельной крови; забор материала осуществлялся однократно на 2-3 день госпитализации в вакуумные пробирки, содержащие нанесенный на стенки антикоагулянт ЭДТА К3.

Исследованы 270 образцов ДНК, выделение ДНК осуществлялось при помощи наборов реагента "ДНК-экспресс-кровь" (НПФ "Литех", Россия, Москва). Для молекулярно-генетического исследования выбраны:

- *SNP C509T* в гене трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (*TGF β 1*),
- *SNP C634G* в гене *VEGF-A* (эндотелиального фактора роста сосудов),
- *SNP G63980A* в гене *VDR* (в гене рецептора витамина Д).

В качестве метода исследования использована полимеразная цепная реакция (ПЦР) с детекцией результатов гель-электрофорезом в проходящем ультрафиолетовом свете (НПФ "Литех", Москва, Россия). Интерпретация результатов (гомозигота, гетерозигота, мутация) проведена согласно руководству «SNP Экспресс».

2.4. Характеристика 3 этапа исследования

На 3 этапе использован клинико-фармакологический и анкетный методы.

2.4.1. Клинико-фармакологический метод

В соответствии с целью и задачами исследования для оценки влияния электромагнитного излучения нетепловой интенсивности (ЭМИ) аппаратом «Астер» (регистрационное удостоверение № ФСР 2011/10106, ООО «Новые технологии») на динамику симптомов и контроль бронхиальной астмы сформированы 2 группы: основная и группа сравнения.

Критерии включения в основную группу [135]:

- Пациенты с диагнозом БА среднетяжелой и тяжелой степени, установленным за 1 год и более до начала исследования
- Возраст пациентов от 6 до 18 лет.
- Соответствующая степени тяжести базисная терапия не менее 1 года.
- Подписанное информированное добровольное согласие на участие в исследовании.
- Проведение пикфлоуметрии 2 раза в день, систематическое заполнение дневников самоконтроля.
- Ежемесячное контрольное посещение врача.

Критерии исключения:

- Отказ пациента или его родителей принимать участие в исследовании.
- Реакции гиперчувствительности, несовместимые с продолжением исследования.
- Наличие тяжелых сопутствующих заболеваний в стадии декомпенсации.

Критерии включения в группу сравнения:

- Пациенты с диагнозом БА среднетяжелой и тяжелой степени (диагноз установлен не менее 1 года до начала исследования) в возрасте от 6 до 18 лет.
- Базисная терапия согласно степени тяжести не менее 1 года.
- Проведение пикфлоуметрии 2 раза в день, систематическое заполнение дневников самоконтроля.
- Ежемесячное контрольное посещение врача.

Критерии исключения:

- Отказ пациента или его родителей от участия в исследовании.

- Реакции гиперчувствительности, несовместимые с продолжением исследования.
- Наличие тяжелых сопутствующих заболеваний в стадии декомпенсации.

На начальном этапе в основную группу включено 78 пациентов, в группу контроля 50 больных в возрасте от 6 до 18 лет. В течение наблюдения 50 пациентов основной группы и 34 пациента группы сравнения выбыли из исследования по причине:

- несоблюдение режима посещения врача – 30 (23,4%) пациентов,
- нерегулярное заполнение дневников самоконтроля – 54 ребенка (42,2%).

Таким образом, в течение 12 месяцев условия исследования были соблюдены 28 пациентами основной группы и 16 пациентами группы сравнения.

В основной группе были выделены подгруппы: 1а – среднетяжелая БА (n=20), 1А – тяжелая БА (n=8). В группе сравнения аналогично: 2а – среднетяжелая БА (n=12), 2А – тяжелая (n=4) (рис.4). Длительность наблюдения составила 12 месяцев, было организовано ежемесячное посещение врача. Всем пациентам проводился АСТ – тест.

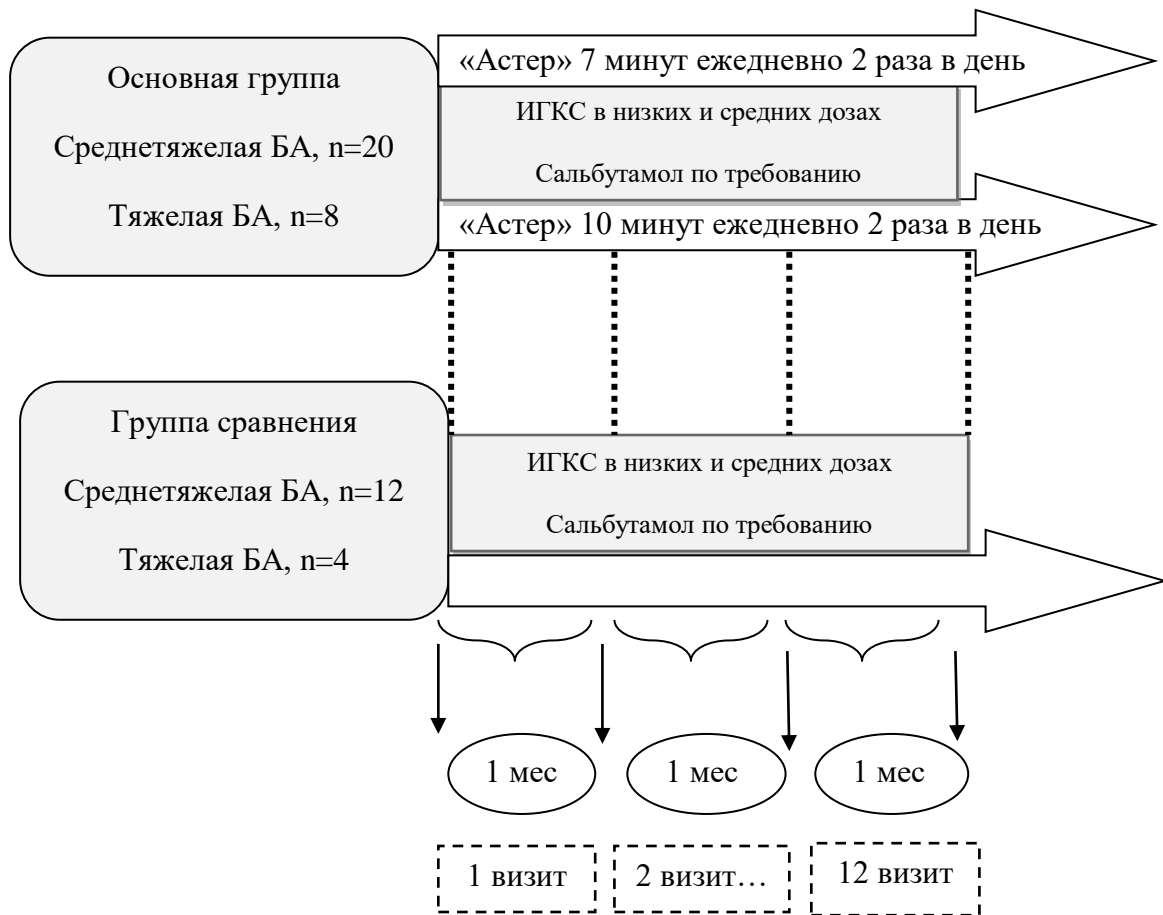


Рисунок 4 Дизайн исследования

Сеансы ЭМИ «Астер» проводились ежедневно, 2 раза в день, длительность 7 минут для пациентов со среднетяжелой БА, 10 минут при тяжелом течении заболевания. Регистрацию нежелательных явлений после процедуры ЭМИ проводили в течение суток после первого сеанса.

Ежедневно пациенты фиксировали в дневнике самоконтроля прием препаратов базисной терапии, сеансы аппарата «Астер», показатели пикфлоуметрии 2 раза в день, выраженность дневных и ночных симптомов, кратность применения КДБА.

Подсчет клинических и функциональных параметров (средняя выраженность дневных, ночных симптомов, среднее число ингаляций β_2 -агонистов за сутки) проводился во временных точках: 3, 6 и 12 месяцев.

В период исследования исключалось применение:

- ИГКС не в соответствии с базисной терапией;
- Антигистаминные препараты;

- Теофиллины;
- Антагонисты лейкотриенов.

Основные критерии эффективности лечения

1. Выраженность дневных и ночных симптомов определяли в баллах по шкале симптомов:

Выраженность дневных симптомов

- Отсутствие симптомов в течение дня – 0 баллов.
- Единичный кратковременный эпизод в течение дня – 1 балл.
- Два и более кратковременных эпизодов в течение дня – 2 балла.
- Симптомы отмечаются большую часть дня, но не изменяют нормальную повседневную активность – 3 балла.
- Симптомы отмечаются большую часть дня и влияют на повседневную активность – 4 балла.
- Симптомы настолько тяжелы, что не позволяют посещать школу или заниматься повседневной деятельностью – 5 баллов.

Выраженность ночных симптомов

- Отсутствие симптомов в течение ночи или при утреннем пробуждении – 0 баллов.
- Отсутствие симптомов в течение ночи, но симптомы появляются при пробуждении утром в обычное время – 1 балл.
- Отмечаются ночные симптомы, которые не приводят к пробуждению – 2 балла.
- Отмечаются ночные симптомы, приводящие к пробуждению – 3 балла.
- Ночные симптомы приводят к бодрствованию большую часть ночи – 4 балла.
- Симптомы нарушают сон – 5 баллов.

По окончании 3, 6 и 12 месячного периодов наблюдения рассчитывалась средняя выраженность симптомов в баллах.

2. Потребность в КДБА – среднее число приема КДБА в сутки за предшествующий период. По окончании 3, 6 и 12 месячного периода наблюдения рассчитывалось среднее число ингаляций β 2-агонистов за сутки.
3. Число бессимптомных дней – число дней без симптомов бронхиальной астмы, без приема КДБА. По окончании 3, 6 и 12-месячного периода наблюдения рассчитывалось суммарное число дней в месяц, во время которых оценки по шкалам дневных и ночных симптомов, а также потребность β 2-агонистах, были равны нулю.

Дополнительные критерии эффективности лечения:

1. Показатели функции внешнего дыхания (спироанализатор «Spirolab», определение ПСВ, ОФВ₁, мгновенной объемной скорости на уровне мелких, средних бронхов).
2. Пикфлоуметрия (ПСВ), среднесуточная проходимость бронхов (СПБ), среднесуточная лабильность бронхов.

2.4.2. Анкетный метод

Контроль над течением бронхиальной астмы оценивался по результатам валидизированного опросника (АСТ – тест - Asthma Control Test) (Quality Metric Inc., 2002). Чувствительность и специфичность теста согласно литературным данным составляет 98,5% и 89,1% соответственно [240].

Пороговые значения АСТ – теста для хорошего и плохого контроля БА составляют: 25 баллов – полный контроль, 20-24 балла – частичный контроль, ≤ 19 баллов – неконтролируемое течение БА. Оценка 19 баллов и ниже означает, что астма контролируется недостаточно эффективно; пациенту необходимо срочно проконсультироваться с врачом для пересмотра проводимой терапии.

Согласно плану были предусмотрены следующая последовательность проведения исследования (табл. 3).

Последовательность процедур при обследовании и лечении пациентов

Последовательность процедур при обследовании и лечении пациентов	Визит 0 За 2 дня до начала лечения	Визит 1 (через 1 месяц)	Визит 2 (через 2 месяцев)	Визит 6... (через 6 месяцев)	Визит 12 (через 12 месяцев)
Информированное добровольное согласие	✓				
Сбор анамнеза	✓				
Соответствие критериям включения/исключения	✓				
Осмотр	✓	✓	✓	✓	✓
Проведение и оценка ФВД					
Оценка пикфлоуметрии					
Ознакомление с дневником самоконтроля					
Контроль заполнения дневника пациента					
Проведение АСТ – теста					
Назначение терапии (ИГКС+ «Астер»)					
Контроль проведения терапии					
Уточнение нежелательных реакций					

Незапланированный визит (появление нежелательных явлений на фоне использования назначенной терапии):

- решение вопроса о продолжении или отмене терапии;

- заполнение раздела “незапланированный визит”.

2.5. Характеристика 4 этапа исследования

4 этап - анализ, обработка и обобщение полученных данных.

Описательная статистика. Статистическая обработка полученных результатов проводилась методами параметрической и непараметрической статистики, на базе пакета программ Excel, Statistica 6,0 (StatSoft, USA).

Распределение значений признаков проверено при помощи критерия Шапиро-Уилка. При нормальном распределении средние значения количественных признаков приведены в виде $M \pm SD$, где M – среднее значение, SD – стандартное отклонение. При ненормальном распределении показатели представлены как медиана (Me), интерквартильный размах ($Q25-Q75$). Описание качественных признаков проводилось в виде представления их абсолютной и относительной (%) частоты. Количественные признаки двух несвязанных групп сравнивали при помощи критерия U - Манна-Уитни. Для оценки достоверности различий относительных показателей применяли критерий углового преобразования Фишера, критерий χ^2 Пирсона, в малых группах точный двусторонний критерий Фишера, достоверность различий в связанных выборках оценивали критерием Уилкоксона. Различия считались достоверными при $p \leq 0,05$.

Статистическая обработка результатов генетического исследования

Распределение генотипов полиморфизмов исследуемых генов в группе больных астмой и группе контроля оценивали по равновесию Харди – Вайнберга. Анализ ассоциаций ОНП с бронхиальной астмой проводили в рамках общей модели. Достоверность различий в распределении частот аллелей и генотипов оценивали по критерию χ^2 Пирсона. Ассоциативную связь аллелей и генотипов оценивали по показателю отношения шансов (OR) с указанием 95% доверительного интервала (95% ДИ). Статистическая обработка данных молекулярно-генетического обследования проводилась с использованием online-калькулятора (<http://gen-exp.ru/calculator.php>) [26]. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Методы многофакторного статистического анализа представлены в таблице 4.

Таблица 4

Метод	Цель
Бинарная логистическая модель	Определение значимых факторов риска развития тяжелой БА
ROC - анализ	Определение диагностического уровня ростовых факторов (TGFβ1, VEGF-A) и витамина Д при тяжелой БА
Метод главных компонентов	Определение наибольшего вклада отдельных компонент в тяжесть бронхиальной астмы

С целью создания прогностической модели формирования тяжелой астмы с учетом факторов риска на 2 этапе исследования проведен регрессионный анализ. В качестве учитываемых признаков выбраны 45 критериев данных анамнеза и обследования 335 пациентов:

1 блок – данные антенатального периода и первого года жизни: течение беременности, роды (в срок/недоношенный), респираторные заболевания в период новорожденности, респираторные заболевания на 1 году жизни, характер вскармливания;

2 блок – данные, касающиеся собственного и семейного аллергоанамнеза: учитывалась линия родства, вид наследственной патологии при наличии аллергических заболеваний у родственников, вид сенсibilизации, сопутствующая аллергическая патология, значимый триггер обострения;

3 блок – данные о неспецифических триггерах заболевания: курение членов семьи, курение пациента, неблагоприятные жилищно-бытовые условия, состав семьи (полная/неполная);

4 блок – данные о течении заболевания и некоторые физикальные данные: возраст начала БА, тяжесть, частота ОРВИ и связанных с

наслоением рекуррентных заболеваний обострений, частота приема β 2-агонистов, наличие/отсутствие базисной терапии, длительность заболевания, пол, масса тела и рост ребенка и др.

Для построения итоговой регрессионной модели использовалась бинарная логистическая регрессия. Все качественные признаки обозначены: «0» отсутствие признака, а «1» - его наличие. Тяжесть бронхиальной астмы переведена в бинарный признак посредством классифицирования на тяжелую и нетяжелую астму (легкая +среднетяжелая).

Предсказательная способность регрессионной модели оценивалась по ROC-кривой. ROC-кривая отражает сочетание максимальной чувствительности и специфичности в cut-off (точка отсечения).

Относительный вклад отдельных предикторов выражали величиной статистики Вальда χ^2 , а также показателем отношения шансов. Сравнение двух и более тестов проводится с учетом площади AUC (Area Under Curve) под кривыми. Значение площади под ROC-кривой отражает качество модели: – 0,9–1,0 – отличное; – 0,8–0,9 – очень хорошее, – 0,7–0,8 – хорошее; – 0,6–0,7 – среднее; – 0,5–0,6 – неудовлетворительное.

Максимальной предсказательной способностью может обладать группа предикторов, взаимное влияние которых обеспечивает значительную чувствительность и специфичность прогноза формирования тяжелой астмы. В связи с этим методом наибольшего правдоподобия с использованием критерия Акаике (AIC) пошагово были исключены незначимые факторы риска и создана бинарная логистическая модель. Уравнение логистической регрессии имеет следующий вид: $Z = \text{const} + b_1x_1 + b_2x_2 + b_3x_3 + \dots + b_nx_n$, где: const - константа модели, b – коэффициенты регрессии; x - независимая переменная (значение фактора риска), которая измеряется в исследовании [138].

ROC-анализ был проведен для установления диагностической информативности TGF β 1, VEGF-A и гидроксиколекальциферола для тяжелой БА. В роли классификатора приведен числовой параметр – cut-off

value, характеризующийся оптимальным (максимальным для данной точки) соотношением значений чувствительности и специфичности, а также значение площади под ROC-кривой (Area Under Curve, AUC) и 95 % доверительный интервал (95 % ДИ). Для оценки достоверности различий между качественными признаками использовали критерий хи-квадрат Пирсона (χ^2).

На завершающем этапе исследования для анализа был использован метод главных компонент (РСА – principal components analysis) [22, 129]. Основная цель этого метода – сведение большого массива коррелирующих между собой переменных к нескольким направлениям, объединяющим наибольшее количество исходных параметров. Эти измерения называются компонентами и объединяют сильно коррелированные переменные внутри каждого компонента, между тем сами компоненты не коррелируют друг с другом. Величина сопряженности вычислялась по аппроксимации величины χ^2 показателем ассоциации Пирсона в модификации Крамера.

2.6. Клиническая характеристика пациентов

С учетом клинических проявлений пациенты распределены на 3 группы:

1 группа – больные с легким течением БА (n=143), из них с интермиттирующим течением 20 детей;

2 группа – пациенты с БА средней степени тяжести (n=80);

3 группа – дети с тяжелой бронхиальной астмой (n=112) (ошибка репрезентативности выборки пациентов с тяжелой БА $\pm 2,06$).

Распределение пациентов по полу и возрасту проведено в соответствии с классификацией Н.П. Гундобина в модификации В.М. Смирнова (1993).

Среди обследованных пациентов в общей численности преобладали мальчики (54,3%), они же преобладали в группе детей с легкой БА (94 ребенка – 65,7%) и среднетяжелым течением болезни – 46 (57,5%) (табл. 2). Доля девочек в общей когорте незначительно отличается от количества мальчиков (153/45,7% и 182/54,3% соответственно), однако с нарастанием

степени тяжести число девочек увеличивается, составляя значимо высокий показатель среди тяжело болеющих детей по сравнению с мальчиками (70/62,5%% и 42/37,5% соответственно, $p=0,04$) (табл. 5).

Таблица 5

Распределение пациентов по полу и степени тяжести БА (n/%)

Возраст	Всего		Уровень значимости
	М	Д	
1 группа	94 (65,7%)	49 (34,3%)*	$p=0,044$
2 группа	46(57,5%)	34(42,5%)	$p=0,05$
3 группа	42(37,5%)	70(62,5%)*	$p=0,04$
Итого:	182 (54,3%)	153 (45,7%)	$p=0,06$

Примечание: *р – значимость различий по критерию углового преобразования Фишера; М - мальчики; Д – девочки

Самая малочисленная группа пациентов концентрировалась в возрастной когорте раннего возраста (3,6%), далее число больных неуклонно нарастает и максимально определяется в возрастных группах с 7-11 лет и 11-17 лет, составляя 34,0% и 32,8% соответственно. Такие данные объяснимы трудностью диагностики бронхиальной астмы в раннем возрасте, наличием анатомо-физиологических особенностей дыхательной системы и, возможно, еще нереализовавшейся картиной «атопического марша».

По возрастной характеристике и гендерному признаку не выявлено статистически значимых отличий между пациентами разной степени тяжести бронхиальной астмы ($p>0,05$) (табл.6).

Таблица 6

Возрастная характеристика больных в зависимости от пола и тяжести бронхиальной астмы, $M\pm SD$

Критерий	1 группа n=143		2 группа n=80		3 группа n=112	
	М	Д	М	Д	М	Д
Пол						

Возраст, лет	7,9±3,8	8,3 ±3,3	7,3 ±3,9	7,3±3,5	8,9±4,1	8,7±4,0
Общий возраст, лет	8,2±3,6		7,3± 3,7		8,8±4,0	

Примечание: * $p > 0,05$ - не выявлено статистической значимости

Особое значение имеет возраст дебюта заболевания, поскольку раннее начало увеличивает риск тяжелого и неконтролируемого течения болезни. Проведенный анализ возраста дебюта БА продемонстрировал значимо более раннее начало заболевания у пациентов с тяжелым течением – в 2,0 и 3,0 года у мальчиков и девочек соответственно. Легкая астма манифестировала у мальчиков раньше, чем у девочек – в 5 и 7 лет соответственно. Тяжелая астма характеризовалась преимущественным дебютом в раннем возрасте – в 2 и 3 года среди мальчиков и девочек соответственно. Возраст старта симптомов легкой и среднетяжелой астмы не достигал статистической разницы. Во всех группах девочки имеют более позднюю манифестацию бронхиальной астмы по сравнению с мальчиками. Очевидно, это свидетельствует о том, что дети с тяжелой БА имеют качественно другие факторы риска клинического старта и прогрессирования болезни (табл.7).

Таблица 7

Возраст дебюта заболевания в зависимости
от степени тяжести и пола, Me (25-75 перцентиль)

Критерии	1 группа n=143		2 группа n=80		3 группа n=112	
	м	д	м	д	м	д
Возраст дебюта, лет	5,0 (2-9)	7,0 (3-9)	3,0 (2-6,8)	4,8 (2-8)	2,0 (1-4)*	3,0 (1-4)*

Примечание: * $p < 0,05$ – в сравнении с группой пациентов с легким течением БА по критерию Манна-Уитни

Тяжелый вариант бронхиальной астмы часто связан с недостаточным контролем. У обследованной когорты продолжительность болезни тяжелого течениякратно выше по сравнению с легкой и среднетяжелой БА ($p < 0,05$).

Примечательно, что с нарастанием тяжести мальчики имеют тенденцию к увеличению продолжительности заболевания (табл. 8).

Таблица 8

Длительность заболевания у пациентов по степени тяжести и гендерному признаку, лет, Me (25-75 перцентиль)

Критерии	1 группа n=143		2 группа n=80		3 группа n=112	
	м	д	м	д	м	д
Длительность заболевания, л	1,0 (1-3)	1,0 (1-3)	1 (1-3)	1,5 (1-3)	6 (4-8)*	5(3-8)*

Примечание: * $p < 0,01$ в сравнении с группой больных с легкой и среднетяжелой БА по критерию Манна -Уитни

Согласно полученным данным доля детей с длительностью заболевания «более 10 лет» значительно выше среди пациентов с тяжелым течением астмы и превышает таковую среди лиц мужского пола с легким течением в 19 раз, среди девочек в 8,5 раз ($p < 0,05$). По сравнению со среднетяжелой степенью БА подобная продолжительность выше в 3 раза в группе мальчиков; в когорте девочек со среднетяжелым вариантом вообще не отмечалось лиц с длительностью болезни более 10 лет. Погрупповое сравнение средней длительности заболевания свидетельствует о том, что наиболее часто выявлялась продолжительность болезни «до 1 года» и «от 1 года до 5 лет» - число случаев практически одинаково и составило 37,3% и 37,6% соответственно (табл.9).

Число пациентов с длительностью болезни «более 10 лет» составило всего 7,5% от общего количества детей, причем эта категория отличалась преобладанием мальчиков при среднетяжелом течении астмы, а в случае тяжелой астмы доминировали девочки.

Таблица 9

Длительность заболевания у пациентов в зависимости от пола, лет

Группы		Всего		До 1 года		1-5 лет		5-10 лет		Более 10 лет	
		абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
1 группа n=143	М	94	100	56	59,6*	33	35,1	4	4,25*	1	1,05*
	д	49	100	25	51,0*	18	36,7	5	10,2*	1	2,1*
2 группа n=80	М	46	100	18	39,1**	21	45,6	4	8,7**	3	6,6**
	д	34	100	17	50**	14	41,2	3	8,8**	-	-
3 группа n=112	М	42	100	1	2,4	20	47,6	13	31	8	19
	д	70	100	8	11,4	20	28,6	30	42,8	12	17,2
Всего n=335		335	100	125	37,3	126	37,6	59	17,6	25	7,5

Примечание: * $p < 0,01$; ** $p < 0,01$ в сравнении с группой пациентов с тяжелой БА по критерию углового преобразования Фишера

Оценить продолжительность заболевания позволяет линейная диаграмма (рис. 5). Она наглядно отражает, что при легком и среднетяжелом течении бронхиальной астмы максимальное число пациентов имеют длительность болезни «от 1 до 5 лет» - 56,6 и 43,7% соответственно.

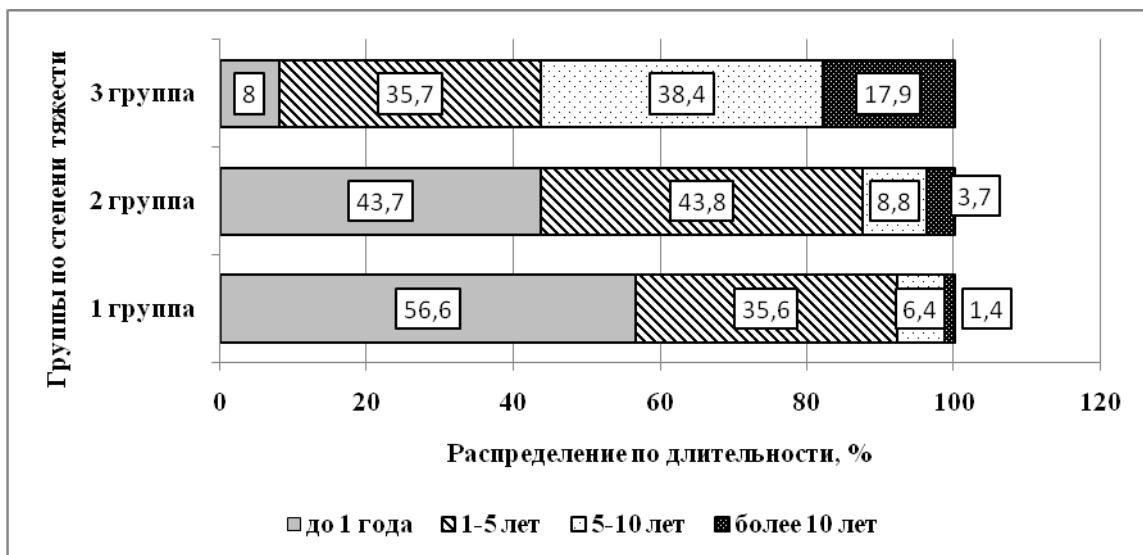


Рисунок 5 Длительность БА в зависимости от степени тяжести

Тяжелая БА отличается увеличением доли детей с длительностью болезни «более 5 лет», что, очевидно, свидетельствует о «переходе» пациентов с менее тяжелым течением в категорию тяжелой астмы.

ГЛАВА 3. КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

3.1. Характеристика пациентов, больных бронхиальной астмой, в зависимости от степени тяжести и контроля

3.1.1. Анамнестическая характеристика детей, больных бронхиальной астмой

Огромное значение в реализации астмы имеет наследственный фактор. В ходе ретроспективного анализа отягощенная наследственность подтверждена примерно в 2/3 случаев независимо от степени тяжести болезни.

В подавляющем большинстве случаев встречалась значимая наследственная отягощенность по материнской линии, при легком и тяжелом течении она регистрировалась примерно в половине случаев, при среднетяжелой БА – в 1/3 ($p < 0,01$). Отягощенный наследственный анамнез по линии отца и сочетанно по обеим линиям встречался одинаково часто во всех группах, разница статистически незначима ($p > 0,05$) (табл.10).

Таблица 10

Характер отягощенного аллергоанамнеза
в зависимости от тяжести бронхиальной астмы, абс (%)

Группы	По материнской линии	По линии отца	По обеим линиям	p
1 группа, n=143	64 (44,8)	18 (12,6)	13 (9,1)	$p > 0,05$
2 группа, n=80	28 (35,0)	10 (12,5)	9 (11,3)	
3 группа, n=112	49 (43,8)	15 (13,4)	9 (8,0)	

Примечание: статистической разницы между 1, 2 и 3 группами не получено

Структура семейного аллергоанамнеза чрезвычайно важна, так как наличие бронхиальной астмы у близких родственников в значительной мере

предопределяет ее развитие у ребенка. При анализе структуры семейной атопии БА занимала первое место во всех группах, причем ее частота нарастала параллельно степени тяжести. Далее следуют аллергический ринит и поллиноз – от 9,1% до 13,4%; от 7,0 до 10,7% составляют поливалентные проявления аллергии у родственников. Рецидивирующая крапивница, экзема, атопический дерматит встречались в единичных случаях и были статистически незначимы. В целом, общая частота аллергической патологии превалировала при тяжелом течении и составила 76,8% ($p < 0,01$) (табл. 11).

Таблица 11

Структура наследственной аллергической патологии, абс (%)

Группы	БА	Поллиноз	Аллергический ринит	Поливалентная аллергия
1 группа, n=143	56 (39,2)	13 (9,1)	7 (4,9)	10 (7)
2 группа, n=80	34 (42,5)	2 (2,5)	2 (2,5)	8 (10)
3 группа, n=112	56 (50)	3 (2,7)	15 (13,4)	12 (10,7)
p	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p_{1-3} = 0,017$; $p_{2-3} = 0,009$	$p > 0,05$

Примечание: * статистическая разница между 1, 2 и 3 группами по критерию углового преобразования Фишера

В ходе аллергологического обследования установлена сенсibilизация к разным видам аллергенов у большинства обследованных пациентов (табл. 12). У пациентов с тяжелым течением БА значимо чаще регистрировалась эпидермальная аллергия, по остальным видам сенсibilизации значимых различий не получено. Значимо более высокие уровни сенсibilизации к пыльце растений, клещам домашней пыли отмечены у больных с легкой БА. Поливалентная сенсibilизация в 2 раза чаще выявлялась у обследуемых из группы легкой и тяжелой БА ($p < 0,05$).

Таблица 12

Структура сенсibilизации в зависимости от тяжести бронхиальной астмы, абс (%)

Виды сенсibilизации	Легкая БА n=51	Среднетяжелая БА n=45	Тяжелая БА n=48
Эпидермальная	24 (47%)	11 (24,4%)	24 (50,0%)**
Пищевая	15 (29,4%)	12 (26,7%)	10 (20,8%)
Пыльцевая	24 (47%)	11 (24,4%)*	19 (39,6%)
Грибковая	7 (13,7%)	2 (4,4%)	1 (2,1%)
Бытовая	17 (33,3%)	8 (17,8%)*	9 (18,8%)
Лекарственная	7 (13,7%)	13 (28,9%)	10 (20,8%)
Полисенсibilизация	22 (43,1%)	10 (22,2%)*/**	23 (47,9%)

Примечание: * $p_{1-2} < 0,05$ – в сравнении с легкой БА по критерию углового преобразования Фишера; ** $p_{2-3} < 0,01$ в сравнении со среднетяжелой БА по критерию углового преобразования Фишера.

Эпидермальная аллергия у тяжелобольных пациентов представлена преимущественно сенсibilизацией к шерсти кошки – 11 (45,8%), сочетанием повышенной чувствительности к эпителию кошек и собак – 10 (41,7%), эпителию хомяка, морской свинки и кролика – 2 (8,3%), к перхоти лошади – 1 (4,2%).

Лекарственная аллергия в общей когорте у 25 пациентов (83,3%) проявлялась сенсibilизацией к препаратам пенициллинового ряда, у 5 (16,7%) больных – к фитосиромам.

Среди пищевых аллергенов 8 пациентов (22,8%) выделяли коровье молоко, 3 пациента (8,6%) – клубнику, в остальных случаях отмечены единичные аллергены (томаты, треска, арахис, гречка).

Известно, что спектр сенсibilизации в разных возрастных группах лабилен. Так, пищевая сенсibilизация превалировала у детей в возрасте до 3 лет – 80%, значимо более низкая установлена в последующих возрастных группах – 28,8% у пациентов 3-7 лет, 26,3% в группе 7-11 лет и 7,3% у подростков 11-17 лет ($p < 0,05$). Также пубертатный возраст отличался более высокой частотой пыльцевой сенсibilизации – 15,6 (для сравнения – у детей

1-3 лет 2,3%) (рис. 6). Выявленные изменения отражают реализацию «атопического марша».

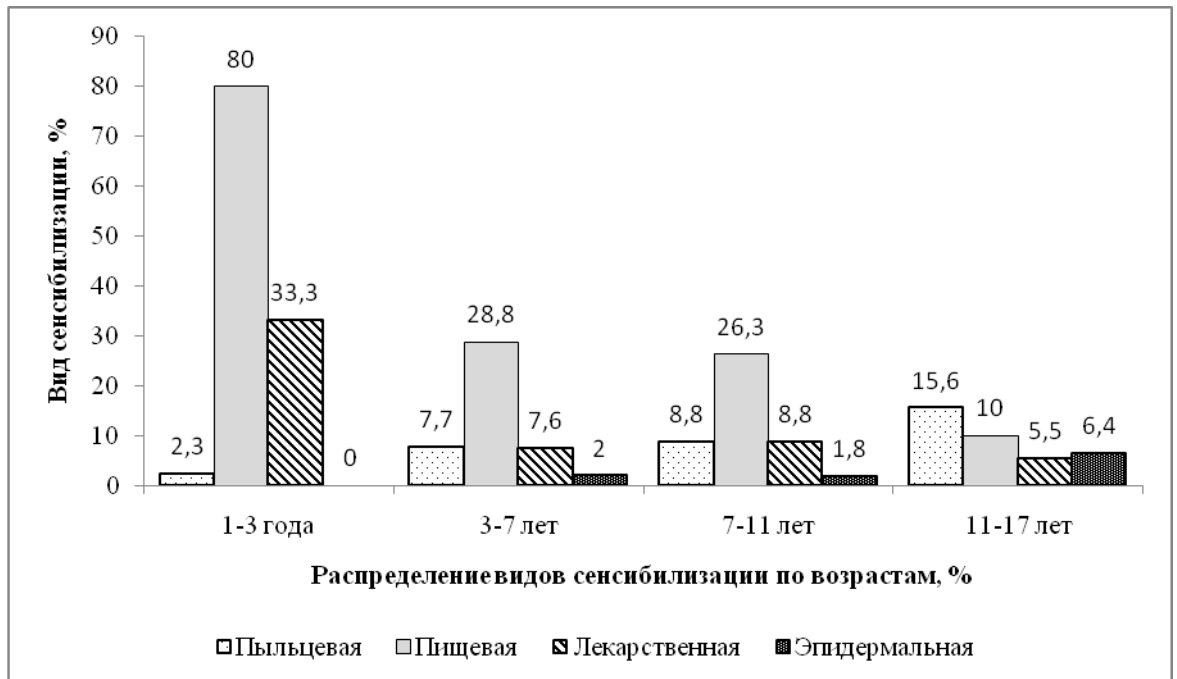


Рисунок 6 Спектр сенсibilизации больных БА в зависимости от возраста

Формирование и течение бронхиальной астмы связаны с факторами риска перинатального периода. В антенатальном периоде матери детей с тяжелой бронхиальной астмой, в 1,8 раза чаще наблюдались по поводу угрозы прерывания 1 половины беременности (38,4% против 21%) ($p < 0,01$). Одинаково часто течение беременности матери детей всех групп сопровождалось анемией и пиелонефритом – от 0,7 до 1,8%. Гестоз 2 половины беременности чаще выявлен у матерей детей с легким и тяжелым течением заболевания (13/9,1% и 9/8%), в группе среднетяжелой БА этот показатель фиксировался практически в 4 раза реже (2,5%) ($p < 0,05$).

Оперативное родоразрешение и натальная травма имели место во всех группах пациентов, достоверных различий между данными не получено.

Дети с тяжелым течением бронхиальной астмы значительно чаще пациентов с легкой БА рождались от преждевременных родов (12 - 8,4% и 22 - 19,6% соответственно, $p = 0,009$). В нашем исследовании дети с тяжелым течением болезни имели тенденцию к преобладанию низкой массы тела при

рождении (17,9% против 11,2% при легкой БА), однако эти цифры не достигли статистической разницы.

Независимо от степени тяжести в раннем неонатальном периоде у пациентов одинаково часто встречались РДС 1 типа и бронхолегочная дисплазия тяжелой степени. Признаки неонатальной пневмонии у тяжелобольных детей выявлялись в 1,5 раза (6/5,4%) чаще по сравнению с легким течением болезни - у 5 пациентов (3,5%) ($p > 0,05$).

Протективный эффект грудного вскармливания имел важное значение не для всех матерей, в связи с чем наибольший процент искусственного вскармливания с рождения – 17,9% (20) наблюдался в группе тяжелой БА. Примерно треть пациентов были приложены к груди в первые 3 суток и получали грудное молоко до 1 года в группе с легкой БА, при нарастании тяжести эта доля уменьшалась и среди детей со среднетяжелым и тяжелым течением составила уже около 1/5 (40-27,9% и 26-23,2%, соответственно).

Данные некоторых исследований свидетельствуют об увеличении риска развития аллергических заболеваний при длительном естественном вскармливании. В группе обследуемых детей мы обнаружили тенденцию к увеличению числа детей, получавших грудное молоко в возрасте старше 2 лет в группе с тяжелой астмой, однако эти показатели не составили статистической разницы ($p > 0,05$) (табл. 13).

Мы установили, что перенесенные на 1-ом году жизни заболевания представлены атопическим дерматитом, острыми респираторными инфекциями и ППЦНС. Статистически значимых отличий по частоте симптомов атопического дерматита между группами пациентов не выявлено, хотя пациенты с тяжелой астмой имели проявления атопического дерматита в 2 раза чаще, чем при среднетяжелом варианте заболевания – 33% (37) против 15,4% (22). Вместе с тем, дети с тяжелой бронхиальной астмой на 1 году в 1,4 раза чаще по сравнению с группой с легкой БА переносили ОРВИ и бронхиты – 97 (86,6%) и 89 (62,2%), соответственно, и в 2 раза чаще наблюдались по поводу ППЦНС ($p < 0,05$).

Около 40% детей с тяжелой бронхиальной астмой имели неудовлетворительные жилищно-бытовые условия, характеризующиеся проживанием в деревянном доме, наличием печного отопления, плесени, не соответствующих условий в комнате ребенка ($p < 0,01$). Воздействие таких неблагоприятных факторов испытывали дети, проживающие в сельской местности (около 60%). Подобная обстановка дополнительно усугублялась присутствием домашних животных – у 24 (16,8%) пациентов 1 группы и у 43 (38,4%) у больных 3 группы ($p < 0,01$).

Пассивными курильщиками 2 и 3 групп оказалось около трети пациентов, они в 2 раза чаще испытывали воздействие табачного дыма по сравнению с больными 1 группы – 36,6% и 19,6% соответственно ($p < 0,01$). В 7-10% случаев в семье курили оба родителя, что увеличивало неблагоприятное влияние на бронхиальную гиперреактивность. Также группа тяжелого течения характеризовалась наличием активно курящих пациентов – 3,8 и 4,5% во 2 и 3 группах соответственно.

Бронхиальная астма относится к заболеваниям, тесно связанным с психоэмоциональным состоянием больного. По мнению психологов, в детском возрасте значимым фактором для больного ребенка является дефицит родительского внимания. У обследуемых детей неполные семьи в 5 раз чаще встречались во 2 группе ($p < 0,01$). Низкий социально-экономический уровень напрямую может оказывать влияние на комплайнс родителей и врача, ребенка и врача.

Особое значение приобретает течение бронхиальной астмы, сопряженной с неатопическими заболеваниями – такими как гастроэзофагальнорефлюксная болезнь и гипертрофия аденоидной ткани. Мы не получили убедительных доказательств о связи тяжести БА с вышеперечисленными отклонениями, но среди тяжелобольных пациентов наметилась тенденция к большей частоте гастроэзофагального рефлюкса – у 2 (1,4%) и 5 (4,5%) пациентов в 1 и 3 группах соответственно ($p > 0,05$).

Наличие аденоидов 2-3 степени чаще регистрировалось в 1 группе – у 16 (11,5%) в сравнении с тяжелой БА – 8 (7,1%). Эта ситуация, по всей вероятности, связана с преобладанием в 1 группе по сравнению со среднетяжелым и тяжелым течением детей дошкольного возраста, чаще имеющих инфекционные заболевания лор-органов.

Коморбидная аллергическая патология достоверно чаще выявлялась в группе тяжелой БА, причем у 55 пациентов (49,1%) зарегистрирован аллергический ринит. Сочетание с АР приводит к распространенному аллергическому воспалению дыхательных путей, утяжеляет течение заболевания (табл. 13).

Таблица 13

Анамнестическая характеристика бронхиальной астмы в зависимости от степени тяжести (n/%)

Факторы риска	Бронхиальная астма			p
	Легкая n=143	Среднетяжелая n=80	Тяжелая n=112	
1	2	3	4	5
Аntenатальный период				
- ОРЗ	10 (7%)	-	9 (8%)	p>0,05
- воспалительные заболевания МВС	3 (2,1%)	-	2 (1,8%)	p>0,05
- железодефицитная анемия	1 (0,7%)	2 (2,5%)	2 (1,8%)	p>0,05
- токсикоз	13(9,1%)	2 (2,5%)	9 (8%)	p>0,05
-угроза прерывания	30 (21%)	20 (25%)	43(38,4%)*	p ₁₋₃ =0,003, p ₂₋₃ =0,052
Интранатальный период				
- кесарево сечение	24 (16,8)	11 (13,8)	22 (19,6)	p>0,05
- недоношенность	12 (8,4)	3 (3,8)	22 (19,6)	p ₁₋₃ =0,009, p ₂₋₃ =0,002
- асфиксия в родах	-	-	4 (3,6)	p ₁₋₃ =0,023
- Масса при рождении <2500 г	16 (11,2)	14 (17,5)	20 (17,9)	p>0,05
-Масса при рождении >4 кг	9 (6,3)	6 (7,5)	6 (5,4)	p>0,05
Неонатальный период				

-РДС 1 типа	2 (1,4)	1 (1,3)	1 (0,9)	p>0,05
-БЛД тяжелой степени	1 (0,7)	1 (1,3)	1 (0,9)	
-Неонатальная пневмония	5 (3,5)	3 (3,8)	6 (5,4)	
Характер вскармливания				
-искусственное с рождения	19 (13,3)	10 (12,5)	20 (17,9)	p>0,05
-грудное до 3мес	21 (14,7)	7 (8,8)	15 (13,4)	
-грудное до 6 мес	35 (24,5)	24 (30)	24 (21,4)	
-грудное до 1г	40 (27,9)	15 (8,7)	26 (23,2)	
-грудное до 2 лет	10 (7)	12 (15)	12 (10,7)	
-грудное до 3 лет	1 (0,7)	-	2 (1,8)	
-грудное более 3 лет	1(0,7)	-	1 (0,9)	
Заболевания на первом году жизни				
-атопический дерматит	35(24,5%)	22 (15,4)	37 (33,0)	p>0,05
- ОРИ, бронхиты	2 (1,4)	15 (18,8)	15 (13,4)	p ₁₋₂ <0,001, p ₂₋₃ <0,001
- ППЦНС	22 (15,4)	26 (32,5)	38 (33,9)	p ₁₋₃ <0,001
Перенесенные заболевания				
- частые ОРИ, бронхиты	89 (62,2)	55 (68,8)	97 (86,6)	p ₁₋₃ <0,001
- пневмония	8 (5,6)	13 (16,3)	12 (10,7)	p ₁₋₂ =0,009
Жилищно-бытовые условия				

- неблагоприятные	28 (19,6)	27 (33,8)	45 (40,2)	$p_{1-3}<0,001$
- домашние животные	24 (16,8)	29 (36,3)	43 (38,4)	$p_{1-3}<0,001, p_{1-2}<0,001$
- пассивное	28 (19,6)	30 (37,5)	41 (36,6)	$p_{1-3}=0,003$
Курит 1 родитель	18 (12,6)	22 (27,5)	33 (29,5)	$p_{1-3}<0,001$
Курят оба родителя	10 (7,0)	8 (10)	8 (7,1)	$p>0,05$
- активное	-	3 (3,8)	5 (4,5)	$p>0,05$
Социальные факторы				
Неполная семья	5(3,5)	14 (17,5)	4 (3,6)	$p_{2-3}=0,002$
Коморбидные неаллергические заболевания				
-гастроэзофагальный рефлюкс	2 (1,4)	4 (5)	5 (4,5)	$p>0,05$
- аденоиды	16 (11,2)	10 (12,5)	8 (7,1)	$p>0,05$
Сопутствующие аллергические заболевания				
- аллергический ринит	42 (29,4)	33 (41,3)	55 (49,1)	$p_{1-3}=0,002$
- атопический дерматит	10 (7)	8 (10)	10 (8,9)	$p>0,05$
- крапивница, отек Квинке	2 (1,4)	-	-	$p>0,05$
- поллиноз	3 (2,1)	1 (1,3)	-	$p>0,05$

Примечание: * p - достоверность различий между группами по критерию χ^2 ; значение p указано в случае статистически значимой разницы

3.1.2. Сравнительная клинико-инструментальная характеристика бронхиальной астмы у детей

Сравнительный анализ проведен методом сравнения данных клинического и дополнительного обследования в группах легкого, среднетяжелого и тяжелого течения БА. Все пациенты находились в периоде обострения заболевания.

Физическое развитие в детском возрасте является интегральным показателем, отражающим степень влияния факторов риска или текущего заболевания на антропометрические показатели. Бронхиальная астма способна менять параметры физического развития как в сторону задержки, так и тенденции к избытку массы тела.

Поскольку референсные отношения массы тела к возрасту не всегда можно оценить достоверно, ВОЗ было проведено многоцентровое исследование с целью установления эталонных показателей физического развития детей. Оказалось, что наиболее точно расстройство питания отражает индекс массы тела (ИМТ). Проведен анализ данных физического развития с расчетом индекса массы тела и дальнейшей оценкой ФР по кривым ИМТ для мальчиков и девочек.

С утяжелением БА доля детей, имеющих значения индекса массы тела (ИМТ) в пределах средних величин, значительно снижалась – 38,5 и 27,6% соответственно ($p < 0,05$). Отмечено неуклонное увеличение числа пациентов с отклонениями в физическом развитии: при легкой БА доля пациентов с параметрами выше среднего составила 14,7%, при тяжелом течении аналогичный индекс массы тела зарегистрирован у четверти детей. Пациенты, продемонстрировавшие высокое развитие, составили около 10% (9 и 11 пациентов соответственно) в когорте среднетяжелой и тяжелой БА, что значительно выше по сравнению с легким течением – 0,7%, соответственно (рис. 7). Подобные отклонения сложно трактовать однозначно. Увеличение массы тела может быть связано со снижением мобильности детей в связи с тяжелым заболеванием, применением кортикостероидов и гормональной

перестройкой организма в пубертате. Крайне высокие и крайне низкие показатели, в целом, выявлялись примерно в одинаковом количестве и не превышали 7%.

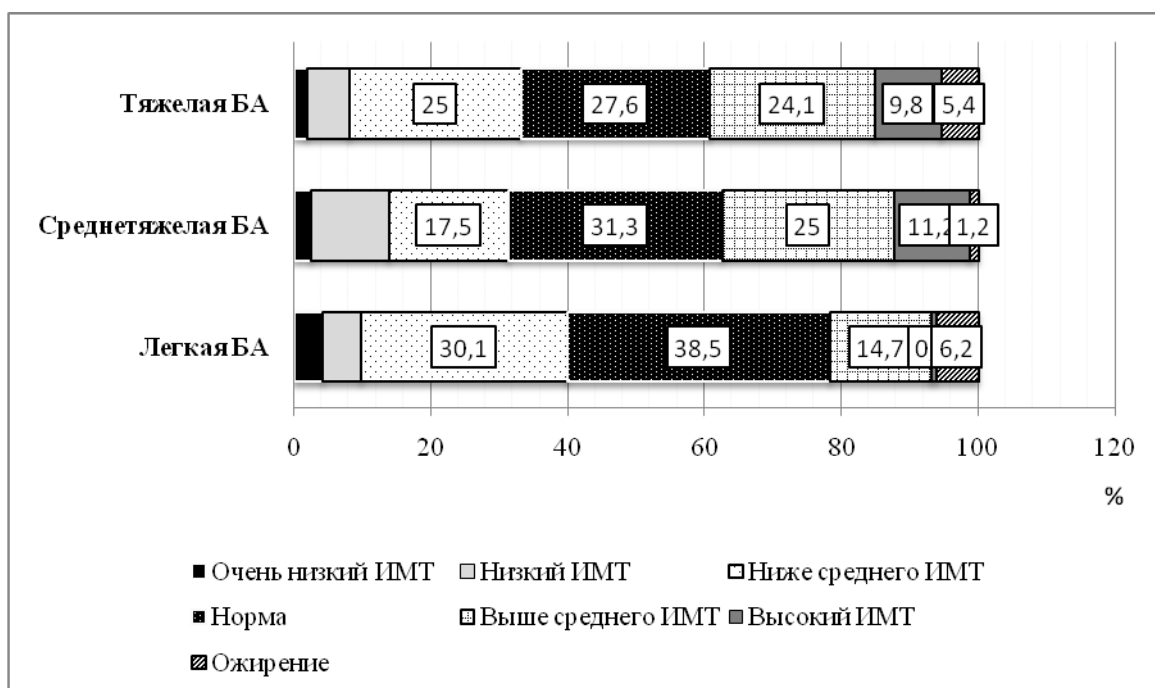


Рис. 7 Распределение пациентов с учетом индекса массы тела

По гендерному признаку статистической разницы в показателях ИМТ не выявлено.

Бронхообструктивный синдром в раннем возрасте связан с анатомо-физиологическими особенностями дыхательной системы, но в то же время частые респираторные заболевания увеличивают риск формирования бронхиальной астмы. В когорте обследованных пациентов наибольшая частота «wheezing» с 1 года до 3 лет отмечена среди тяжелобольных детей – 60,7% (68) по сравнению с легкой БА – 32,9% (47). В анамнезе детей 1 группы бронхообструктивный синдром у 46,2% появился в возрасте старше 6 лет. Средняя длительность рецидивирующего БОС у пациентов тяжелой БА в 2 раза больше, чем в 1 и 2 группе, и составляет 6 лет. Во всех группах постановка диагноза состоялась несколько позднее, что свидетельствует о запоздалой диагностике бронхиальной астмы.

Около половины (63/56,3%) больных с тяжелой степенью БА имели четкое начало и окончание БОС, также в этой группе выявлялись признаки, характерные для фиксированной (17,8%) и фатальной обструкции (1,8%), не зарегистрированные в 1 и 2 группах ($p < 0,01$). У 48 пациентов (33,6%) 1 группы, 33 больных (41,3%) со среднетяжелыми проявлениями и 27 детей с тяжелой астмой (24,1%) соответственно выявлялись случаи вирусиндуцированной обструкции, разница между ними статистически незначима.

В настоящее время выделяют разные варианты участия триггеров в обострении. Ряд пациентов реагируют на единственный конкретный причинно-значимый фактор, другая часть – на целую комбинацию провоцирующих триггеров. В связи с этим пациенты разделены на подгруппы с монотриггерным и мультитриггерным характером обострения болезни. Значимым монотриггером явились изменения погодных условий (ветер, дождь, холодный воздух) – в 7,1% случаев (8), они способствовали ухудшению состояния пациентов 3 группы ($p < 0,01$). ОРИ, контакт с аллергеном и физическая нагрузка влияли на появление симптомов обострения в равной мере во всех группах и были незначимы ($p > 0,05$).

Мультитриггерный вариант включал сочетание физической нагрузки и воздействия аллергена, физической нагрузки и ОРИ, ОРИ и аллергена, а также сочетание всех вышеуказанных раздражителей. Тяжелое течение болезни характеризовалось повышенной чувствительностью к физической нагрузке в комплексе с ОРИ – 40,1% (45), что значимо ниже аналогичных параметров в 1 и 2 группах – 16,8% (24) и 25% (20) соответственно. Интересно, что комплекс физическая нагрузка + аллерген имел значимое преобладание у детей с легкой БА, в 2,5 раза опережая показатели тяжелого течения – 17,5% и 7,1% соответственно.

При обострении БА легкая тяжесть приступа удушья в 1 группе отмечалась у 102 (71,3%) больных, приступ средней степени тяжести выявлен у 30 (21%), а тяжелый – у 11 пациентов (7,7%). В случае тяжелой

бронхиальной астмы преобладали симптомы среднетяжелого приступа – у 51 пациента (64,3%), тяжелый приступ зафиксирован у 28 (25%) больных (рис. 8). Частые (3-5 раз в неделю) и ежедневные приступы регистрировались при тяжелой БА в 28,6% и 26,8% соответственно.

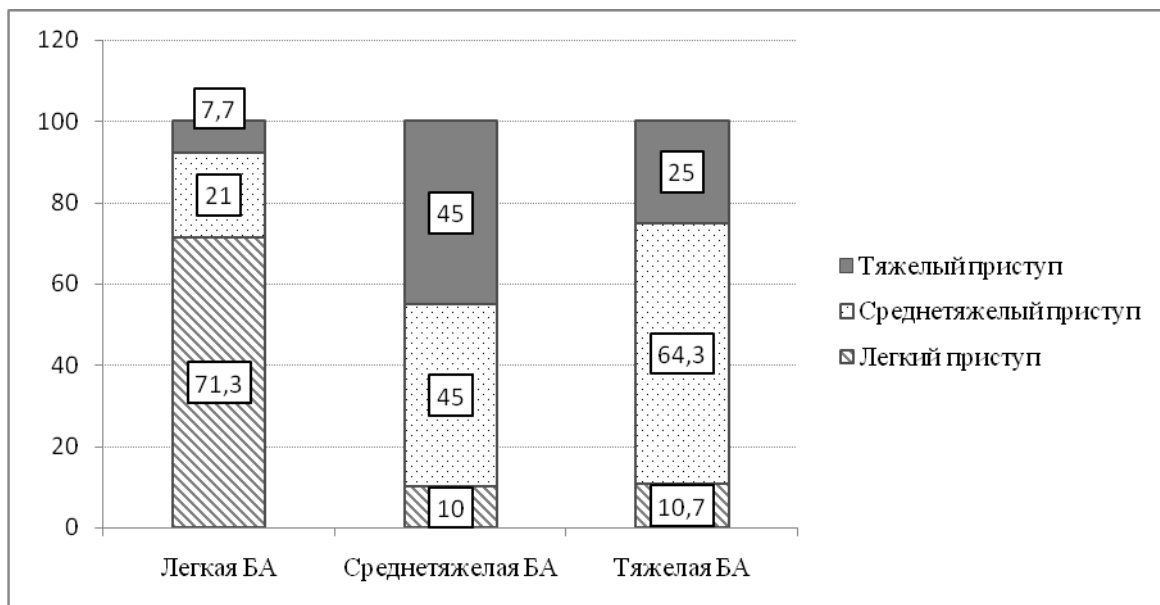


Рис. 8 Частота приступов удушья разной степени тяжести у больных БА

Тяжелое течение болезни сопровождалось физикальными изменениями в виде вздутия грудной клетки у 78 (69,6%) больных, формированием бочкообразной деформации, характерной для продолжительного течения с частыми тяжелыми приступами у 18 (16,1%) пациентов, имевших прямую корреляцию со степенью контроля ($r_s=0,58$ по шкале Чеддока).

Объективные данные соответствовали классическому течению заболевания с нарастанием изменений параллельно степени тяжести, проявляясь коробочным перкуторным звуком (47,5- 74,1% - легкая и тяжелая БА соответственно), диффузными сухими свистящими хрипами (96,4%) на фоне ослабления дыхания (75,9%) у пациентов с тяжелой БА. Приступы удушья преимущественно проявлялись сухим кашлем – в 87,5-89,3%, с отхождением густой слизистой мокроты в 31,3-47,5% случаев.

На момент поступления и предшествующую неделю у пациентов регистрировалась следующая частота дневных, ночных симптомов в зависимости от тяжести БА (табл. 14).

Таблица 14

Количество симптомов удушья у больных БА, абс (%)

Симптомы	Частота	Легкая n=143	Тяжелая n=112	χ^2 , p
Дневные	1-2 эпизода	12 (8,4)	78 (69,6)	$\chi^2=103,2$, p<0,001
	3-4 эпизода	-	24 (21,4)	$\chi^2=30,5$, p<0,001
Ночные	1-2 эпизода	1 (0,7)	55 (49,1)	$\chi^2=85,8$, p<0,001
	3-4 эпизода	-	22 (19,6)	$\chi^2=27,5$, p<0,001

Примечание: *p – статистическая значимость с легкой БА по критерию χ^2 Пирсона

В начале госпитализации симптомы заболевания беспокоили пациентов с тяжелым течением заболевания большую часть дня (102/91,1%), также для больных были характерны ранние или ночные пробуждения от симптомов астмы (77/68,8%). Кашель чаще беспокоил несколькими эпизодами в виде сильного приступообразного в течение дня (85/75,9%). Одышка сопровождала умеренную физическую нагрузку (подъем по лестнице на 1-2 пролета) у 92 пациентов (82,1%). Около 1/3 пациентов – 30 (26,8%) испытывали такие симптомы, как чувство стеснения и заложенности грудной клетки (табл. 15).

Таблица 15

Показатели клинического индекса пациентов с БА, M \pm SD

Параметр	Дневные	Ночные	Кашель	Одышка	Хрипы
Легкая БА, n=143	1,7 \pm 0,4	0,7 \pm 0,1	1,4 \pm 0,5	0,9 \pm 0,3	1,3 \pm 0,3
Среднетяжелая БА, n=80	2,0 \pm 1,0	1,2 \pm 0,7	1,7 \pm 0,6	1,1 \pm 0,3	1,6 \pm 0,5
Тяжелая БА, n=112	3,3 \pm 0,5	2,2 \pm 0,2*	2,6 \pm 0,3	1,8 \pm 0,2	2,6 \pm 0,4

Примечание: *p<0,05 – статистическая значимость с легкой БА по критерию Манна-Уитни

Электрокардиографическое исследование в обследуемых группах не выявило значимых различий между больными, однако дети с тяжелым течением имели тенденцию к нарушению процессов реполяризации - 15 (13,4%) и нагрузке на правые отделы сердца у 3 (2,7%) пациентов ($p>0,05$).

Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки выполнена всем пациентам, у трети пациентов выявлялся нормальный легочный рисунок. Однако известно, что тяжелое течение, частые обострения могут приводить к ультраструктурным нарушениям, сопровождающимся признаками регионарного гиперпневматоза за счет рестрикции мелких бронхов. Считается, что нарушение воздухонаполненности отражает процессы ремоделирования дыхательных путей.

При легком и среднетяжелом течении астмы у половины пациентов регистрировалось диффузное усиление легочного рисунка, при тяжелом течении преобладали «воздушные ловушки». На обзорной рентгенограмме у пациентов с тяжелой БА выявлены признаки воздушных «ловушек» с гиперинфляцией и неравномерностью вентиляции у 69 (61,6%) и 16 (14,3%) соответственно ($p<0,05$) (табл. 16).

Таблица 16

Сравнительная характеристика клинико – инструментальных данных в зависимости от степени тяжести бронхиальной астмы (n/%)

Признаки	Бронхиальная астма			p
	Легкая n=143	Среднетяжелая n=80	Тяжелая n=112	
1	2	3	4	5
Возраст появления БОС				
- от 1 до 3 лет	47 (32,9)	37 (46,3)	68 (60,7)	p ₁₋₂ =0,048 p ₁₋₃ <0,001
- 3-4 года	13 (9,1)	11 (13,8)	20 (17,8)	p ₁₋₂ =0,282 p ₁₋₃ =0,039
- 4-6 лет	17 (11,9)	11 (13,8)	10 (8,9)	-
- старше 6 лет	66 (46,2)	21 (26,3)	14 (12,5)	p ₁₋₂ =0,004 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ =0,015
Средняя длительность БОС, M±SD	3,2±2,0	3,3±2,1	6,0±2,8	P ₁₋₃ <0,05 P ₂₋₃ <0,05
Длительность заболевания, M±SD	2,1±2,0	2,8±2,7	5,8±3,4	P ₁₋₃ <0,05 P ₂₋₃ <0,05
Характеристика приступа удушья				
- Типичный	75 (52,4)	70 (87,5)	108 (96,4)	p ₁₋₃ <0,05
Характер обструкции				

- с четким началом и окончанием	95 (66,4)	47 (58,8)	63 (56,3)	p>0,05
- вирусиндуцированная	48 (33,6)	33 (41,3)	27 (24,1)	p ₁₋₃ <0,001
-фиксированная обструкция	-	-	20 (17,8)	p ₂₋₃ <0,001
-фатальная обструкция	-	-	2 (1,8)	-
Монотриггерное обострение				
- ОРИ	48 (33,6)	33 (41,3)	27 (24,1)	P ₂₋₃ =0,012
- при контакте с аллергеном	9 (6,3)	5 (6,3)	4 (3,6)	-
- при физической нагрузке	8 (5,6)	10 (8,9)	6 (5,6)	-
-реакция на холодный воздух, изменение метеоусловий	2 (1,4)	5 (6,3)	8 (7,1)	p ₁₋₂ =0,047 p ₁₋₃ =0,02
Мультитриггерное обострение				
Физическая нагрузка +аллерген	25 (17,5)	2 (2,5)	8 (7,1)	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ =0,014
Физическая нагрузка +ОРИ	24 (16,8)	20 (25)	45 (40,1)	p ₁₋₂ =0,004 p ₁₋₃ <0,001
ОРИ+аллерген	20 (13,9)	7 (8,8)	10 (8,9)	-
Физическая нагрузка+ОРИ+аллерген	7 (4,9)	3 (3,8)	12 (10,7)	p ₂₋₃ =0,029
Частота приступов				
- 1 раз в месяц	34 (23,8)	5 (6,3)	8 (7,1)	P ₁₋₃ <0,001 P ₁₋₂ <0,001
- 1 раз в неделю	85 (59,4)	42 (52,5)	16 (14,3)	P ₁₋₃ <0,001 P ₂₋₃ <0,001
- 2 раза в неделю	24 (16,8)	32 (40)	26 (23,2)	P ₁₋₂ <0,001 P ₂₋₃ =0,013

- 3-5 раз в неделю	-	1 (1,3)	32 (28,6)	$P_{1-3}<0,001$ $P_{1-2}<0,001$
- ежедневно	-	-	30 (26,8)	$P_{1-3}<0,001$ $P_{1-2}<0,001$ $P_{2-3}<0,001$
Характер кашля				
-изначально сухой	126 (88,1)	70 (87,5)	100 (89,3)	$p>0,05$
-сухой, переходящий во влажный	17 (11,9)	10 (12,5)	12 (10,7)	
Характер мокроты				
- слизистая	57 (39,8)	38 (47,5)	35 (31,3)	$p_{2-3}=0,023$
- слизисто- гнойная	2 (1,4)	2 (2,5)	3 (2,7)	$p>0,05$
Объективный осмотр				
Форма грудной клетки:				
- умеренно подвздута	28 (19,6)	20 (25)	78 (69,6)	$P_{1-3}<0,001$ $P_{2-3}<0,001$
- бочкообразная	-	3 (3,8)	18 (16,1)	$P_{1-3}<0,001$ $P_{2-3}=0,007$
Перкуторно:				
- коробочный звук	68 (47,5)	50 (62,5)	83 (74,1)	$P_{1-3}<0,001$ $P_{1-2}=0,032$
Аускультативно:				
- диффузное ослабление дыхания	77 (53,8)	51 (63,8)	85(75,9)	$P_{1-3}<0,001$
- жесткое	66 (46,2)	29 (36,2)	27 (24,1)	$P_{1-3}<0,001$
Хрипы:				
- диффузные, сухие	123 (86)	78 (97,5)	108 (96,4)	$P_{1-2}=0,006$

- сухие и влажные	20 (14)	2(2,5)	3 (2,7)	$P_{1-3}=0,005$
Крепитация	-	-	1 (0,9)	$P_{1-2}=0,006$ $P_{1-3}=0,002$
Электрокардиограмма				
- синусовый ритм	66 (46,2)	38 (47,5)	47 (41,9)	$p>0,05$
- синусовая аритмия	19 (13,3)	4 (5)	14 (12,5)	-
-нарушение процессов реполяризации	8 (5,6)	12 (15)	15 (13,4)	$P_{1-2}=0,019$ $P_{1-3}=0,031$
- нагрузка на правые отделы сердца	-	2 (2,5)	3 (2,7)	$p>0,05$
Рентгенологическая характеристика				
- без патологии	34 (23,8)	11 (13,8)	-	$P_{1-3}<0,001$
-диффузное усиление легочного рисунка	73 (51,0)	40 (50)	27 (24,1)	$P_{1-3}<0,001$ $P_{1-2}=0,003$
- гиперинфляция легких	36 (25,2)	29 (36,3)	69 (61,6)	$P_{1-3}<0,001$ $P_{1-2}<0,001$
- гиперинфляция легких в сочетании с локальным фиброзом	-	-	16 (14,3)	$P_{1-3}<0,001$ $P_{1-2}<0,001$

Примечание: Уровень p указан в случае статистической значимости различий; для сравнения качественных признаков использовался критерий χ^2 ; для средних значений – критерий Манна-Уитни.

Повышение числа эозинофилов >300 клеток в мкл является биомаркером атопической астмы, также особое внимание уделяется данному показателю в мокроте, отделяемом носовой полости. Уровень эозинофилов в периферической крови был значимо выше в группе тяжелой астмы в сравнении с легким течением ($p<0,05$). Уровень эозинофилов в мазке со слизистой носа был выше нормы независимо от степени тяжести БА ($p<0,01$) (табл. 17).

Таблица 17

Число эозинофилов в зависимости от тяжести БА, Ме (95%ДИ)

Параметр	1 группа n=143	2 группа n=80	3 группа n=112	p
Эозинофилы периф. крови, абс	235,5 (143,0-278,5)	133,5 (86,0-230,0)	316,0 (256,5-450,0)	$p_{2-3}<0,05$
Эозинофилы со слизистой носа, абс	1,5 (0,5-2,0)	4,5 (2,0-7,0)	5,0 (3,0-15,0)	$p_{1-3}<0,01$

Примечание: *статистическая значимость в сравнении с 1 группой по критерию Манна-Уитни

Тяжелое течение бронхиальной астмы сопровождалось значимым увеличением числа эозинофилов в мокроте (табл. 18).

Таблица 18

Число эозинофилов в зависимости от тяжести БА, Ме (95%ДИ)

Параметр	1 группа n=12	2 группа n=18	3 группа n=24	p
Эозинофилы мокроты, абс	3,0 (2,0-4,0)	3,0 (2,0-5,0)	10,0 (7,0-12,0)	$P_{1-3, 2-3}<0,05$

Примечание: *статистическая значимость в сравнении с 1 группой по критерию Манна-Уитни

При анализе распределения значений эозинофилов, превышающих норму, оказалось, что эозинофилия в гемограмме превалировала среди пациентов с легкой бронхиальной астмой – 41 пациент (28,7%), с

утяжелением болезни эозинофилия периферической крови встречалась реже – у каждого пятого пациента. Напротив, параметры отделяемого полости носа и мокроты характеризовались увеличением числа эозинофилов с утяжелением астмы (рис. 9).

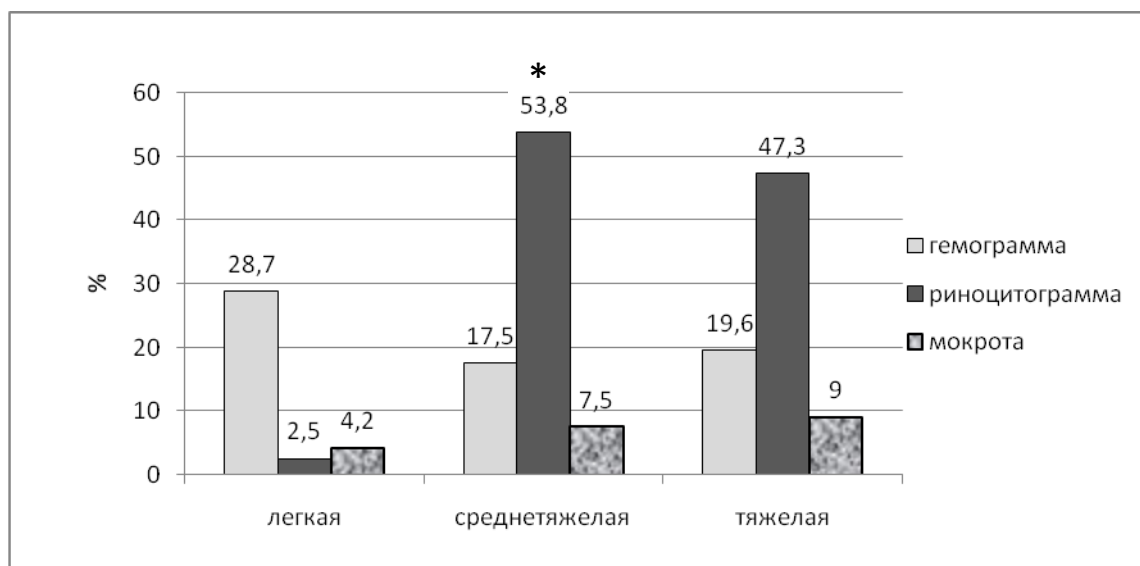


Рисунок 9 Доля пациентов с высоким уровнем эозинофилов в биологических средах; * $p < 0,05$ с группой легкой БА по критерию углового преобразования Фишера

Показатели гуморального иммунитета (иммуноглобулины А, М и G) не имели значимых различий между группами пациентов, больных бронхиальной астмой и группой контроля. Уровень общего сывороточного иммуноглобулина Е во всех группах пациентов с БА был значимо выше, чем у здоровых индивидуумов. Сравнительная оценка уровня общего IgE у больных БА не выявила достоверных отличий показателя (табл. 19).

Таблица 19

Показатели гуморального иммунитета в зависимости от тяжести БА ($M \pm Co$)

Группы	n	Возраст, лет	IgA, г/л	Ig M, г/л	IgG, г/л	Ig E, МЕ/мл
Контроль	n=5	3-6	1,3±0,1	1,2±0,3	13,2±1,8	55,1±10,2
	n=26	7-16	1,3±0,1	1,1±0,03	13,0±0,4	
Легкая	n=41	1-6	1,5±0,7	1,1±0,4	11,1±1,9	133,2±873,9*

	n=88	7-17	2,3±0,7	1,5±3,5	12,7±2,3	221,9±841,3*
Средне тяжелая	n=25	1-6	1,8±0,4	1,3±0,3	11,5±1,7	210,3±685,4*
	n=46	7-17	2,2±0,7	1,6±2,9	12,8±1,74	369,8±813,0*
Тяжелая	n=22	1-6	1,4±0,5	1,2±0,2	10,0±1,9	380,5±380,0*
	n=72	7-17	2,54±0,7	1,5±0,8	12,5±2,4	151,2±687,6*

Примечание: *- $p < 0,01$ достоверность различий по критерию Манна-Уитни в сравнении с контрольной группой.

Характеристика содержания общего сывороточного IgE у больных представлена на рисунке 10. Большинство пациентов общей когорты (50,4%) имели значения IgE в диапазоне от 60 до 499 МЕ/мл, значения более 1000 МЕ/мл регистрировались у 9,5% от общего числа больных.

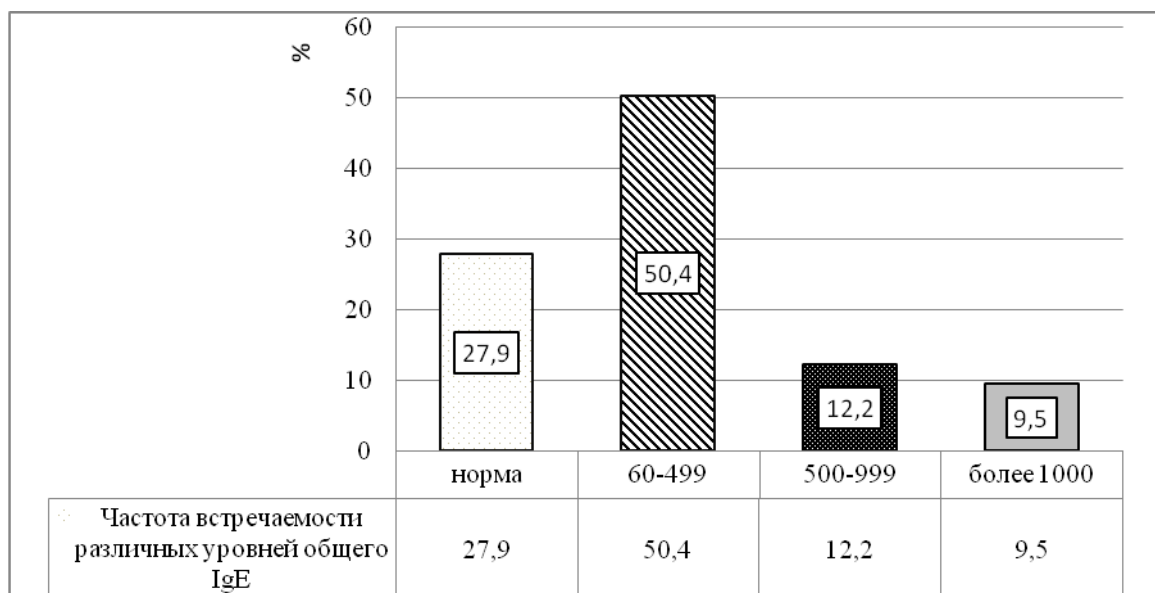


Рисунок 10 Частота выявления различных уровней общего IgE у больных БА.

Частота выявления высокого уровня общего сывороточного IgE в крови была значимо выше у пациентов с легким и среднетяжелым течением болезни (71,3%), среди тяжелобольных пациентов аналогичный показатель составил 53,6% (60) (табл.20).

Таблица 20

Доля пациентов с уровнем IgE выше нормы в зависимости
от степени тяжести бронхиальной астмы

Показатель	1 группа n=143	2 группа n=80	3 группа n=112	p
Доля пациентов с уровнем IgE выше нормы	102 (71,3)	57 (71,3)*	60 (53,6)*	p ₁₋₃ =0,004 p ₁₋₂ <0,001

Примечание: * p₁₋₃ – между 1 и 3 группами, p₁₋₂ между 1 и 2 группами – значимость различий по критерию углового преобразования Фишера.

3.1.3. Факторы, ассоциированные с развитием тяжелой бронхиальной астмы у детей

Вероятность формирования тяжелой бронхиальной астмы определялась методом отношения шансов (ОШ) с 95 % доверительным интервалом (95 % ДИ). В таблице 21 приведены данные по значимым факторам риска (ОШ более 1,0).

Таблица 21

Факторы анамнеза, ассоциированные с формированием тяжелой бронхиальной астмы

Факторы риска	Легкая БА, Абс (%)	Тяжелая БА, абс (%)	ОШ [95%ДИ]
Пол женский	49 (34,3%)	70 (62,5%)	3,19 [1,91-5,35]
Угроза прерывания	30 (21%)	43 (38,4%)	2,35[1,35-4,08]
Недоношенность	12 (8,4)	22 (19,6)	2,67[1,26-5,67]
ОРИ, бронхиты на первом году жизни	2 (1,4)	15 (13,4)	10,9 [2,44-48,7]
ППЦНС	22 (15,4)	38 (33,9)	2,8 [1,55-5,14]
Частые ОРИ, бронхиты	89 (62,2)	97 (86,6)	3,92 [2,07-7,44]
БОС от 1 до 3 лет	47 (32,9)	68 (60,7)	3,15 [1,88-5,28]
БОС от 3 до 4 лет	13 (9,1)	20 (17,8)	2,17 [1,03-4,59]
Неблагоприятные условия проживания	28 (19,6)	45 (40,2)	2,76 [1,58-4,82]

Домашние животные	24 (16,8)	43 (38,4)	3,09 [1,73-5,52]
Пассивное курение	28 (19,6)	41 (36,6)	2,37 [1,35-4,17]
Аллергический ринит	42 (29,4)	33 (41,3)	2,32 [1,38-3,89]

Согласно представленным данным, женский пол увеличивает вероятность формирования тяжелой бронхиальной астмы более чем в 3 раза (ОШ=3,19; 95% ДИ 1,91-5,35). Среди антенатальных факторов значимыми явились угроза прерывания и недоношенность – более чем в 2 раза; частые ОРИ и бронхиты на первом году повышают вероятность формирования тяжелого течения астмы более чем в 10 раз (ОШ=10,9; 95%ДИ 2,44-48,7), в возрасте старше 1 года – в 3,9 раз (95% ДИ 2,07-7,44). Следует отметить, что острые респираторные инфекции, протекающие с обструктивным синдромом, увеличивают шанс тяжелого течения более чем в 2 раза. Также к неблагоприятным значимым факторам относятся неблагоприятные жилищно-бытовые условия (печное отопление, плесень, наличие животных). Наличие аллергического ринита является предиктивным фактором, увеличивая риск тяжелой БА в 2,32 раза (95%ДИ 1,38-3,89).

3.2. Характеристика больных в зависимости от контроля БА

Согласно критериям контроля в группе тяжелой бронхиальной астмы выделены подгруппы пациентов с контролируемой (КБА) и неконтролируемой бронхиальной астмой (НБА).

Полученные результаты демонстрируют отсутствие значимых различий между подгруппами по гендерному признаку (табл. 22). Также не выявлено значимых различий по возрасту, хотя чаще низкий контроль регистрировался среди пациентов среднего и старшего школьного возраста – у 23 (71,8%) детей ($p>0,05$). При неконтролируемом течении БА независимо от пола около 2/3 детей – 62% (13) девочек и 63,6% (7) мальчиков относились к пубертатному возрасту. В случае частичного контроля над заболеванием девочки-подростки встречались в 3 раза чаще мальчиков аналогичного возраста ($p<0,05$).

Гендерная структура пациентов с тяжелой астмой
в зависимости от степени контроля

Критерии		Контролируемая n=68	Частично контролируемая, n=12	Неконтролируемая n=32
Тяжелая БА, абс (%)	м	26 (61,9)	5 (11,9)	11 (26,2)
	д	42 (60,0)	7 (10,0)	21 (30,0)

Примечание: статистически значимых различий между группами не выявлено.

3.2.1. Клинико-anamнестическая характеристика пациентов с контролируемой и неконтролируемой БА

Проведена оценка анамнестических и клинико-инструментальных данных пациентов с контролируемой (n=68, медиана возраста 9,0 лет (6,0–11,0)) и неконтролируемой бронхиальной астмой (n=32, медиана возраста 10,5 лет (4,25–13,0)).

Длительность заболевания 5 лет и более превалировала в когорте тяжелой астмы с отсутствием контроля: 9 (28,1%) против 7 (10,3%) в группе КБА. У 15 пациентов (46,8%) с НБА длительность заболевания более 5 лет сочеталась с ранним дебютом бронхиальной астмы (до 3 лет). В целом, удовлетворительный контроль был достигнут преимущественно у лиц, наблюдаемых по поводу тяжелой астмы в течение 1-2 лет – 10 (71,4%).

Неблагоприятный семейный аллергоанамнез регистрировался примерно у каждого пятого пациента с отсутствием контроля над астмой. Отягощенная наследственность по обеим родственным линиям выявлена у половины (17/53,1%) детей с отсутствием контроля тяжелой БА, 1/5 (22,2%) обследуемых с тяжелой КБА. Интересно, что бронхиальная астма у родственников встречалась примерно в равном количестве случаев (p>0,05). Превалирующим коморбидным состоянием явился аллергический ринит,

отмеченный в группе НБА значительно чаще в 4 раза (87,5 против 22,1%, $p < 0,05$). Атопический дерматит в обеих группах встречался одинаково часто ($p > 0,05$).

В раннем возрасте тяжелая НБА чаще сопровождалась «wheezing» 1–2 раза в месяц, связанным или не связанным с ОРИ: 13 (40,6%) случаев против 20 (29,4%) в группе тяжелой КБА ($p > 0,05$). Более трети больных с тяжелой НБА (13/40,6%) испытывали затруднение дыхания на физическую нагрузку, аллергены и ОРИ. Потеря контроля над заболеванием сопровождалась поливалентной сенсibilизацией у трети пациентов (9/28,1%). Каждый четвертый ребенок с неконтролируемым течением БА страдал от пассивного курения 2 и более членов семьи ($p < 0,05$).

В клинической картине у половины пациентов с НБА преобладали частые дневные симптомы, причем каждый пятый испытывал симптомы удушья до 3-4 раз в сутки. Ночные пробуждения из-за астмы отмечены у трети пациентов, в то время как при хорошем контроле ночные симптомы имели только 2 (2,9%) больных. Более 90% пациентов с НБА имели проявления сухого приступообразного кашля, сопровождавшегося диффузными свистящими хрипами при аускультации более чем у 2/3 больных. 7 пациентам с НБА был диагностирован астматический статус с развитием «немного» легкого. 20 (62,5%) больных с отсутствием контроля испытывали одышку при незначительной физической нагрузке против 4,4% с контролируемым течением астмы (табл. 23).

Таблица 23

Характеристика симптомов удушья у больных БА, абс (%)

Симптомы	Частота	КБА n=68	НБА n=32	χ^2 , p
Дневные	1-2 эпизода	23 (4,4)	18 (56,3)	$\chi^2=35,2$, $p < 0,001$
	3-4 эпизода	-	7 (21,8)	-
Ночные	1-2 эпизода	2 (2,9)	6 (18,8)	$\chi^2=7,4$, $p=0,007$
	3-4 эпизода	-	5 (15,6)	-

Кашель	Сухой, приступообразный	36 (52,9)	30 (93,7)	$\chi^2=16,1, p<0,001$
	Влажный	6 (8,8)	2 (6,3)	$\chi^2=0,2, p=0,6$
Хрипы	Единичные сухие	45 (66,2)	4 (12,5)	$\chi^2=25,0, p<0,001$
	Диффузные	23 (33,8)	21 (65,6)	$\chi^2=8,9, p=0,003$
	«Немое» легкое	-	7 (21,8)	-
Одышка	Незначительная ФН	3 (4,4)	20 (62,5)	$\chi^2=41,4, p<0,001$
	При умеренной ФН	15 (22,0)	12 (37,5)	$\chi^2=2,6, p=0,1$

Примечание: *p – статистическая значимость с легкой БА по критерию χ^2 Пирсона

Абсолютное число эозинофилов при НБА превышало медианные значения контролируемой астмы в 2 раза – 302 против 144 клеток в мкл ($p<0,05$). Содержание общего сывороточного иммуноглобулина Е превышало нормальный диапазон: 169,5 МЕ/мл (95% ДИ 30,65-547,3) при НБА и 86,5 МЕ/мл (95% ДИ 29,9-360,0) соответственно (табл. 24).

Таблица 24

Характеристика пациентов с контролируемым и неконтролируемым течением бронхиальной астмы

Показатели	Тяжелая БА		p
	КБА (n = 68)	НБА (n = 32)	
Мальчики, абс (%)	38 (55,9)	12 (37,5)	p=0,13
Девочки, абс (%)	30 (44,1)	20 (62,5)	p=0,13
Возраст дебюта БА, лет (Me; 25–75)	6,0 (4,0–7,0)	3,0 (2,0–5,0)	p<0,05
Длительность БА, лет (Me; 25–75)	4,0 (2,0–6,5)	6,5 (2,3–8,5)	p>0,05
Недоношенность, абс (%)	-	1 (3,1)	-
ППЦНС, абс (%)	3 (4,4)	6 (18,8)	p=0,028
Атопический дерматит, абс (%)	3 (4,4)	5 (15,6)	p=0,106
Аллергический ринит, абс (%)	15 (22,1)	28 (87,5)	p<0,001
Курение 1 члена семьи, абс (%)	22 (32,4)	11 (34,4)	p>0,05

Курение 2 членов семьи, абс (%)	5 (7,4)	8 (25,0)	p=0,023
Неблагоприятные ЖБУ, абс (%)	1 (1,5)	2 (6,3)	p=0,24
Отягощенная наследственность по аллерг. заболеваниям, абс (%)	40 (58,8)	20 (62,5)	p=0,82
Отягощенная наследственность по БА, абс (%)	31 (45,6)	15 (46,8)	p=1,0
Триггеры, абс (%):			
– ФН+ОРИ	24 (35,3)	5 (15,6)	p=0,058
– ФН+Аллерген+ОРИ	4 (5,8)	13 (40,6)	p<0,001
– ОРИ	11 (16,2)	10 (31,3)	p=0,11
– ФН	5 (7,4)	1 (3,1)	p=0,66
Эозинофилы периферической крови (Ме; 25–75)	144,5 (92,8-314,0)	302 (211,0-373,5)	p=0,036
Общий IgE, (Ме; 25–75)	86,5 (29,9-360,0)	169,5 (30,65-547,3)	p=0,043
Аритмия на ЭКГ, абс (%)	5 (7,4)	6 (18,8)	p=0,16

Примечание: различия между группами определялись при помощи критерия Манна-Уитни и двустороннего критерия Фишера.

Тяжелое течение БА рентгенологически характеризовалось проявлениями гиперинфляции у 15 детей (46,8%) с отсутствием контроля и только у 17 (25,0%) с КБА, неравномерность вентиляции легких была описана у 10 (14,7%) из них.

Базисная терапия пациентов с отсутствием контроля над симптомами в 100% случаев представлена фиксированной комбинацией салметерол+флутиказон в средней дозе 820 мкг (95% ДИ 500-1000); при хороших параметрах контроля комбинированные препараты использовались у 2/3 пациентов (66,2%) в средней дозе 500 мкг (95% ДИ 500-1000) (табл. 25).

Таблица 25

Базисная терапия

Показатели	Тяжелая БА		p
	КБА (n = 68)	НБА (n = 32)	
Салметерол+флутиказон, n (%)	45 (66,2)	14 (100,0)	p<0,001
Беклометазона дипропионат, n (%)	23 (33,8)	-	p=0,2
Объем терапии, мкг/сутки (Me; 25–75)	500,0 (500-1000)	820,0 (500-1000)	p>0,05

Примечание: различия между группами определялись при помощи критерия Манна-Уитни и двустороннего критерия Фишера.

3.2.2. Факторы, ассоциированные с неконтролируемым течением бронхиальной астмы

Ассоциативная связь между факторами риска и развитием неконтролируемой тяжелой бронхиальной астмы оценивалась с помощью расчета отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом.

Высокий риск развития неконтролируемого течения бронхиальной астмы связан с наличием у ребенка ППЦНС (увеличивает в 5 раз), курением 2 и более членов семьи (в 4 раза). Наиболее неблагоприятными являются сопутствующий аллергический ринит (повышает вероятность в 24,7 раза; 95% ДИ 1,3-14,1). В таблице 26 приведены данные по значимым факторам риска (ОШ более 1,0).

Таблица 26

Факторы анамнеза, ассоциированные с формированием неконтролируемой бронхиальной астмы

Факторы риска	ОШ	95% ДИ
ППЦНС	5,0	1,2-21,5
Курение 2 и более членов семьи	4,2	1,3-14,1
Аллергический ринит	24,7	7,5-81,6

3.3. Состояние внешнего дыхания у детей, больных бронхиальной астмой, в зависимости от степени тяжести и контроля

Проведено рутинное обследование функциональных параметров внешнего дыхания у 202 детей, больных БА (86 детей с легкой БА, 43 ребенка со среднетяжелым течением, 73 пациента с тяжелым течением заболевания), в возрасте с 6 до 18 лет.

Показатели ЖЕЛ всех пациентов находились в допустимом диапазоне. ОФВ₁ имел значения ниже 70% при легкой и тяжелой БА. Установлено снижение индекса Тиффно (ИТ) при тяжелой БА – 80,5% против аналогичного значения при легкой БА – 97% ($p < 0,05$). Показатели ФЖЕЛ снижены во всех группах – 72,5%, 73% и 70% в 1, 2 и 3 группах соответственно. Подобные изменения имеют особое значение в характеристике обструктивных вентиляционных нарушений. Снижение ФЖЕЛ можно свидетельствовать о наличии воздушных «ловушек», имеющих непрямую корреляцию с остаточным объемом легких и указывающих на феномен гиперинфляции. Низкие значения ФЖЕЛ отражают вклад малых дыхательных путей (МДП) в дисбаланс легочной вентиляции при астме. Установлено, что дисфункция МДП может встречаться при любом течении бронхиальной астмы, способствуя недостаточному контролю и утяжелению заболевания.

Изменение скоростных показателей ($МОС_{25}$, $МОС_{50}$, $МОС_{75}$), отражающих уровень обструкции, регистрировалось независимо от тяжести течения БА. Наиболее выраженное их снижение наблюдалось при тяжелом течении, что дает нам основания предполагать наличие генерализованной обструкции. Максимальное нарушение проходимости бронхов отмечалось при среднетяжелом течении – до 39,5% от должных величин. ОФВ₁ закономерно снижался от 67,5% в 1 группе до 57% в 3 группе (табл. 27).

Таблица 27

Показатели легочной вентиляции у детей, больных БА,
Me (25-75 перцентили)

Показатели, %	Легкая n=86	Среднетяжелая n=43	Тяжелая n=73
ЖЕЛ%	96,0 (83,25-104,4)	94,5 (92,5- 101,0)	91,5 (83, 5-104,5)
ФЖЕЛ%	72,5 (59,5-81,7)	73,5 (51,5-83,3)	70,0 (51,0-82,2)
ОФВ ₁	67,5 (53,0-82,4)	62,0 (42,5-73,5)	57,0 (53,0-82,1)
МОС ₂₅	61,0 (46,5-82,7)	43,5 (38,5-69,0)*	52,0 (34,5-70,0)
МОС ₅₀	66,0 (49,7-64,0)	58,0 (27,5-54,1)	39,5 (26,0-54,7)*
МОС ₇₅	58,2 (51,0-67,3)	54,1 (49,3-58,4)	52,0 (47,0-61,5)
ИТ(ОФВ ₁ /ФЖЕЛ)	97,0 (95,5- 118,4)	85,3 (82,5-105,0)	80,5 (78,8-105,0)*

Примечание: * $p < 0,01$ – достоверность различий по критерию Манна – Уитни с группой легкой БА.

В соответствии с нижней границей условной нормы ФЖЕЛ (67,6%) мы проанализировали удельный вес детей со значениями показателя $< 67,6\%$ в зависимости от степени тяжести (рис. 11). На данном рисунке наглядно видно, что частота низких показателей ФЖЕЛ практически одинакова среди детей 1 и 2 групп (27,9% (24) – легкая БА, 37,2% (16) – среднетяжелая БА), но наблюдается тенденция к увеличению доли пациентов с тяжелой БА – 34 пациента (47,2%) ($p > 0,05$).

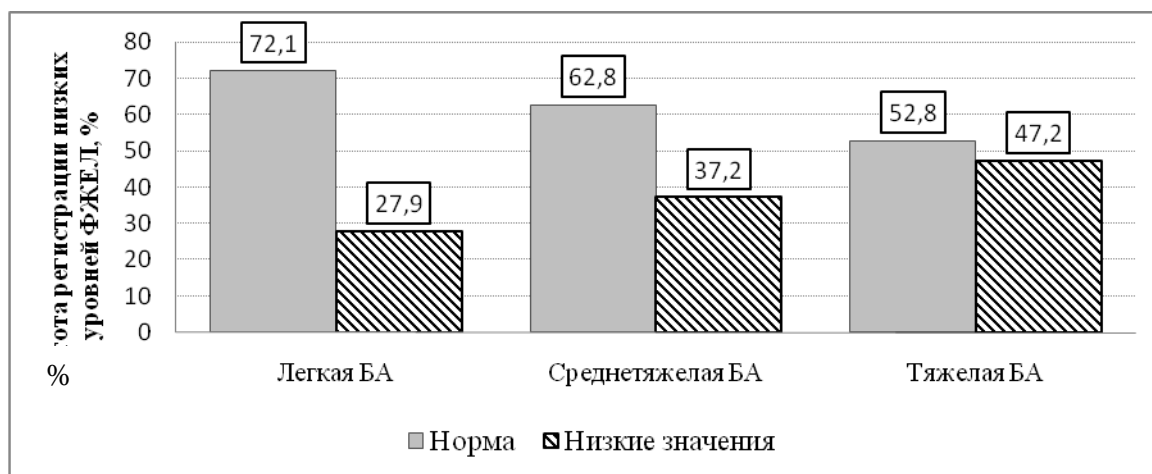


Рисунок 11 Частота регистрации низких значений ФЖЕЛ у больных БА в зависимости от степени тяжести БА, %

Для более полной достоверной оценки вентиляционных нарушений 133 пациентам проведена компьютерная бронхофонография. Основной

показатель, оцениваемый в ходе бронхофонографии – акустическая работа дыхания (АРД).

Акустическая работа дыхания у детей, больных БА, нарастала параллельно тяжести заболевания. АРД₂ при среднетяжелой и тяжелой БА практически в 3 раза превышала аналогичные значения при легком течении, что может свидетельствовать о наличии обструкции ($p < 0,05$) (табл. 28).

Таблица 28

Акустическая работа дыхания детей, больных БА,
(Me (25-75 перцентили))

Показатели	Легкая БА n=43	Среднетяжелая БА n=46	Тяжелая БА n=44
АРД ₁	592,4 (117,3-1766,8)	1687,5 (526,5-2879,7)	1706,1(243,0-2320,4)
АРД ₂	12,6 (3,23-59,1)	30,05(7,2-97,7)*	28,7 (2,2-78,3)*
АРД ₃	583,2 (114,6-1715,0)	1670,3 (523,0-2782,1)	1639,4 (237,0-2269,2)
К1	19,6 (8,31-47,7)	32,2 (22,4-46,6)	28,3 (13,7-43,2)
К2	0,5 (0,15-1,7)	0,9 (0,3-2,1)	0,8 (0,3-1,2)
К3	18,9 (8,2-46,0)	31,8 (22,2-45,9)	27,5 (13,6-42,9)

Примечание: * $p < 0,05$ – по критерию Манна-Уитни с группой легкой БА.

Далее проведен анализ параметров легочной вентиляции в зависимости от степени контроля бронхиальной астмы.

Показатели пикфлоуметрии при НБА были ниже и характеризовались большей вариабельностью в сравнении с группой хорошего контроля (табл.29).

Таблица 29

Показатели пикфлоуметрии у больных БА, Me (25-75 перцентиль)

Группы	ПСВ, %	Δ СЛБ, %
КБА, n=51	74,5 (70,5-86,4)	12,5 (9,5-14,5)
НБА, n=22	65,0 (60,0-73,5)	23,0 (15,5-26,4)*

Примечание: * $p < 0,05$ – в сравнении с группой пациентов с контролируемой БА по критерию Манна - Уитни

При анализе ОФВ₁ и ФЖЕЛ у пациентов мы не выявили статистически значимых различий, однако тенденция к более низким значениям регистрировалась при НБА (табл. 30).

Таблица 30

Показатели легочной вентиляции пациентов с контролируемым и неконтролируемым течением бронхиальной астмы, %

Показатели	Тяжелая БА	
	КБА (n = 51)	НБА (n = 22)
Объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, % (Me; 25–75)	71,0 (41,0–83,0)	60,0 (47,0–67,0)
Форсированная жизненная емкость легких, % (Me; 25–75)	62,0 (37,0–89,0)	55,0 (43,0–74,0)

Примечание: статистически значимых различий между группами не выявлено.

При проведении корреляционного анализа установлена связь между длительностью заболевания и ОФВ₁ ($r_s = -0,34$ ($p < 0,01$)) и ФЖЕЛ ($r_s = -0,339$ ($p < 0,01$)).

3.4. Эффективность терапии обострения бронхиальной астмы в зависимости от степени тяжести и контроля заболевания

Все обследованные пациенты соответствовали определенным ранее группам:

1 группа – больные с легким течением БА (n=143), из них 20 детей имели интермиттирующее течение болезни;

2 группа – пациенты с БА средней степени тяжести (n=80);

3 группа – дети с тяжелой бронхиальной астмой (n=112).

Базисная терапия соответствовала рекомендациям Национальной программы «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика», 2017).

Проведено 2 этапа :

- 1) Анализ исходной базисной терапии
- 2) Оценка эффективности терапии обострения и уровня достигнутого контроля на основании критериев:
 - клинический критерий (клинический индекс);
 - функциональный критерий (мониторинг данных пикфлоуметрии).

3.4.1. Анализ исходной базисной терапии

Характеристика базисной терапии перед началом обследования включала долю пациентов, не получавших терапию ранее (в случае дебюта, интермиттирующего течения или низкого комплайнса) и когорту больных с отработанным и соблюдаемым алгоритмом базисного сопровождения. Наибольшую часть пациентов без базисной терапии составили дети с легким течением бронхиальной астмы – 70% (100), из них 38% (38) - это больные с впервые установленным диагнозом. В силу выраженности клинических симптомов в группах среднетяжелой и тяжелой БА число лиц, не получавших базисную терапию, меньше – 19 (23,8%) и 4 (3,6%) соответственно (рис. 12). Таким образом, базисную терапию получали лишь 212 детей, что составило 63,3% от общей выборки.

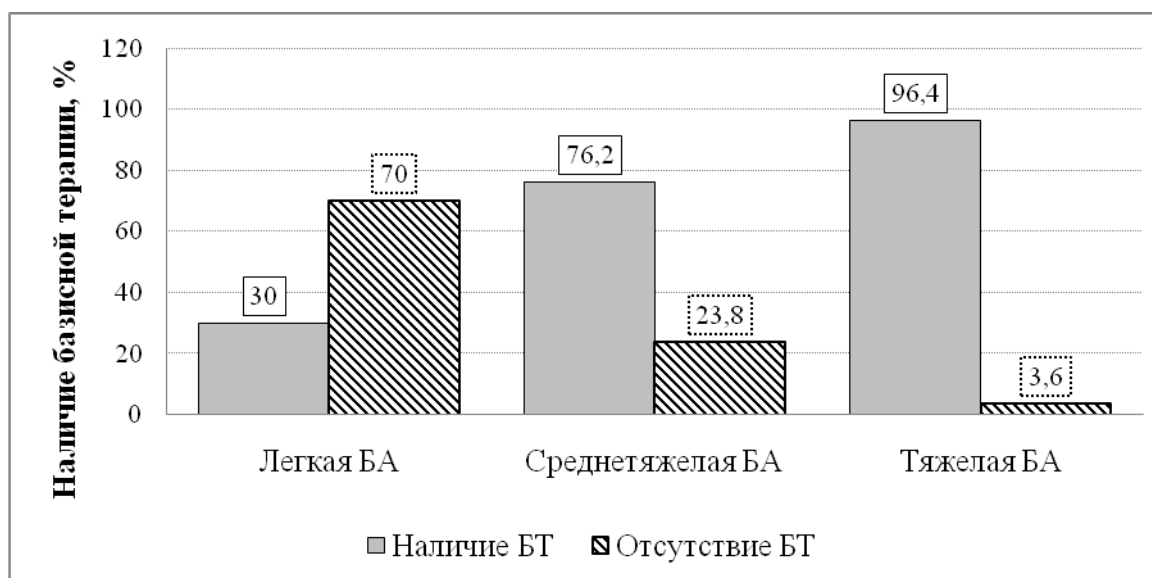


Рисунок 12 Удельный вес пациентов с наличием/без базисной терапии

Распределение пациентов с учетом возраста, базисной терапии, средств доставки и доз лекарственных препаратов представлено в таблице 31.

При оценке анамнеза выявлено, что доля использования моновариантов ИГКС невелика и в общей когорте составила примерно половину – 101 (47,6%). При этом среди детей до 5 лет (n=64) лидирующее место занимала суспензия будесонида – 33 пациента (51,6%), постепенно снижаясь среди пациентов старше 12 лет до 0.

Таблица 31

Базисная терапия пациентов до 5 лет

Препарат	Низкие/средние дозы		Высокие дозы	
	абс	%	абс	%
Суспензия будесонида	31	48,4	2	3,2
Флутиказона пропионат ДАИ	1	1,6	16	25,0
Беклометазон ДАИ	-	-	1	1,6

Конкуренцию будесониду в группах старшего возраста (n=37) составил флутиказона пропионат – 19 пациентов (51,4%), у пациентов до 12 лет и старше 12 лет применение было примерно одинаковым и составило 8 (21,6%) и 11 (29,7%) соответственно.

Беклометазона дипропионат в качестве базисной терапии во всех возрастных группах использовался значительно реже, частота его применения у детей до 12 лет и старше 12 лет не достигала 10,0% (табл.32).

Таблица 32

Базисная терапия пациентов старше 5 лет, n=37

Препарат	Низкие дозы		Средние дозы		Высокие дозы	
	До 12 лет	>12 лет	До 12 лет	>12 лет	До 12 лет	>12 лет
Суспензия будесонида	3 (8,1)	-	15 (40,5)	-	-	-
Беклометазон ДАИ	1 (2,7)	1(2,7)	1(2,7)	1 (2,7)	1(2,7)	-

Флутиказона пропионат ДАИ	1 (2,7)	3 (8,1)	6 (16,2)	3(8,1)	1 (2,7)	5 (13,5)
------------------------------	---------	---------	----------	--------	---------	-------------

Графическое изображение частоты использования ингаляционных кортикостероидов по возрастам представлено на рис. 13.

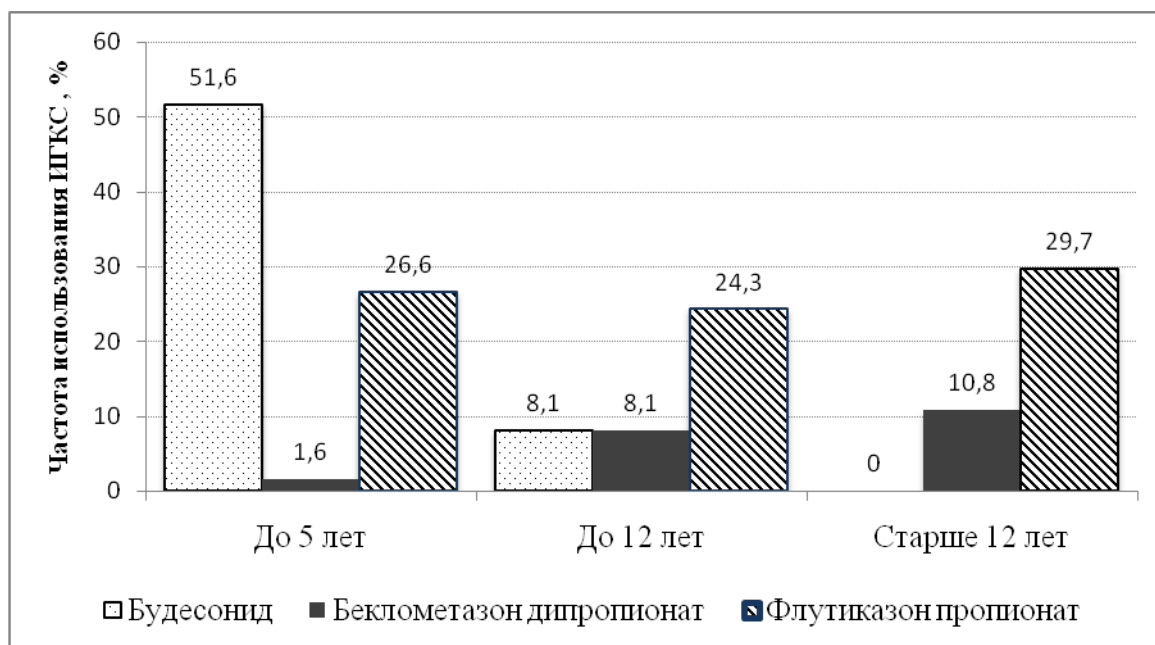


Рисунок 13 Частота использования ингаляционных кортикостероидов в зависимости от возраста

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов являются первой медиаторспецифической терапией БА, реализующей противовоспалительный и умеренный бронхолитический эффект. В когорте обследованных детей 19 (9,0%) получали монтелукаст в возрастных дозах, причем большая часть (16 пациентов/7,5%) заполняли нишу легкой БА, остальные регистрировались в группе среднетяжелого течения.

Ингаляционные препараты с фиксированной комбинацией кортикостероидов и β_2 – агонистов длительного действия (флутиказон+салметерол и будесонид+формотерол) в основном составляли базисную терапию среди больных тяжелой БА – 69,4% (75) пациентов, значительная доля из этого числа – флутиказон +салметерол – 88% (66). У больных среднетяжелой формой БА частота использования комбинированных средств составила 18,0% (11).

Системные кортикостероиды в качестве базисной терапии не использовались ни в одном случае.

Наиболее сложными в реализации базисного лечения являются тяжелые формы заболевания. До сих пор трудно ответить на вопрос, почему настолько разнятся показатели легочной вентиляции и почему одни пациенты при относительно небольшом стаже имеют более серьезное течение болезни?

В клинической практике провести границу между разными вариантами течения тяжелой БА зачастую трудно. Для врача-практика определенная уверенность и возможность дифференцировать особенности течения тяжелой астмы появилась после выделения степени контроля.

В связи с этим мы оценили степень контроля при тяжелом течении бронхиальной астмы: в группе контролируемой БА (КБА) анализировали данные 68 пациентов, в НБА – 32 больных БА.

Пациенты с тяжелой неконтролируемой БА демонстрировали умеренную отрицательную связь между частотой приступов и $ОФВ_1$ ($r_s = -0,395$, $p < 0,05$), прямую умеренную связь с возрастом детей ($r_s = 0,387$, $p < 0,01$), заметную отрицательную связь с уровнем эозинофилов отделяемого носовой полости ($r_s = -0,575$, $p < 0,01$), умеренную прямую с женским полом ($r_s = 0,403$, $p < 0,01$).

Объем ежедневной базисной терапии, получаемой пациентами с неконтролируемым течением бронхиальной астмы, составил 820 мкг/сутки (95%ДИ 500-1000) в сравнении с пациентами с контролируемой астмой – 500 мкг/сутки (95% ДИ 500-1000) ($p > 0,05$). 33 (48,5%) пациента с КБА получали в качестве базисной терапии препараты с фиксированной комбинацией ИГКС и бронходилататоров; 27 (84,3%) пациентов с отсутствием контроля над заболеванием получали комбинированные ИГКС ($p < 0,05$) (табл. 33).

Таблица 33

Базисная терапия пациентов в зависимости от контроля бронхиальной
астмы

Базисная терапия	КБА		НБА	
	Абс, %	Доза, Ме (25-75)	абс, %	Доза, Ме (25-75)
Салметерол /флутиказон	30 (44,1)	500 (500-1000)	23 (71,8)*	1000 (500-1000)
Формотерол /будесонид	3 (4,4)	640 (640)	4 (12,5)	480 (320-640)
Будесонид	26 (38,2)	500 (500-1000)	5 (15,6)*	1000
Флутиказона пропионат	9 (13,2)		-	-
Объем базисной терапии	500 (500-1000)		820 (500-1000)	

* $p < 0,05$ по критерию Манна – Уитни с группой КБА

Как можно заметить, значимой разницы по объему получаемой терапии при полном контроле и его отсутствии нет, что предполагает участие в достижении полного контроля дополнительных факторов.

3.4.2. Оценка эффективности терапии обострения и уровня достигнутого контроля

Проведена оценка динамики клинического индекса и показателей пикфлоуметрии.

1. Клинический критерий

Мониторинг объективного статуса пациентов проведен при помощи 2 критериев: клинического индекса и длительности бронхообструктивного синдрома в днях. Клинический индекс оценивался ежедневно, осуществлялось шкалирование дневных, ночных симптомов, кашля, одышки и выраженность аускультативной симптоматики (Серета В.П., 2004) (приложение 3).

Фармакотерапевтические режимы отличались в зависимости от тяжести течения БА и степени контроля, они указаны в таблице 34.

Лечение обострения преимущественно было представлено ингалированием суспензии будесонида через небулайзер. Частота

применения будесонида при легком течении составила 44% (63), в 17,4% были использованы флутиказон пропионат и беклометазон дипропионат. При среднетяжелом течении показатель приема суспензии будесонида отмечена у 95% (76) пациентов. При тяжелой БА у 15 (13,4%) пациентов проводилась инфузионная терапия системными кортикостероидами (преднизолон – расчетная доза 1-2 мг/кг/сутки) в комбинации с эуфиллином, в остальных случаях использовалась суспензия будесонида, преимущественно в дозе 1000 мкг/с в сочетании с бронходилататорами (табл. 34).

Таблица 34

Структура фармакотерапевтических режимов
в зависимости от степени тяжести БА, абс/%

Фармакотерапевтические режимы	Легкая БА, n=143	Средне тяжелая БА, n=80	Тяжелая БА, n=112
ДАИ бронходилататоры	55 (38,5)	-	-
Суспензия Будесонид (доза 250 мкг/сут) +бронходилататоры	12 (8,4)	5 (6,3)	-
Суспензия Будесонид (доза 500 мкг/сут) +бронходилататоры	51 (35,6)	64 (80)	23 (20,5)
Суспензия Будесонид (доза до 1000 мкг/сут) +бронходилататоры	-	7 (8,7)	65 (58,0)
ДАИ Флутиказон пропионат (доза 250-500 мкг/сут)	20 (13,9)	4 (5)	-
ДАИ Беклометазон дипропионат (доза 250-500 мкг/сут)	5 (3,5)	-	-
Преднизолон (0,5-2 мг/кг/с) + эуфиллин (4-5 мг/кг/с) в/в	-	-	24 (21,4)

Современные алгоритмы лечения не всегда позволяют достичь желаемого эффекта даже в стационарных условиях. Длительность инфузионной терапии преднизолоном составила 5,3 дня (ДИ 3,2-6,5). У 7 пациентов в течение периода наблюдения зарегистрирован астматический статус, 2 из них получали перорально преднизолон из расчета 0,5-1 мг/кг/сутки, в течение 7 дней с последующей постепенной отменой.

Продолжительность терапии практически не отличалась во всех группах и составила: $13 \pm 1,5$, $14 \pm 1,7$ и $15 \pm 2,5$ дней при легком, среднетяжелом и тяжелом течении болезни соответственно. На рисунке 14 отображены значения клинического индекса на 1, 5 и 9 дни госпитализации. При легкой бронхиальной астме отмечается устойчивая положительная динамика по всем показателям, наибольшее снижение к 9 дню отмечено в плане регресса хрипов (на 99%), наименьшее – при купировании кашля – на 77%.

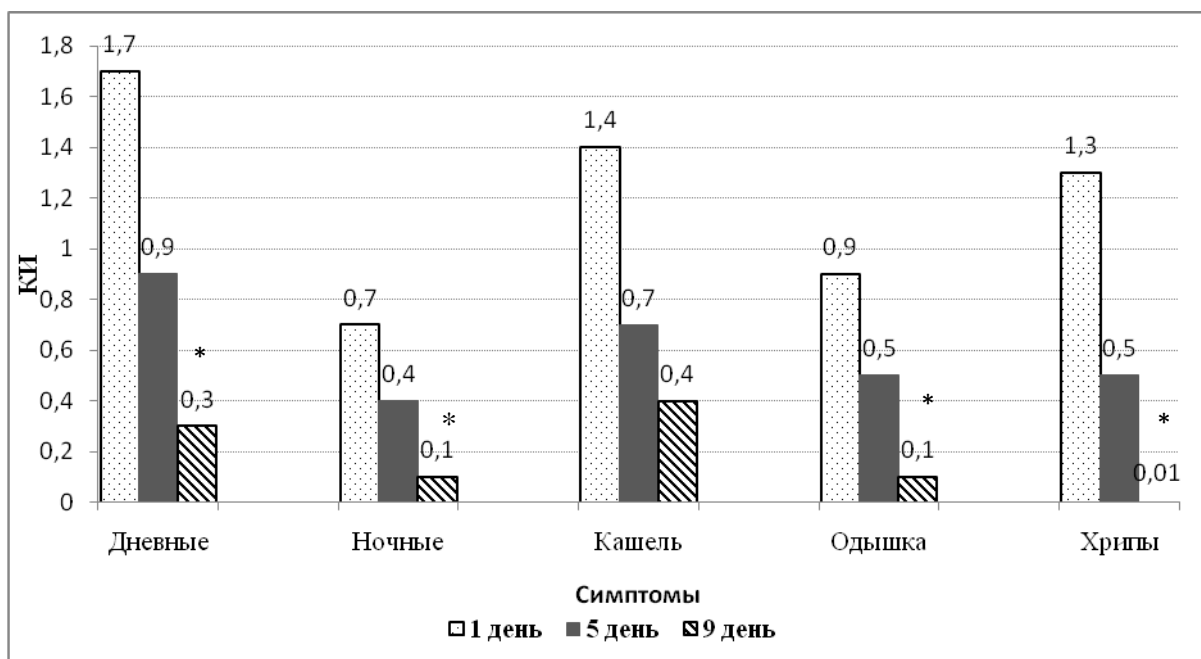


Рисунок 14 Динамика клинического индекса при легкой БА; * $p < 0,05$ - значимость различий с первоначальным уровнем симптомов по критерию Уилкоксона.

При среднетяжелом варианте бронхиальной астмы отмечались аналогичные темпы купирования симптоматики, выраженность хрипов

уменьшалась на 89%, остальных показателей – на 76 - 78% от первоначальных значений (рис. 15).

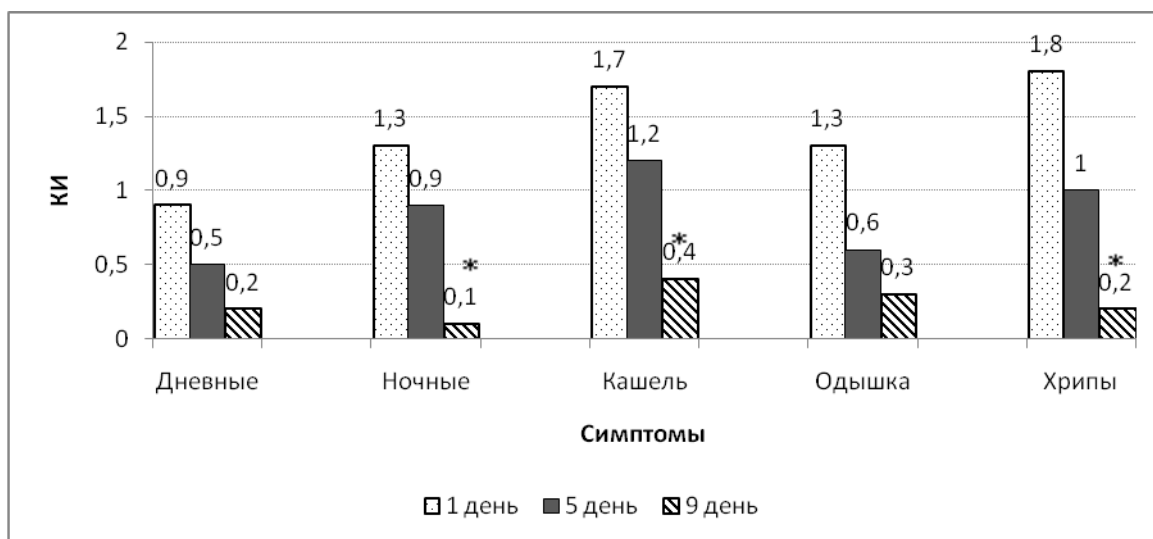


Рисунок 15 Динамика клинического индекса при среднетяжелой БА; * $p < 0,05$ - значимость различий с первоначальным уровнем симптомов по критерию Уилкоксона.

Тяжелое течение БА отличалось менее выраженным регрессом симптомов болезни. К 9 дню пациенты продолжали испытывать незначительные проявления затрудненного дыхания днем, периодический кашель и одышку при значительной физической нагрузке (рис. 16).

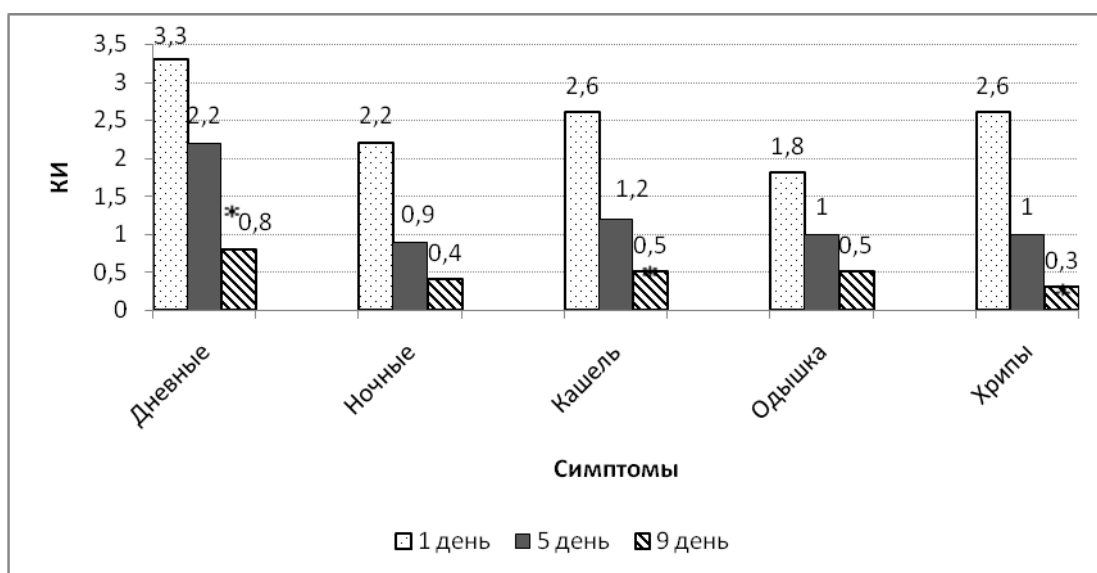


Рисунок 16 Динамика клинического индекса при тяжелой БА; * $p < 0,05$ - значимость различий с первоначальным уровнем симптомов по критерию Уилкоксона.

Длительность симптомов бронхообструктивного синдрома среди пациентов с легкой бронхиальной астмой при использовании будесонида была выше по сравнению с монотерапией бронходилататорами – $1,6 \pm 0,4$ и $1,3 \pm 0,3$ дней соответственно ($p > 0,05$). Меньшая длительность симптомов при использовании бронходилататоров, вероятно, связана с наличием в данной подгруппе пациентов с интермиттирующим течением.

При среднетяжелом течении для купирования симптомов бронхообструкции потребовалось в среднем 2 дня, причем сроки с использованием дозы будесонида 500 мкг/сутки были несколько короче в сравнении с дозой 250 мкг/сутки – $2,3 \pm 0,3$ и $2,6 \pm 0,5$ дня соответственно ($p > 0,05$). Длительность клинических симптомов при тяжелом течении болезни также зависела от дозы суспензии будесонида и имела более низкие значения на фоне дозирования 1000 мкг/сутки. Применение будесонида сокращало сроки обструкции от 14,3 (тяжелая степень БА) до 30% (легкое и среднетяжелое течение астмы). Пациенты, нуждавшиеся в проведении инфузионной терапии, относились к группе с неконтролируемым течением астмы и продемонстрировали наличие симптомов около 7 дней ($p < 0,05$).

Меньшая пластичность симптомов при тяжелом течении заболевания может быть связана с ремоделированием дыхательных путей, ведущим к формированию фенотипа фиксированной обструкции (табл. 36).

Таблица 36

Средняя длительность симптомов БОС в зависимости от вида фармакотерапии, $M \pm SD$

Группы	Терапия	Средняя длительность БОС, дни
Легкая БА, n=143	Монотерапия бронходилататоры	$1,3 \pm 0,3$
	Суспензия Будесонид в дозе 250 мкг/сут +бронходилататоры	$1,6 \pm 0,4$

Среднетяжелая БА, n=80	Суспензия Будесонид в дозе 250 мкг/сут +бронходилататоры	2,6 ±0,5
	Суспензия Будесонид в дозе 500 мкг/сут +бронходилататоры	2,3 ±0,3
Тяжелая контролируемая БА, n=68	Суспензия Будесонид в дозе 500 мкг/сут +бронходилататоры	3,6 ±0,5
	Суспензия Будесонид в дозе 1000 мкг/сут +бронходилататоры	3,3 ±0,6
Тяжелая неконтролируемая БА, n=32	Преднизолон 1 мг/кг /сут+эуфиллин 4 мг/кг/сут в/в	6,6 ±0,8*
	Суспензия Будесонид в дозе 1000мкг/сут +бронходилататоры	5,5 ±0,6*

Примечание: * $p < 0,05$ – в сравнении с группой пациентов с легкой, среднетяжелой и контролируемой тяжелой БА по критерию Манна-Уитни.

Немедикаментозная терапия бронхиальной астмы

В настоящем исследовании во всех группах больных использовались методы традиционной аппаратной физиотерапии:

- Воздействие синусоидальными модулированными токами (амплипульстерапия).
- Воздействие электромагнитным излучением дециметрового диапазона — дециметроволновая терапия (ДМВ)
- Воздействие низкоинтенсивным лазерным излучением (лазеротерапия).

Физиотерапевтические процедуры получали все пациенты. Большинство детей – 214 (63,8%) – получали дециметровую терапию (ДМВ). Наибольшая часть ДМВ терапии использовалась у пациентов легкого и тяжелого течения, амплипульс – терапия больше использовалась во 2 группе больных – 29 (36,3%). Наименьший удельный вес представляет использование СМТ – терапии и лазеротерапии. Структура методов физиолечения представлена в таблице 37.

Таблица 37

Структура методов физиолечения в зависимости от тяжести БА, абс/%

Показатели	Легкая БА, n=143	Среднетяжелая БА, n=80	Тяжелая БА, n=112
Амплипульс- терапия	8 (5,6)	29 (36,3)	21 (18,8)
ДМВ - терапия	101 (70,6)	40 (50,0)	73 (65,2)
СМТ - терапия	29 (20,3)	8 (10,0)	13 (11,6)
Лазеротерапия	5 (3,5)	3 (3,8)	5 (4,5)

2. Функциональный критерий

Оценка вариабельности бронхообструкции проводилась при помощи пикфлоуметрии – в качестве функционального критерия использовался параметр Δ СЛБ:

$$\Delta \text{СЛБ} = \text{Среднесуточная лабильность бронхов (начало лечения)} - \text{Среднесуточная лабильность бронхов (конец лечения)}.$$

Данные рутинной пикфлоуметрии свидетельствуют о значимом снижении ПСВ у больных с тяжелой астмой в сравнении с группой больных с легким течением заболевания. Аналогичные изменения были зарегистрированы при оценке Δ СЛБ (табл. 38).

Таблица 38

Показатели пикфлоуметрии в зависимости от тяжести БА,
Me (25-75 перцентиль), %

Пара метр	Легкая БА, n=143	Среднетяжелая БА, n=80	Тяжелая контролируемая БА, n=68	Тяжелая неконтролируема я БА, n=32
ПСВ	90 (87,5-94,0)	88,7 (85,3-92,5)	73,3 (70,5-78,3)*	66,5 (60,0-72,3)**
Δ СЛБ	7,0 (7,0-10,0)	9,25 (8,5-10,3)	14,5 (12,7-16,3)*	25 (15,7-27,7)**

Примечание: * $p_1 < 0,05$; ** $p_2 < 0,05$ – в сравнении с группой пациентов с легкой БА по критерию Манна-Уитни

Необходимо отметить, что в процессе лечения во всех группах произошло снижение среднесуточной лабильности бронхов до нормального диапазона.

2.3. Прогностическая модель формирования тяжелой бронхиальной астмы у детей

С целью выделения факторов риска тяжелого течения БА проведен пошаговый регрессионный анализ, положительный отклик представлен вероятностью наступления тяжелой БА, отрицательный отклик – «нетяжелое течение БА». Рассматривается также ROC-кривая (ROC – Receiver operating characteristic), которая позволяет дать оценку качеству модели по разделению двух классов.

Построена логистическая модель с уменьшением числа незначимых признаков путём перехода к параметрам с более высокой предсказательной ценностью. В ходе анализа данных из 335 было отобрано 287 пациентов, выбрано 6 значимых вариантов по силе их связи с зависимой переменной. Ранжирование признаков методом отношения шансов позволило установить, что значимыми в развитии тяжелой астмы являются высокая частота ОРИ, курение обоих или одного члена семьи, проживающего с ребенком, женский пол, возраст ребенка и возраст дебюта заболевания (табл. 39).

Наиболее значимым фактором формирования бронхиальной астмы тяжелой степени явилась высокая частота острых респираторных инфекций в первые 3 года жизни (оценивалась частота в месяц, абс). ОРИ в раннем возрасте увеличивают риск тяжелой БА в 4,5 раза ($\chi^2=23,125$, $p\chi^2<0,0001$).

Существенно увеличивает вероятность выраженных симптомов заболевания наличие курящих членов семьи, проживающих вместе с ребенком, причем отмечена количественная зависимость: в случае 2 и более курящих членов семьи риск тяжелой БА увеличивается в 3,8 раза ($\chi^2=6,56$, $p\chi^2=0,01$), одного члена в семье – в 3 раза ($\chi^2=7,684$, $p\chi^2=0,005$).

Отмечено негативное влияние гендерассоциированной

принадлежности: женский пол увеличивает вероятность тяжелых симптомов в 2 раза против мальчиков ($\chi^2=4,14$, $p\chi^2=0,041$).

Дополнительно в составление уравнения включены: возраст ребенка ($\chi^2=29,46$, $p\chi^2<0,0001$), определяющий тяжесть течения БА с взрослением пациентов; возраст дебюта заболевания, (для оценки отношения шансов произведен расчет обратного показателя - $1,0/0,578$), на 72% снижающий шанс формирования тяжелой астмы при увеличении возраста манифестации заболевания ($\chi^2=42,50$, $p\chi^2<0,0001$).

Таблица 39

Параметры уравнения логистического регрессионного анализа для зависимой переменной «тяжелая бронхиальная астма»

Предиктор	Коэффициент	Beta	ОШ [95% ДИ]	χ^2	p
Константа	-4.273			44,793	<0,0001
Женский пол	0,720	0,045	2,061 [1,20-4.52]	4,142	0,041
Курение 1 родителя	1,104	0,066	3,017 [1,45-6,46]	7,684	0,0055
Курение обоих родителей	1,360	0,0559	3,89 [1,36-11,13]	6,564	0,010
Возраст пациентов	0,364	0,174	1,44 [1,27-1,65]	29,460	<0,0001
Возраст дебюта заболевания	-0,545	-0,239	0,58 [0,48-0,67]	42,505	<0,0001
Частота ОРИ	1,503	0,166	4,49 [2,63-9,26]	23,125	<0,0001

Ранжированные факторы риска тяжелого течения БА представлены на рис. 17.

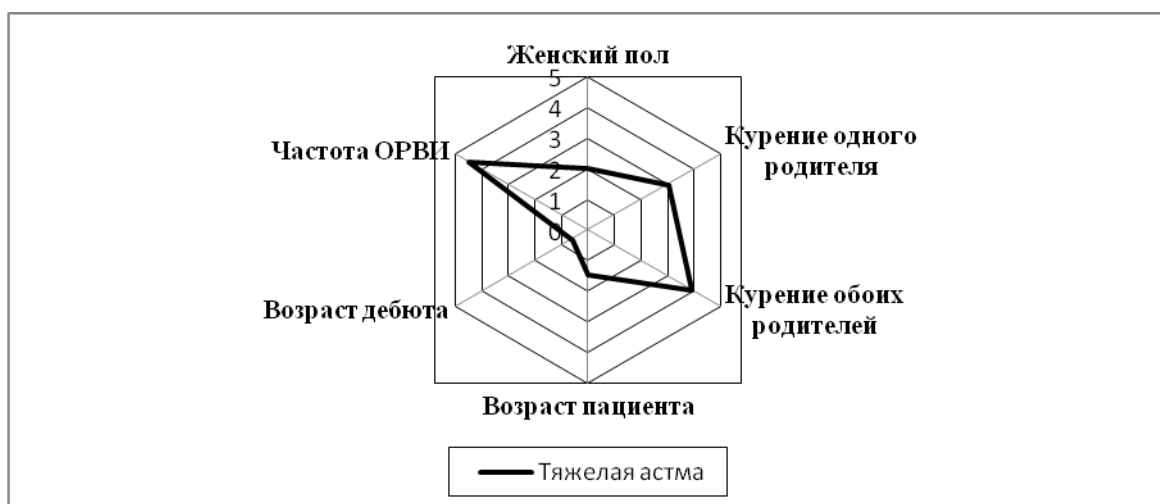


Рисунок 17 Ранжирование факторов риска развития тяжелой БА по показателю отношения шансов, $p < 0,05$.

На рисунке 18 представлены отношения шансов и доверительных интервалов исследуемых факторов. Согласно этим данным наиболее значимыми факторами являются частота ОРВИ в раннем возрасте и курение обоих родителей ($p < 0,05$). Неблагоприятное влияние пассивного курения отражено в значении риска утяжеления заболевания при курении даже одного из родителей (ОШ=3,9, ДИ 1,37-11,1, $p < 0,05$). С возрастом ребенка увеличивается вероятность тяжелых симптомов в 1,44 раза (ОШ=1,44, ДИ 1,27-1,66, $p < 0,05$). Значение менее «1» такого фактора риска как дебют заболевания рассматривалось как протективный фактор в случае позднего формирования заболевания.

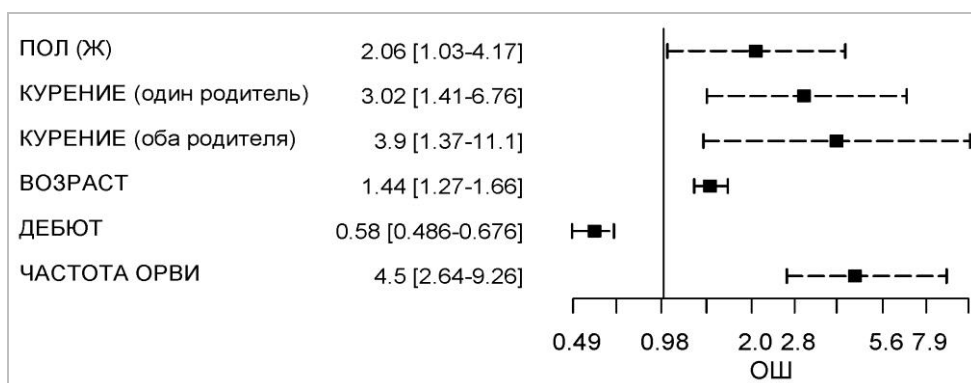


Рисунок 18 Анализ отношения шансов по исследуемым факторам

Для вычисления вероятности развития тяжелой БА решали уравнение регрессии:

$$\text{LOGIT} = -4,273 + 0,72 * \text{женский пол} + 1,1 * \text{курение одного родителя} \\ / 1,36 * \text{курение обоих родителей} + 0,36 * \text{возраст пациента} + 1,5 * \text{частота ОРВИ} - \\ 0,545 * \text{возраст дебюта заболевания} \quad (1)$$

$$P (\text{вероятность развития тяжелой астмы}) = 1 / (1 + e^{-\text{LOGIT}}) \quad (2)$$

Для полученной логистической модели построена ROC – кривая. Величина коэффициента D-Зоммера составила 0,81, что означает сильную связь переменных.

Оптимальная точка отсечения – показатель чувствительности, равный 81,7%, и специфичность модели 1-специфичность – 0,126 (специфичность 87,37%). Площадь под ROC - кривой – составила 0,906, что свидетельствует о хорошем качестве регрессионной модели (рис. 19). Таблица координат ROC-кривой (рис. 19) позволяет более точно избрать сочетание чувствительности – 0,817 (81,77%) и 1-специфичности – 0,126 (специфичность 0,8737 или 87,37%), определившие точку отсечения – 0,28. Полученное в результате решения регрессионного уравнения значение меньше 0,28 – низкий риск развития тяжелой бронхиальной астмы, выше 0,28 – высокий риск.

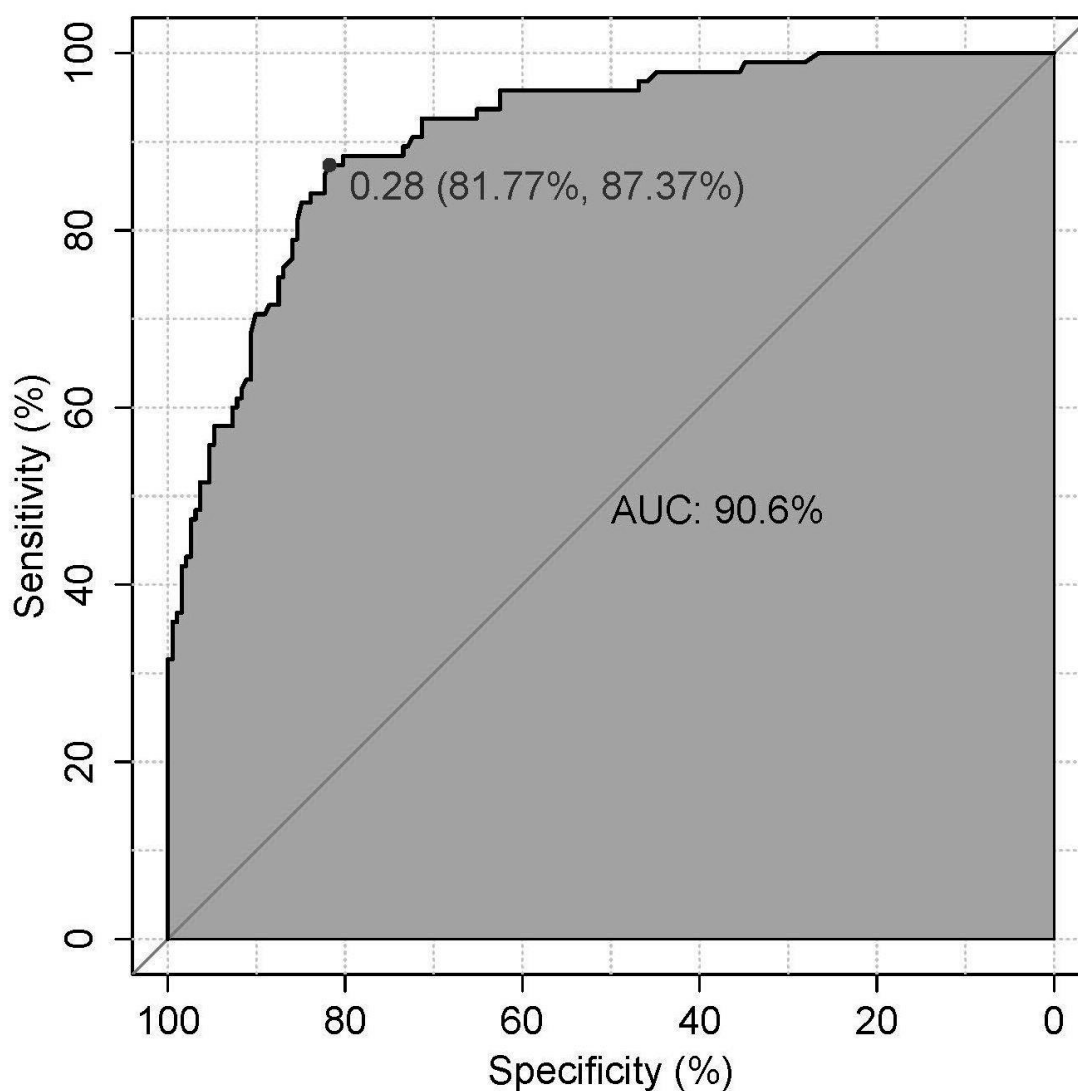


Рисунок 19 ROC- кривая предсказательной способности логистической регрессионной модели прогноза тяжелой бронхиальной астмы.

В 90,6% случаев логистическая регрессионная модель, состоящая из отобранных шести независимых переменных, правильно предсказывает формирование тяжелой астмы.

Полученная модель свидетельствует о высокой предсказательной способности, чувствительности и специфичности составленной регрессионной модели, позволяющей использовать ее для прогнозирования тяжелого течения на основании доступного педиатрам и специалистам первичного звена анализа комплекса анамнестических данных.

Заключение: Проведенный анализ анамнестических, клинических и дополнительных данных согласуется с литературными источниками в

отношении роли патологического течения беременности, недоношенности, раннего БОС на фоне ОРИ, ППЦНС и неблагоприятных условий проживания в реализации детской бронхиальной астмы.

Тяжелое течение БА ассоциировано с отягощенным аллергоанамнезом по женской линии, дебютом болезни до 3 лет, преобладанием «женского фенотипа» в сочетании с высокими показателями физического развития и коморбидной аллергической патологией. Математически подтвержденные значимые факторы риска – женский пол, курение одного или обоих родителей, возраст дебюта бронхиальной астмы и частые ОРВИ в первые годы жизни.

Интересными фактами особенностей течения тяжелой бронхиальной астмы являются снижение уровня сенсibilизации с утяжелением заболевания, преимущественно мультитриггерный характер обострения и формирование синдрома гиперинфляции легких с неравномерной вентиляцией и локальным фиброзом. Вероятнее всего, эти признаки указывают на вовлечение в патогенез астмы ремоделирующих механизмов, значительно ухудшающих легочную вентиляцию. Косвенно эти данные подтверждаются снижением ФЖЕЛ во всех группах пациентов, более выраженном при тяжелой БА.

Около трети обследованных пациентов не получали адекватной базисной терапии. 1/3 детей с тяжелой БА не имели контроля над заболеванием. Традиционная терапия обострения приводит к снижению клинического индекса и нормализации среднесуточной лабильности бронхов.

ГЛАВА 4. БИОХИМИЧЕСКАЯ И ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

4.1. Биохимические маркеры ремоделирования при бронхиальной астме

Вариабельное течение бронхиальной астмы внутри групп детей предполагает наличие дополнительных факторов, обуславливающих разницу клинических и функциональных проявлений.

В качестве факторов, имеющих вклад в течение бронхиальной астмы, мы выбрали трансформирующий фактор роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), эндотелиальный фактор роста сосудов (VEGF-A) и 25 (ОН)Д - гидроксиколекальциферол. Выбор данных факторов обусловлен патогенетической значимостью показателей в реорганизации экстрацеллюлярного матрикса и развитии ремоделирования дыхательных путей.

Все показатели были определены у 95 детей, из них 71 – пациенты с БА, группа здоровых индивидуумов – 24 ребенка II группы здоровья. Пациенты с легким и среднетяжелым течением БА объединены в группу нетяжелой астмы в связи с небольшими выборками и отсутствием значимых различий между показателями. Подробная характеристика групп представлена в главе «Материалы и методы». Соотношение мальчиков и девочек значимо не различалось ($p > 0,05$), средний возраст пациентов составил — $9,0 \pm 2,5$ года и $9,5 \pm 2,3$ года соответственно.

4.1.1. Биохимические маркеры ремоделирования в зависимости от степени тяжести БА

Трансформирующий фактор роста $\beta 1$

При сравнительном анализе выявлено значимое повышение уровня трансформирующего фактора роста- $\beta 1$ в сыворотке крови пациентов с БА.

Отмечалась прямая зависимость концентрации TGF- β 1 от степени тяжести заболевания. Среди детей с легким и среднетяжелым течением БА (нетяжелая БА) значение TGF- β 1 превышало показатель здоровых лиц в 1,5 раза, а при тяжелой степени астмы увеличивалось в 2,7 раза по сравнению с контролем ($p < 0,01$) (табл. 40).

Таблица 40

Содержание трансформирующего фактора роста β 1 в сыворотке крови
(Me (Q₂₅-Q₇₅))

Параметр	Нетяжелая астма, n=39	Тяжелая БА, n=32	Группа контроля, n=24	p
TGF- β 1, пг/мл	60,0 (16,6-103,5)	105,9* (38,4-142,3)	39,3 (26,4-111,4)	*p<0,01

Примечание: *p – значимость различий по критерию Манна –Уитни с группой контроля.

Мы предположили, что концентрация TGF β 1 может зависеть не только от тяжести течения, но и от длительности заболевания. В связи с этим проанализирован уровень TGF β 1 у пациентов общей когорты, но с разным стартом и продолжительностью заболевания.

В зависимости от возраста дебюта:

- при дебюте до 3 лет (n=36);
- манифестация астмы в возрасте старше 3 лет (n=35).

В зависимости от длительности БА:

- стаж заболевания до 5 лет (n=45);
- продолжительность астмы более 5 лет (n=26).

Отмечено значительное превышение TGF β 1 против значений группы контроля, но значимых различий в зависимости от возраста манифестации астмы не получено (рис. 20).

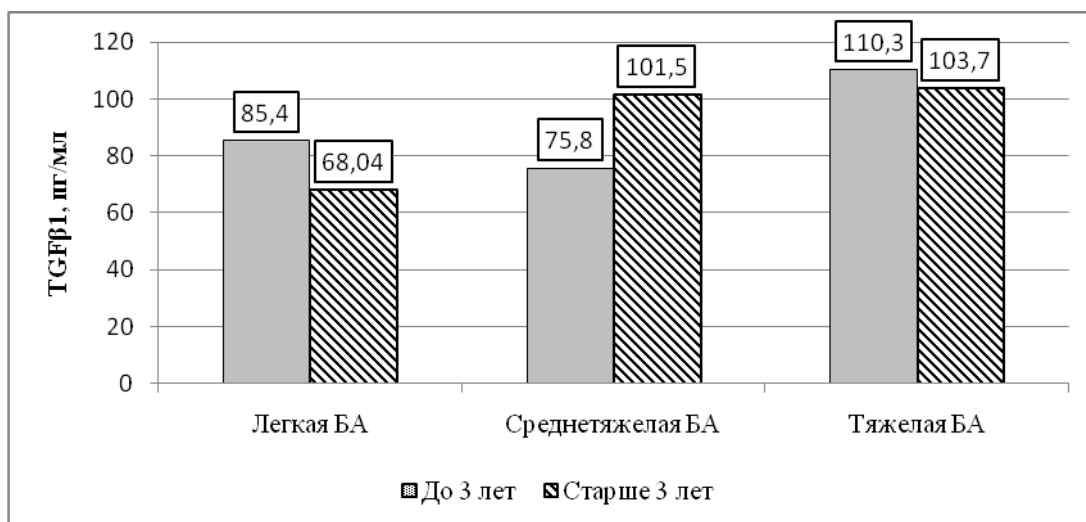


Рисунок 20 Уровень TGFβ1 в зависимости от возраста дебюта бронхиальной астмы; статистически значимых различий между группами не выявлено.

Длительность заболевания, напротив, обуславливала статистически значимые различия. Близкие к нормальным значения TGFβ1 при бронхиальной астме длительностью до 5 лет при легкой БА существенно увеличиваются при среднетяжелом и тяжелом течении как в случае длительности бронхиальной астмы до 5 лет, так и большей ее продолжительности (рис. 21). Вероятно, это свидетельствует о том, что синтез профиброгенных факторов начинается у детей с бронхиальной астмой достаточно рано и, возможно, больше зависит от тяжести симптомов болезни, чем от ее длительности.

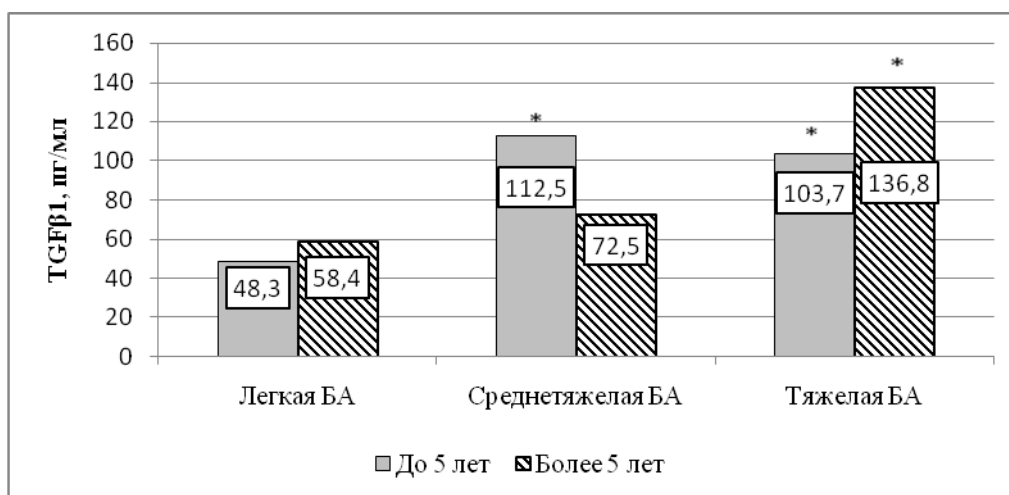


Рисунок 21 Уровень TGFβ1 в зависимости от длительности бронхиальной астмы; примечание: * $p < 0,05$ статистически значимые различия по критерию Манна-Уитни с группой легкой БА.

Таким образом, более высокие значения TGF β 1 фиксируются при нарастании тяжести болезни, в меньшей степени зависят от длительности бронхиальной астмы.

На следующем этапе проанализирована возможная корреляция между уровнем TGF- β 1 и показателями функции внешнего дыхания. Анализ ассоциации между уровнем TGF- β 1 и показателями легочной вентиляции выявил обратную корреляцию с параметрами ОФВ1и ФЖЕЛ ($p < 0,05$) (табл. 41).

Таблица 41

Корреляционная связь между уровнем TGF- β 1 и показателями легочной вентиляции

Показатель	ОФВ1	ФЖЕЛ	МОС 50
TGF- β 1	-0,423	-0,385	-0,379

Примечание: во всех случаях коэффициент корреляции статистически значим $p < 0,05$.

Фактор роста эндотелия сосудов

Анализ процессов неоангиогенеза проводился методом определения уровня фактора роста эндотелия сосудов (VEGF-A) в сыворотке крови. Уровень VEGF-A у здоровых индивидуумов составил 42,4 пг/мл. Содержание VEGF-A значимо выше у пациентов с нетяжелой астмой против контрольной группы. У детей с тяжелым течением данный показатель более чем в 2 раза превышал аналогичный по сравнению с группой здоровых лиц и регистрировался в 1,3 раза выше против значений пациентов с нетяжелой БА ($p < 0,01$). Полученные результаты подтверждают активное участие фактора роста эндотелия сосудов в ангиогенезе, наиболее выраженное при тяжелой БА (табл.42).

Таблица 42

Содержание эндотелиального фактора роста в сыворотке крови (Ме (25-75 перцентили))

Показатель	Нетяжелая астма, n=39	Тяжелая БА, n=32	Группа контроля, n=24	p
VEGF-A, пг/мл	85,4* (54,4-169,0)	109,5* (66,7-206,9)	42,4 (19,2-96,5)	*p _{1,2} <0,01

Примечание: *p_{1,2}<0,01 – значимость различий между нетяжелой, тяжелой БА и контрольной группой по критерию Манна-Уитни.

На следующем этапе нами проведено изучение концентрации VEGF-A у пациентов с разным стартом и длительностью бронхиальной астмы:

- при дебюте до 3 лет (n=36);
- манифестация астмы в возрасте старше 3 лет (n=35);
- стаж заболевания до 5 лет (n=45);
- продолжительность БА более 5 лет (n=26).

Больные с дебютом бронхиальной астмы до 3 лет и старше 3-х летнего возраста не отличались по уровню эндотелиального факторов роста в случае легкого и среднетяжелого течения. При этом содержание VEGF-A у пациентов со среднетяжелым течением имело тенденцию к повышению по сравнению с легкой БА в 1,3 раза, в сравнении с контрольной группой лиц – в 1,7 раза (рис. 22). Максимальные значения уровня VEGF-A зафиксированы при тяжелом течении, причем как в случае дебюта до 3 лет, так и при старте астмы в более позднем возрасте.

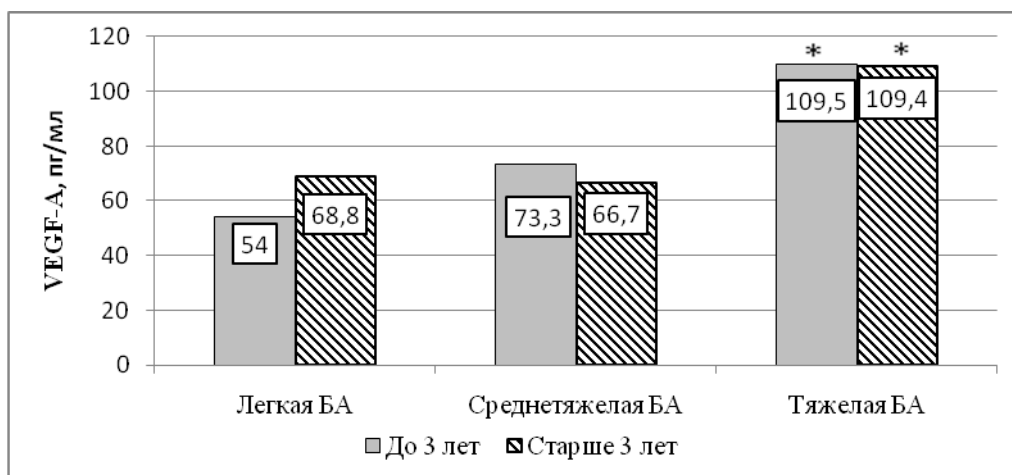


Рисунок 22 Уровень VEGF-A в зависимости от возраста дебюта бронхиальной астмы; примечание: * $p < 0,05$ статистически значимые различия по критерию Манна-Уитни с группой легкой БА.

Детальное изучение содержания проангиогенного фактора VEGF-A в зависимости от длительности бронхиальной астмы позволило установить существенное повышение показателя при продолжительности болезни более 5 лет, независимо от тяжести заболевания (рис. 23). Вероятно, длительно персистирующие симптомы бронхиальной астмы инициируют формирование неокapилляров, начиная со стадии легкого течения, что может свидетельствовать о возможном развитии ремоделирования дыхательных путей на любом этапе заболевания.

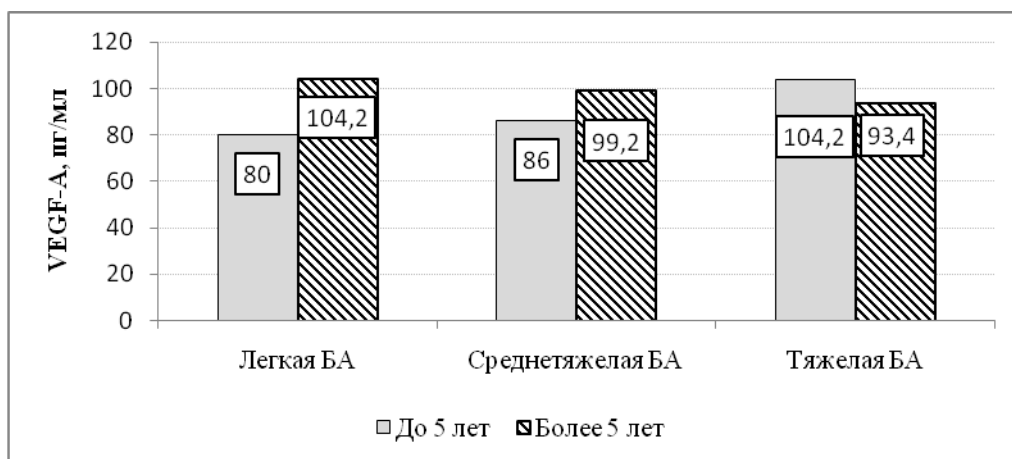


Рисунок 23 Уровень VEGF-A в зависимости от длительности бронхиальной астмы; примечание: * $p < 0,05$ статистически значимые различия по критерию Манна-Уитни с группой легкой БА.

Выявлена обратная корреляция эндотелиального фактора роста сосудов с ФЖЕЛ - $r_s = -0,435$ ($p < 0,05$), остальные параметры статистически незначимы.

25(ОН) гидроксиколекальциферол

Для оценки статуса витамина Д также рассмотрены группы нетяжелого ($n=39$) и тяжелого течения БА (32 ребенка). Контрольную группу составили 24 ребенка 2 группы здоровья.

У здоровых детей содержание витамина Д составило 88,8 нмоль/л. Пациенты с легкой и среднетяжелой БА имели умеренное дефицитное состояние (нетяжелая БА) – 58,3 нмоль/л. Пациенты с тяжелой астмой отличались в 1,5 раза более низкими значениями гидроксивитамина (зона выраженного дефицита), при этом значимых различий между группами не выявлено (табл. 43).

Таблица 43

Концентрация 25(ОН) гидроксивитамина Д в крови больных бронхиальной астмой, Ме (25-75 межквартильный интервал)

Показатель	Группа контроля (n=24)	Нетяжелая БА (n=39)	Тяжелая БА (n=32)
25(ОН), нмоль/л	88,8 (60,2-95,2)	58,3 (32,3-75,3)*	39,0 (16,4-74,6)*

Примечание: * $p < 0,01$ -по критерию Манна – Уитни в сравнении со здоровыми лицами.

Среди обследованных лиц контрольной группы доля выраженного дефицита составила 16,6% (4 ребенка), более половины (58,4%) имели нормативные значения уровня витамина Д, каждый четвертый относился к диапазону умеренного дефицита. Среди пациентов с БА в зоне умеренного снижения гидроксивитамина Д находилась треть пациентов с нетяжелым течением, в группе тяжелой астмы эта категория была в 2 раза меньше – 5 детей (15,2%). В группе с тяжелым течением выраженный дефицит гидроксиколекальциферола зарегистрирован у 21 пациента (63,6%) (табл. 44).

Таблица 44

Частота разных уровней 25 (ОН) гидроксивитамина Д в зависимости от тяжести БА, абс/%

Уровень 25 (ОН) Д	Группа контроля, n=24	1 группа n=39	2 группа n=32	χ^2 ; p	OR [Q25; Q75]
Норма	14 (58,4%)	7 (18%)*	7 (21,2%)*	$\chi^2=7,77$; p=0,006	0,2 [0,06; 0,6]

Умеренный дефицит	6 (25%)	12 (30,8%)	5 (15,2%)	$\chi^2=0,76$; $p=0,38$	0,5 [0,14; 2,09]
Выраженный дефицит	4 (16,6%)	20 (51,2%)*	21 (63,6%)*	$\chi^2=13,3$; $p<0,001$	9,5 [2,6; 34,9]

Примечание: * $p<0,01$ по критерию углового преобразования Фишера в сравнении с группой здоровых лиц.

Расчет отношения шансов показал, что выраженный дефицит гидроксиколекальциферола в 9,5 раз ($\chi^2=13,3$; $p<0,001$; ДИ 2,6-34,9) увеличивает риск тяжелого варианта БА.

Выраженное снижение уровня холекальциферола было характерно для пациентов с дебютом бронхиальной астмы старше 3 лет. У детей с началом астмы в раннем возрасте значения гидроксикальциферола находились в рамках умеренного дефицита. Пациенты со среднетяжелой БА имели показатели, соответствующие зоне выраженной недостаточности (рис.24).

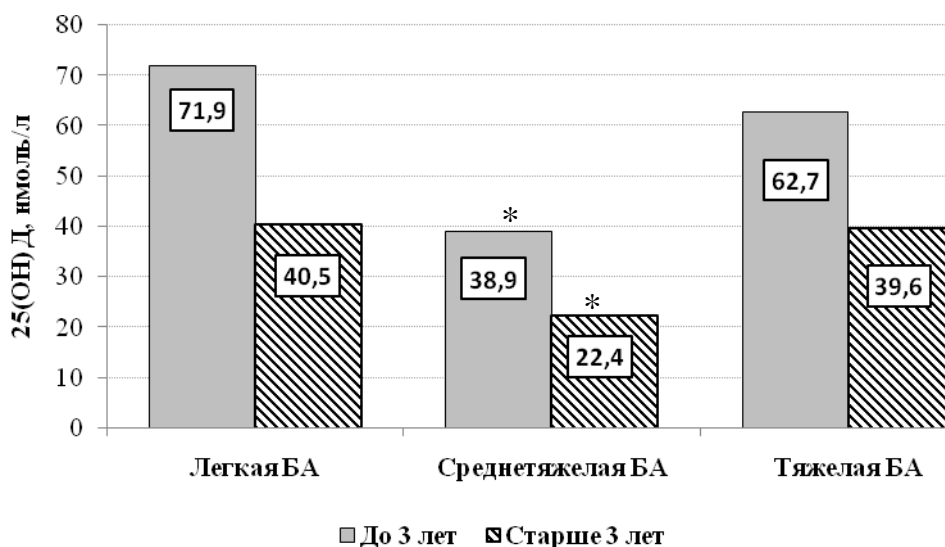


Рисунок 24 Уровень 25(OH)Д в зависимости от возраста дебюта бронхиальной астмы; Примечание: * $p<0,05$ статистически значимые различия по критерию Манна-Уитни с группой до 3 лет.

При анализе концентрации холекальциферола в зависимости от длительности бронхиальной астмы получено существенное снижение у пациентов с продолжительностью болезни менее 5 лет, с увеличением стажа

заболевания показатели нарастают. Наименьшие значения 25(ОН)Д выявлены при среднетяжелом течении бронхиальной астмы (рис. 25).

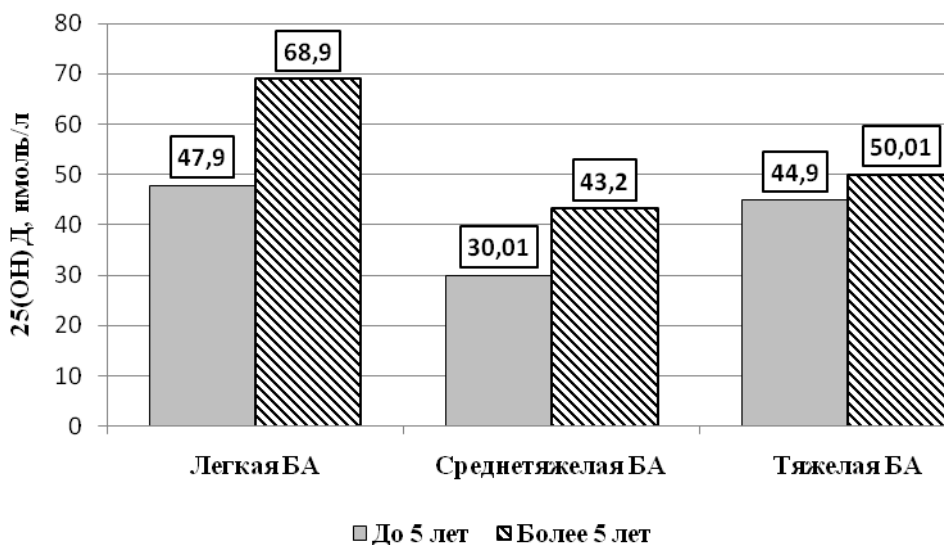


Рисунок 25 Уровень 25(ОН)Д в зависимости от длительности бронхиальной астмы; Примечание: статистически значимые различия между группами пациентов по критерию Манна-Уитни не выявлены.

Установлена корреляция между 25(ОН)Д и ОФВ₁, ФЖЕЛ при тяжелой БА ($r_s = -0,36$ и $r_s = -0,38$ соответственно, $p < 0,01$), что может быть обусловлено влиянием уровня витамина Д на показатели легочной вентиляции.

4.1.2. Биохимические маркеры в зависимости от контроля БА

Значения TGF β 1 были связаны с уровнем контроля БА. У пациентов с неконтролируемой астмой установлено значительное повышение уровня TGF β 1 (в 3,2 раза) в сравнении со здоровыми лицами. Контролируемый вариант среднетяжелой и тяжелой астмы ($n=53$) характеризовался значимо более высоким содержанием TGF β 1 против группы контроля (табл. 45).

Таблица 45

Уровень TGF β 1 в зависимости от контроля БА, пг/мл
Me (25-75 перцентиль)

Показатель	Контроль n=24	КБА n=53	НБА n=16	p

TGFβ1, пг/мл	39,3 (26,5-111,4)	90,5* (46,75-119,1)	124,9** (91,6-138,3)	p ₁ <0,05 p ₂ <0,001
--------------	----------------------	------------------------	-------------------------	---

Примечание: *p₁<0,05 – значимость различий между КБА и контрольной группой по критерию Манна-Уитни; **p₂<0,001 - значимость различий между НБА и контрольной группой по критерию Манна-Уитни.

Течение контролируемой астмы сопровождалось умеренным повышением концентрации VEGF-A, примерно в 1,4 раза в сравнении с группой контроля. Отсутствие контроля над симптомами астмы сочеталось с повышением эндотелиального фактора роста в сыворотке крови в 3 раза выше по сравнению с группой контроля и в 1,7 раза больше, чем в случае контролируемой астмы (табл. 46).

Таблица 46

Уровень VEGF-A при разной степени контроля БА, пг/мл,
Me (25-75 перцентиль)

Показатель	Контроль n=24	КБА n=56	НБА n=15	p
VEGF-A, пг/мл	42,4 (19,2-96,5)	73,3 (55,7–94,8)*	128,7 (121,9–156,7)**	p ₁ <0,05 p ₂ <0,001

Примечание: *p₁<0,05 – значимость различий между КБА и контрольной группой по критерию Манна-Уитни; **p₂<0,001 - значимость различий между НБА и контрольной группой по критерию Манна-Уитни.

Для уточнения статуса витамина Д в зависимости от степени контроля проведен анализ концентрации 25(ОН)Д у 16 пациентов с НБА и 53 пациентов с КБА. Пациенты с отсутствием контроля имели значимо выраженный дефицит в 1,4 раза ниже, чем при КБА и в 2,4 раза ниже в сравнении со здоровыми детьми (табл.47).

Таблица 47

Уровень 25(ОН) гидроксивитамина Д в зависимости от контроля БА,
нмоль/л, Me (25-75 перцентиль)

Показатель	Группа контроля, n=24	КБА, n=53	НБА, n=16	p
25(ОН) Д, нмоль/л	88,8 (60,2-95,2)	53,3 (45,7–74,0)*	36,7 (16,4–74,5)**	p ₁ <0,05 p ₂ <0,001

Примечание: *p₁<0,05 – значимость различий между КБА и контрольной группой по критерию Манна-Уитни; **p₂<0,001 - значимость различий между НБА и контрольной группой по критерию Манна-Уитни.

Полученные данные позволяют сделать выводы:

1. Тяжелое и неконтролируемое течение БА сопровождается значительной экспрессией TGFβ1, VEGF-A и выраженным дефицитом холекальциферола.
2. Повышение TGFβ1 отмечается при стаже заболевания более 5 лет преимущественно при среднетяжелом и тяжелом течении астмы, тогда как уровень VEGF-A нарастает при длительном течении независимо от тяжести БА. Выраженный дефицит гидроксивитамина Д регистрируется у пациентов старше 3-х летнего возраста, но при небольшом стаже заболевания (до 5 лет).
3. Все исследуемые показатели имеют значимую корреляцию с вентиляционными параметрами больных бронхиальной астмой, однако, TGFβ1 в большей степени коррелирует с ОФВ1, VEGF-A с ФЖЕЛ, а гидроксихолекальциферол с ОФВ1 и ФЖЕЛ.

4.2. Определение диагностической значимости ростовых факторов и гидроксихолекальциферола при тяжелой бронхиальной астме

Согласно данным литературы, степень изменения уровня TGF-β1, VEGF-A и 25(ОН)Д может отличаться при разных заболеваниях, в связи с чем в доступных источниках отсутствуют данные референсного диапазона для пациентов, страдающих бронхиальной астмой. Также неизвестно, какое

содержание вышеперечисленных факторов может являться прогностическим в плане формирования тяжелой астмы.

Для оценки диагностической информативности исследуемых биомаркеров проведен логистический регрессионный анализ. Диагностическую информативность TGF- β 1, VEGF-A и 25(OH)Д определяли посредством ROC –анализа: для каждого биомаркера строили ROC–кривую, определяли точку отсечения с максимальной специфичностью и чувствительностью, а также площадь под ROC–кривой.

4.2.1. Диагностическая информативность TGF- β 1 как биомаркера тяжести бронхиальной астмы

Определением диагностической значимости TGF- β 1 из анализа графического представления ROC-кривой явился показатель чувствительности, равной 68,8% и специфичности – 64,3%, определившие точку отсечения (точка cut-off) – 106,20 пг/мл. Площадь под ROC – кривой – AUC (Area Under Curve) TGF- β 1 составила 70,3%, что свидетельствует о средней информативности (рис. 26).

Полученная в результате решения регрессионного уравнения точка отсечения 106,20 пг/мл (уровень трансформирующего фактора роста β 1) является пороговым диагностическим значением, свидетельствующем о высокой вероятности тяжелого течения бронхиальной астмы. Значение ниже 106,20пг/мл свидетельствует о низком прогнозе формирования тяжелой бронхиальной астмы, выше 106,20пг/мл ассоциируется с тяжелой бронхиальной астмой.

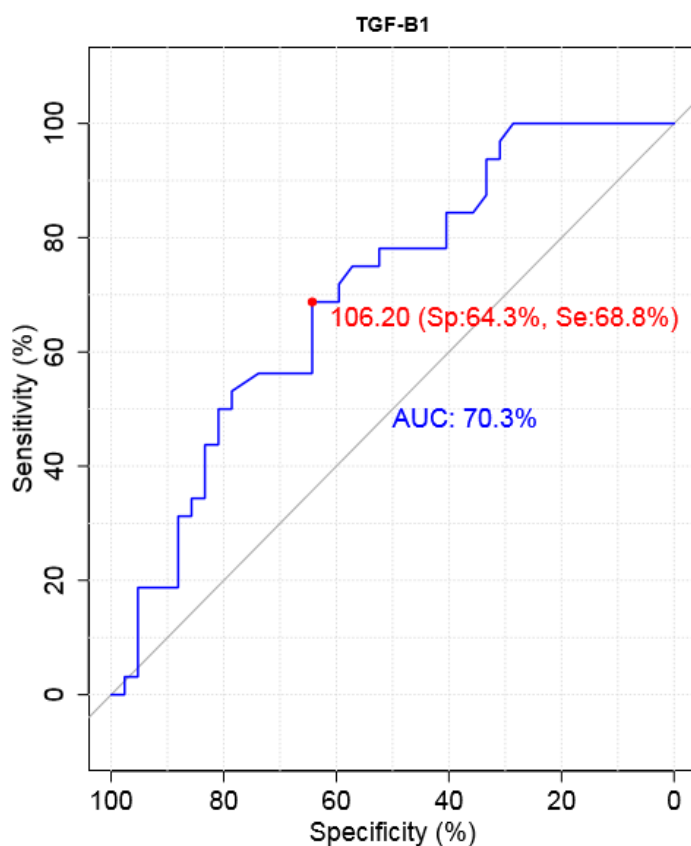


Рисунок 26 AUC под ROC-кривой трансформирующего фактора роста $\beta 1$ в диагностике тяжелой бронхиальной астмы.

4.2.2. Диагностическая информативность VEGF-A как биомаркера тяжести бронхиальной астмы

Аналогичным образом было определено диагностическое значение эндотелиального фактора роста сосудов для тяжелого течения астмы у детей. С чувствительностью 81,2% и специфичностью 61,9% диагностический уровень, ассоциирующийся с тяжелыми проявлениями при бронхиальной астме, составил 59,20 пг/мл. При этом площадь AUC составила 74,6%, что также соответствует хорошей информативности (рис. 27).

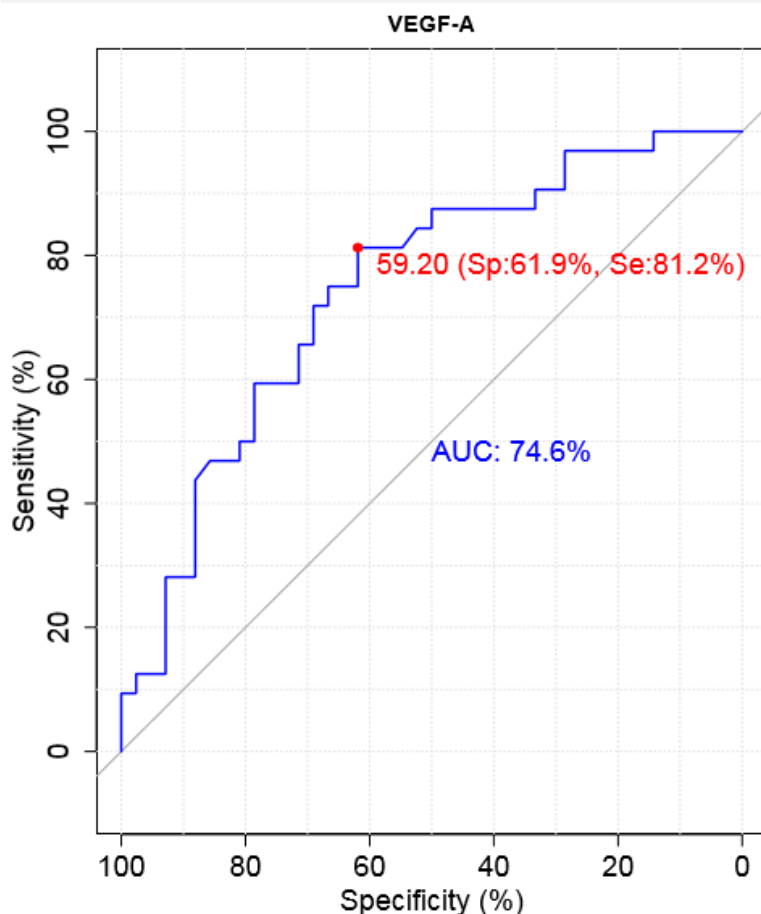


Рисунок 27 AUC под ROC-кривой эндотелиального фактора роста сосудов в диагностике тяжелой бронхиальной астмы.

4.2.3. Диагностическая информативность гидроксиколекальциферола как биомаркера тяжести бронхиальной астмы

Площадь под ROC – кривой холекальциферола составила 62,2%, что свидетельствует о ее более низкой информативной способности. Пороговым значением в данном случае является уровень холекальциферола, равный 50,4нмоль/л (при специфичности модели 42,9% и чувствительности 84%) (рис. 28). Тем не менее, опираясь на уже известные референсные значения 25(ОН)Д мы можем видеть, что полученное значение соответствует границе выраженного дефицита и еще раз подтверждает качество данной модели.

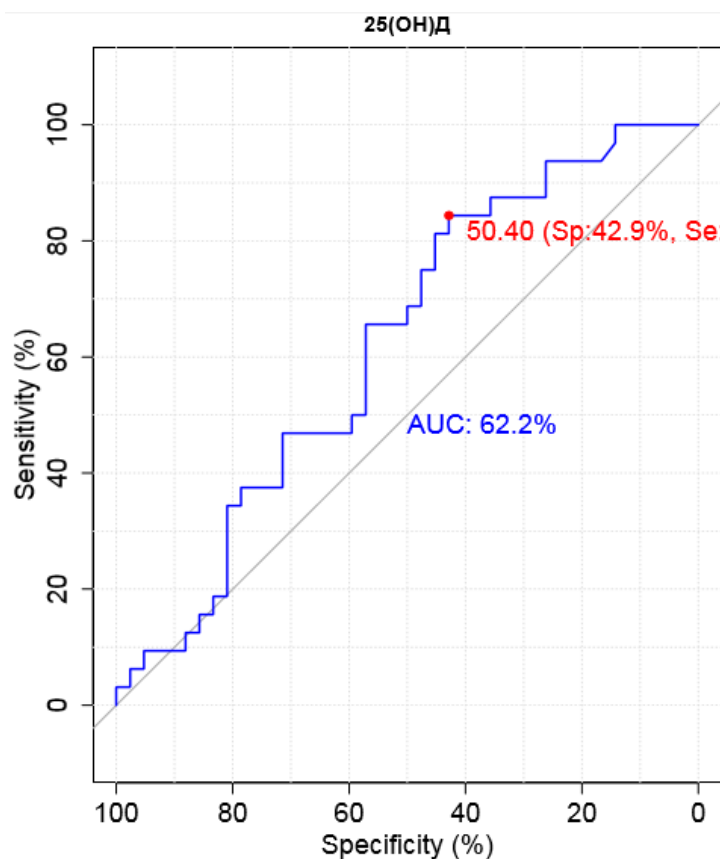


Рисунок 28 AUC под ROC-кривой гидроксиколекальциферола в диагностике тяжелой бронхиальной астмы.

Сводные данные диагностически значимых для тяжелого течения уровней исследуемых биомаркеров представлены в таблице 48.

Таблица 48

Чувствительность и специфичность для «порогов отсечения», площади под кривыми TGF- β 1, VEGF-A и 25(OH)Д в диагностике тяжелой бронхиальной астмы у детей, n=71

Биомаркер	«Порог отсечения»	Чувствительность, %	Специфичность, %	AUC ROC (95%-ный ДИ)
TGF- β 1	106,2	68,8	64,3	70,28 (58,4-82,2)
VEGF-A	59,2	81,2	61,9	74,55 (63,3-85,8)
25(OH)Д	50,4	84,0	42,9	62,2 (49,4-74,9)

Таким образом, для ростовых факторов и витамина Д зарегистрирована удовлетворительная диагностическая информативность в качестве

предикторов тяжелого течения БА. Наиболее высокую информативность показал эндотелиальный фактор роста сосудов.

4.3. Полиморфизм генов *TGF β 1*, *VEGF-A* и *VDR* при бронхиальной астме

Проводимые в последние годы исследования геномной ассоциации (GWAS) выявили множество новых ассоциативных локусов, однако сравнительно небольшое число их посвящено вопросам причин возникновения и прогрессирования астмы.

Фактор роста эндотелия сосудов является одним из самых мощных ангиогенных факторов, действующих на пролиферацию эндотелиальных, эпителиальных клеток и фибробластов. Экспрессия *VEGF-A* в бронхоальвеолярном лаваже больных бронхиальной астмой заметно выше, чем у здоровых лиц контрольной группы, а экспрессия в мокроте и плазме крови связана с тяжестью течения бронхиальной астмы.

Принимая во внимание роль ростовых факторов и холекальциферола в развитии и течении бронхиальной астмы, мы проанализировали распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма генов *TGF β 1* и *VEGF-A*, *VDR* (рецептора витамина Д) при бронхиальной астме у детей. Для молекулярно-генетического анализа выбраны ОНП *C509T* в гене трансформирующего фактора роста β 1, *C634G* в гене эндотелиального фактора роста и *G63980A* в гене рецептора витамина Д – *VDR*.

Критерии включения/исключения подробно представлены в главе «Материалы и методы».

Анализ ассоциативных связей SNP генов ростовых факторов с тяжестью БА проводился между 2 подгруппами основной группы. Критерием включения в 1 подгруппу явилось наличие бронхиальной астмы легкой степени тяжести (n=73), во 2 подгруппу – БА тяжелого течения (n=59). Уточнение ассоциации полиморфных ДНК-локусов исследуемых генов с риском развития бронхиальной астмы проводилось между 1 и 2 подгруппой с контрольной группой (n=116).

Сравнения встречаемости аллелей и генотипов проводились попарно между группой детей с БА и группой контроля. Риск формирования тяжелого

течения астмы – определялся методом сравнения показателей контрольной группы с легким и тяжелым вариантом астмы.

Распределение распространенности генотипов полиморфизмов генов в группе больных астмой и группе контроля оценивали по эквилибриуму Харди – Вайнберга.

4.3.1. Исследование SNP генов *TGFβ1* и *VEGF-A*

Сравнение частот аллелей и генотипов факторов роста показало, что оба искомого варианта полиморфизмов генов *TGFβ1* и *VEGF-A* встречаются у пациентов с БА. Частоты генотипов по полиморфизму *C509T* гена *TGFβ1* среди детей, больных БА и контрольной группой представлены в таблице 49.

Распределение SNP *-509C>T* в группах пациентов с БА и лиц контрольной группы не выявило достоверно значимых различий ($\chi^2=3,84$, $p>0,05$). Можно предположить, что полиморфизм *-509C>T* гена *TGFβ1* не связан с развитием бронхиальной астмы.

Таблица 49

Распределение исследуемых генотипов
среди здоровых и больных БА, %

Генотипы	БА	Контроль	χ^2	p	OR	
	n=154	n=116			Значение	ДИ
<i>C509T</i> гена <i>TGFβ1</i>						
<i>CC</i>	47,1	45,7	0,08	0,8	1,04	0,64-1,69
<i>CT</i>	37,9	33,7	0,5	0,5	1,19	0,72-1,97
<i>TT</i>	15,0	20,6	1,5	0,2	0,67	0,36-1,26

Примечания: χ^2 – оценка таблиц сопряжения; OR – отношение шансов; ДИ – 95% доверительный интервал отношения шансов.

Носительство полиморфного локуса *-634C>G* гена *VEGF-A* у больных и в группе контроля встречалось примерно с одинаковой частотой. Среди пациентов превалировала встречаемость генотипа *-634GG* - 51,0% против частоты данного генотипа у здоровых лиц – 48,3%. Выявление генотипа -

634CG у больных и детей контрольной группы составило 38,5% и 37,9% соответственно. В целом, распределение генотипов -509GG и -509CG было сходным в анализируемых группах ($p=0,39$). Гомозиготный генотип -509CC выявлен у здоровых и больных лиц в соотношении 13,8 и 10,5% ($p>0,05$) (табл. 50).

Таблица 50

Распределение исследуемых генотипов
среди здоровых и больных БА, %

Генотипы	БА	Контроль	χ^2	p	OR	
	n=154	n=116			Значение	ДИ
<i>C634G</i> гена <i>VEGF-A</i>						
CC	10,5	13,8	0,7	0,4	0,72	0,34-1,51
CG	38,5	37,9	0,004	0,9	1,04	0,63-1,71
GG	51,0	48,3	0,2	0,6	1,10	0,68-1,78

Примечания: χ^2 – оценка таблиц сопряжения; OR – отношение шансов; ДИ – 95% доверительный интервал отношения шансов.

При сравнении частот аллелей *C509T* гена *TGF β 1* не выявлено отличий группы детей с БА от контрольной выборки (табл. 51). Частота мажорной аллели *C* гена *TGF β 1* преобладала у пациентов с БА, но не имела статистической разницы (OR=1,15 [ДИ 0,69-1,91], $\chi^2=0,11$, $p=0,73$).

Аллель *C* и *G* гена *VEGF-A* (*C634G*) в группе пациентов с астмой присутствовали примерно в одинаковой доле с контрольной группой: частота 0,29 и 0,33 для аллели *C* (OR=0,87, ДИ [0,52-1,47]) и 0,70 и 0,67 для аллели *G* соответственно (OR=1,14, ДИ [0,68-1,92]) (табл. 51).

Таблица 51

Встречаемость SNP *C509T* гена *TGF β 1*, *C634G* гена *VEGF-A* среди
здоровых и больных БА, %

Аллели	БА	Контроль	χ^2	p	OR	
	n=154	n=116			Значение	ДИ
<i>C509T</i> гена <i>TGFβ1</i>						
Аллель <i>C</i>	0,66	0,63	0,11	0,73	1,15	0,69-1,91

Аллель <i>T</i>	0,34	0,37			0,92	0,55-1,51
<i>C634G</i> гена <i>VEGF-A</i>						
Аллель <i>C</i>	0,29	0,33	0,26	0,61	0,87	0,52-1,47
Аллель <i>G</i>	0,70	0,67			1,14	0,68-1,92

Примечание: χ^2 – оценка таблиц сопряжения; OR – отношение шансов; ДИ – 95% доверительный интервал отношения шансов.

Таким образом, искомые полиморфизмы $-509C>T$ гена *TGF β 1* и $634C>G$ гена *VEGF-A* не имеют ассоциативной связи с развитием бронхиальной астмы в проведенном исследовании.

На следующем этапе нами проведен анализ ассоциации полиморфизмов генов *TGF β 1* и *VEGF-A* с формированием тяжелого течения бронхиальной астмы. С этой целью попарно проанализированы данные молекулярно-генетического типирования групп с легкой и тяжелой БА с выборкой здоровых индивидуумов.

Около половины здоровых и пациентов с легким и тяжелым течением БА имели гомозиготный вариант SNP *509CC* гена *TGF β 1*: 45,7% и 46,6% в группах контроля и легкой БА соответственно (OR=0,97, $\chi^2=2,17$; $p=0,14$); 45,7% и 47,5% в группах контроля и БА тяжелого течения соответственно (OR=0,93, $\chi^2=0,1$; $p=0,75$).

Аллель *C* встречается чаще, чем в группе контроля, в 1,1 раза у лиц легким вариантом БА и детей с тяжелой бронхиальной астмой. Значимой разницы между частотами SNP *TGF β 1(C509T)* в группах контроля, пациентов с легкой и тяжелой БА не выявлено (табл. 52).

Таблица 52

Встречаемость SNP *TGF β 1(C509T)* среди здоровых, лиц с легкой и тяжелой БА, %

	Контроль n=116	Легкая БА n=73	Тяжелая БА n=59	$\chi^2(p_1)$	$\chi^2(p_2)$	$\chi^2(p_3)$
<i>CC</i>	45,7	46,6	47,5	2,17	0,1	0,01
ОШ [95%ДИ]		0,97 [0,53-1,74]	0,93 [0,49-1,74]	$p=0,14$	$p=0,75$	$P=0,92$
<i>CT</i>	33,7	41,1	33,9	1,08	0,001	0,72

ОШ [95%ДИ]		0,72 [0,39-1,33]	0,99 [0,51-1,91]	P=0,29	P=0,97	P=0,39
<i>TT</i> ОШ [95%ДИ]	20,6	12,3 1,85 [0,89-4,25]	18,6 1,14 [0,51-2,52]	2,2 P=0,14	0,1 P=0,75	1,0 P=0,31
Аллель <i>C</i> ОШ [95%ДИ]	62,5	67,1 0,83 [0,45-1,54]	64,4 0,94 [0,49-1,8]	0,34 P=0,55	0,04 P=0,85	0,1 P=0,74
Аллель <i>T</i> ОШ [95%ДИ]	37,5	32,9 1,20 [0,65-2,22]	35,6 1,1 [0,55-2,05]			

Примечание: χ^2 – оценка таблиц сопряжения; p_1 , p_2 – значимость различий по сравнению с контрольной группой; p_3 – значимость различий распределения частот генотипов и аллелей групп больных легкой и тяжелой БА; ОШ – отношение шансов; ДИ – 95% доверительный интервал отношения шансов.

Встречаемость SNP *C634G* гена *VEGF-A* при сравнении пациентов с легким и тяжелым течением БА не имела статистически значимых различий ($p>0,05$) (табл. 53).

Таблица 53

Встречаемость SNP *VEGF-A* (*C634G*) среди здоровых, лиц с легкой и тяжелой БА, %

Параметры	Контроль n=116	Легкая БА n=73	Тяжелая БА n=59	$\chi^2(p_1)$	$\chi^2(p_2)$	$\chi^2(p_3)$
<i>CC</i> ОШ [95%ДИ]	13,8	8,2 0,56 [0,20-1,5]	15,2 1,13 [0,46-2,72]	1,35 p=0,24	0,09 p=0,76	1,6 P=0,2
<i>CG</i> ОШ [95%ДИ]	37,9	41,1 1,14 [0,63-2,07]	35,6 0,9 [0,47-1,74]	0,18 P=0,66		0,42 P=0,52
<i>GG</i> ОШ [95%ДИ]	48,3	50,7 0,91 [0,4-2,06]	49,2 1,04 [0,55-1,93]	0,1 P=0,75	0,01 P=0,92	0,03 P=0,86
Аллель <i>C</i> ОШ [95%ДИ]	32,7	28,8 1,2 [0,64-2,28]	33,0 0,98 [0,49-1,90]	0,33 P=0,56	0,02 P=0,88	0,4 P=0,53
Аллель <i>G</i> ОШ	67,3	71,2 0,83	67,0 1,03			

[95%ДИ]		[0,44-1,57]	[0,53-2,00]			
---------	--	-------------	-------------	--	--	--

Примечание: χ^2 – оценка таблиц сопряжения; p_1 , p_2 – значимость различий по сравнению с контрольной группой; p_3 – значимость различий распределения частот генотипов и аллелей групп больных легкой и тяжелой БА; ОШ – отношение шансов; ДИ – 95% доверительный интервал отношения шансов.

Итак, резюмируя результаты проведенного исследования, мы делаем следующие выводы:

1. Полиморфизмы *C509T* в гене *TGF β 1*, *C634G* в гене *VEGF-A* не ассоциированы с развитием бронхиальной астмы и ее тяжелым течением ($p > 0,05$).

С целью уточнения возможной ассоциации исследуемых полиморфизмов ростовых факторов с другими параметрами пациентов с БА проведен анализ количественных показателей «внутри» генотипов (табл. 54).

Обладатели генотипа *-509TT* гена *TGF β 1* раньше других генотипов отмечали дебют симптомов болезни. Носителей данного генотипа отличают значимо более высокие показатели эозинофилии, уровня иммуноглобулина Е, а также склонность к выраженной обструкции. Генотипы *-509CC* и *-509CT* чаще встречались у лиц мужского пола. Носители всех генотипов одинаково болели острыми респираторными вирусными инфекциями.

Носительство аллели *C* гена *VEGF-A* значимо чаще регистрировалось у мальчиков. Носители гомозиготного генотипа *-634CC VEGF-A* значимо чаще болели острыми респираторными вирусными инфекциями, имели выраженную бронхообструкцию и тенденцию к эозинофилии периферической крови ($p < 0,05$). Значимых различий между остальными параметрами в зависимости от генотипов не выявлено (табл. 54).

Таблица 54

Ассоциация некоторых параметров пациентов с генотипами полиморфизмов генов *TGFβ1* и *VEGF-A*

Параметры	Генотипы <i>C509T TGFβ1</i>			p	Генотипы <i>C634G VEGF-A</i>			p
	<i>CC</i>	<i>CT</i>	<i>TT</i>		<i>CC</i>	<i>CG</i>	<i>GG</i>	
Дебют, лет	5,1±3,8	5,7±3,7	4,4±2,2	p _{1,2,3} >0,05	5,2 ± 3,4	5,5 ± 3,8	4,9 ± 3,6	p _{4,5,6} >0,05
Длительность заболевания, лет	4,2±3,3	3,4 ± 3,5	3,4±2,6	p _{1,2,3} >0,05	3,9 ± 3,1	3,2 ± 3,4	4,6 ± 2,3	p ₆ =0,049
Пол, м/д,%	27,5/18,8	24,2/16,1	7,4/6,0	p>0,05	8,7/4,0	27,5/12,8	22,8/24,2	p<0,05
Частота ОРИ, раз/мес	1,4±0,9	1,3±0,7	1,3±0,9	p _{1,2,3} >0,05	1,7±1,2	1,1±0,6	1,4±0,9	p ₄ <0,05
Эозинофилы, абс	4,0±3,1	4,2 ± 3,2	5,9±3,2	p ₂ =0,048 p ₃ <0,05	5,1 ± 4,3	4,2 ± 3,0	4,3 ± 4,1	p _{4,5,6} >0,05
Общий IgE, МЕ/мл	440±316	413±387	689±340	p ₃ <0,05	417 ± 701	431 ± 666	505 ± 809	p _{4,5,6} >0,05
МОС ₅₀ , %	46,2±19,4	50,2±16,6	42,2±8,3	p ₃ <0,05	38,3 ± 10,5	48,5 ± 20,1	48,7 ± 15,2	P ₄ >0,05 P ₅ =0,04
ОФВ ₁ , %	64,8±18,6	67,9±22,9	60,0±15,7	p ₃ =0,12	57,0 ± 17,9	65,1 ± 18,2	67,8 ± 21,8	P ₅ =0,039

Примечание: p – между мальчиками и девочками; p₁ - CC и CT; p₂ - CC и TT; p₃ - CT и TT; p₄ - CC и CG; p₅ - CC и GG; p₆ - CG и GG- значимость различий определена при помощи критерия Манна-Уитни. Представление данных: M ± SD.

Проведен анализ влияния исследуемых полиморфизмов на экспрессию TGFβ1 и VEGF-A. При легкой и тяжелой БА концентрация ростовых факторов выше, чем в группе контроля.

При легкой БА максимальное повышение трансформирующего фактора роста β1 отмечается у носителей генотипа *CT* и *TT(C509T)* – 90,4 и 89,0 пг/мл соответственно, что значительно выше, чем в группе здоровых лиц ($p_1 < 0,001$). У лиц, несущих гомозиготу *CC (C509T)*, уровень ростовых факторов несколько ниже, но также значимо превышает контрольные значения ($p < 0,001$).

При тяжелой астме максимальный уровень трансформирующего фактора роста β1 регистрировался у носителей гомозиготного генотипа - *509TT* (118,7 пг/мл) и гомозиготы - *509CC* (115,5 пг/мл); гетерозиготный вариант характеризовался минимальным значением фактора – 110,3 пг/мл. При попарном сравнении уровня TGFβ1 у больных легкой и тяжелой астмой в зависимости от генотипа не обнаружено статистически значимых различий ($p > 0,05$) (табл. 55).

Таблица 55

Содержание TGFβ1 в крови больных бронхиальной астмой в зависимости от генотипа полиморфизма *TGFβ1 (C509T)*, пг/мл (Me, $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$)

Генотипы	Контроль, n=34		Легкая БА, n=73		Тяжелая БА, n=59	
	Me	$Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$	Me	$Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$	Me	$Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$
TGFβ1						
<i>CC</i>	13,6	11,4-34,6	88,2	43,3-146,3	115,5	80,6-134,1
			$p_1 < 0,001$		$p_1 < 0,001$	
<i>CT</i>	11,9	9,2-28,7	90,4	22,6-104,2	110,3	101,5-133,3
			$p_1 < 0,001$		$p_1 < 0,001$	
			$p_2 > 0,05$		$p_2 > 0,05$	
<i>TT</i>	-	-	89,0	56,6-165,8	118,7	104,7-187,8

		$p_1 < 0,001$	$p_1 < 0,001$
		$p_2 > 0,05$	$p_2 > 0,05$
		$p_3 > 0,05$	$p_3 > 0,05$

Примечание: критерий Манна-Уитни; p_1 – статистическая значимость различий с контрольной группой; p_2 – статистическая значимость различий по сравнению с гомозиготами *CC*; p_3 – статистическая значимость различий по сравнению с гетерозиготами *CT*.

У носителей всех генотипов гена *VEGF-A* уровень эндотелиального фактора роста значимо выше, чем в группе контроля. Носители гомозиготного *-634CC* и гетерозиготного варианта *-634CG* в случае легкой и тяжелой БА демонстрировали более высокие значения – 91,2 и 89,5 пг/мл ($p > 0,05$). Попарное сравнение уровня *VEGF-A* у больных тяжелой астмой свидетельствовало о значимой разнице в уровне фактора роста эндотелия между вариантами *-634CC* и *-634GG*, в остальных случаях статистической разницы не выявлено ($p > 0,05$) (табл. 56).

Таблица 56

Содержание *VEGF-A* в крови больных бронхиальной астмой в зависимости от генотипа полиморфизма *VEGF-A (C634G)*, пг/мл (Me, $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$)

Генотипы	Контроль, n=34		Легкая БА, n=24		Тяжелая БА, n=33	
	Me	$Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$	Me	$Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$	Me	$Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$
VEGF-A						
<i>CC</i>	-	-	57,5	54,3-80,2	91,2	69,7-99,7
			$p_1 < 0,001$		$p_1 < 0,001$	
<i>CG</i>	37,7	33,7-60,1	66,7	58,4-84,6	89,5	54,6-127,8
			$p_1 < 0,001$		$p_1 < 0,001$	
			$p_2 > 0,05$		$p_2 > 0,05$	
<i>GG</i>	13,8	11,7-17,8	52,3	41,7-65,5	72,5	63,1-106,4
			$p_1 < 0,001$		$p_1 < 0,001$	

		$p_2 > 0,05$	$p_2 = 0,043$
		$p_3 > 0,05$	$p_3 > 0,05$

Примечание: критерий Манна-Уитни; p_1 – статистическая значимость различий с контрольной группой; p_2 – статистическая значимость различий по сравнению с гомозиготами *CC*; p_3 – статистическая значимость различий по сравнению с гетерозиготами *GC*.

Таким образом, носители разных генотипов демонстрировали статистически незначимые различия уровня фактора роста эндотелия сосудов независимо от тяжести течения бронхиальной астмы.

4.3.2. Исследование SNP гена *VDR*

Нами проанализирован полиморфизм *G63980A* гена *VDR* среди пациентов с БА и лиц контрольной группы.

Распределение частот генотипов между группами различалось по минорным гомозиготам. Генотип *63980GG* гена *VDR* встречался в 1,1 раза реже пациентов с БА, составив 26,6% против 33,0% в группе здоровых лиц ($OR=0,75$, [ДИ 0,44-1,26]). Полиморфизм *63980GA* в гене *VDR* среди больных астмой регистрировался в 45,4%, в контрольной группе в 49,5%. Частота гомозиготного генотипа *63980AA* преобладала у пациентов с БА в 1,6 раза по сравнению с группой контроля ($OR = 1,83$, [ДИ 0,93-3,60]; $\chi^2=3,29$, $p=0,19$) (табл. 57).

Таблица 57

Распределение генотипов *G63980A* гена *VDR*
среди детей с БА и здоровых лиц, %

Генотип	Частота встречаемости генотипа		p	OR		χ^2
	БА n=154	Контроль n=116		Значение	95% ДИ	
<i>GG</i>	26,6	33,0	0,19	0,75	0,40-1,35	3,29

GA	45,4	49,5		0,86	0,49-1,48	
AA	28,0	17,5		1,83	0,93-3,60	

* p - в сравнении с группой контроля

Таким образом, в группе здоровых лиц преобладает полиморфный вариант гомозиготы -63980GG гена *VDR*. У детей с БА выявлено более частое носительство генотипа -63980AA гена *VDR*, что свидетельствует о повышении риска формирования бронхиальной астмы. Аналогичные результаты получены в аддитивной, рецессивной моделях наследования.

Частота аллельных вариантов *G63980A* в гене *VDR* представлена в таблице 58.

Превалирование мажорной аллели *G* в группе контроля свидетельствует о том, что данный полиморфизм выполняет протективную функцию, а аллель *A* повышает риск формирования бронхиальной астмы.

Таблица 58

Распределение аллелей *G63980A* в гене *VDR*
среди детей с БА и здоровых лиц, %

Аллель	Больные БА n=154	Контроль n=116	χ^2	p	OR	
					значение	95% - ный ДИ
Аллель <i>G</i>	45,8	57,8	2,87	0,09	0,71	0,48-1,06
Аллель <i>A</i>	54,2	42,3			1,41	0,95 – 2,09

* p - в сравнении с группой контроля

При анализе встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма *G63980A* гена *VDR* выявлено, что шанс развития тяжелого течения бронхиальной астмы возрастает в 2,31 раза у носителей генотипа *AA* в сравнении с группой контроля (ОШ=2,31, ДИ 1,2-4,44; $\chi^2=6,4$, $p=0,04$); аналогичные результаты получены в аддитивной и рецессивной моделях (ОШ=2,31, ДИ 1,2-4,44; $\chi^2=4,8$, $p=0,03$). В мультипликативной модели носители аллели *A* имеют риск развития тяжелой БА в 1,59 раза выше в сравнении с контролем (ОШ=1,59, ДИ 1,07-2,36, $\chi^2=5,29$, $p=0,02$) (табл. 59).

Таблица 59

Встречаемость полиморфизма *G63980A* гена *VDR* среди здоровых, лиц с легкой и тяжелой БА, %

Параметры	Контроль n=116	Легкая БА n=73	Тяжелая БА n=59	$\chi^2(p_1)$	$\chi^2(p_2)$	$\chi^2(p_3)$
<i>GG</i> ОШ [95%ДИ]	32,7	28,8 0,83 [0,44-1,56]	25,4 0,70 [0,35-1,41]	1,53 $p=0,22$	0,99 $P=0,32$	0,18 $p=0,7$
<i>GA</i> ОШ [95%ДИ]	49,1	46,6 0,87 [0,48 – 1,57]	40,7 0,69 [0,36 – 1,30]	0,12 $P=0,73$	1,13 $P=0,29$	0,46 $p=0,5$
<i>AA</i> ОШ [95%ДИ]	18,2	24,7 1,57 [0,77 – 3,20]	33,9 2,46 [1,20-5,07]	1,2 $P=0,28$	5,4 $P=0,02$	1,36 $p=0,24$
Аллель <i>G</i> ОШ [95%ДИ]	57,3	52,1 0,82 [0,46-1,48]	45,8 0,64 [0,34-1,20]	0,42 $P=0,52$	2,26 $P=0,13$	2,83 $p=0,09$
Аллель <i>A</i> ОШ [95%ДИ]	42,7	47,9 1,21 [0,68-2,19]	54,2 1,56 [0,83 – 2,93]			

Примечание: χ^2 – оценка таблиц сопряжения; p_1 , p_2 – значимость различий по сравнению с контрольной группой; p_3 – значимость различий

распределения частот генотипов и аллелей групп больных легкой и тяжелой БА; ОШ – отношение шансов; ДИ – 95% доверительный интервал отношения шансов.

С целью уточнения возможной ассоциации исследуемых полиморфизмов ростовых факторов и витамина Д с другими параметрами пациентов с БА проведен анализ количественных показателей «внутри» генотипов.

Носители гомозиготного генотипа *-63980AA* имели более ранний дебют астмы и низкие показатели проходимости на уровне средних бронхов и ОФВ₁. Среди детей, несущих генотип *-63980GG*, выявлялась высокая концентрация IgE и выраженные обструктивные нарушения (табл. 60).

Таблица 60

Ассоциации некоторых параметров пациентов с генотипами
полиморфизма гена *VDR*

Параметры	Генотипы <i>G63980A</i>			p
	<i>GG</i>	<i>GA</i>	<i>AA</i>	
Дебют, лет	6,1 ± 4,1	5,7 ± 3,6	3,5 ± 2,6	p ₁ =0,002 p ₂ =0,001
Длительность, лет	3,5 ± 3,7	3,5 ± 3,1	4,4 ± 3,2	p ₁ =0,2
Эозинофилы, %	3,8 ± 2,9	4,6 ± 4,3	4,6 ± 3,3	p ₃ =0,13
Общий IgE, МЕ/мл	642 ± 401	474 ± 424	371 ± 474	p ₂ =0,043
МОС ₅₀ , %	44,4 ± 22,5	51,3 ± 24,3	43,3 ± 15,7	p ₁ =0,06
ОФВ ₁ , %	61,2 ± 19,1	69,5 ± 20,9	62,4 ± 18,8	p ₁ =0,07

Примечание: Представление данных: М ± SD. Сравнение групп по критерию t; p₁ - AA и GA; p₂ - AA и GG; p₃ - GA и GG.

При оценке влияния генотипов полиморфизма гена *VDR (G63980A)* на уровень холекальциферола отмечено, что пациенты, несущие аллель *G* и генотип *GA*, имеют более низкое содержание 25(ОН)Д при легкой и тяжелой бронхиальной астме. У носителей аллели *A* уровень холекальциферола достигает максимальных значений – при легкой и тяжелой астме 51,9 и 34,2

нмоль/л соответственно. Парное сравнение генотипов свидетельствует об отсутствии значимых различий в большинстве случаев ($p > 0,05$) (табл. 61).

Таблица 61

Содержание 25(ОН)Д в крови больных бронхиальной астмой в зависимости от полиморфных вариантов гена *VDR* (*G63980A*), нмоль/л (Me, $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$)

Генотипы	Контроль, n=34		Легкая БА, n=24		Тяжелая БА, n=33	
	Me	$Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$	Me	$Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$	Me	$Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$
<i>GG</i>	74,5	67,5-83,4	58,3	45,4-65,4	41,3	29,0-74,6
			$p_1=0,048$		$p_1 < 0,001$	
<i>GA</i>	77,7	69,4-90,1	54,9	50,0-58,3	47,9	29,6-58,0
			$p_1=0,048$		$p_1 < 0,001$	
			$p_2 > 0,05$		$p_2 > 0,05$	
<i>AA</i>	86,8	43,2-96,6	51,9	43,9-81,7	34,2	31,5-65,2
			$p_1=0,05$		$p_1 < 0,001$	
			$p_2 > 0,05$		$p_2 > 0,05$	
			$p_3 > 0,05$		$p_3 > 0,05$	

Примечание: критерий Манна-Уитни; p_1 – статистическая значимость различий с контрольной группой; p_2 – статистическая значимость различий по сравнению с гомозиготами *GG*; p_3 – статистическая значимость различий по сравнению с гетерозиготами *GA*.

Таким образом, низкая продукция гидроксиколекальциферола при бронхиальной астме отмечалась у пациентов с наличием аллели *A*. Присутствие аллели *G* характеризуется более высоким уровнем кальцитриола у детей при гомозиготном -*63980GG* и гетерозиготном - *63980GA* вариантах носительства полиморфизма гена *VDR*.

Заключение:

- 1) Тяжелое и неконтролируемое течение бронхиальной астмы сопровождаются более значительной экспрессией трансформирующего

фактора роста $\beta 1$, фактора роста эндотелия сосудов и выраженным дефицитом холекальциферола.

- 2) Повышение $TGF\beta 1$ отмечается при стаже заболевания более 5 лет преимущественно при среднетяжелом и тяжелом течении астмы, тогда как уровень VEGF-A нарастает при длительном течении независимо от тяжести БА. Выраженный дефицит гидроксивитамина Д регистрируется у пациентов старше 3-х летнего возраста, но при небольшом стаже заболевания (до 5 лет).
- 3) Все исследуемые показатели имеют значимую корреляцию с вентиляционными параметрами больных бронхиальной астмой, однако, $TGF\beta 1$ в большей степени коррелирует с ОФВ1, VEGF-A с ФЖЕЛ, а холекальциферол с ОФВ1 и ФЖЕЛ.
- 4) Диагностически информативные значения биохимических показателей для тяжелой астмы:
 1. $TGF\beta 1=106,2$ пг/мл
 2. VEGF-A=59,2 пг/мл
 3. 25(ОН)Д=50,4 нмоль/л
- 5) Полиморфизмы $-509C>T$ в гене $TGF\beta 1$, $-634C>G$ в гене VEGF-A не ассоциированы с развитием и тяжестью течения бронхиальной астмы ($p>0,05$).
- 6) Носительство генотипа $-63980AA$ гена VDR увеличивает шанс развития тяжелой БА в сравнении с группой контроля в 2,3 раза (ОШ=2,31, ДИ 1,2-4,44; $\chi^2=6,4$, $p=0,04$).

ГЛАВА 5 ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ЭЛЕКТРОМАГНИТНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ В ДОЛГОВРЕМЕННОМ РЕЖИМЕ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

5.1. Общая характеристика исследования

Аппарат нетеплового электромагнитного излучения «Астер» используется в целях оптимизации работы органов дыхания, представляет собой портативный источник микроволнового излучения нетепловой интенсивности. Аппарат «Астер» имеет регистрационное удостоверение и сертификат соответствия, разрешен службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития для использования. Регистрационное удостоверение № ФС 022а2005/2581-05 от 19.12.05. Сертификат выдан компетентным российским Органом по сертификации, имеющим регистрационный номер РОСС RU.00001.11ИМ18.

Согласно литературным данным, аппарат электромагнитного излучения нетепловой интенсивности с длиной волны ~ 7 см и плотностью потока энергии <100 мкВт-см² успешно применяется в сочетании с базисной терапией в течение длительного срока, прост в использовании. Основой его действия является эффект резонанса. Клинический эффект проявляется уменьшением отека слизистой дыхательных путей, улучшением отхождения мокроты за счет активации мукоцилиарного клиренса.

Нами проведена оценка комплексной долговременной терапии аппаратом «Астер» в сочетании с базисной терапией в течение 12 месяцев. Дизайн исследования: открытое, проспективное. Критерии включения и исключения подробно представлены в главе 2 «Материалы и методы».

Все пациенты, включенные в исследование, получали базисную терапию – ингаляционные кортикостероиды в дозе от 100 до 500 мкг/сутки. Характеристика базисной терапии представлена в таблице 62, дозы и вид получаемых препаратов не имели статистической разницы (табл. 62).

Таблица 62

Структура и дозы препаратов базисной терапии, Me (95% ДИ)

Группы	Препарат	Доза, мкг/сутки	p
Основная	Флутиказон/салметерол, n=10	325 (175-500)	p>0,05
	Флутиказона пропионат, n=12	250 (250-500)	
	Бекламетазона дипропионат, n=6	300 (300-400)	
Группа сравнения	Флутиказон/салметерол, n=7	250 (250-500)	
	Флутиказона пропионат, n=4	300 (250-300)	
	Бекламетазона дипропионат, n=5	400 (250-400)	

Пациенты на момент включения в исследование имели удовлетворительные вентиляционные параметры и полный контроль над заболеванием (табл. 63).

Таблица 63

Исходная клинико-функциональная характеристика пациентов
(Me (25-75 перцентили))

Характеристики	Основная группа	Группа сравнения
Возраст, лет	8,0 (6,5-11,0)	8,5 (6,75-11,0)
Длительность БА, лет	3,6 (3,0-6,0)	3,5 (2,5-6,5)
Среднетяжелая/тяжелая	20/8	12/4
ОФВ1, %	83,0 (75,0-89,1)	78,0 (68,0-84,2)
СПБ, %	80,5 (74,6-98,0)	81,0 (74,0-96,5)
СЛБ, %	9,75 (5,4-20,8)	8,0 (6,5-13,7)
Частота приступов в неделю	1,0 (1,0-3,0)	1,0 (1,0-3,0)

Примечание: * статистической разницы между группами не выявлено

Сеансы аппаратом «Астер» проводились каждый день, в утреннее и вечернее время, длительностью от 7 (дети 6-11 лет) до 10 минут (дети 12-17 лет) с промежутком между сеансами не менее 10 часов. Учитывалась частота симптомов в месяц и степень их выраженности.

5.2. Результаты долговременной комбинированной терапии

Эффективность комплексной терапии ЭМИ «Астер»+базисная терапия оценивалась по динамике частоты симптомов и их выраженности.

К 6 месяцу наблюдения было отмечено значимое снижение частоты дневных и ночных симптомов в обеих группах больных БА. Через 12 месяцев комбинированной терапии более заметный эффект зафиксирован в группе пациентов, применявших дополнительно аппарата «Астер». Частота дневных симптомов за месяц к 6 месяцу мониторинга среди среднетяжелых пациентов составила 2,0, к 12 месяцу у пациентов 1а группы отсутствовали жалобы в дневные и ночные часы. У пациентов 1А группы к 12 месяцу мониторинга отмечено полное купирование ночных эпизодов БОС и сохранение дневных симптомов в диапазоне полного контроля над БА (1,0 в месяц) (табл. 64).

Регресс клинических показателей в группах 1а-1А был значимо выше в сравнении с группами 2а-2А ($p<0,05$). Основные симптомы болезни значительно снижались в группах, получавших комбинированную терапию (рис.29).

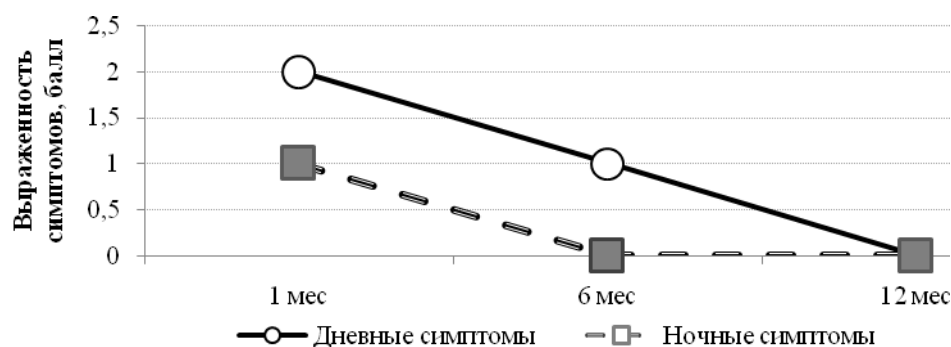


Рисунок 29 Динамика выраженности дневных и ночных симптомов у детей с БА на фоне базисной терапии в сочетании с «Астер»

К 6 месяцу наблюдения было отмечено существенное снижение частоты дневных и ночных симптомов в группах больных БА, получавших комбинацию препаратов базисной терапии и ЭМИ «Астер». Частота и выраженность ночных симптомов стала значимо ниже среди пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением астмы в сравнении с исходными

цифрами ($p < 0,05$). В группе сравнения не получено статистически значимых различий с первоначальной частотой и выраженностью симптомов, однако к 12 месяцу была зарегистрирована положительная тенденция, в большей мере для ночных симптомов заболевания (табл. 64). Пациенты с тяжелым течением БА, получавшие ЭМИ «Астер»+базисная терапия имели менее выраженные дневные симптомы к 6 месяцу мониторинга против аналогичных показателей группы без использования «Астер».

Таблица 64

Динамика частоты дневных и ночных симптомов на фоне проводимой терапии детей с БА (Ме (25-75 перцентили))

Параметры		Дневные симптомы/мес	Ночные симптомы/мес
Группа 1а n=20	0 визит	7,0 (6,0-9,0)	3,0 (2,0-5,0)
	3 мес	6,0 (5,0-7,5)	2,0 (1,0-3,5)
	6 мес	2,0 (1,0-4,0)*	0 (0-1,0)*
	12 мес	0 (0-1,0)*	0 (0-1,0)*
	* $p_1 < 0,05$ между посещениями врача		
Группа 1А n=8	0 визит	8,0 (4,0-9,0)	5,0 (2,0-9,0)
	3 мес	6,0 (5,0-10,0)	3,0 (1,0-4,2)
	6 мес	2,0 (1,0-3,5)*	1,0 (0-1,5)*
	12 мес	1,5 (1,0-2,0)*	0 (0-1,0)*
	* $p_1 < 0,05$ между посещениями врача		
Группа 2а n=12	0 визит	7,0 (6,0-12,5)	3,0 (2,0-8,2)
	3 мес	6,0 (3,0-8,0)	3,0 (1,0-4,3)
	6 мес	3,0 (1,0-4,3)*	1,0 (0-1,3)*
	12 мес	2,0 (1,0-3,3)*/**	0,0 (0-1,5)*
	* $p_1 < 0,05$ между посещениями врача		
Группа 2А n=4	0 визит	8,0 (6,0-12,0)	4,0 (2,0-8,0)
	3 мес	6,0 (3,0-8,2)	3,0 (1,0-4,2)
	6 мес	3,0 (1,0-4,5)*	1,0 (0-1,2)*

	12 мес	2,0 (1,5-3,3)*/**	1,0 (0-1,5)*
* $p_1 < 0,05$ между посещениями врача ** $p_2 < 0,05$ между основной и группой сравнения			

Примечание: * p_1 -статистическая разница между визитами по критерию Уилкоксона; ** p_2 – статистическая разница между группами по критерию Манна-Уитни.

В группе 1а, использующей комплексную терапию, снижение потребности в β_2 -агонистах короткого действия в 5 раз в сравнении с первоначальными цифрами было отмечено к 6 месяцу наблюдения ($p < 0,05$), к 12 месяцу наблюдения составило 0 (табл. 65).

У пациентов группы 1А увеличилось число бессимптомных дней на 56 - 96% от начальных значений, однако значимой разницы между группами не выявлено ($p > 0,05$).

В группе 2а к 6 месяцу наблюдения потребность в КДБА уменьшилась в 2,7 раза, к 12 месяцу – в 3,7 раза, при этом необходимость применения данных препаратов составила в среднем 0,6 раз в неделю. Максимальное число бессимптомных дней в конце исследования составило 26,0 дней в месяц, увеличиваясь с первоначальных цифр на 44,4%.

В группе 2А к окончанию исследования частота применения β_2 -агонистов также существенно снизилась в сравнении с потребностью в начале исследования и составила 0,8 раз в неделю ($p < 0,05$), количество бессимптомных дней было практически таким же, как среди пациентов со среднетяжелым вариантом астмы (табл. 65).

Таблица 65

Потребность в β_2 -агонистах, число бессимптомных дней на фоне
терапии детей с БА (Me (25-75 перцентили))

Параметры		Потребность в β_2 -агонистах/нед	Число бессимптомных дней/месяц
Группа 1а	0 визит	2,5 (1,0-3,5)	22,5 (20,0-25,7)

n=20	3 мес	1,7 (0-2,2)	25,3 (21,0-26,0)
	6 мес	0,5 (0-0,9)*	27,5 (24,0-29,0)
	12 мес	0 (0-1,0)*	29,0 (26,0-30,0)
	* $p_1 < 0,05$ между посещениями врача		
Группа 1А n=8	0 визит	2,7 (2,0-4,2)	21,75 (20,0-24,5)
	3 мес	1,8 (1,0-3,5)	23,7 (21,5-27,3)
	6 мес	1,5 (1,0-3,5)	25,0 (24,0-27,0)
	12 мес	0 (0,0-1,6)*	29,0 (27,5-30,0)
	* $p_1 < 0,05$ между посещениями врача		
Группа 2а n=12	0 визит	3,0 (1,5-3,5)	18,0 (16,0-20,5)
	3 мес	1,8 (1,7-2,5)	21,5 (20,5-24,5)
	6 мес	1,1 (1,0-4,5)	24,5 (22,0-27,5)
	12 мес	0,6 (1,0-3,0)*/**	26,0 (25,0-27,5)
	* $p_1 < 0,05$ между посещениями врача		
Группа 2А n=4	0 визит	3,0 (1,5-3,2)	19,0 (18,0-23,7)
	3 мес	2,0 (1,75-2,5)	21,0 (20,4-24,6)
	6 мес	1,3 (1,0-4,1)	24,0 (22,5-26,5)
	12 мес	0,8 (1,0-3,0)*/**	26,3 (25,0-27,7)
	* $p_1 < 0,05$ между посещениями врача ** $p_2 < 0,05$ между основной и группой сравнения		

Примечание: * p_1 -статистическая разница между визитами по критерию Уилкоксона; ** p_2 – статистическая разница между группами по критерию Манна-Уитни.

Выраженность дневных, ночных симптомов и потребности в КДБА снижалась в более быстрые сроки в 1а группе пациентов, получающих комплексную терапию (рис.30). Потребность в β_2 -агонистах короткого действия купировалось у всех пациентов группы 1а к 6 месяцу наблюдения ($p < 0,05$) и сохранялась на таком же уровне к 12 месяцу мониторинга.

Выраженность дневных симптомов уменьшилась на 75%, ночных – на 91%, потребность в КДБА сократилась на 84,6%.

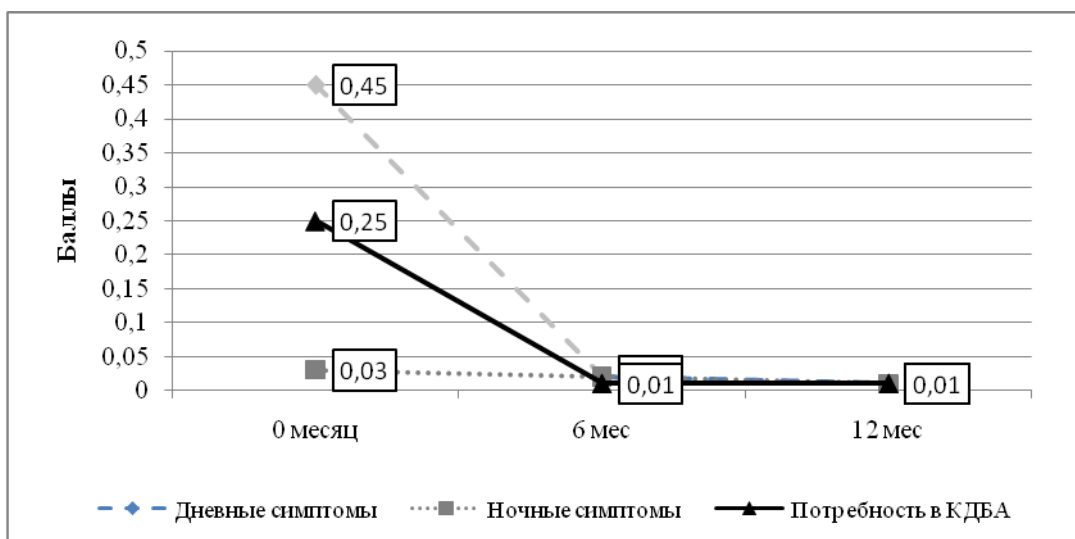


Рисунок 30 Динамика выраженности дневных, ночных симптомов и потребности в КДБА в группе 1а

Пациенты со среднетяжелым течением (2а группа), получающие только ингаляционные кортикостероиды, отмечали невысокую потребность в КДБА и ночные симптомы к 12 месяцу наблюдения, в среднем 0,05 балла. Потребность в КДБА уменьшалась, но к 12 месяцу наблюдения у 2 пациентов оставались умеренные симптомы заболевания, требующие ингаляции бронходилататоров (рис. 31).

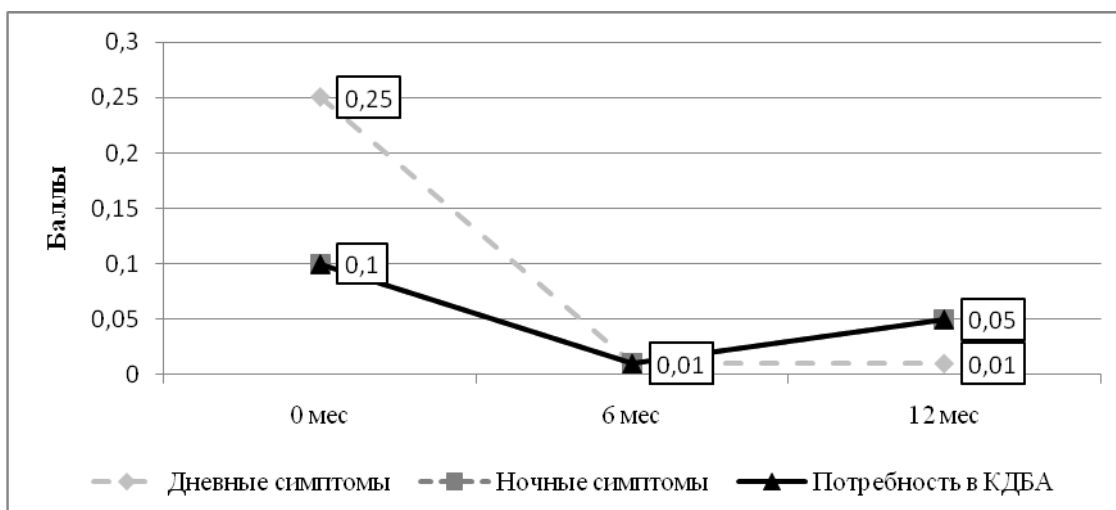


Рисунок 31 Динамика выраженности дневных, ночных симптомов и потребности в КДБА в группе 2а

Пациенты основной группы (1А) отмечали регресс клинических симптомов в более быстрые сроки – минимально выражены к 6 месяцу наблюдения, тогда как в группе пациентов, не получающих «Астер», к данному сроку потребность в бронходилататорах и выраженность дневных симптомов была выше (рис.32). Пациенты группы 1А к 12 месяцу наблюдения отмечали снижение выраженности дневных симптомов на 70,3%, ночных симптомов – на 46,3%, потребности в КДБА – на 47,5%.

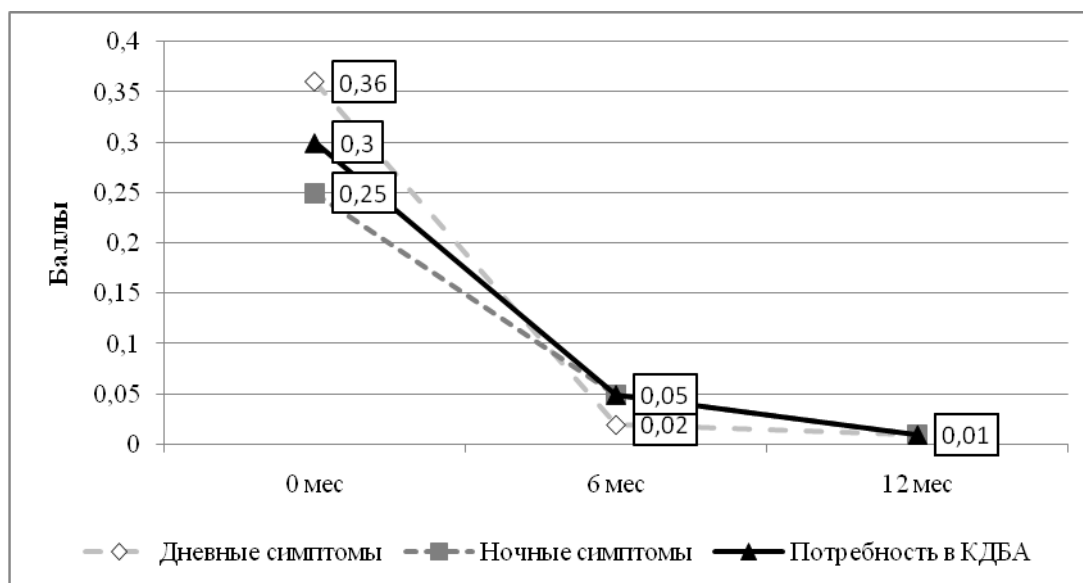


Рисунок 32 Динамика выраженности дневных, ночных симптомов и потребности в КДБА в группе 1А

В группе 2А к окончанию исследования частота применения β 2-агонистов также существенно снизилась в сравнении с потребностью в начале исследования и составила 0,01 раз в неделю ($p < 0,05$), количество бессимптомных дней было практически таким же, как среди пациентов со среднетяжелым вариантом астмы (рис. 33).

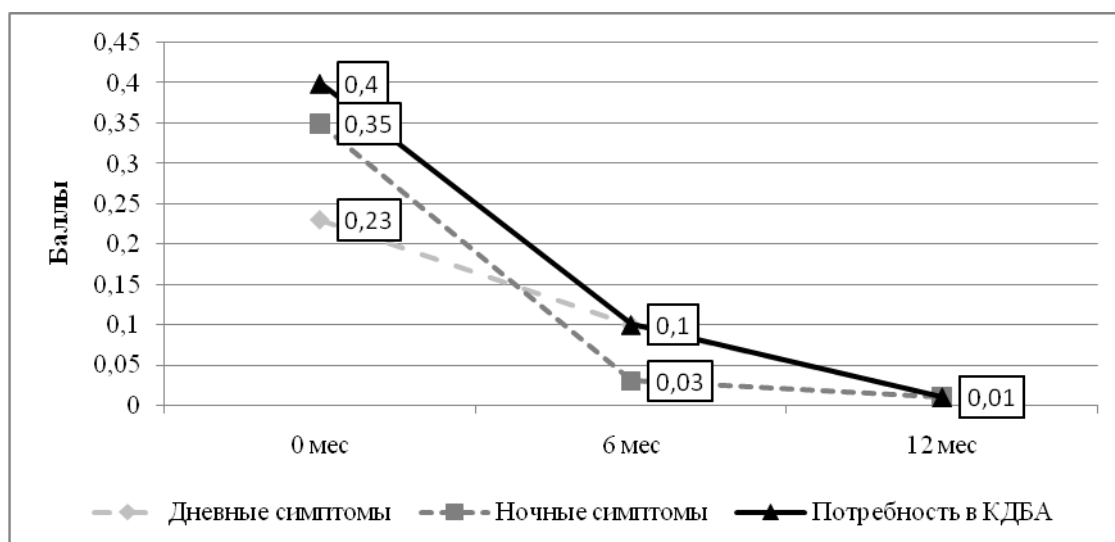


Рисунок 33 Динамика выраженности дневных, ночных симптомов и потребности в КДБА в группе 2А

Состояние легочной вентиляции и бронхиальной гиперреактивности соответствовало общим тенденциям в группах. У всех пациентов отмечалась положительная динамика к концу периода наблюдения. При анализе динамики ОФВ1 в зависимости от лечения было выявлено, что режим монотерапии (только базисная терапия) и режим комбинированной терапии (базисная терапия+Астер) демонстрируют разную скорость достижения целевых величин контролируемого течения бронхиальной астмы (табл. 66).

Целевые показатели полного контроля астмы в группах детей, получавших микроволновую терапию, были достигнуты к 6 месяцу мониторинга, тогда как в условиях монотерапии эти параметры соответствовали полному контролю лишь к визиту 12 месяца наблюдения.

Таблица 66

Динамика параметров легочной вентиляции
на фоне терапии (Me (25-75 перцентили))

Параметры		ОФВ1	СПБ	СЛБ
Группа 1а n=20	0 визит	76,5 (75,0-78,5)	74,6 (74,0-82,0)	11,5 (10,5-14,0)
	3 мес	78,7 (78,0-81,4)	77,5 (75,0-84,0)	9,5 (8,0-11,1)
	6 мес	81,2 (79,3-82,3)	85,7 (82,0-88,5)	8,5 (7,0-14,2)
	12 мес	88,6 (85,5-92,5)	92,5 (87,0-96,5)*	5,5 (5,0-8,0)*

		$*p_1 < 0,05$ между посещениями врача		
Группа 1А n=8	0 визит	77,4 (76,0-82,0)	75,0 (73,0-81,0)	10,5 (9,0-12,0)
	3 мес	79,5 (76,0-83,5)	79,5 (75,5-82,1)	9,3 (8,5-12,5)
	6 мес	81,5 (78,0-84,2)	84,5 (82,5-87,5)	8,0 (7,0-11,1)
	12 мес	86,2 (81,5-92,5)	88,8 (82,5-91,0)	6,0 (5,0-8,0)*
	$*p_1 < 0,05$ между посещениями врача			
Группа 2а n=12	0 визит	72,0 (70,0-76,5)	76,5 (74,0-80,0)	12,5 (8,0-15,0)
	3 мес	75,5 (74,0-80,5)	78,7 (76,0-92,5)	11,5 (9,0-15,1)
	6 мес	78,0 (75,5-84,0)	85,5 (81,0-87,5)	9,8 (7,5-14,0)
	12 мес	82,5 (78,0-88,0)	88,5 (86,0-91,5,0)	9,5 (6,0-13,0)**
	$*p_1 < 0,05$ между посещениями врача			
Группа 2А n=4	0 визит	72,5 (71,5-75,0)	76,8 (74,0-79,0)	12,0 (8,0-13,0)
	3 мес	75,2 (74,0-80,5)	78,5 (76,0-92,0)	10,5 (9,0-14,5)
	6 мес	77,4 (75,5-82,0)	82,3 (80,1-87,5)	9,3 (7,5-12,5)
	12 мес	80,2 (78,5-86,0)	88,6 (85,0-93,5)	7,5 (6,5-11,5)
	$*p_1 < 0,05$ между посещениями врача $**p_2 < 0,05$ между основной и группой сравнения			

Примечание: $*p_1$ - статистическая разница между визитами по критерию Уилкоксона; $**p_2$ – статистическая разница между группами по критерию Манна-Уитни.

Наиболее существенные изменения зафиксированы при снижении среднесуточной лабильности бронхов – от 51,7% в группе 1а до 24% аналогичного показателя в группе контроля (рис. 34); от 42,8% при комбинированном лечении тяжелой астмы (группа 1А) до 37,5% среди лиц контрольной группы (рис. 35).

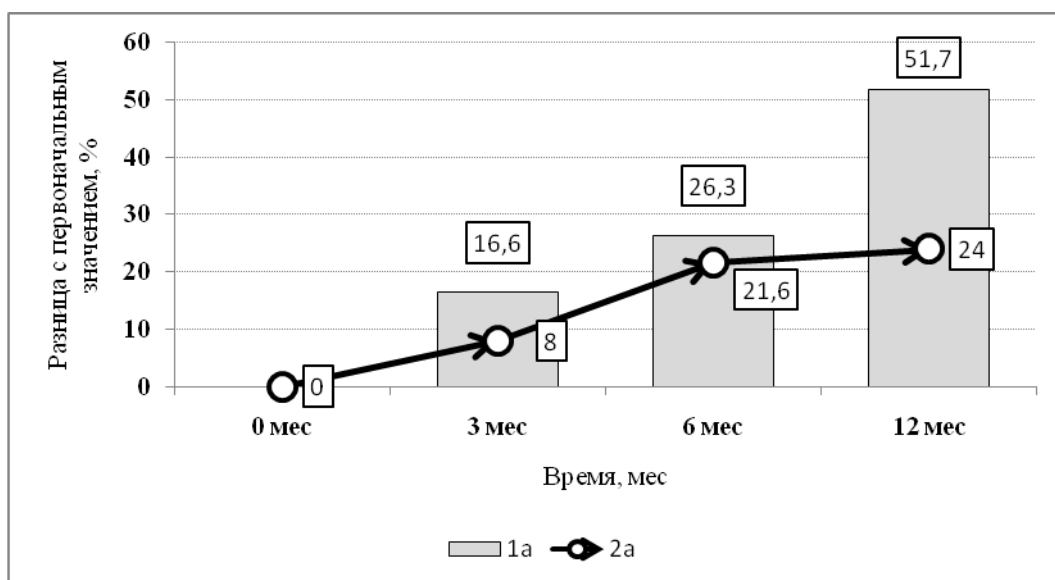


Рисунок 34 Темпы снижения variability среднесуточной бронхиальной проходимости в % от первоначального значения в группах 1а и 2а.

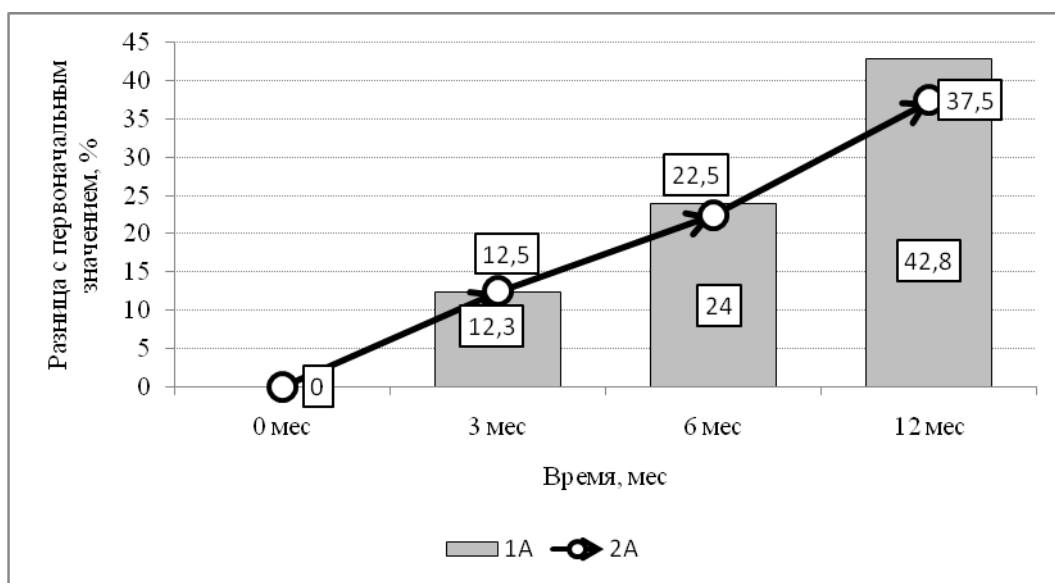


Рисунок 35 Темпы снижения variability среднесуточной бронхиальной проходимости в % от первоначального значения в группах 1А и 2А.

Разница основных параметров между 0 визитом и окончанием исследования в случае сочетания терапии ИГКС+ «Астер» была больше, чем при использовании традиционной терапии (рис. 36).

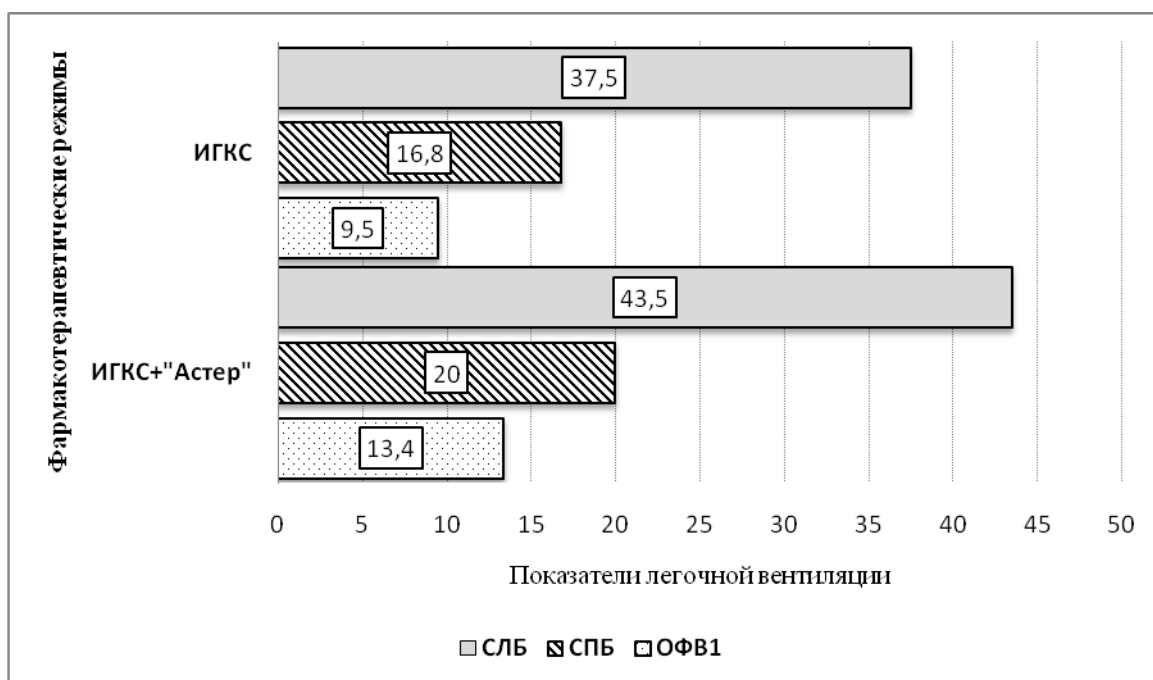


Рисунок 36 Δ показателей легочной вентиляции от исходного уровня на фоне разных режимов терапии

Результаты АСТ - теста

Дополнительно эффективность терапии оценивалась по результатам русскоязычной версии опросника АСТ – теста. АСТ – тест проводился ежемесячно. Объективная оценка состояния врачом и родителями дополнялась субъективными ощущениями самого больного с учетом его возраста.

Интерпретация результатов анкетирования проводилась в соответствии с установленными шкалами: 25 баллов означали полный контроль БА, 20-24 - неполный контроль, 19 баллов и меньше - отсутствие контроля (за последние 4 нед).

По результатам анкетирования при 0 визите в основной группе контроль отсутствовал у 6 пациентов (21,4%), к визиту в 12 месяцев – у 2 пациентов зарегистрирован частичный контроль (7,1%), у остальных достигнуты показатели полного контроля ($p < 0,01$). В группе сравнения

аналогичные показатели были ниже и составили 6 (50,0%) и 10 (83,3%) соответственно ($p < 0,05$).

Таким образом, можно констатировать, что:

1. На фоне длительного воздействия ЭМИ частота и выраженность симптомов астмы уменьшается.
2. Регресс симптомов бронхиальной астмы на фоне терапии ИГКС+ «Астер» полностью и в более короткие сроки купирует дневные, ночные симптомы наряду с потребностью в бронхолитиках.
3. Комбинированная терапия способствует достижению контроля над заболеванием у всех пациентов.

ГЛАВА 6. МАТЕМАТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ВКЛАДА ОТДЕЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ В ТЯЖЕСТЬ ТЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Закljučающим этапом нашего исследования стало выделение на основе комплексного анализа информативных признаков и учет их вклада в изменчивость бронхиальной астмы.

Большое количество переменных усложняет определение точного вклада каждого оцениваемого предиктора. Для выделения признаков с максимальным вкладом в характеристику заболевания использован метод РСА. Данный метод определяет тесно коррелирующие между собой признаки в одно или несколько направлений, позволяющих отразить долю вклада признака в формирование компонент, установить факторную нагрузку и вклад компоненты в общую характеристику БА в той или иной группе пациентов. Различия между сравниваемыми показателями считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Суть метода состояла в анализе показателей пациентов и определении наиболее важных составляющих тяжести БА. Метод главных компонент позволяет сократить признаковое пространство, удалив «мешающие» диагностике признаки, и выделить таким образом эффективный алгоритм диагностики бронхиальной астмы.

При выделении главных компонент было учтен 31 признак, включающих элементы анамнеза, объективного обследования, подробные данные гемограммы, биохимического (ростовые факторы), иммунологического (IgA, IgM, IgG и IgE), цитологического (клеточный состав отделяемого носовой полости, мокроты), функционального, инструментального, молекулярно-генетического обследования.

Нами был выделен ряд из 31 количественного признака для решения следующих задач:

- Определение главных компонент для легкой и тяжелой БА.
- Определение факторной нагрузки выделенных компонент на течение БА.
- Интерпретация основных признаков с учетом их вклада в компоненту.

31 признак сгруппировали в несколько блоков - направлений:

1 направление – данные анамнеза: частота острых респираторных инфекций, возраст манифестации симптомов астмы, вес тела при рождении; длительность астмы;

2 направление – клиническое: ИМТ пациентов;

3 направление – функциональное – показатели легочной вентиляции методом спирографии и компьютерной бронхофонографии: ПСВ, ФЖЕЛ, ОФВ1, МОС25 и МОС50, АКРД1, АКРД2, АКРД3 и К2;

4 направление – лабораторное: показатели гемограммы, IgA, M, G, E; число эозинофилов и нейтрофилов в мокроте, риноцитограмме; концентрация $TG\beta 1$, VEGF-A, концентрация гидроксиколекальциферола.

В заключительном варианте для легкой и тяжелой астмы выделено 6 основных компонент, вносящих максимальный вклад в изменчивость заболевания.

Вклад отдельных компонент в характеристику астмы отображен на «каменистой осыпи», позволяющей найти место, где убывание значений слева направо максимально замедляется (рис. 37).

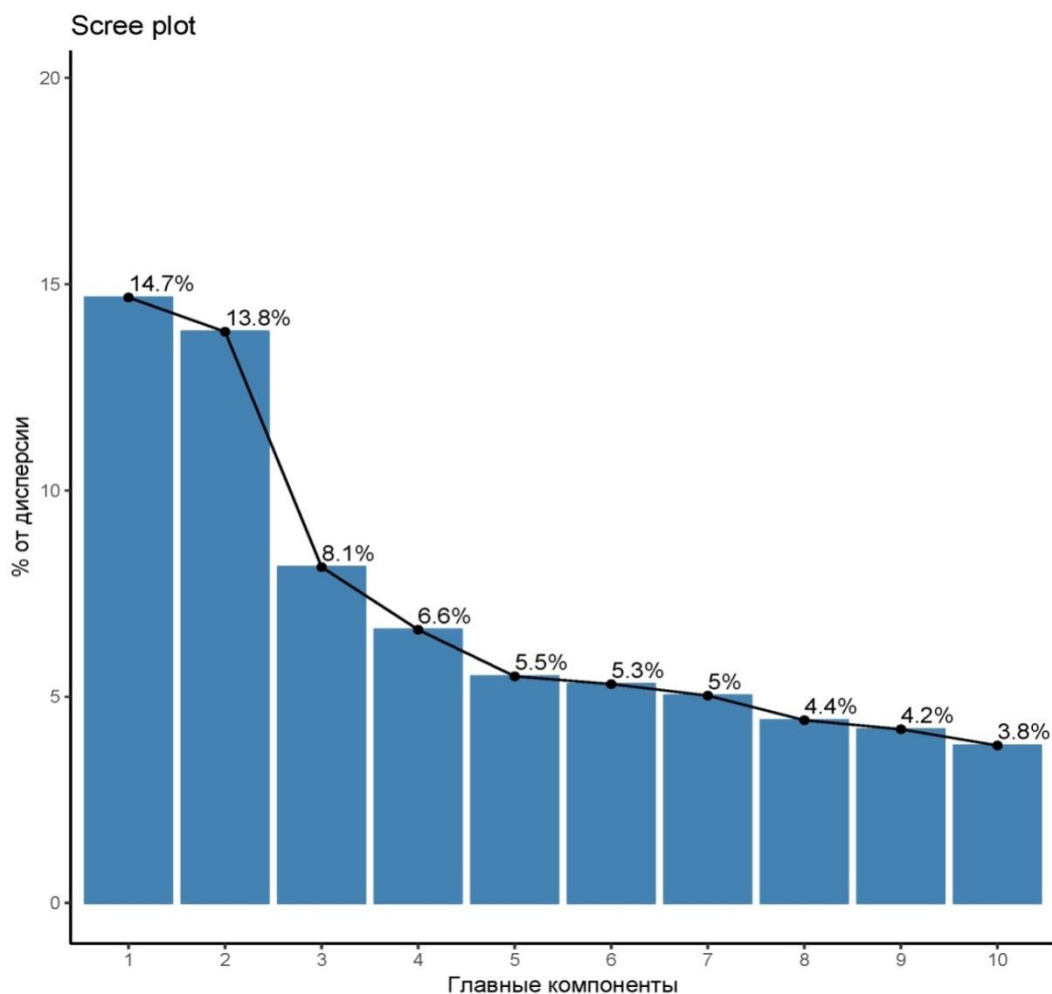


Рисунок 37 Доля вклада главных компонент в общую изменчивость клинической картины в группе легкой БА

При легкой БА максимум факторной нагрузки складывается из первых 3 компонент, их сумма равна 36,6%. Начиная с 4 до 10 компоненты имеют примерно равные значения, значит, их вклад в характеристику астмы примерно одинаков и колеблется от 3,8 до 6,6%. Данный факт подтверждает мультифакториальную природу заболевания.

Шкала в правой части рисунка 38 отражает долю вклада переменной в формирование компонент. По размеру факторной нагрузки наибольшее значение имеют первые 3 компоненты. В формирование первой компоненты оказывают вентиляционные показатели – МОС25, МОС50 и ОФВ1. Меньший вклад вносит возраст ребенка и возраст манифестации симптомов астмы. Значит, комбинация признаков первой компоненты составляет 14,7% влияния на заболевание.

Вторая компонента также отражает наибольший вклад показателей легочной вентиляции. Третья компонента включает показатели гемограммы – уровень нейтрофилов и лимфоцитов. Установлена сильная обратная корреляция с уровнем нейтрофилов и положительная с уровнем лимфоцитов гемограммы.

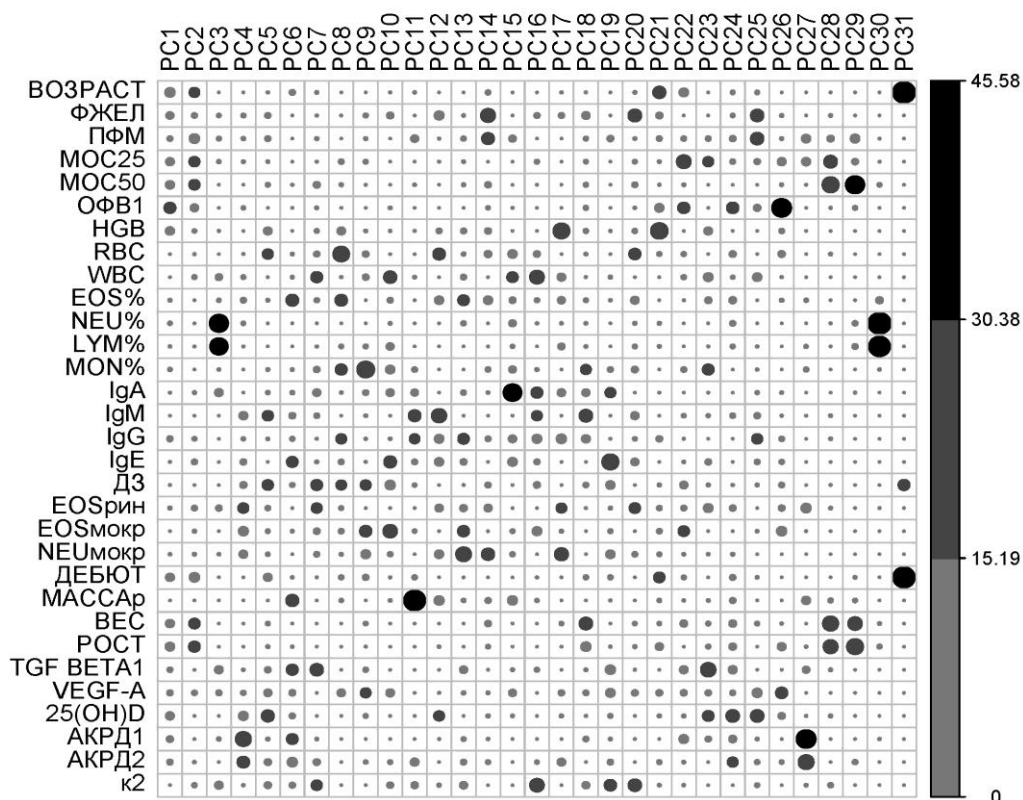


Рисунок 38 Доля вклада признаков в формирование отдельных компонент при легкой БА

Таким образом, «сжатая» информация отражает факторную нагрузку, влияющую на изменчивость легкой БА: комбинация обструктивных вентиляционных нарушений на фоне особенностей взаимодействия иммунной системы с возбудителями ОРИ.

Критерий «каменистой осыпи» при тяжелой БА указывает на максимальную факторную нагрузку первых 2 факторов, объясняющих 29,4% дисперсии данных (рис.39).

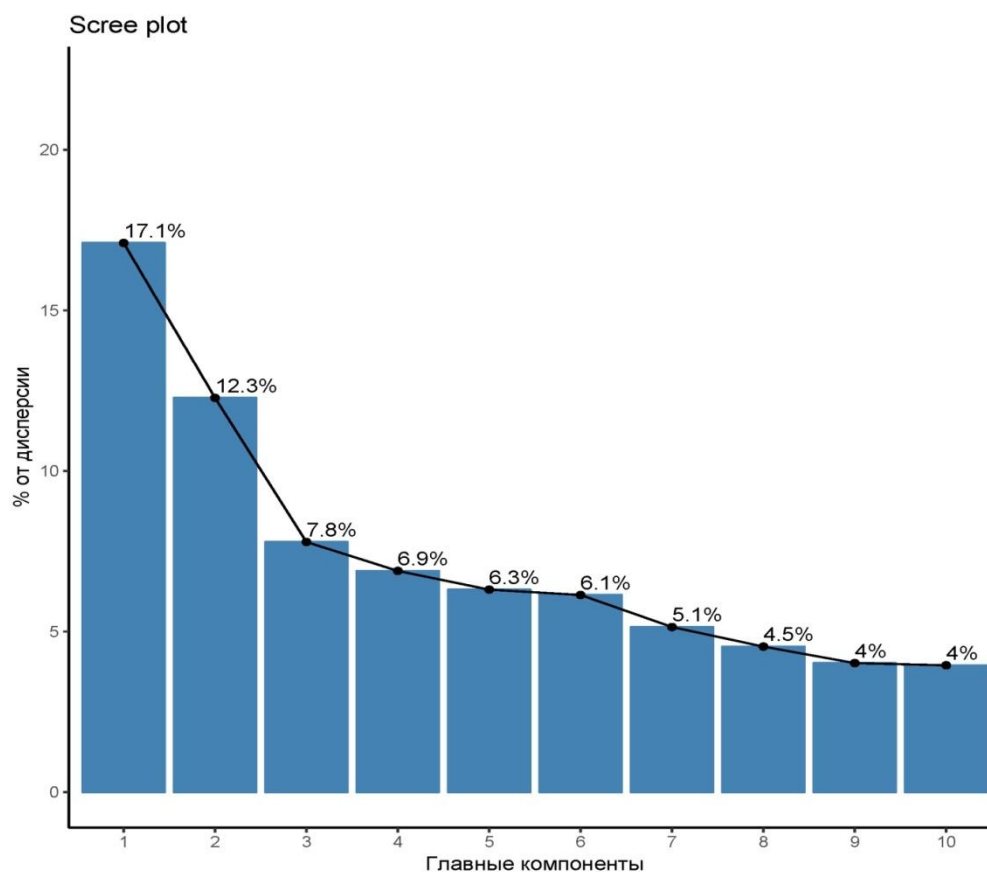


Рисунок 39 Доля вклада главных компонент в общую изменчивость клинической картины в группе тяжелой БА

Первая компонента включает возраст, вклад IgA и гидроксиколекальциферола, масса - ростовые показатели пациентов. Математический анализ доказывает влияние высоких показателей физического развития в течение БА. Вклад иммуноглобулина А в характеристику тяжелой БА, возможно, обусловлен защитным механизмом в отношении ОРИ, повышающих гиперреактивность бронхов. Наглядно отмечена роль гидроксивитамина, коррелирующего со снижением легочной функции.

Второй фактор описывает 12,3% дисперсии вкладом вентиляционных показателей: ОФВ1, МОС, ПСВ, ФЖЕЛ. Уровень эозинофилов в мокроте и отделяемом со слизистой носовой полости составили третью компоненту.

Таким образом, при тяжелом течении бронхиальной астмы наибольшая факторная нагрузка связана с возрастом пациента, нарастанию тяжести

аллергического воспаления (эозинофилия мокроты и назального секрета), высоким уровнем физического развития (рис. 40).

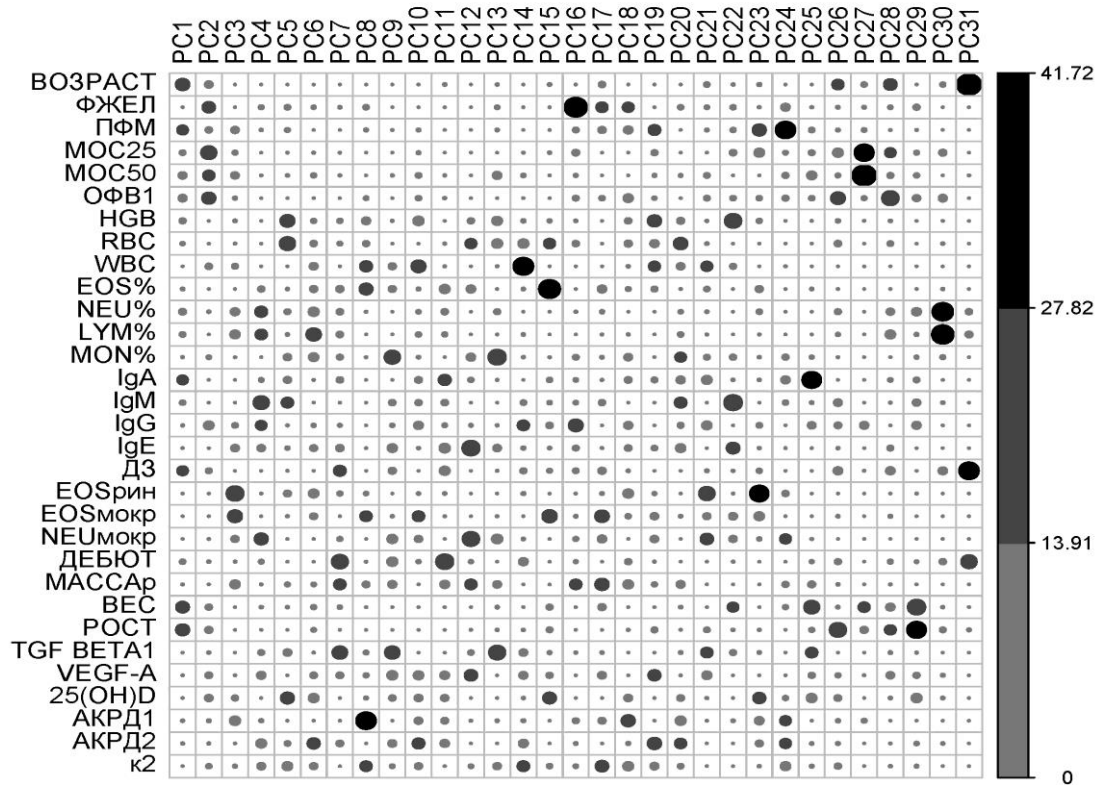


Рисунок 40 Доля вклада признаков в формирование отдельных компонент при тяжелой БА

Резюмируя полученные результаты, мы делаем следующие выводы:

1. PCA– анализ выделил набор комбинаций-признаков, вносящих наибольший вклад в дисперсию характеристик легкой и тяжелой БА. Комплекс основных переменных при легкой БА: обструктивные нарушения вентиляции, вирусиндуцированный характер взаимодействия. Набор комбинаций-признаков с наибольшим вкладом при тяжелой БА: возраст пациента, вентиляционные нарушения, возраст пациента и индекс массы тела.
2. При легком и тяжелом течении БА остаются значимыми обструктивные вентиляционные нарушения и дисбаланс нейтрофилов и лимфоцитов.

3. Значимый вклад изменений легочной вентиляции при легком течении бронхиальной астмы доказывает их определяющую роль в будущем прогнозе функции легких.
4. Выделенные главные компоненты могут быть использованы при создании прогностических моделей бронхиальной астмы.

ГЛАВА 7 ОБСУЖДЕНИЕ СОБСТВЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Значимость тяжелой бронхиальной астмы в детском возрасте обусловлена инвалидизацией, смертностью и ассоциацией с высокой частотой неблагоприятных исходов среди взрослых [286]. Множество исследований, посвященных изучению тяжелого варианта течения данного заболевания, свидетельствуют о ее значительной гетерогенности как в рамках фенотипов, так и эндотипов [212, 331]. В то же время число проспективных исследований невелико, что не позволяет судить о стабильности того или иного фенотипа во времени и не исключает возможности синдрома «overlap» между ними.

Наше исследование посвящено изучению клинико-патогенетических особенностей течения тяжелой бронхиальной астмы у детей. В группе 335 пациентов, включенных в исследование, диагноз тяжелой бронхиальной астмы зарегистрирован у 112 пациентов, что составило 33,4% от общего числа обследованных. В основной когорте (n=335), независимо от возраста, преобладали мальчики, они же составили основную долю при легком и среднетяжелом течении астмы. С утяжелением заболевания более многочисленная группа представлена девочками (62,5% против 37,5% мальчиков), что согласуется с работами Плахотиной О.В. и соавт. (2018), Шаховой Н.В. и соавт. (2019), данными Национальной программы «Бронхиальная астма у детей: стратегия лечения и профилактики» (2017) [99, 122, 148, 293].

Диагностика бронхиальной астмы у пациентов первых трех лет жизни сложна и обусловлена как трудностью функциональной оценки состояния легочной вентиляции, так и наличием анатомо-физиологических особенностей дыхательной системы [2, 4, 7, 12, 118]. Вероятно, отчасти с этим связано небольшое число пациентов раннего возраста в нашем исследовании.

Манифестация симптомов бронхиальной астмы в раннем возрасте является фактором риска тяжелого течения и постепенного снижения функции

легких [50]. Обследованные пациенты с тяжелой БА имели более ранним дебютом заболевания, преимущественно до 3-х летнего возраста. Интересным фактом явилось то, что у девочек манифестация симптомов, независимо от тяжести астмы, отмечалась позднее, чем у мальчиков. Однако к более старшему возрасту число девочек начинает преобладать в группе тяжелого течения, что может указывать на более тяжелый вариант бронхиальной астмы у лиц женского пола [149, 437]. Пациенты с тяжелой формой бронхиальной астмы отличались продолжительностью болезни «более 5 лет», причем в данной категории также доминировали девочки.

Оценка наследования бронхиальной астмы варьирует от 35 до 70%, однако генетические вариации определяют лишь половину риска развития болезни [355]. При анализе структуры наследственности «женский» фенотип 1 и 2 линии родства превалировал среди sibсов, независимо от тяжести данного заболевания, составив от 35% до 44,8%, что согласуется с данными других исследователей [75, 78, 149, 375]. Доминирующей аллергопатологией среди родственников пациентов явилась бронхиальная астма (146/43,6%); в целом аллергические заболевания регистрировались более чем у 2/3 родственников обследованных больных.

Большинство детей имели сенсibilизацию к различным видам аллергенов, при этом моновалентная сенсibilизация зафиксирована у 114 пациентов (34%), поливалентная – у 155 (46,5%). Известно, что неблагоприятное течение бронхиальной астмы, тяжелые обострения чаще ассоциированы с грибковой сенсibilизацией [230]. Достаточно часто выявляется чувствительность к бытовым и эпидермальным аллергенам [7, 170, 194, 311, 386]. У обследованных нами детей частота моновалентной сенсibilизации уменьшалась с нарастанием тяжести астмы, постепенно «вытесняясь» поливалентной чувствительностью. При этом у пациентов пубертатного возраста преобладала пыльцевая сенсibilизация, в остальных

возрастных группах превалировала чувствительность к пищевым аллергенам. Согласно анамнестическим сведениям выраженность сенсibilизации у наших пациентов при тяжелой астме снижалась, составив 86,4%.

В числе факторов риска, влияющих на развитие и особенности течения бронхиальной астмы, общепризнанными являются факторы риска перинатального периода [25, 434]. В последние годы доказано, что недоношенность существенно увеличивает риск развития хронических бронхолегочных заболеваний, в том числе бронхиальной астмы, в будущем [69, 242, 246]. Согласно полученным результатам, значимыми факторами риска тяжелой астмы явились угроза прерывания I половины беременности, гестозы II половины, а также недоношенность. Не было выявлено статистически значимых различий в зависимости от вида вскармливания, массы тела при рождении, частоты респираторных заболеваний в неонатальном периоде.

При анализе анамнестических данных в основной когорте было установлено, что неблагоприятным влиянием на течение болезни обладают высокая частота ОРВИ в раннем возрасте в сочетании с ППЦНС, неудовлетворительные жилищно-бытовые условия (более 40% пациентов). Более трети детей (41/36,6%) с тяжелой астмой являлись пассивными курильщиками, также значимо чаще в семьях больных тяжелой астмой регистрировались домашние животные – 43 (38,4%) против 24 (16,8%) с легким течением болезни. Полученные данные полностью согласуются с данными ряда исследователей [75].

Известно, что особенности течения бронхиальной астмы могут быть связаны с наличием коморбидных заболеваний [17, 51, 319]. Так, в группе обследованных нами пациентов была выявлена ассоциация тяжелой астмы с коморбидными аллергическими заболеваниями – аллергический ринит встречался у данной категории детей в половине случаев, что свидетельствует о распространенном аллергическом воспалении на всех уровнях органов дыхания.

Дополнительно нами было проанализировано сочетания бронхиальной астмы с гастроэзофагальным рефлюксом, гипертрофией аденоидов, но значимого преобладания, независимо от степени тяжести, не было выявлено.

С тяжелым течением бронхиальной астмы ассоциированы женский пол (ОШ=3,19; 95%ДИ 1,91-5,35), угроза прерывания беременности (ОШ=2,35; 95%ДИ 1,35-4,08), недоношенность (ОШ=2,67; 95%ДИ 1,26-5,67), ОРВИ и бронхиты на первом году жизни (ОШ=10,9; 95%ДИ 2,44-48,7) и старше года (ОШ=3,92; 95%ДИ 2,07-7,44); сопутствующие ППЦНС (ОШ=2,8; 95%ДИ 1,55-5,14) и аллергический ринит (ОШ=2,32; 95%ДИ 1,38-3,89), пассивное курение (ОШ=2,37; 95%ДИ 1,35-4,17) и неблагоприятные условия проживания (ОШ=2,76; 95%ДИ 1,58-4,82) [143, 144].

На следующем этапе нами был проведен этап анализа клинико-функционального состояния пациентов в зависимости от тяжести течения бронхиальной астмы. Известно, что в настоящее время одним из рассматриваемых фенотипов является бронхиальная астма, ассоциированная с ожирением [68, 115]. Поводом для выделения такого варианта в отдельный фенотип послужили особенности течения болезни и состояния вентиляционной функции легких [187]. В нашей работе избыток массы тела был зарегистрирован преимущественно у пациентов с тяжелой астмой – 28 человек (25%). Средний уровень физического развития при легкой степени тяжести болезни превышал аналогичный показатель при тяжелой БА в 1,4 раза. По гендерному признаку среди наших пациентов значимых различий не было выявлено.

В современном медицинском сообществе большое внимание привлекает к себе рецидивирующий бронхообструктивный синдром [40, 55, 227, 327, 336]. Причиной такого интереса является уточнение возможной траектории развития БОС. В недавнем времени наиболее применимой в клинической практике являлось разделение бронхиальной обструкции на эпизодическую и мультитриггерную [55]. Однако с течением времени стало понятно, что

вариабельность обструкции весьма высока и данные фенотипы могут «переходить» один в другой. В связи с этим в целях наиболее достоверного прогнозирования бронхообструктивного синдрома важным признается учет всех особенностей его манифестации и дальнейшего течения [161, 239, 302].

Среди обследованных нами пациентов наибольшая частота острых респираторных заболеваний в первые 3 года жизни выявлялась в группе тяжелого течения БА (68/60,7%) и превышала таковую при легкой астме в 2 раза. Замечено, что верификация диагноза, независимо от тяжести течения БА, была запоздалой. Такую картину можно объяснить трудностью постановки диагноза среди детей младшей возрастной группы, в особенности тяжелой астмы, дебютировавшей преимущественно в раннем возрасте.

К вирусиндуцированному варианту бронхиальной астмы отмечается разное отношение исследователей. Некоторые выделяют его в отдельный фенотип, другие же считают этот вопрос дискуссионным ввиду возможности перехода вирусиндуцированной обструкции в обструктивный синдром, возникающий в ответ на множество триггеров [99]. Поскольку течение обструктивного синдрома различно у разных детей, рассматриваются также такие понятия как «низкий и высокий риск рецидивов бронхообструктивного синдрома». Нужно отметить, что среди наших пациентов течение обструктивного синдрома в основном зависело от участия многих триггеров. Были выделены варианты - комбинации физической нагрузки с ОРВИ, воздействием аллергена, ОРВИ и аллергена и сочетанное участие перечисленных триггеров. Интересно, что с утяжелением заболевания возрастала значимость физической нагрузки в сочетании с респираторными инфекциями, составив 40,1% (45) среди тяжелобольных пациентов, а сочетание воздействия аллергенов с физической нагрузкой чаще выявлялось при легком течении астмы. Особое внимание к острым респираторным инфекциям продиктовано высокой частотой выявления риновирусов и других вирусов при

обострении астмы [52, 191, 279, 381, 387]. В нашем исследовании изолированная вирусная инфекция наиболее часто провоцировала обострения при легкой и среднетяжелой БА (48/33,6% и 33/41,3% соответственно), статистически не отличаясь от частоты при тяжелом течении астмы (19/16,9%).

Частота приступов удушья и объективные признаки обострения соответствовали классической картине обострения бронхиальной астмы [99]. Легкие приступы чаще фиксировались при легкой БА (102/71,3%). При среднетяжелом течении в равных долях выявлялись приступы средней и тяжелой степени, составляя по 45%. Тяжелая бронхиальная проявлялась преимущественно приступами удушья средней (72/64,3%) и тяжелой степени (28/25%). Также для 30 пациентов (26,8%) с астмой тяжелого течения была характерна ежедневная частота симптомов заболевания.

Согласно данным Бушуевой Э.В. и соавт. (2016) частые респираторные заболевания и обострения бронхиальной астмы могут приводить к гипертрофии левого желудочка, тесно коррелирующей со стажем болезни, у каждого третьего пациента выявляется нарушение работы синусового узла в виде эктопического ритма [21]. Электрокардиографическое исследование в обследуемых группах выявило тенденцию к нарушению процессов реполяризации - 15 (13,4%) и нагрузке на правые отделы сердца у 3 (2,7%) пациентов с тяжелой БА ($p > 0,05$).

Течение бронхиальной астмы определяется выраженностью и постоянством вентиляционного дисбаланса. В связи с этим в настоящее время все больше внимания уделяется дополнительным методам диагностики и прогноза тяжести бронхиальной астмы с учетом вентиляционной функции легких [145, 153, 153, 162, 251]. Исследователи D. Lo и соавт. (2019) отметили при проведении компьютерной томографии у детей, больных бронхиальной астмой, признаки не только усиления легочного рисунка и гиперинфляции, но и развития бронхоэктазов [308]. В нашем исследовании мы располагали стандартными инструментальными и функциональными методами оценки

состояния легких и их функционального состояния: обзорная рентгенография, спирометрия и компьютерная бронхофонография. По данным рентгенологического обследования признаки гиперинфляции регистрировались у наших пациентов со среднетяжелым (29/36,3%) течением заболевания. В случае тяжелой астмы данные изменения встречались вдвое чаще (69/61,6%), в 14,3% случаев сочетаясь с регионарным гиперпневматозом, локальным фиброзом. Данные изменения свидетельствуют о длительных, тяжелых структурных изменениях, вероятно сопровождающихся прогрессирующим снижением функции легких [145].

Одним из достоверных, удобных для диагностики в специализированных и условиях первичного звена биомаркером атопической бронхиальной астмы является увеличение числа эозинофилов в периферической крови и индуцированной мокроте [99, 112, 300, 407]. При этом замечено, что повышение уровня эозинофилов в крови не всегда коррелирует с числом эозинофилов в мокроте [376]. По мнению Hideki Inoue и соавт. (2016) эозинофилы индуцированной мокроты положительно коррелируют с площадью поперечного сечения бронхов и могут отражать тяжесть процесса и ремоделирование дыхательных путей [251, 251]. Уровень эозинофилов в периферической крови у наших пациентов составил 169,5 МЕ/мл (95% ДИ 30,65-547,3) при НБА и 86,5 МЕ/мл (95% ДИ 29,9-360,0) соответственно соответственно, что подтверждает литературные данные [317]. Интересно, что количество эозинофилов в отделяемом полости носа значимо отличалось только при тяжелой астме, в остальных случаях наблюдалась тенденция к повышению данного показателя. Данный результат демонстрирует наличие аллергического воспаления в полости носа, что совпадает с высокой частотой аллергического ринита при тяжелом течении болезни. При анализе распределения разных уровней эозинофилов оказалось, что наиболее часто повышенное количество фиксировалось в ринопнитограмме, в мокроте эозинофилы выявлялись в единичных случаях.

Данный факт может быть связан с трудностью забора и дефектами получения мокроты у детей младшего возраста.

При анализе содержания сывороточных иммуноглобулинов А, М и G мы не обнаружили статистически значимых различий между группами, уровень иммуноглобулина Е значимо превышал референсный диапазон независимо от тяжести бронхиальной астмы, что согласуется с литературными данными [99, 300]. Известно, что высокие значения IgE коррелируют с тяжелым течением и тенденцией к потере контроля над заболеванием [264]. В нашей работе уровень IgE при тяжелой астме не достиг статистических различий со среднетяжелой и легкой астмой, более того наиболее часто повышенный уровень иммуноглобулина Е встречался при легкой и среднетяжелой БА (71,3%), у пациентов с тяжелым течением аналогичный показатель выявлен у 60 детей (53,6%). Вероятно, это свидетельствует о дополнительном вкладе в тяжесть течения астмы других биомаркеров.

Мы считаем, что появившееся в недавнем времени разделение бронхиальной астмы по степени контроля на контролируемую и неконтролируемую существенно облегчило понимание и определение дифференцированной тактики в отношении пациентов с тяжелой, трудной для лечения астмой. Согласно литературным данным, частота пациентов с отсутствием контроля симптомов заболевания может достигать от 40 до 70% [8, 77, 339]. При этом причинами неконтролируемого течения могут быть и внешние факторы, такие как отсутствие комплайенса, социальные условия, несоблюдение техники приема лекарственных препаратов и др. [15, 56, 106].

В нашем исследовании для определения степени контроля мы руководствовались стандартными критериями отечественных и зарубежных позиционных документов [99, 300]. В соответствии с данными критериями было отобрано 32 ребенка с тяжелой БА (28,6%). Нами не было выявлено значимых различий между контролируемой и неконтролируемой БА по гендерному

признаку, хотя в случае частично контролируемой астмы число девочек пубертатного возраста в 3 раза превышало количество мальчиков. Это может свидетельствовать о пограничной степени контроля у лиц женского пола в подростковом периоде, что согласуется с данными Ryan Arathimos и соавт. (2019), указавшими на генетически обусловленную полоспецифичность при бронхиальной астме [29, 293]. Повозрастной анализ отразил те же тенденции к преобладанию неконтролируемой астмы у девочек в группе лиц 12-17 лет. В целом, низкий контроль превалировал среди больных среднего и старшего школьного возраста и составил 71,8%. Данный факт может быть обусловлен большей длительностью заболевания. Действительно, при последующем анализе нами было установлено, что в 71,4% (10) хороший контроль был достигнут у пациентов с длительностью заболевания 1-2 года. Детей с НБА отличали отягощенный аллергоанамнез по обеим линиям, мультитриггерный характер бронхообструктивного синдрома у 25 (78,2%) пациентов, наличие коморбидного аллергического ринита у 28 (87,5%) детей, гипериммуноглобулиемия IgE, потребность в комбинированных ИГКС у всех детей. Анализ отношения шансов показал, что ППЦНС увеличивает риск неконтролируемого течения в 5 раз (ОШ=5,0; 95%ДИ 1,21-21,5; $\chi^2=5,5$, $p=0,02$), аллергический ринит в 24,7 раза (ОШ=24,7; 95% ДИ 7,5-81,6; $\chi^2=38,0$, $p<0,0001$), курение членов семьи более чем в 4 раза (ОШ=4,2, 95% ДИ 1,3-14,1; $\chi^2=5,9$, $p=0,02$).

Уточнение функционального состояния дыхательной системы у пациентов с бронхиальной астмой интересно с позиции определения дисфункции малых дыхательных путей. На настоящий момент установлено, что фенотип малых дыхательных путей чаще отражает высокую степень периферического сопротивления, связанную с персистирующим воспалением не только центральных бронхов, но и дистальных отделов бронхиального дерева [187]. Доказательством вовлечения малых дыхательных путей в патологический

процесс являются результаты морфологического изучения аутопсийных материалов пациентов, умерших от БА, согласно которым степень воспаления была сопоставима во всех отделах бронхиального дерева [43]. Указывается также, что при среднетяжелом и тяжелом течении БА отмечается выраженная гиперреактивность бронхов и около половины пациентов с БА, независимо от степени тяжести, имеют дисфункцию малых дыхательных путей, проявляющуюся в детском возрасте нормальными показателями ОФВ₁ и наличием «воздушных ловушек» [29]. В основной когорте обследованных нами детей отмечалось снижение ОФВ₁, МОС₅₀ и МОС₇₅ соответственно тяжести течения заболевания. Максимальное снижение скоростных показателей было зарегистрировано на уровне мелких бронхов при тяжелой БА в сочетании со снижением уровня ФЖЕЛ.

Учитывая возрастные ограничения использования спирометрии у детей, мы провели компьютерную бронхофонографию, актуальную для детей с периода новорожденности. Преимуществом данного метода является высокочувствительный анализ дыхательных шумов разного акустического спектра на всех уровнях дыхательной системы. Особое внимание у наших пациентов уделяли коэффициенту K₂, отражающему акустическую работу дыхания, затрачиваемую на проведение воздушного потока, на уровне нижних дыхательных путей. Нами установлено значимое снижение АД₂ и K₂ у пациентов с тяжелым вариантом бронхиальной астмы, что полностью согласуется с данными Геппе Н.А. (2016), Малышева В.С. (2019) [37, 110]. Важно, что пациенты с манифестацией бронхиальной астмы в возрасте до 3 лет, а также больные с отсутствием контроля над астмой демонстрировали более низкие значения ОФВ₁ и ФЖЕЛ.

Обследованные нами пациенты находились на госпитализации в отделении пульмонологии КДКБ г. Чита в связи с обострением бронхиальной астмы. В связи с этим мы проанализировали эффективность традиционной

терапии обострения у пациентов с различной степенью тяжести БА. Решением проблемы достижения контроля при тяжелой астме наиболее часто является использование комбинированных ингаляционных кортикостероидов [77, 339]. В нашем случае базисную терапию получало лишь 212 (63,6%) пациентов, причем преимущественно эту долю составляли больные легкой БА (148/70%). Частота использования комбинированных кортикостероидов среди лиц со среднетяжелой астмой составила 18% (11), в группе с тяжелой формой – 75 пациентов (69,4%). Базисная терапия пациентов с НБА над симптомами в 84,6% случаев представлена фиксированной комбинацией салметерол+флутиказон в средней дозе 820 мкг (95% ДИ 500-1000); при хороших параметрах контроля комбинированные препараты использовались у 2/3 пациентов (66,2%) в средней дозе 500 мкг (95% ДИ 500-1000).

Оценка клинической эффективности терапии обострения была максимально объективизирована, поскольку проводилась с учетом анализа объективного статуса, включающего динамическую оценку клинического индекса. В качестве второго критерия применялся мониторинг суточной пикфлоуметрии, дополнительно оценивались результаты АСТ - теста. Терапия обострения представляла собой классическую формулу: при приступе легкой степени тяжести использовались короткодействующие β_2 – агонисты, при среднетяжелом и тяжелом состоянии сочетающиеся с суспензией будесонида в дозе от 250 до 1000 мкг/сутки; в единичных случаях (7 пациентов) возникла необходимость использования системных кортикостероидов в сочетании с эуфиллином. Эффективность данного варианта терапии подтверждается фармакогенетическим исследованием Amber Dahlin и соавт. (2020), исследовавших генетическую восприимчивость детской астмы к ингаляционным кортикостероидам [298]. Продолжительность терапии существенно не отличалась, варьируя между 13-17 днями госпитализации. Наиболее быстрый регресс всех симптомов обострения отмечен при легкой

астме – на 9 день пациентов беспокоил лишь редкий (1-2 раза в день), продуктивный кашель. Среднетяжелая и тяжелая астма характеризовались более медленной положительной динамикой, к 9 дню наблюдения еще сохранялись такие симптомы как кашель, эпизодические хрипы и одышка. Выявлена более длительные сроки сохранения симптомов БОС среди лиц с тяжелой неконтролируемой БА - 5,5-6,6 дней в сравнении с 1,3-1,6 дней при легкой астме.

К окончанию терапии показатель среднесуточной лабильности бронхов наряду с результатами АСТ – теста характеризовался положительной динамикой во всех группах.

Немедикаментозная терапия рассматривается рядом авторов как необходимое средство ранней реабилитации бронхиальной астмы, позволяющее увеличить респираторный потенциал, снижающее частоту обострений [185, 189, 195]. В нашем исследовании физиотерапия использовалась во всех группах пациентов, представлена в основном ДМВ – терапией (от 50 до 70,6%), с меньшей частотой применялись амплипульс – терапия (5,6-36,3%), СМТ – терапия (10-20,3%), на последнем месте – лазеротерапия, назначаемая чаще тяжелобольным пациентам (4,5%). Умеренные и низкие темпы купирования симптомов при среднетяжелой и тяжелой астме на фоне традиционной терапии свидетельствуют о необходимости подбора комплексного варианта лечения бронхиальной астмы, как в условиях обострения болезни, так и вне его.

Резюмируя полученные на данном этапе исследования результаты, хочется отметить, что нами были выявлены различные факторы риска тяжелого течения бронхиальной астмы, особенности ее клинической, инструментальной и функциональной картины. С целью выделения значимых, существенных факторов нами была сформирована математическая модель прогнозирования тяжелой бронхиальной астмы на основе логистического регрессионного анализа. Исходно в анализ были включены 335 пациентов, однако на конечном

этапе в связи с недостаточностью ряда данных осталось 287 больных. Была проведена оценка степени влияния исследованных факторов риска на формирование тяжелого течения бронхиальной астмы с помощью бинарной логистической регрессии, выбрано 6 признаков по силе их связи с зависимой переменной. В результате получено итоговое уравнение, в которое вошли следующие признаки: женский пол, курение одного/обоих родителей, возраст пациента и возраст дебюта астмы, а также частота ОРВИ. Для данной модели была построена ROC – кривая с чувствительностью 81,7% и специфичностью 87,37%. Общая площадь под ROC – кривой составила 90,6%, что соответствует хорошей предсказательной способности модели.

Таким образом, сопоставление результатов ретроспективного анализа анамнеза, математической модели на данном этапе привело нас к группе факторов, неоднократно повторявшихся как значимых в плане реализации тяжелой бронхиальной астмы у детей. К ним с высокой степенью вероятности можно отнести комбинацию таких признаков как «женский фенотип», частые острые респираторные заболевания с верификацией диагноза астмы в раннем возрасте, продолжительность течения болезни, а также курение членов семьи. Значительным преимуществом математической модели, на наш взгляд, является учет доступной каждому врачу информации, что упрощает ее использование как в условиях специализированного, так и первичного звена. Полученные результаты являются основой для дальнейшего совершенствования своевременной диагностики тяжелого течения БА в детском возрасте.

Следующий этап работы представляется нам самым интересным с позиций уточнения генетической характеристики и патогенетических взаимодействий различных показателей в процессе ремоделирования дыхательных путей при БА.

Известно, что прогноз течения бронхиальной астмы определяется степенью и стойкостью вентиляционных нарушений и развитием

ремоделирования дыхательных путей. В то же время уточнение состояния внеклеточного матрикса является сложным ввиду участия в сохранении метаболического гомеостаза множества молекул [35]. По мнению Ненашевой Н.М. (2017) маркером того или иного состояния должен выступать показатель, который позволил бы быстро, просто, достоверно, идеально-неинвазивно уточнить статус процесса [101].

Трансформирующий фактор роста является одним из ключевых факторов, участвующих в молекулярной регуляции эпителиально-мезенхимального перехода [284, 322]. TGF- β модулирует фенотип и функцию фибробластов, индуцируя трансдифференцировку миофибробластов и способствуя накоплению аномального внеклеточного матрикса. Кроме того, TGF- β , индуцируя эндотелиальную дисфункцию, может дополнительно способствовать развитию фиброза [238, 391, 405]. Во время эпителиально-мезенхимального перехода происходит несколько структурных и молекулярных перестроек, способствующих утрате межклеточных связей и высокому миграционному потенциалу трансдифференцированных клеток. Трансформирующий фактор роста β может индуцировать ЭМТ в трех изоформах, увеличивая отложение фибронектина и коллагена 1 и 3 типов вдоль базальной мембраны бронхов [238, 378, 405].

Еще одним важным аспектом действия TGF- β 1 является индукция возбуждающе-сократительной связи в элементах гладкомышечной ткани, что приводит к укорочению и гиперреактивности клеток гладкой мускулатуры бронхов [403].

Трансформирующий фактор роста β 1 вызывает снижение экспрессии M-РНК бокаловидных и секреторных эпителиальных клеток, нарушает цилиогенез, что усугубляет течение хронических бронхолегочных заболеваний [404]. Таким образом, осуществляемый TGF- β 1 контроль субэпителиального

фиброза представляется особо важным в развитии тяжелой астмы с прогрессирующим снижением функции легких.

Для изучения экспрессии ростовых факторов и холекальциферола в крови больных бронхиальной астмой пациенты были разделены на 2 группы: нетяжелая астма (легкая БА +среднетяжелая БА, n=39) и тяжелая БА (n=32). В группе сравнения было обследовано 24 ребенка 2 группы здоровья.

Исследователем Лебедеко А.А. и соавт. (2018) было показано увеличение уровня трансформирующего фактора роста $\beta 1$ у детей, больных бронхиальной астмой [8]. Полученные нами результаты полностью согласуются с данными исследователей. Содержание TGF- $\beta 1$ в группе контроля составило 39,3 пг/мл, в то время как при нетяжелой астме показатель увеличился в 1,5 раза, а при тяжелом течении БА – в 2,7 раза и составил 105,9 пг/мл ($p < 0,01$). Дети с НБА продемонстрировали максимальные значения трансформирующего фактора роста (124,9 пг/мл). Интересные результаты были получены при анализе уровня TGF- $\beta 1$ в зависимости от возраста дебюта и продолжительности болезни. Нами установлено, что повышенный синтез данного ростового фактора в большей степени зависит от тяжести симптомов и увеличивается при среднетяжелом и тяжелом течении независимо от стажа болезни.

Бесспорным является факт, что эндотелиальный фактор роста сосудов является самым мощным ангиогенным медиатором [249, 333]. VEGF-A в большей мере, чем TGF- $\beta 1$ отражает вентиляционные нарушения легких и заметно увеличивается при соотношении ОФВ1/ФЖЕЛ < 70%. Кроме того, VEGF-A может приводить к увеличению проницаемости слизистой оболочки и подслизистого сосудистого русла, что способствует утолщению стенки дыхательных путей и значительно влияет на легочную вентиляцию и позволяет считать его маркером обострения астмы [126, 333]. Максимальные значения фактора роста эндотелия сосудов также более характерны для эозинофильного фенотипа астмы.

Уровень фактора роста эндотелия сосудов в обследованной нами когорте продемонстрировал значимое двукратное увеличение VEGF-A при нетяжелой астме и в 2,3 раза более высокое значение при тяжелой БА в сравнении с группой контроля аналогично результатам Семерник О.Е. и соавт. (2018) ($p < 0,01$) [8, 126]. Кроме того, мы выявили значительный прирост (в 3 раза) эндотелиального фактора роста в сыворотке крови у больных с НБА по сравнению с контролем. Интересен факт существенного повышения VEGF-A при тяжелой астме как в случае дебюта до 3 лет, так и в более поздние сроки, а также значительной экспрессии при астме любой степени тяжести в случае продолжительности болезни более 5 лет. Это позволяет нам предполагать, что данный фактор в большей степени зависит от длительности бронхиальной астмы, нежели от выраженности симптомов.

Проведенный нами корреляционный анализ содержания ростовых факторов с вентиляционными параметрами выявил более выраженную обратную связь VEGF-A с ФЖЕЛ ($r_s = -0,435$ против $r_s = -0,385$ для TGF- β 1 с ФЖЕЛ).

Мнение исследователей в отношении влияния витамина Д на функцию легких у детей с бронхиальной астмой противоречиво [155, 271]. Тем не менее, учитывая взаимопротивоположное влияние трансформирующего фактора роста β 1 и витамина Д на эпителиально-мезенхимальный переход, нами было высказано предположение об участии холекальциферола в ремоделировании дыхательных путей [175, 271, 427]. В связи с этим было проведено изучение гидроксивитамина Д у 71 пациента с БА и 24 детей группы контроля. Пациенты с тяжелым течением БА относились к диапазону выраженного дефицита 25(ОН)Д, демонстрируя в 2 раза более низкие значения в сравнении со здоровыми лицами (39,0 нмоль/л против 88,8 нмоль/л). Подобные изменения были отмечены и при сравнении содержания холекальциферола при КБА (36,7 нмоль/л) и НБА (53,5 нмоль/л) ($p < 0,01$). Для уточнения связи уровня 25(ОН)Д с

параметрами легочной вентиляции проведен корреляционный анализ, подтвердивший взаимосвязь с показателями $ОФВ_1$ и ФЖЕЛ при тяжелой БА ($r_s = -0,36$ и $r_s = -0,38$ соответственно, $p < 0,01$). Результаты нашего исследования статуса витамина Д у детей, больных бронхиальной астмой, свидетельствуют о том, что низкая экспрессия холекальциферола поддерживает тяжелое неконтролируемое течение бронхиальной астмы в сочетании с низкими показателями легочной вентиляции.

Исходя из вышеизложенного, экспрессия ростовых факторов и холекальциферола зависит от тяжести течения астмы и степени контроля заболевания. Существенным в практическом плане является факт влияния данных показателей на состояние легочной функции при бронхиальной астме у детей.

С наступлением эры GWAS исследования генетической составляющей тяжелой бронхиальной астмы стали более достижимыми [355]. Считается, что полигенное наследование бронхиальной астмы обуславливает сложность в разграничении вариантов тяжести астмы от вариантов восприимчивости к ней.

Согласно проводимым общегеномным исследованиям можно выделить группы генов с наиболее значимыми в развитии астмы локусами и группы генов, комбинированный риск которых в ассоциированных вариантах составляет лишь незначительную часть наследственности [355]. Р. Zhang и соавт. (2019) представлены данные о полоспецифичных факторах риска астмы, Shujing Xu и соавт. (2019) о причинно-следственной связи между астмой и ожирением [293, 437, 433]. В плане генетической ассоциации, влияющей на тяжесть бронхиальной астмы, рассматривается связь с легочной функцией [241].

Согласно результатам ряда ученых выявлена ассоциация полиморфизмов гена *TGFB1* с риском развития бронхиальной астмы [8, 206, 207, 214, 265]. Влияние полиморфизма гена *TGFB1* (*C509T*) на экспрессию IL-5 определяет

высокий риск неконтролируемой астмы в результате повышения синтеза $TGF\beta 1$. Вследствие этого было выдвинуто предположение о вкладе полиморфизмов $TGF\beta 1$ в вентиляционный дисбаланс и ремоделирование дыхательных путей [206].

Литературные данные об изучении полиморфизма генов ростовых факторов при бронхиальной астме в РФ представлены лишь единичными работами исследователей с небольшим объемом выборки. Установлен более высокий риск развития бронхиальной астмы и ремоделирования дыхательных путей у носителей аллели *Arg25* полиморфизма *Arg25Pro* гена $TGF\beta 1$, но не было выявлено ассоциации полиморфизма *C634G* гена $VEGF-A$ с риском развития БА [8].

$VEGF-A$ отражает степень хронического аллергического воспаления вследствие неоангиогенеза в реорганизованной слизистой дыхательных путей. Изучение полиморфизма гена проводилось преимущественно иностранными исследователями [199, 425]. Был выявлен риск формирования астмы у лиц китайской популяции с полиморфизмом $VEGF-A$ SNPs *rs3025020* и *rs3025039*. Полиморфизм $VEGF-A$ (*rs833058*) *CT* достоверно чаще выявлялся у детей с обструктивным синдромом в анамнезе, а полиморфизм $VEGF-A$ SNP *rs3025028* рассматривается как биомаркер снижения функции легких при астме [425].

Следует заметить, что в литературных источниках существуют противоречивые точки зрения в отношении ассоциации полиморфизма гена $TGF\beta 1$ (*C509T*) с развитием астмы. У носителей генотипа *CC* гена $TGF\beta 1$ *C509T* отмечена умеренная частота обострений, протективная роль отводится генотипу *TT* [265, 312].

Обобщенные результаты мета-анализов демонстрируют значимость в развитии БА генотипов *TT* и *CT* гена $TGF\beta 1$ (*C509T*) [214].

Мы не выявили ассоциации SNP *C509T* гена $TGF\beta 1$ и *C634G* гена $VEGF-A$ с развитием и тяжестью бронхиальной астмы у детей. Противоречивые

результаты могут быть связаны с географически и национально обусловленной разнородностью представленных в публикации и нашем исследовании групп пациентов [139].

Исследуемые полиморфизмы увеличивали экспрессию TGF β 1 и VEGF-A у больных легкой и тяжелой БА вне зависимости от генотипа, что совпадает с данными Лебедеико А.А. (2018) [126].

Уровень VEGF-A был значимо выше в группе контроля и у носителей гомозигот *CC* и гетерозиготного варианта *CG* в случае легкой и тяжелой БА. При попарном сравнении уровня VEGF-A у больных легкой и тяжелой астмой выявлена значимая разница между гомозиготными вариантами *CC* и *GG*.

Ген *VDR* в значительной мере определяет функциональную поливалентность данного прогормона [280]. Наиболее изученными являются варианты однонуклеотидных последовательностей *VDR* - *BsmI*, *FokI*, *TaqI* и *ApaI*.

Ген витамина Д экспрессирует внутриядерные белки, оказывая влияние на экспрессию всех генов человека [40, 204, 432]. Дефицит витамина Д может инициировать дебют бронхиальной астмы и влиять на ее течение [97, 156]. Ранее полиморфный маркер *BsmI* гена *VDR* рассматривался как предиктор нарушений костного метаболизма. Учитывая значимую роль коллагенов в структурной дезорганизации дыхательных путей, не исключается возможный вклад данного полиморфизма в течение бронхиальной астмы [86].

Нами установлено, что шанс развития тяжелого течения бронхиальной астмы возрастает в 2,31 раза у носителей генотипа *AA* в сравнении с группой контроля (ОШ=2,31, ДИ 1,2-4,44; $\chi^2=6,4$, $p=0,04$); аналогичные результаты получены в аддитивной и рецессивной моделях наследования (ОШ=2,31, ДИ 1,2-4,44; $\chi^2=4,8$, $p=0,03$). В мультипликативной модели носители аллели *A* имеют риск развития тяжелой БА в 1,59 раза выше в сравнении с контролем (ОШ=1,59, ДИ 1,07-2,36, $\chi^2=5,29$, $p=0,02$).

Носители гомозиготы *-63980AA* имели низкие параметры легочной вентиляции на уровне средних бронхов, высокие значения эозинофилии. Носители генотипа *-63980GG* гена *VDR* отличались высокой концентрацией IgE и выраженными обструктивными нарушениями [131].

Мы можем предполагать, что генетическая предрасположенность может выступать в качестве дополнительного маркера при оценке индивидуального прогноза риска развития астмы у детей-носителей генотипа *63980AA* полиморфизма гена *VDR*. Полиморфизмы *C509T* в гене *TGFβ1*, *C634G* в гене *VEGF-A* не имеют ассоциативной связи с развитием и тяжестью течения бронхиальной астмы ($p > 0,05$).

Следующая глава посвящена возможности комплексной терапии бронхиальной астмы с использованием традиционных средств базисной терапии в комбинации с электромагнитным излучением нетепловой интенсивности «Астер» [135].

К сожалению, несмотря на постоянно расширяющийся арсенал средств для лечения бронхиальной астмы, контроль над данным заболеванием по-прежнему нуждается в улучшении. Немедикаментозная терапия в лечении и реабилитации БА используется, чаще это традиционные средства (ДМВ – терапия, лазеротерапия, амплипульс – терапия и т.д.). В современной медицинской периодической литературе публикации, посвященные новым методам альтернативной терапии единичны, отсутствуют полноценные научные обзоры возможностей и эффективности различных подходов [390]. В целом, вопрос о немедикаментозных методах лечения с доказанной клинической и лабораторной эффективностью остается недостаточно изученным [81, 189].

Преимуществом физиотерапевтических методов является стимуляция собственных компенсаторных возможностей дыхательной системы, уменьшение последствий воздействия неблагоприятных экологических факторов, стимуляция мукоцилиарного клиренса [108]. Нельзя не учитывать и

тот факт, что физиотерапевтические методы могут широко использоваться на амбулаторном и специализированном этапе, в домашних условиях, не требуют сложной аппаратуры и дорогого оборудования. По мнению Асирина Е.Г. и соавт. (2015), Максимова А.В. и соавт. (2013) воздействие постоянного и переменного магнитного полей способствует стимуляции функции периферических и центральных органов лимфопоэза, что увеличивает неспецифическую резистентность и снижает частоту острых респираторных инфекций у детей [82, 88]. Современный метод – высокочастотная осцилляция, согласно данным исследования Хан М.А. и соавт. (2015) позволяет эффективно удалять мокроту и тренировать дыхательную мускулатуру [31].

Согласно гипотезе создателя аппарата «Астер» Чернякова Г.М. (2014) симптомы бронхиальной астмы не следует рассматривать как проявления только бронхоспазма. Автор полагает, что большее значение в изменении площади поперечного сечения бронхиального дерева имеет давление газа, заполняющее его, гиперсекреция слизи, распределенной по поверхности слизистой оболочки бронхов, малая результативность кашля [135, 158, 195].

Принципом действия электромагнитного излучения нетепловой интенсивности является распространение в организме радиочастотных волн со скоростью, определяемой «неоднородностью» разных органов и тканей. Муколитический и мукомоторный эффекты достигаются за счет эффекта резонанса, возникающего в результате колебаний клеток под действием ЭМИ. Клиническая эффективность электромагнитного излучения была показана в виде укорочения периода средней продолжительности рецидивирующего бронхообструктивного синдрома при бронхолегочных заболеваниях [59, 127].

В рамках нашего исследования согласно инструкции аппарата «Астер» набирались пациенты со среднетяжелым и тяжелым течением БА. Основная группа была представлена 28 пациентами. Выборка небольшая, однако, нам

удалось мониторировать состояние пациентов в проспективном режиме в течение 12 месяцев.

Для усиления «тропности» физиотерапевтических агентов рекомендуется воздействовать ими на органы системы иммунитета или зоны их проекции на коже [88]. Этот принцип был положен в основу при создании аппарата «Астер», используемого в области «легочного треугольника».

Аппарат «Астер» представляет собой портативное электронное устройство, источник ЭМИ. Длина волны излучения соответствует поперечным размерам «зон Захарьина–Геда».

С целью оценки эффективности терапии ЭМИ нами было сформировано 2 группы пациентов, отличающихся фармакотерапевтическими режимами:

Основная группа – при среднетяжелой БА (группа 1a) – ингаляционные кортикостероиды в дозах 100-500 мкг/сутки, сальбутамол по требованию+ «Астер» 7 минут, при тяжелой БА (группа 1A) – в дозах 100-500 мкг/сутки, сальбутамол по требованию, «Астер» 10 минут (ИГКС+ «Астер»). Группа сравнения - ингаляционные кортикостероиды в дозе 100-500 мкг/сутки – группы 2a и 2A соответственно.

Сравниваемая и исследуемая группы не отличались значимо по клиническим данным и параметрам ФВД. Возраст обследуемых детей составил от 6 до 17 лет.

В ходе исследования нами проводилась оценка 2 групп параметров: клинических и функциональных, дополнительно результаты АСТ – теста. В рамках клинических критериев учитывались частота и выраженность симптомов астмы, потребность в бронходилататорах; подсчет осуществлялся в сроки 3, 6 и 12 месяцев. Для объективного анализа данных оценивались пиковая скорость выдоха, ОФВ1; дополнительно АСТ – тест.

Подобные исследования проводились отечественными учеными – Будневским А.В., Бурлачук Т.В. и соавт. (2014) [19]. В данной работе

эффективность «Астер» оценивалась у взрослых больных с БА, при этом исследователи отмечали снижение числа обострений, а также вызовов скорой медицинской помощи и госпитализаций в стационар. Также было отмечено достоверное снижение выраженности кашля, одышки, чувства заложенности в груди.

Согласно нашим результатам, к 6 месяцу наблюдения было отмечено существенное снижение частоты дневных и ночных симптомов в группах больных БА, получавших комбинацию препаратов базисной терапии и ЭМИ «Астер». Пациенты с тяжелым течением БА, получавшие ЭМИ «Астер»+базисная терапия имели менее выраженные дневные симптомы к 6 месяцу мониторинга против аналогичных показателей группы без использования «Астер».

В группе 1а, использующей комплексную терапию, снижение потребности в β 2-агонистах короткого действия купировалась у всех пациентов к 6 месяцу наблюдения ($p < 0,05$) и сохранялась на таком же уровне к 12 месяцу мониторингования. Выраженность дневных симптомов уменьшилась на 75%, ночных – на 91%, потребность в КДБА сократилась на 84,6%.

Пациенты основной группы (1А) к 12 месяцу наблюдения отмечали снижение выраженности дневных симптомов на 70,3%, ночных симптомов – на 46,3%, потребности в КДБА – на 47,5%. У пациентов группы 1А увеличилось число бессимптомных дней на 56 - 96% от начальных значений, однако значимой разницы между группами не выявлено ($p > 0,05$).

В группе 2а потребность в КДБА уменьшалась, но к 12 месяцу наблюдения у 2 пациентов оставались умеренные симптомы заболевания, требующие ингаляции бронходилататоров. Максимальное число бессимптомных дней в конце исследования составило 26,0 дней в месяц, увеличиваясь с первоначальных цифр на 44,4%.

В группе 2А к окончанию исследования частота применения β 2-агонистов также существенно снизилась в сравнении с потребностью в начале исследования и составила 0,01 раз в неделю ($p < 0,05$), количество бессимптомных дней было практически таким же, как среди пациентов со среднетяжелым вариантом астмы.

Состояние легочной вентиляции и бронхиальной гиперреактивности соответствовало общим тенденциям в группах. У всех пациентов отмечалась положительная динамика к концу периода наблюдения. При анализе динамики ОФВ1 в зависимости от лечения было выявлено, что режим монотерапии (только базисная терапия) и режим комбинированной терапии (базисная терапия+ «Астер») демонстрируют разную скорость достижения целевых величин контролируемого течения бронхиальной астмы.

Целевые показатели полного контроля астмы в группах детей, получавших микроволновую терапию, были достигнуты к 6 месяцу мониторинга, тогда как в условиях монотерапии эти параметры соответствовали полному контролю лишь к визиту 12 месяца наблюдения.

Аналогичная картина была отмечена нами при оценке количества бессимптомных дней в группе с комбинацией традиционной и электромагнитной терапии нетепловой интенсивности. Среднее число бессимптомных дней в течение месяца в группе пациентов, получающих комбинированную терапию, составило 29 дней, тогда как в группе сравнения аналогичный показатель варьировал от 26,0 до 26,3 дней в месяц. Данные результаты соотносятся с данными ряда исследователей, указывающих на значимую роль электромагнитного излучения в достижении контролируемого течения бронхиальной астмы [189]. Более того, Савенковой Н.Д. и соавт. (2018) было доказано регулирующее влияние электромагнитного излучения на иммунный статус, выражающийся в поддержании нормального уровня IL – 4.

По литературным данным показатели вентиляционной функции легких у взрослых пациентов с БА характеризовались умеренным, но значимым повышением ОФВ1 и ФЖЕЛ. В нашем случае достоверного увеличения ОФВ1 не было отмечено, но отмечалась тенденция к повышению данного параметра в обеих группах.

Среди наблюдаемых нами пациентов отмечен положительный эффект, проявляющийся уменьшением разницы в показаниях среднесуточной лабильности бронхов между 0, 3, 6 и 12 месяцами визитов. При этом зарегистрировано уменьшение лабильности от 51,7% в группе 1а до 24% аналогичного показателя в группе контроля; от 42,8% при комбинированном лечении тяжелой астмы (группа 1А) до 37,5% среди лиц контрольной группы (2А).

При анализе динамики АСТ – теста у наших пациентов отмечены более высокие показатели достижения контроля в сравнении с данными Будневского А.В. [19]. Это можно объяснить тем, что течение заболевания и ощущение его бремени у детей субъективно может быть несколько ниже, чем у взрослых.

На результирующем этапе нашей работы, исходя из предварительной оценки анамнестических и клинических признаков, нами был отобран 31 признак для проведения комплексного многофакторного анализа [129]. Мы воспользовались методом главных компонент, позволяющим объединить корреляционно близкие показатели в отдельные направления (кластеры) и уменьшить, таким образом, количество значимых признаков. Подобный метод статистической обработки информации целесообразно использовать в клинических исследованиях с большим массивом данных [61]. Преимуществом данного метода также является возможность определить среди данных значимых факторов вклад каждого из них в изменчивость бронхиальной астмы. Иными словами, метод PCA (principal component analysis) уточняет, какую факторную нагрузку несет каждый признак в утяжеление заболевания.

Использование метода главных компонент, согласно данным литературы, единично [71, 218, 299, 394]. Диапазон зарубежных исследований приводит примеры использования PCA в фармакологии, генетике, иммунологии и кардиологии [218, 299, 367, 394]. В аллергологии применение метода главных компонент использовалось при выделении эндотипов и последующей кластеризации атопического дерматита [351]; при изучении бронхиальной астмы подобных публикаций нами не найдено.

Итак, на первых этапах исследования нами были выделены следующие значимые анамнестические факторы: женский пол, частые ОРВИ, курение родителей, возраст дебюта и стаж заболевания. Среди данных клинико-функционального обследования: эозинофилия периферической крови, отделяемом полости носа и мокроты, низкие показатели ОФВ₁, ФЖЕЛ, параметры акустической работы дыхания во всех диапазонах, а также уровень TGFβ₁, VEGF-A и холекальциферола. Среди генетических маркеров отчетливых предикторов тяжелого течения мы не обнаружили, хотя отмечалась ассоциация с развитием бронхиальной астмы у пациентов-носителей генотипа AA гена VDR.

Таким образом, в конечном итоге нам были выделены и объединены в 4 направления следующие признаки:

- 1 направление – анамнестическое – факторы анамнеза;
- 2 направление – клиническое;
- 3 направление – функциональное - вентиляционное;
- 4 направление – лабораторное.

Для вычленения факторов, имеющих достоверное значение при тяжелой астме, мы проводили сравнения главных компонент между пациентами с легким и тяжелым течением бронхиальной астмы. Нужно сказать, что в обоих случаях статистическая картина отличалась разбросанностью данных – и в том, и в другом случае было выделено по 3 компоненты, описывающие максимальное

значение общей дисперсии. Это означает, что отобранные 3 фактора наилучшим образом характеризуют когорту больных тяжелой бронхиальной астмой.

Итак, в случае легкого течения БА максимальную факторную нагрузку составили первые 3 компонента, суммарно описывающие 36,6% от общей дисперсии. К ним относятся:

Первая компонента (14,7%) - показатели легочной вентиляции МОС25, МОС50 и ОФВ1). Меньший процент вклада вносят возраст и дебют заболевания. Данная компонента описывает прямую зависимость нарушений легочной вентиляции от возраста и дебюта заболевания.

Вторая компонента также отражает наибольший вклад показателей легочной вентиляции, что свидетельствует об их значимости.

Третья компонента интересна тем, что согласно результатам максимальный вклад ее представлен уровнем нейтрофилов и лимфоцитов периферической крови. При этом отмечается отрицательная зависимость от уровня нейтрофилов и положительная с уровнем лимфоцитов периферической крови. Как же можно объяснить данный факт? По сути, он перекликается с результатом, полученным нами при построении математической прогностической модели, убедительно указывающей на значимость такого признака как частые ОРИ. Мы можем предположить, что данная компонента связана с высокой частотой острых вирусных инфекций и отражает инфицированность детей с БА вирусными и бактериальными респираторными возбудителями, что может иметь значение при вирусиндуцированном варианте БА и на этапе манифестации заболевания [193].

Главные компоненты тяжелой астмы в построенном нами рисунке «каменистой осыпи» меняются неожиданным образом: первая компонента комбинирует возраст, практически равный вклад иммуноглобулина А и гидроксихолекальциферола, соотношение массы и роста пациентов. Надо сказать, что, несмотря на набор таких различных признаков, нельзя отрицать их

участие в реализации тяжелой БА [141, 237]. Долю факторной нагрузки иммуноглобулина А можно объяснить его протективными свойствами в отношении частых респираторных заболеваний, влияющих на гиперреактивность бронхов [12]. Описанные нами ранее результаты исследования статуса витамина Д у больных бронхиальной астмой подтверждают его связь с параметрами легочной вентиляции и тяжестью болезни, что совпадает с данными Uzer F. и соавт. (2019) [24].

Второй фактор, описывающий 12,3% дисперсии, демонстрирует прямую зависимость тяжести от вентиляционных параметров. Третья компонента комбинирует в одно направление выраженность аллергического воспаления (эозинофилы в мокроте и отделяемом со слизистой носовой полости).

Интерпретируя полученные данные, можно сказать, тяжелое течение бронхиальной астмы в большей мере определяется факторной нагрузкой – возраст пациента, эозинофилия мокроты и назального секрета при высоком ИМТ.

Следует обратить внимание, что изучаемые нами ростовые факторы (TGF β 1 и VEGF-A), не показали значимой факторной нагрузки в тяжесть заболевания в данной модели. Это можно объяснить их участием в реализации тяжелого течения в комплексе с другими параметрами, участвующими в метаболизме экстрацеллюлярного матрикса, а потому и не очень значимым удельным весом в изолированном виде.

Заключение

Результаты проведенного нами исследования свидетельствуют о том, что имеющиеся у пациентов анамнестические, биохимические, функциональные и генетические особенности предрасполагают к тяжелому течению бронхиальной астмы у детей.

Полученные данные обосновывают необходимость учета таких маркеров тяжелого течения как недоношенность, женский пол, пассивное курение, высокая частота острых респираторных инфекций в раннем возрасте, эозинофилия мокроты и отделяемого полости носа, дефицит витамина Д и полиморфизм гена рецептора витамина Д, а также вентиляционный дисбаланс, коррелирующий с изменением уровня ростовых факторов.

Выявленные маркеры тяжелого течения позволяют выделить группы высокого риска и спрогнозировать тяжелое течение астмы на основании доступных учету и обработке факторов риска.

Гетерогенность бронхиальной астмы, недостаточный контроль за ее течением на фоне традиционной терапии подтверждают важность комплексной терапии заболевания с использованием электромагнитного излучения нетепловой интенсивности «Астер».

ВЫВОДЫ

1. С тяжелым течением бронхиальной астмы ассоциированы женский пол (ОШ=3,19; 95%ДИ 1,91-5,35), угроза прерывания беременности (ОШ=2,35; 95%ДИ 1,35-4,08), недоношенность (ОШ=2,67; 95%ДИ 1,26-5,67), ОРИ и бронхиты на первом году жизни (ОШ=10,9; 95%ДИ 2,44-48,7) и старше года (ОШ=3,92; 95%ДИ 2,07-7,44); сопутствующие ППЦНС (ОШ=2,8; 95%ДИ 1,55-5,14) и аллергический ринит (ОШ=2,32; 95%ДИ 1,38-3,89), пассивное курение (ОШ=2,37; 95%ДИ 1,35-4,17) и неблагоприятные условия проживания (ОШ=2,76; 1,58-4,82). Для пациентов с тяжелым течением характерна более высокая эозинофилия крови, значительный уровень общего сывороточного иммуноглобулина Е (у 50,4% пациентов). Прогностически значимыми факторами риска являются: женский пол, частые ОРИ, курение родителей, дебют заболевания в раннем возрасте, возраст ребенка.
2. Неконтролируемая астма выявлялась в 28,6% случаев тяжелого течения болезни, характеризовалась преобладанием девочек (62,5%), развитием дебюта заболевания в возрасте до 3 лет (в 60,7% случаев), продолжительностью болезни более 5 лет на фоне низких значений ОФВ1 (у 57%). Высокий риск развития неконтролируемого течения бронхиальной астмы связан с наличием у ребенка ППЦНС (увеличивает в 5 раз), курением 2 и более членов семьи (в 4,2 раза). Наиболее неблагоприятным является сопутствующий аллергический ринит (ОШ= 24,7 раза; 95% ДИ 1,3-14,1).
3. Течение тяжелой бронхиальной астмы у детей сопровождается повышением уровня трансформирующего фактора роста β в 2,7 раза, фактора роста эндотелия сосудов в 2,6 раза и выраженным дефицитом холекальциферола – в 2,3 раза ниже в сравнении с группой контроля. Неконтролируемая бронхиальная астма характеризуется увеличением TGF β 1 в 1,4 раза, VEGF-A в 1,7 раза и снижением гидроксивитамина Д в 1,4 раза в сравнении с аналогичными показателями контролируемой астмы.

4. Носительство генотипа *-63980AA* гена *VDR* увеличивает риск развития тяжелой бронхиальной астмы в 2,31 раза (ОШ=2,31, ДИ 1,2-4,44; $\chi^2=6,4$, $p=0,04$).
5. Базисная терапия в комплексе с электромагнитным излучением «Астер» при среднетяжелой и тяжелой БА у детей способствует более полному регрессу дневных, ночных симптомов заболевания, уменьшению потребности в бронходилататорах и значимому увеличению числа бессимптомных дней, повышению субъективной оценки контроля (АСТ – тест) в сравнении с группой контроля.
6. Максимальный вклад в характеристику тяжелой бронхиальной астмы вносят такие клинические признаки как возраст ребенка, показатели физического развития; лабораторные: уровень витамина Д и IgA, уровень эозинофилов в мокроте и отделяемом носовой полости; функциональные признаки: параметры легочной вентиляции.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью определения прогноза течения бронхиальной астмы, профилактики ранней инвалидизации, своевременной коррекции базисной терапии рекомендован учет детей с анамнестическими факторами риска тяжелого течения данного заболевания: пассивное курение, дебют до 3 лет в сочетании с продолжительностью болезни более 5 лет, частые ОРИ, женский пол.
2. В качестве дополнительной оценки тяжелого течения и развития вентиляционных нарушений необходимо определение ростовых факторов и уровня витамина Д с учетом диагностических значений трансформирующего фактора роста $\beta 1$, фактора роста эндотелия сосудов и гидроксиколекальциферола при тяжелой бронхиальной астме.
3. Независимо от степени тяжести бронхиальной астмы, возраста ребенка необходимо осуществлять систематический мониторинг показателей легочной вентиляции, обеспеченности витамином Д, а также проводить мероприятия, направленные на снижение частоты острых респираторных заболеваний у детей.
4. Рекомендовано включение электромагнитного излучения нетепловой интенсивности сантиметрового диапазона «Астер» в комплексную терапию бронхиальной астмы у детей.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АКРД1 – акустическая работа дыхания в низкочастотном режиме
АКРД2 – акустическая работа дыхания в высокочастотном режиме
АКРД3 – общая работа
АД – атопический дерматит
АР – аллергический ринит
БА – бронхиальная астма
БГР – бронхиальная гиперреактивность
БОС – бронхообструктивный синдром
БЛД – бронхолегочная дисплазия
БТ – базисная терапия
ДМВ – дециметровые волны
КБФГ – компьютерная бронхофонография
КДБА – короткодействующие β_2 - агонисты
КИ – клинический индекс
ИГКС – ингаляционные кортикостероиды
ИМТ – индекс массы тела
КБА – контролируемая бронхиальная астма
МДП – малые дыхательные пути
ММП – матриксные металлопротеиназы
МОС₂₅ – мгновенная объемная скорость на выдохе 25% от ФЖЕЛ
МОС₅₀ – мгновенная объемная скорость на выдохе 50% от ФЖЕЛ
МОС₇₅ – мгновенная объемная скорость на выдохе 75% от ФЖЕЛ
НБА – неконтролируемая бронхиальная астма
ОНП – однонуклеотидный полиморфизм
ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция
ОШ – отношение шансов
ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду

ППЦНС – перинатальное поражение центральной нервной системы

ПСВ - пиковая скорость выдоха

СБО – синдром бронхообструкции

СКС – системные кортикостероиды

СМТ – терапия – сантиметровая терапия

ТБА – тяжелая бронхиальная астма

ФВД – функция внешнего дыхания

ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких

ЭКГ – электрокардиография

ЭМИ – электромагнитное излучение

ЭМП – экстрацеллюлярный матрикс

25(OH)2 – гидроксиколекальциферол

AUC – Area Under Curve

Ig - иммуноглобулин

OR – относительный риск

ROC – анализ – рок-анализ

SNP – синглетный (однонуклеотидный) полиморфизм

TGFβ1 – трансформирующий фактор роста β1

VEGF-A – эндотелиальный фактор роста сосудов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абатуров, А.Е. Катионные антимикробные пептиды системы неспецифической защиты респираторного тракта: дефензины и кателицидины. Дефензины — молекулы, переживающие ренессанс (часть 5) // Здоровье ребенка. – 2012. – №3(38). – С. 116-121.
2. Абросимов, В.Н. Бронхиальная астма, свистящие хрипы, флаттер: возможные взаимоотношения // Пульмонология. – 2016. - №26 (6). – С.719–724. DOI: 10.18093/0869 0189 2016 26 6 719 724.
3. Айсанов, З.Р. Поражение малых дыхательных путей при бронхиальной астме: новые данные, новая парадигма / З.Р. Айсанов, Е.Н. Калманова // Практическая пульмонология. – 2019. – №1. – С. 6-14.
4. Айсанов, З.Р. Раннее назначение ингаляционных кортикостероидов при бронхиальной астме / З.Р. Айсанов, Е.Н. Калманова, О.Ю. Стулова // Медицинский совет. – 2017. – №18. – С. 32-36. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-18-32-38.
5. Алгоритм биофенотипирования и выбор таргетной терапии тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмы с эозинофильным типом воспаления дыхательных путей / Н.И. Ильина, Н.М. Ненашева, С.Н. Авдеев, З.Р. Айсанов, В.В. Архипов [и др.] // Российский аллергологический журнал. – 2017.– №14 (3). – С. 5-18.
6. Алимова, И.Л. Клинические особенности ожирения у детей с бронхиальной астмой / И.Л. Алимова, Н.А. Ячейкина // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – № 62:(5). – С. 37-42. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-37-42.

7. Аллергологический анамнез, характер сенсibilизации и уровень биомаркеров аллергического воспаления у детей дошкольного возраста с бронхиальной астмой / Н.В. Малюжинская, О.В. Полякова, Н.А. Федько, А.С. Джанибекова // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2016. – Т. 11, № 1. – С. 77-79. DOI: 10.14300/mnnc.2016. 11002.
8. Анализ ассоциации полиморфных вариантов генов факторов роста с риском развития бронхиальной астмы у детей / А.А. Лебеденко, Т.П. Шкурат, Е.В. Машкина, О.Е. Семерник, Т.К. Дрейзина // Пульмонология. – 2018. – №28(1). – С. 7–12. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-1-7-12.
9. Ассоциация полиморфных вариантов генов матриксных металлопротеиназ с клиническими проявлениями бронхиальной астмы у детей / А.А. Лебеденко, Т.П. Шкурат, Е.В. Машкина, О.Е. Семерник, Т.К. Дрейзина [и др.] // Медицинская иммунология. – 2018. – Т. 20, № 6. – С. 905-912. DOI: 10.15789/1563-0625-2018-6-905-912.
10. Астматический статус в детском возрасте: клиническая практика и тактика ведения больных бронхиальной астмой / Е.Г. Фурман, Л.И. Каржавина, М.С. Пономарёва, Е.А. Хузина // Доктор. Ру. – 2018. – № 11 (155). – С. 43–49. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-155-11-43-49.
11. Астматический статус в педиатрической практике. Клинический случай / Н.А. Ильенкова, Л.В. Степанова, О.С. Коноплева, О.В. Алексеева, С.Ю. Пастухова // Пермский медицинский журнал. – 2019. – №36(4). – С. 88-96. DOI: 10.17816/pmj36488-96.
12. Бабакова, И.А. Атопическая бронхиальная астма у детей на фоне гипоиmмуноглобулинемии класса А // Смоленский медицинский альманах. – 2016. – №2. – С. 24-26.
13. Батожаргалова, Б.Ц. Мета-анализ распространенности астмоподобных симптомов и бронхиальной астмы в России (по результатам программы ISAAC) / Б.Ц. Батожаргалова, Ю.Л. Мизерницкий, М.А. Подольная // Российский

- вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – №4. – С. 59-69. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-4-59-69.
14. Битюкова, Е.М. Небулайзерная терапия суспензией будесонида в базисной терапии бронхиальной астмы у детей / Е.М. Битюкова, С.В. Хруцкая // Трудный пациент. – 2018. – Т. 16, №1-2. – С. 41-42.
15. Боговин, Л.В. Нефармакологические способы достижения контроля бронхиальной астмы / Л.В. Боговин, В.П. Колосов, Ю.М. Перельман. - Владивосток: Дальнаука, 2016. – 250 с.
16. Бродская, О.Н. Бронхиальная астма и ГЭРБ: актуальные вопросы диагностики и лечения // Астма и аллергия. – 2016. – № 2. – С. 11-14.
17. Бродская, О.Н. Коморбидные заболевания при бронхиальной астме // Практическая пульмонология. – 2017. – №2. – С. 3-13.
18. Бронхиальная астма у детей : клинические рекомендации (пересмотр 2019 г.) / Союз педиатров России. – Москва, 2019. – 97 с.
19. Будневский, А.В. Роль нетеплового микроволнового электромагнитного излучения в достижении контроля над бронхиальной астмой / А.В. Будневский, В.Т. Бурлачук, А.В. Чернов, И.А. Олышева, Л.В. Трибунцева [и др.] // Пульмонология. – 2014. – №3. – С. 78-82. DOI:10.18093/0869-0189-2014-0-3-78-82.
20. Буйнова, С.Н. Сравнительная оценка распространенности симптомов бронхиальной астмы и аллергического ринита у детей в городах Иркутске и Улан-Удэ / С.Н. Буйнова, О.В. Дампилова // Сибирский медицинский журнал. – 2013. – №6. – С. 135-137.
21. Бушуева, Э.В. Особенности ЭКГ у детей, больных бронхиальной астмой / Э.В. Бушуева, И.С. Соколова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – №3. – С. 245.

- 22.Быкова, В.В. Методы и средства анализа информативности признаков при обработке медицинских данных // Программные продукты и системы. – 2016. – №114(2). – С. 172-178. DOI: 10.15827/0236-235X.114.172-178.
- 23.Быстрицкая, Е.В. Заболеваемость и смертность по причине бронхиальной астмы в России / Е.В. Быстрицкая // В кн: Сборник трудов XXVI Национального конгресса по болезням органов дыхания. – Москва, 2016. – С. 308.
- 24.Витамин Д – статус детей с рекуррентными респираторными инфекциями и бронхиальной астмой / Е.Г. Бугаенко, Н.Л. Потапова, И.Н. Гаймоленко, А.Н. Власова // Российский иммунологический журнал. – 2019. – Т.13(22), №4. – С.1435-1437.
- 25.Вклад перинатальных факторов риска в формирование фенотипов бронхиальной астмы в детском возрасте / Л.А. Желенина, А.Н. Галустян, Н.Б. Платонова, М.В. Куропатенко // Педиатр. – 2016. – №7(2). – С. 47-56. DOI: 10.17816/PED7247-56.
- 26.Влияние деструкции эпителия бронхов на клинические проявления бронхиальной астмы у больных с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей / А. Б. Пирогов, С. В. Зиновьев, Т. А. Мальцева, А. Г. Приходько, В. П. Колосов [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2019. – Т.14, №1.1. – С. 52-57. DOI: 10.14300/mnnc.2019.14048.
- 27.Влияние фототерапии на иммунологические показатели при бронхиальной астме / Ф.Н. Палеев, Е.И. Островский, В.И. Карандашов, С.Н. Шатохина, Н.П. Санина [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2015. – № 39. – С. 104-110. DOI: 10.18786/2072-0505-2015-43-58-65.
- 28.Возможности назальной видеоэндоскопии в диагностике состояния глоточных миндалин у детей с бронхиальной астмой / С.В. Красильникова, Т.И. Елисеева, А.В. Шахов, Н.А. Геппе // Современные технологии в медицине. – 2016. – № 8 (3). – С. 126-136. DOI:10.17691/stm2016.8.3.15.

29. Возрастная динамика функции легких у подростков с бронхиальной астмой / Т.В. Куличенко, О.Ф. Лукина, В.С. Реутова, В.К. Таточенко // Российский педиатрический журнал. – 2013. – №1. – С. 2-9.
30. Воржева, И.И. Роль омализумаба в лечении тяжелой терапевтически резистентной аллергической астмы с поражением мелких дыхательных путей и фиксированной бронхиальной обструкцией / И.И. Воржева, Л.А. Хашкина // Медицинский совет. – 2017. – №18. – С. 39-43. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-18-39-43.
31. Высокочастотная осцилляция грудной клетки в комплексном лечении детей, больных бронхиальной астмой / М.А. Хан, Н.А. Лян, Н.А. Микитченко, Л.И. Радецкая // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2015. – №1. – С. 26-32.
32. Гаймоленко, И.Н. Механизмы формирования бронхиальной обструкции у детей дошкольного возраста / И.Н. Гаймоленко, А.И. Петрова, Н.Л. Потапова // Российский иммунологический журнал. – 2019. – Т.13(22). – №4. – С.1447-1450.
33. Гарас, Н.Н. Эффективность лечения тяжелой бронхиальной астмы физического напряжения у школьников / Н.Н. Гарас, Г.В. Лехкун // Здоровье ребенка. – 2017. – Т.2, №2. – С. 165-170. DOI: 10.22141/2224-0551.12.2.2017.99775.
34. Генетика бронхиальной астмы и атопии / В.М. Делягин, Е.Е. Аракчеева, А. Уразбагамбетов, Ю.И. Будчанов // Медицинский совет. Выпуск Пульмонология и лор. – 2012. – С. 33-38.
35. Геномные технологии в пульмонологии: роль микроРНК в развитии бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких / Ж.А. Миронова, Н.А. Дьяченко, А.С. Улитина [и др.] // Пульмонология. – 2016. – №26(1). – С. 5-12. DOI:10.18093/0869-0189-2016-26-1-5-12.
36. Геппе Н.А., Иванова Н.А., Камаев А.В., Колосова Н.Г., Кондюрина Е.Г., Малахов А.Б. и др. Бронхиальная обструкция на фоне острой респираторной инфекции у детей дошкольного возраста: диагностика, дифференциальная

- диагностика, терапия, профилактика / Н.А. Геппе, Н.А. Иванова, А.В. Камаев, Н.Г. Колосова, Е.Г. Кондюрина [и др.] // Москва: МедКом-Про, 2019. – 78 с.
37. Геппе, Н.А. Компьютерная бронхофонография респираторного цикла / Под ред. Н.А. Геппе, В.С. Малышева. – Москва: Медиасфера, 2016. – 108 с.
38. Геппе, Н.А. Особенности терапии бронхиальной астмы в детском возрасте / Н.А. Геппе, Н.П. Колосова, А.Р. Денисова // Медицинский совет. – 2015. – №16. – С. 38-41.
39. Геппе, Н.А. Рациональная терапия ингаляционными кортикостероидами при бронхиальной астме у детей / Н.А. Геппе, Н.Г. Колосова, С.И. Шаталина // Медицинский совет. – 2016. – №1. – С. 63-66.
40. Гетерогенность бронхообструктивного синдрома и бронхиальной астмы у детей: трудности диагностики / Д.Ю. Овсянников, А.М. Болибок, М. Халед [и др.] // Трудный пациент. - 2017. - Т. 15, №1–2. - С43-52.
41. Громова, О.А. Полногеномный анализ сайтов связывания рецептора витамина D указывает на широкий спектр потенциальных применений витамина D в терапии / О.А. Громова, И.Ю. Торшин, В.Б. Спиричев // Медицинский совет. – 2016. – №1. – С. 12-21.
42. Денисова, А.Р. Возможности применения режима SMART у подростков с бронхиальной астмой (обзор) // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2017. – Т. 16, №3. – С. 173-178.
43. Дисфункция малых дыхательных путей при бронхиальной астме / О.Ю. Кытикова, М.В. Антонюк, Б.И. Гельцер, Е.Е. Минеева, Т.А. Гвозденко // Пульмонология. – 2019. – №6. – С. 725-733. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-6-725-733.
44. Длительный курс терапии омализумабом у детей с тяжелой персистирующей неконтролируемой бронхиальной астмой: оценка результатов по данным локального регистра / Е.А. Вишнёва, Л.С. Намазова-Баранова, Е.А. Добрынина

- [и др.] // Педиатрическая фармакология.– 2018. – Т. 15, №2. – С. 149-158. DOI: 10.15690/pf.v15i2.1877.
45. Дудченко, Л.Ш. Классификация с помощью кластерного анализа патологических проявлений бронхиальной астмы на курорте / Л.Ш. Дудченко, В.М. Савченко // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – №96(2). – С. 16-21. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-2-16-21.
46. Дьякова, С.Э. Новые возможности исследования функции внешнего дыхания у детей / С.Э. Дьякова, Ю.Л. Мизерницкий // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – №63(4). – С. 79-83. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-4-79-83.
47. Елисеева, Т.И. Современные технологии контроля бронхиальной астмы у детей (обзор) / Т.И. Елисеева, И.И. Балаболкин // Современные технологии в медицине. – 2015. – Т.7, №2. – С. 168-183. DOI: 10.17691/stm2015.7.2.21.
48. Естественное течение бронхиальной астмы: гендерный аспект / О.С. Кобякова, Е.С. Куликов, И.А. Деев, И.Д. Пименов, И.Л. Коломеец // Пульмонология. – 2017. – Т.27, №6. – С. 781-788. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-6-781-788.
49. Естественное течение бронхиальной астмы: факторы, не позволяющие достичь контроля в долгосрочной перспективе / О.С. Кобякова, И.А. Деев, Е.С. Куликов, И.Д. Пименов, Д.С. Тюфилин // Сибирское медицинское обозрение. – 2017. – №5 (107). – С. 9-17. DOI:10.20333/2500136-2017-5-9-18.
50. Зайцева, С.В. Тяжелая бронхиальная астма у детей / С.В. Зайцева, О.В. Зайцева, Э.Э. Локшина, А.К. Застрожина, О.А. Муртазаева // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2019. – №3(58). – С. 4-14.
51. Зарипова, Т.Н. Бронхиальная астма и верхние отделы системы пищеварения: клинические параллели / Т.Н. Зарипова, И.И. Антипова, Н.М. Юрьева // Пульмонология. – 2017. – №27(5). – С. 629-635. DOI:10.18093/0869-0189-2017-27-5-629-635.

52. Захарова, И.А. Возможности лечения вирусиндуцированной бронхиальной астмы / И.А. Захарова, А.С. Белевский // Практическая пульмонология. – 2017. – №3. – С. 3-6.
53. Значение полиморфизма гена рецептора витамина D в патологии человека / М.А. Бухалко, Н.В. Скрипченко, Е.Ю. Скрипченко, Е.Н. Имянитов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – №62(6). – С. 23-28. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-6-23-28.
54. Зырянов, С.К. Генно-инженерно-биологические препараты в терапии бронхиальной астмы: современные достижения / С.К. Зырянов, О.И. Бутранова // Пульмонология. – 2018. – №28(5). – С. 584-601. DOI:10.18093/0869-0189-2018-28-5-584-601.
55. Иванова, Н.А. Рецидивирующая обструкция бронхов и бронхиальная астма у детей первых пяти лет жизни // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – №5. – С.64-69. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-5-64-69.
56. Ильенкова, Н.А. Проблемы приверженности терапии у детей с бронхиальной астмой / Н.А. Ильенкова, И.В. Черепанова, Т.А. Вохмина // Педиатрическая фармакология. – 2016. – №13 (6). – С. 565-570. DOI: 10.15690/pf.v13i6.1670.
57. Ильченко, С. И. Значение уровня сывороточного трансформирующего фактора роста в ремоделировании бронхов у подростков-курильщиков. Евразийский Союз Ученых (ЕСУ) / С.И. Ильченко, А.А. Фиалковская, С.Г. Иванушь // Медицинские науки. – 2015. – №10(19). – С. 224-230.
58. Иммунологические маркеры неконтролируемого течения атопической бронхиальной астмы у детей / М.В. Смольникова, С.В. Смирнова, Н.А. Ильенкова, О.С. Коноплева // Медицинская иммунология. – 2017. – Т. 19, №4. – С. 453-460. DOI: 10.15789/1563-0625-2017-4-453-460.
59. Использование аппарата неинвазивного микроволнового воздействия в реабилитации детей с рецидивирующим бронхитом / Н.Д. Савенкова, А.А.

- Джумагазиев, Д.А. Безрукова, Д.В. Райский // Экология человека. – 2017. – №12. – С. 53-58.
60. Исследование полиморфизма ARG25PRO гена трансформирующего фактора роста $\beta 1$ у детей с бронхиальной астмой / А.А. Лебеденко, Т.П. Шкурят, Е.В. Машкина, О.Е., Семерник, Т.К. Дрейзина // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2018. – №13(2). – С. 364-366. DOI:10.14300/mnnc.2018.13050.
61. Катаева, А.В. Сокращение признакового пространства в диагностике сепсиса / А.В. Катаева, Ж.А. Бахтина // ИТНОУ: информационные технологии в науке, образовании и управлении. – 2018. – №5. – С. 30-33.
62. Качество жизни пациентов с аллергическим ринитом при применении различных терапевтических подходов: аналитический обзор / Д.С. Тюфилин, И.А. Деев, О.С. Кобякова, Е.К. Тагина, Е.С. Куликов // Вестник Российской Академии медицинских наук. – 2020. – Т. 75, №2. – С. 106-114. DOI: 10.15690/vramn1264.
63. Клинико-иммунологические особенности фенотипа бронхиальной астмы с ожирением у детей / Э.В. Чурюкина, А.А. Лебеденко, Г.А. Галкина, М.В. Дударева, М.А. Левкович // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2018. – №3(54). – С. 14-20. DOI: 10.24411/2500-1175-2018-00012.
64. Клинические инструменты оценки тяжести бронхообструктивного синдрома у детей дошкольного возраста / Е.М. Камалтынова, И.А. Деев, О.С. Федорова, Н.В. Николаева, М.И. Полевщикова // Бюллетень сибирской медицины. – 2018. – Т.17, №2. – С. 143-155. DOI: 10.20538/1682-0363-2018-2-143-155.
65. Клинические фенотипы тяжелой астмы (по результатам кластерного анализа) / О.Н. Харевич, И.М. Лаптева, Е.А. Лаптева, Е.Г. Королева // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11. Медицина. – 2015. – №2. – С. 28-39.
66. Комплексная реабилитация больных бронхиальной астмой / М.В. Антонюк, Е.Е. Минеева, А.В. Юренко, О.Н. Фотина, К.К. Ходосова // Бюллетень физиологии и

- патологии дыхания. – 2017. – №63. – С. 16-20. DOI: 10.12737/article_58e32a86065e31.62595630.
67. Компьютерный анализ респираторных шумов при бронхиальной астме у детей / Е.П. Фурман, Е.В. Яковлева, С.В. Малинин, Г.Н. Фурман, В.С. Соколовский // Современные технологии в медицине. – 2014. – №6(1). – С. 83-88.
68. Косенкова, Т.В. Бронхиальная астма и ожирение у детей. Механизмы взаимосвязи / Т.В. Косенкова, В.П. Новикова // Медицина: теория и практика. – 2019. – №1. – С. 62-83.
69. Кравчук, Д.А. Эпидемиология бронхиальной астмы у недоношенных детей: мета-анализ / Д.А. Кравчук, Д.Ю. Овсянников // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2019. – №3(58). – С. 27-32. DOI: 10.24411/2500-1175-2019-00014.
70. Краснова, Ю.Н. Влияние табачного дыма на органы дыхания // Сибирский медицинский журнал. – 2015. – № 6. – С. 11-16.
71. Кузьмина, Е.Г. Многофакторное моделирование иммунного статуса в выявлении вторичных иммунодефицитных состояний и аллергии / Е.Г. Кузьмина, С.В. Зацаренко // Медицинская иммунология. – 2017. – №19(3). – С.275-284. DOI:10.15789/1563-0625-2017-3-275-284.
72. Купаев, В.И. Дефицит витамина D как фактор риска неконтролируемого течения бронхиальной астмы / В.И. Купаев, М.С. Нурдина, Л.В. Лимарева // Пульмонология. – 2017. – №27(5). – С. 624-628. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-5-624-628.
73. Куренкова, И.Г. Нарушения функции внешнего дыхания при различных формах легочной патологии / И.Г. Куренкова, М.А. Харитонов, К.В. Асямов // Пульмонология. – 2017. – №27 (3) – С. 410–418. DOI: 10.18093/086901892017273410418.
74. Лаберко, Е.Л. Современные представления о регуляции мукоцилиарного клиренса (обзор литературы) / Е.Л.Лаберко, М.Р.Богомильский // Вестник

- Российского государственного медицинского университета. – 2015. – №1. – С.60-64.
- 75.Лаврова, О.В. Бронхиальная астма у детей: факторы предрасположенности / О.В. Лаврова, Ю.Р. Дымарская // Практическая пульмонология. – 2015. – №2. – С. 2-9.
- 76.Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке микроциркуляции у детей с бронхиальной астмой / Н.Г. Колосова, Н.А. Геппе, Н.И. Лозко, В.Д. Денисова, А.Н. Герасимов [и др.] // Доктор.Ру. – 2018. – № 5 (149). – С. 37–41. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-149-5-37-41.
- 77.Лещенко, И.В. Контроль над бронхиальной астмой: актуальная проблема и ее решение в реальной клинической практике // Пульмонология. – 2019. – №3. – С. 346-352. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-3-346-352.
- 78.Лещенко, И.В. Тяжелая бронхиальная астма. Современные возможности диагностики и лечения / И.В. Лещенко, Т.З. Буладжова // Фарматека. – 2019. – Т.25, №6. - С. 110-121. DOI: 10.18565/pharmateca.2019.5.110-120.
- 79.Луценко, М.Т. Морфофункциональная характеристика действия гистамина на слизистую оболочку бронхов при бронхиальной астме. Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2016. – №59. – С. 36–40.
- 80.Луценко, М.Т. Морфофункциональная характеристика реснитчатого эпителия воздухоносных путей: новые научные сведения к прежним представлениям // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2015. – № 57. – С.120–129.
- 81.Лян, Н.А. Медицинская реабилитация детей с бронхиальной астмой / Н.А. Лян, М.А. Хан // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2016. – №2(45). – С.7-20.
- 82.Магнитотерапия в лечении бронхиальной астмы у детей / Е.Г. Асирин, П.Д. Новиков, В.И. Новикова, В.С. Минина // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2015. – №1(40). – С. 32-36.

83. Майборода, А.А. Генетическая регуляция протеома в онтогенезе (сообщение 1) // Сибирский медицинский журнал. – 2017. – №2. – С. 5-14.
84. Майборода, А.А. Генетическая регуляция протеома в онтогенезе (сообщение 2). Активация и репрессия части генома: закономерные события в онтогенезе // Сибирский медицинский журнал. – 2017. – №4. – С. 5-11.
85. Майлян, Э.А. Ассоциация полиморфизма генов системы витамина Д с некоторыми заболеваниями человека / Э.А. Майлян, Н.А. Резниченко, Д.Э. Майлян // Вятский медицинский вестник. – 2017. – №2(54). – С. 30-40.
86. Майлян, Э.А. Влияние генетических полиморфизмов генов системы витамина Д на сывороточный уровень 25(ОН) (обзор) // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2017. – №16(1). – С. 19-26.
87. Майлян, Э.А. Экстраклетные эффекты витамина Д: роль в патогенезе аллергических заболеваний / Э.А. Майлян, Н.А. Резниченко, Д.Э. Майлян // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2017. – №5 (254). – Выпуск 37. – С. 22-32.
88. Максимов, А.В. Лечебное применение магнитных полей / А.В. Максимов, В.В. Кирьянов, М.А. Максимова // Физиотерапия. Бальнеология. Реабилитация. – 2013. – №3. – С. 27-34.
89. Малахов, А.Б. Небулайзерная терапия в педиатрической практике / А.Б. Малахов, Н.Г. Колосова // Пульмонология. – 2017. – №27 (1). – С. 122–126. DOI: 10.18093/086901892017271122126.
90. Масальский, С.С. Особенности обеспеченности витамином Д при различном клиническом течении бронхиальной астмы у детей и подростков / С.С. Масальский, А.С. Калмыкова, О.П. Уханова // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2018. – №1(52). – С. 25-32. DOI: 10.24411/2500-1175-2018-00004.
91. Метаболизм экстрацеллюлярного матрикса при бронхиальной астме (обзор) / Т.И. Елисеева, Е.В. Туш, С.В. Красильникова, С.В. Кузнецова, Р.А. Ларин [и

- др.] // Современные технологии в медицине. – 2018. – №10(4). – С. 220-234. DOI: 10.17691/stm2018.10.4.25.
92. Метод импульсной осциллометрии в диагностике ранних изменений функционального состояния респираторной системы у больных бронхиальной астмой легкого течения / Н.М. Леонтьева, И.В. Демко, Е.А. Собко, О.П. Ищенко, И.А. Соловьева // Архив внутренней медицины. – 2019. – №3. – С. 213-221. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-3-213-221.
93. Мещерякова, Н.Н. Что важно знать, чтобы добиться контроля над астмой? // Медицинский совет. – 2017. – №18. – С. 61-64. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-18-61-64.
94. Мизерницкий, Ю. Л. Клинико-функциональные критерии прогноза бронхиальной астмы в раннем детском возрасте / Ю.Л. Мизерницкий, В.А. Павленко, И.И. Мельникова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2015. – №4. – С. 82-88.
95. Мизерницкий, Ю.Л. Меполизумаб в терапии бронхиальной астмы у детей / Ю.Л. Мизерницкий, И.М. Мельникова, В.А. Павленко // Медицинский Совет. – 2020. – №1. – С. 81-86. DOI:10.21518/2079-701X-2020-1-81-86.
96. Мониторинг распространенности сочетанных аллергических заболеваний у Новосибирских школьников / Т.В. Карцева, Е.Г. Кондюрина, Т.Н. Елкина, В.В. Зеленская // Вопросы современной педиатрии. – 2006. – Т.5, приложение № 1. – С. 248.
97. На заметку клиницисту: современный взгляд на метаболизм витамина Д и полиморфизм гена рецептора витамина Д / А.М. Пальшина, С.Г. Пальшина, С.Л. Сафонова, В.Г. Пальшин // Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. Серия: Медицинские науки. – 2018. – №3(12). – С. 34-42. DOI 10.25587/SVFU.2018.3(12).18855.
98. Наблюдательная программа «Общероссийский регистр пациентов с тяжелой бронхиальной астмой» (пилотный проект на примере Москвы) / А.С. Белевский,

- Е.А. Вишнева, Н.И. Ильина, Н.П. Княжеская, О.М. Курбачева [и др.] // Практическая пульмонология. – 2017. – №1. – С. 7-14.
99. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика», 2017. – 161 с.
100. Ненартович, И.А. Эпигенетика бронхиальной астмы: обзор литературы // Вестник ВГМУ. – 2017. – Том 16, №2. – С. 7-14. DOI:10.22263/2312-4156.2017.2.7.
101. Ненашева, Н.М. Значение биомаркеров в диагностике и терапии бронхиальной астмы // Практическая пульмонология. – 2017. – №4. – С. 3-10.
102. Ненашева, Н.М. Как помочь пациенту с тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой? / Н.М. Ненашева, О.В. Себекина, Е.П. Терехова // Практическая пульмонология. – 2018. – № 2. – С. 16-23.
103. Ненашева, Н.М. Новые возможности терапии легкой бронхиальной астмы // Медицинский совет. – 2016. – №15. – С. 33-41. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-15-33-40.
104. 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.
105. Низкоинтенсивное лазерное излучение в реабилитации детей с бронхиальной астмой / Т. Г. Глазова, А. И. Рывкин, Р. М. Ларюшкина, Н. С. Побединская, И. В. Тентелова [и др.] // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2016. – Т.21, №1. – С. 57-62.
106. Новик, Г. А. Приверженность: роль в достижении контроля над бронхиальной астмой у детей / Г.А. Новик, Е.А. Вишнёва, Л.С. Намазова-Баранова // Педиатрическая фармакология. – 2015. – №12 (2). – С. 190-196. DOI: 10.15690/pf.v12i2/1282).
107. Оболадзе, Т.Б. Астматический статус у детей (факторы риска, возрастные особенности, катамнез): специальность: 14.01.08. «Педиатрия»: автореферат

- диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Оболадзе Тинатин Боджодоевна; Москва – 2013 г. – С. 28.
108. Овчинникова, А.Н. Физиотерапевтические методы лечения заболеваний органов дыхания / А.Н. Овчинникова, М.А. Рассулова, М.В. Куандыкова // Астма и аллергия. – 2018. – №1. – С. 3-6.
109. Озерская, И.В. Особенности респираторного эпителия у детей с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом / И.В. Озерская, Н.А. Геппе, У.С. Малявина // Доктор.Ру. – 2018. – № 11(155). – С. 50–56. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-155-11-50-56.
110. Опыт использования компьютерной бронхофонографии в педиатрической практике / В.С. Малышев, И.М. Мельникова, Ю.Л. Мизерницкий, Н.Л. Доровская, В.А. Павленко [и др.] // Медицинский Совет. – 2019. – №(2). – С. 188-193. DOI:10.21518/2079-701X-2019-2-188-193.
111. Организация помощи пациентам с тяжелой бронхиальной астмой в различных субъектах Российской Федерации. От эндотипов и фенотипов бронхиальной астмы к персонализированному выбору терапии / С.Н. Авдеев, О.А. Волкова, И.В. Демко, Л.В. Игнатова, И.В. Лещенко [и др.] // Терапевтический архив. – 2020. –Т. 92, №2. – С. 119-123. DOI: 10.26442/00403660.2020.02.000555.
112. Ортеменка, Е.П. Характер воспаления дыхательных путей при фенотипе тяжелой бронхиальной астмы у детей школьного возраста // Здоровье ребенка. – 2015. – №2 (61). – С.66-69.
113. Особенности генетической предрасположенности к бронхиальной астме / И.И. Черкашина, А.В. Разводовская, С.Ю. Никулина, В.Н. Максимов, А.Б. Аверьянов // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – №94(12). – С. 26-32. DOI: 10.21292/2075-1230-2016-94-12-26-32.
114. Особенности структурной организации бокаловидного эпителия бронхов у больных бронхиальной астмой с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей / А.Б. Пирогов, С.В. Зиновьев, А.Г. Приходько, Ю.М. Перельман, Сян

- Дун Чжоу [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2018. – №67. – С. 17-24. DOI: 10.12737/article_5a9й5a71c7Ы8.21464221.
115. Особенности физического развития детей и подростков, больных бронхиальной астмой / Е.В. Туш, Т.И. Елисеева, И.И. Балаболкин, В.А. Булгакова, О.В. Халецкая [и др.] // Медицинский альманах. - 2017. - № 47 (2). - С. 52-56.
116. От рекуррентных инфекций до бронхиальной астмы / А.Н. Власова, И.Н. Гаймоленко, Н.Л. Потапова, Е.В. Андреева // ЭНИ Забайкальский медицинский вестник. – 2020. – №2. – С. 12-17.
117. Оценка качества жизни с помощью вопросника Health Utilities Index у детей с бронхиальной астмой тяжелого персистирующего течения на фоне лечения омализумабом / Л.С. Намазова – Баранова, Е.А. Вишнева, Е.А. Добрынина, И.В. Винярская, А.А. Алексеева // Педиатрическая фармакология. – 2017. – №14 (5). – С. 356-365. DOI: 10.15690/pf.v14i5.1783.
118. Патогенетические аспекты воспаления при бронхиальной астме у детей дошкольного возраста / И.Д. Кайб, А.Д. Петрушина, А.С. Никогосян, А.В. Шайтарова, Л.А. Мальченко [и др.] // Медицинская наука и образование Урала. – 2016. – № 4. – С. 80-82.
119. Первые результаты длительного динамического мониторинга детей с бронхиальной астмой тяжелого персистирующего неконтролируемого течения /Л.С. Намазова – Баранова, Е.А. Вишнева, А.А. Алексеева, В.И. Смирнов, Ю.Г. Левина [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2016. – №13 (6). – С. 554-559. DOI: 10.15690/pf.v13i6.1668.
120. Перельман, Ю.Л. Спирографическая диагностика нарушений вентиляционной функции легких /Ю.Л. Перельман, А.Г. Приходько. – Благовещенск, 2018. – 32 с.

121. Петеркова, В.А. Оценка физического развития детей и подростков. Методические рекомендации / В.А. Петеркова, Е.В. Нагаева, Т.Ю. Ширяева // Нормативно-методические и справочные материалы. – 2018. – №1 (194). – 50 с.
122. Плахотина, О.В. Возрастно-половой аспект заболеваемости бронхиальной астмой у детей / О.В. Плахотина, Ж.А. Оразбаева, М.И. Колдасбеккызы // Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2018. – №3. – С. 498-500.
123. Позднякова, О.Ю. Генетические аспекты резистентности к терапии неконтролируемой бронхиальной астмы / О. Ю. Позднякова, А. В. Байда, В.В. Батурин // Врач. – 2013. – №7. – С. 45-48.
124. Полиморфизм Arg16Gly в гене β 2-адренорецептора у больных бронхиальной астмой / В. Качковская, А. Ковчун, И. Мойсеенко [и др.] // Wiad Lek. – 2021. – 74(5). – С. 1200-1203.
125. Полиморфизм гена VDR у детей с аллергическими заболеваниями / Т.Б. Семенцова, И.В. Ворожко, О.О. Черняк, В.А. Ревякина, А.Г. Тимофеева [и др.] // Российский аллергологический журнал. – 2016. – № 2. – С. 32-35.
126. Полиморфизм гена фактора роста эндотелия сосудов у детей Ростовской области, страдающих бронхиальной астмой / А.А.Лебеденко, Т.П. Шкурят, О.Е. Семерник, Е.В. Машкина, Т.К. Дрейзина // Валеология. – 2016. – №4. – С. 20-25. DOI: 10.18522/2218-2268-2016-4-20-25
127. Потапова Н.Л. Динамика дневных симптомов на фоне электромагнитного микроволнового излучения при бронхиальной астме у детей /XX Юбилейный Всероссийский форум «Здравница-2021». Стратегическое значение курортов России в сохранении и восстановлении здоровья населения // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2021. – 98(3-2). – С. 155-156. <https://doi.org/10.17116/kurort20219803221>.
128. Потапова, Н.Л. Акустическая оценка легочной вентиляции у детей с бронхиальной астмой на фоне однократного воздействия микроволнового

- излучения / Н.Л. Потапова, И.Н. Гаймоленко // Педиатр. – 2020. – Т. 11, №3. – С. 65-72. DOI: 10.17816/PED11365-72.
129. Потапова, Н.Л. Анализ значимых факторов при тяжелой бронхиальной астме у детей / Н.Л. Потапова, И.Н. Гаймоленко, Ю.Н. Смоляков // Вопросы практической педиатрии. – 2020. – Т.15, №1. – С. 35-41. DOI: 10.20953/1817-7646-2020-1-35-41.
130. Потапова, Н.Л. Анализ уровня трансформирующего фактора роста $\beta 1$ у детей, больных бронхиальной астмой / Н.Л. Потапова, И.Н. Гаймоленко // Мать и дитя в Кузбассе. – 2019. – №4(79). – С. 21-25.
131. Потапова, Н.Л. Ассоциация полиморфизма гена VDR и вентиляционного баланса при бронхиальной астме/ Н.Л. Потапова, И.Н. Гаймоленко, Н.Н. Страмбовская // Сибирское медицинское обозрение. – 2020. – №1(121). – С. 20-26. DOI: 10.20333/2500136-2020-1-20-26.
132. Потапова, Н.Л. Биомаркеры ремоделирования дыхательных путей при бронхиальной астме / Н.Л. Потапова, И.Н. Гаймоленко // Доктор. Ру. – 2020. – Т.19, №11. – С. 27-31. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-11-27-31.
133. Потапова, Н.Л. Витамин Д и бронхиальная астма у детей / Н.Л. Потапова, И.Н. Гаймоленко, А.Н. Власова // Уральский медицинский журнал. – 2019. – №6(174). – С. 83-85. DOI: 10.25694/URMJ.2019.06.32.
134. Потапова, Н.Л. Витамин Д и контроль бронхиальной астмы у детей / Н.Л. Потапова, И.Н. Гаймоленко // Медико-фармацевтический журнал Пульс. – 2019. – Т. 21. – №10. – С. 99-104.
135. Потапова, Н.Л. Возможности немедикаментозных методов воздействия в терапии бронхиальной астмы у детей / Н.Л. Потапова, И.Н. Гаймоленко // ЭНИ Забайкальский медицинский вестник. – 2020. – №3. – С. 80-87.
136. Потапова, Н.Л. Значение эндотелиального фактора роста в контроле бронхиальной астмы у детей / Н.Л. Потапова, И.Н. Гаймоленко, П.П. Терешков // Доктор.Ру. – 2020. – Т.19. - №3. – С. 40-43.

137. Потапова, Н.Л. Микроволновая терапия бронхиальной астмы у детей / Н.Л. Потапова, И.Н. Гаймоленко // Врач-аспирант. – 2013. – №61(6.2). – С. 272-277.
138. Потапова, Н.Л. Оптимизация оценки факторов риска развития тяжелой бронхиальной астмы / Н.Л. Потапова, И.Н. Гаймоленко, Ю.Н. Смоляков // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2020. – Т.65. – №1. – С. 59-64. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-1-59-64.
139. Потапова, Н.Л. Полиморфизм генов ростовых факторов при атопической бронхиальной астме / Н.Л. Потапова, И.Н. Гаймоленко // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2020. – Т. 99. – №2. – С. 199-205.
140. Потапова, Н.Л. Роль факторов ремоделирования малых дыхательных путей при бронхиальной астме у детей / Н.Л. Потапова, И.Н. Гаймоленко // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2020. – Т. 99. – №2. – С. 51-56.
141. Потапова, Н.Л. Старт и исходы ранней детской астмы / Н.Л. Потапова, И.Н. Гаймоленко // Уральский медицинский журнал. – 2019. – №6. – С. 80-83. DOI: 10.25694/URMJ.2019.06.31.
142. Потапова, Н.Л. Стереотипы базисной терапии бронхиальной астмы у детей Забайкальского края: важные перемены / Н.Л. Потапова, И.Н. Гаймоленко // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2015. – Т.94. – №5. – С. 21-25.
143. Потапова, Н.Л. Триггеры обострения тяжелой бронхиальной астмы у детей / Н.Л. Потапова, Н.В. Левченко // Международная научно-практическая конференция «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России». Тезисы. – Профилактическая медицина. – 2021. – Т. 24, приложение 5.2021. – С. 67-68.
144. Потапова, Н.Л. Факторы риска тяжелого течения бронхиальной астмы у детей / Международная научно-практическая конференция «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России». Тезисы // Профилактическая медицина. – 2021. – Т. 24, приложение 5.2021.– С. 67.

145. Применение компьютерной томографии с трехмерной волнометрией в диагностике нарушений вентиляционной функции легких у больных бронхиальной астмой / А.В. Ильин, Ю.М. Перельман, А.В. Леншин, А.Г. Приходько // Бюллетень физиологии и патологии дыхания – 2014. – №51. – С. 33-37.
146. Просекова, Е.В. Оценка системы интерлейкина-17 у детей с аллергической бронхиальной астмой / Е.В. Просекова, А.И. Турянская, В.А. Сабыныч // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2018. – №4. – С. 37-40. DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2018.4.37-40.
147. Развитие персонализированной медицины в России: взгляд клинического фармаколога / В.Г. Кукес, В.Р. Олефир, А.Б. Прокофьев, Е.В. Ших, В.Ф. Маринин [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2016. – №25 (5). – С. 14-17.
148. Распространенность аллергической и неаллергической бронхиальной астмы и спектр сенсibilизации среди детей дошкольного возраста, проживающих в городских условиях Алтайского края: популяционное одномоментное исследование/ Н.В. Шахова, Е.М. Камалтынова, Ю.Ф. Лобанов, Т.Ф. Кашинская // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2019. – №64(1). – С. 88-93. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-1-88-93.
149. Распространенность и факторы риска развития астмоподобных симптомов и аллергического ринита среди детей дошкольного возраста / Н.В. Шахова, Е.М. Камалтынова, Ю.Ф. Лобанов, Т.С. Ардатова, К.С. Николаева // Пульмонология. – 2017. – №27(5). – С. 636-642. DOI:10.18093/0869-0189-2017-27-5-636-642.
150. Распространенность, заболеваемость, фенотипы и другие характеристики тяжелой бронхиальной астмы в Российской Федерации / С.Н. Авдеев, Н.М. Ненашева, К.В. Жуденков, В.А. Петраковская, Г.В. Изюмова // Пульмонология. – 2018. – №28(3). – С. 341-358. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-341-358.

151. Регионарные функции легких при бронхиальной астме / Ф.Ф. Тетенов, Т.С. Агеева, Н.Г. Кривоногов, А.В. Дубоделов, В.В. Ларченко [и др.] // Пульмонология. – 2013. – №(5). – С. 31-35. DOI: 10.18093/0869-0189-2013-0-5-31-35.
152. Регуляция иммунного ответа у пациентов с частично контролируемой и контролируемой бронхиальной астмой / Е.Ю. Барабаш, Е.П. Калинина, Т.А. Гвозденко, Ю.К. Денисенко, Т.П. Новгородцева [и др.] // Медицинская иммунология. – 2017. – Т. 19, №1. – С. 65-72. DOI: 10.15789/1563-0625-2017-1-65-72.
153. Результаты трехмерной МСКТ – волюметрии легких для оценки функции внешнего дыхания/ Н.С. Ненарочнова, Я.Л. Манакова, В.И. Дергилев, В.И. Кочура, С.В. Ненарочнов //Journal of Siberian Medical Sciences. – 2016. – спецвыпуск. – С. 1-8.
154. Реслизумаб в лечении больных тяжелой бронхиальной астмой эозинофильного фенотипа / Н.М. Ненашева, С.Н. Авдеев, А.В. Емельянов, Н.И. Ильина С.В. Федосенко // Пульмонология. – 2017. – №27 (4). – С. 515–528. DOI: 10.18093/086901892017274515528.
155. Роль антимикробных пептидов и витамина D в формировании противoinфекционной защиты / И.Н. Захарова, Л.Я. Климов, А.Н. Касьянова, А.В. Ягупова, В.А. Курьянинова [и др.] // Педиатрия. – 2017. – №96 (4). – С. 171-175. DOI: 10.24110/0031-403X-2017-96-4-171-179.
156. Роль витамина D в формировании бронхиальной астмы и ее течении / Н.А. Ильенкова, Л.В. Степанова, О.С. Коноплева, М.В. Федорова // Педиатрия. – 2020. – №2. – С. 249-255.
157. Роль изоформ глюкокортикоидного рецептора в формировании стероидорезистентности у больных бронхиальной астмой / Ж.А. Миронова, В.И. Трофимов, Е.И. Всеволодская, В.А. Белаш, М.В. Дубина // Пульмонология. – 2014. – №(1). – С. 97-101. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-1-97-101.

158. Роль нетеплового электромагнитного излучения в достижении контроля над бронхиальной астмой / А.В. Будневский, В.Т. Бурлачук, А.В. Чернов, И.А. Олышева, Л.В. Трибунцева [и др.] // Пульмонология. – 2014. – №3. – С. 78-82.
159. Роль эпителиальных клеток в патогенезе атопии / А.Н. Казимирский, Ж.М. Салмаси, Г.В. Порядин, О.А. Свитич, Б.Г. Брагвадзе [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2019. – №18(1). – С. 201-210. DOI: 10.20538/1682-0363-2019-1-201-210.
160. Рылова, Н.В. Роль витамина D в регуляции иммунной системы / Н.В. Рылова, С.В. Мальцев, А.В. Жолинский // Практическая медицина. – 2017. – №5(106). – С. 10-14.
161. Савенкова, Н.Д. Клинико-прогностическое значение фенотипов бронхообструктивного синдрома для развития бронхиальной астмы у детей / Н.Д. Савенкова, А.А. Джумагазиев, Д.А. Безрукова // Астраханский медицинский журнал. – 2019. – №14(2). – С. 51-59. DOI: 10.17021/2019.14.2.51.59
162. Савушкина, О.И. Функциональные методы исследования: применение импульсной осциллометрии в клинической практике / О.И. Савушкина, А.В. Черняк // Практическая пульмонология. – 2015. – №1. – С. 38-42.
163. Семейный полиморфизм гена ADBR2 при бронхиальной астме в детском возрасте / М. С. Пономарёва, Е. Г. Фурман, Е. А. Хузина, А. М. Ярулина, Е. А. Жданович // Пермский медицинский журнал. – 2015. – Т. XXII, №5. – С. 30-36.
164. Середа, В.П. Методология оценки эффективности реабилитационных программ у больных бронхиальной астмой / В.П. Середа, А.С.Свистов, Г.Н. Пономаренко // Биомедицинский журнал Медлайн.ру. – 2004. – Т.5 (3). – С. 9-14.
165. Синопальников, А.И. Возможности оптимизации контроля бронхиальной астмы: малые дыхательные пути и экстрамелкодисперсные формы ингаляционных препаратов / Синопальников А.И., Ю.Г. Белоцерковская, А.Г.

- Романовских // Фарматека. – 2018. – №8. – С.49-57. DOI: 10.18565/pharmateca.2018.8.49-57.
166. Смольникова, М.В. Гены цитокинов как генетические маркеры атопической бронхиальной астмы с контролируемым и неконтролируемым течением / М.В. Смольникова, М.Б. Фрейдин, С.В. Смирнова // Медицинская иммунология. – 2017. – №19(5). – С. 605-614. DOI: 10.15789/1563-0625-2017-5-605-614.
167. Смольникова, М.В. Цитокины и полиморфизм промоторных регионов генов (С-590Т IL4, С-597А IL10) как маркеры неконтролируемого течения бронхиальной астмы у детей / М.В. Смольникова, С.В. Смирнова, О.С. Коноплева // Сибирский научный медицинский журнал. – 2015. – Т. 35, № 3. – С. 4-8.
168. Современные возможности терапии персистирующей бронхиальной астмы у различных возрастных групп пациентов / Е.А. Добрынина, Е.А. Вишнёва, А.А. Алексеева, Л.Р. Селимзянова, Ю.Г. Левина [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2017. – №14 (5). – С. 386-391. DOI: 10.15690/pf.v14i5.1787.
169. Современные стратегии терапии персистирующей бронхиальной астмы у подростков / Е.А. Добрынина, Е.А. Вишнёва, А.А. Алексеева [и др.]// Педиатрическая фармакология. – 2017. – Т. 14, №5. – С. 386-391. DOI: 10.15690/pf.v14i5.1787.
170. Структура сенсibilизации к аэроаллергенам у детей с атопической бронхиальной астмой / М.Ю. Нилова, Е.В. Туш, Т.И. Елисеева, С.В. Красильникова, О.В. Халецкая [и др.] // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2019. - №2(57). – С. 17-23. DOI: 10.24411/2500-1175-2019-00008.
171. Сыров, В.В. Современные представления о возможности применения концепции единого ингалятора для терапии бронхиальной астмы. Особенности

- применения у подростков // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2017. – №3 (50). – С. 34-40.
172. Тактика ведения детей с бронхиальной астмой / Е.А. Вишнёва, Л.С. Намазова-Баранова, Л.Р. Селимзянова, А.А. Алексеева, Г.А. Новик [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2017. – №14 (6). – С. 443-458. DOI: 10.15690/pf.v14i6.1828.
173. Течение бронхиальной астмы в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью у детей / Ю.С. Апенченко, С.Ф. Гнусаев, Д.Н. Розов, И.И. Иванова, Е.Г. Королюк [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2018. – Т. 25, №3. – С. 7-14. DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16057.
174. Тяжелая бронхиальная астма у детей / Т.Р. Стройкова, О.А. Башкина, Ю.Л. Мизерницкий, Е.Н. Селиверстова // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2018. – Т. 22, № 3 – С. 302—307. DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-3-302-307.
175. Тяжкая, А.В. Обеспеченность витамином Д детей с аллергическими заболеваниями в зависимости от тяжести болезни / А.В. Тяжкая, З.В. Сельская // Перинатология и педиатрия. – 2015. – №4(64). – С. 64-74. DOI: 10.15574/PP.2015.64.74
176. Ультраструктурные характеристики капилляров слизистой оболочки бронхов при различных клинических фенотипах тяжелой бронхиальной астмы/ Е.А. Геренг, И.В. Суходоло, Р.И. Плешко, Л.М. Огородова, Л.И. Волкова [и др.] // Сибирский научный медицинский журнал. – 2010. – Т. 30, №6 – С. 105-109.
177. Уровень витамина Д в сыворотке пациентов с бронхиальной астмой в зависимости от генотипа / Н. А. Дударева, А.А. Аксенова, Т.А. Рыбина, Е.В. Дашкевич, Н.И. Даниленко // Наука и инновации. – 2016. – №2. – С. 70-72.
178. Уровни витамина D у представителей различных групп населения города Архангельска / С.И. Малявская, Г.Н. Кострова, А.В. Лебедева, Е.В. Гольшева, В.Г. Карамян // Экология человека – 2018. – № 1. – С. 60-64.

179. Фармакогенетика и индивидуализированный подход к терапии бронхиальной астмы / И.И. Балаболкин, В.А. Булгакова, В.Г. Пинелис, Е.С. Тюменцева // Бюллетень сибирской медицины. – 2017. – №16 (2). – С. 20-31. DOI: 10.20538/1682-0363-2017-2-20-31.
180. Фассахов, Р.С. Большая роль малых дыхательных путей: новые возможности циклесонида в терапии бронхиальной астмы // Медицинский совет. – 2017. – №18. – С. 56-60. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-18-56-60.
181. Федоров, И.А. Микробиота респираторного тракта у детей при тяжелой бронхиальной астме / И.А. Федоров, Ю.Э. Пушкарева, О.Г. Рыбакова // Доктор.Ру. – 2018. – № 11 (155). – С. 57–60. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-155-11-57-60
182. Федоров, И.А. Ранняя диагностика бронхиальной астмы у детей младшего возраста, перенесших острый обструктивный бронхит /И.А. Федоров, О.Г. Рыбакова // Вестник совета молодых ученых и специалистов Челябинской области. – 2017. – Т.1, №3 (18). – С .66-71.
183. Фенотипы бронхиальной астмы у детей: от диагностики к лечению / С.В. Зайцева, А.К. Застрожина, О.В. Зайцева, С.Ю. Снитко // Практическая пульмонология. – 2018. – №3. - С. 76-86.
184. Физиотерапевтическое лечение детей с обструктивным бронхитом и затяжным кашлем/ Н.А. Геппе, С.И. Шаталина, Н.А. Крылова, В.С. Малышев // Сеченовский вестник. – 2014. – №2(16). – С.49-53.
185. Физические факторы в реабилитации детей с бронхиальной астмой/ Н.А. Лян, М.А. Хан, Д.А. Иванова, И.М. Чукина // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2012. – №6. – С. 47-53.
186. Фотогемотерапия в комплексном лечении больных бронхиальной астмой /Е.И. Островский, Н.П. Александрова, В.И. Карандашов, Б.В. Зубов // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2017. – №18(2). – С. 89-93. DOI: 10.18821/1681-3456- 2017-16-2-89-93.

187. Функциональное состояние малых дыхательных путей у пациентов с бронхиальной астмой, ассоциированной с ожирением / Е.Е. Минеева, М.В. Антонюк, А.В. Юренко, Т.А. Гвозденко // Терапевтический архив. – 2019. – №91 (1). – С. 16–63. DOI: 10.26442/00403660.2019.01.000031.
188. Халматова, Б.Т. Эффективность применения антагонистов лейкотриеновых рецепторов у детей с бронхиальной астмой // Международный научный журнал «Символ науки». – 2017. – №5. – С. 187-190.
189. Хан, М.А. Применение электромагнитного излучения (ЭМИ) сантиметрового диапазона нетепловой интенсивности от аппарата «Астер» при заболеваниях органов дыхания у детей. Методические рекомендации. М.: Медицина. – 2011.
190. Характеристика двигательной активности ресничек мерцательного эпителия слизистой оболочки бронхов при осмотическом стрессе в эксперименте *in vitro* / А.Н. Одиреев, Н.С. Безруков, Ю.М. Перельман, М.И. Шматок, К.Ф. Килимиченко [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2017– №64. – С. 29-36. DOI: 10.12737/article_593604c09be309.46019930.
191. Царев, С.В. Инфекция и аллергия: взаимосвязь и взаимовлияние // Русский медицинский журнал. Болезни дыхательных путей. – 2016. – №12. – С. 800-803.
192. Целуйко, С.С. Иммуноцитохимическая характеристика типов коллагена соединительной ткани биоптатов бронхов больных с дисплазией органов дыхания / С.С.Целуйко, Н.П.Красавина // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2010. – Выпуск 38. – С. 36-42.
193. Чернышева, О.Е. Ремоделирование дыхательных путей у детей с бронхиальной астмой, протекающей на фоне внутриклеточных инфекций / О.Е. Чернышева, А.Е. Абатуров // Медицинские перспективы. – 2016. – Т. 21, №1. – С. 80-86.

194. Черняк, Б.А. Факторы риска обострений бронхиальной астмы / Б.А. Черняк, А.Ф. Иванов // Астма и аллергия. – 2017. – №4. – С. 3-6.
195. Черняков, Г.М. Критический анализ ряда медицинских концепций. СПб. : Изд-во Политехн. ун-та, 2014. – 579 с.
196. Шахова, Н.В. 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 / Н.В. Шахова, Е.М. Камалтынова, Т.С. Кашинская // Вопросы современной педиатрии. – 2019. – №18(2). – С. 118-124. DOI: 10.15690/vsp.v18i2.2014.
197. Шахова, Н.В. Периостин — биомаркер бронхиальной астмы // Вопросы современной педиатрии. – 2019. – №18(5). – С. 339-345. DOI: 10.15690/vsp.v18i5.2056.
198. Щаюк, А.Н. Анализ ассоциации полиморфизма гена IL-4 (C509T) с возникновением бронхиальной астмы у детей // Научное сообщество студентов XXI столетия. Естественные науки: сб. статей по материалам IX Международной студенческой научно-практической конференции, 2018.
199. Эндотелиальный фактор роста сосудов: генетические аспекты у детей с бронхиальной астмой в Ростовской области / Т.П. Шкурат, А.А. Лебеденко, Е.В. Машкина, О.Е. Семерник, Т.К. Дрейзина // Онлайн журнал здоровья и смежных наук. – 2016. – №15(4).
200. Этиопатогенез мукоцилиарной недостаточности при бронхиальной астме / М.Т.Луценко, А.Н.Одиреев, Ю.М. Перельман, М.И. Шматок // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2014. – №54. – С. 30-37.
201. Ячейкина, Н. А. Конституциональные особенности детей и подростков с бронхиальной астмой / Н.А. Ячейкина, И.Л. Алимова, О.Б. Новикова // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2016. – № 15(4). – С. 38-42.

202. 17q21 Variant Increases the Risk of Exacerbations in Asthmatic Children Despite Inhaled Corticosteroids Use / N. Farzan, S.J. Vijverberg, N. Hernandez-Pacheco [et al.] // *Allergy*. – 2018. – №73(10). – P. 2083-2088. DOI: 10.1111/all.13499.
203. 2017 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention [Electronic resource]. – Mode of access: <http://ginasthma.org/2017-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>. – Date of access: 21.03.2020.
204. 25-Hydroxyvitamin D, biomarkers of eosinophilic inflammation, and airway remodeling in children with newly diagnosed untreated asthma / G. Sypniewska, M. Krintus, A. Fulgheri [et al.] // *Allergy Asthma Proc.* – 2017. – №38(3). – P. 29-36. DOI: 10.2500/aap.2017.38.4026.
205. A Decade of Research on the 17q12-21 Asthma Locus: Piecing Together the Puzzle / M.M. Stein, E.E. Thompson, N. Schoettler [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2018. – №142(3). – P. 749-764.e3. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.12.974.
206. A novel approach to understanding the role of polymorphic forms of the NR3C1 and TGF- β 1 genes in the modulation of the expression of IL-5 and IL-15 mRNA in asthmatic inflammation / M. Panek, M. Jonakowski, J. Ziolo [et al.] // *MolMedRep.* – 2016. – №13(6). – P. 4879-87. DOI: 10.3892/mmr.2016.5104.
207. Action of 1,25(OH) on Human Asthmatic Bronchial Fibroblasts: Implications for Airway Remodeling in Asthma / M. Plesa, M. Gaudet, A. Mogas [et al.] // *J Asthma Allergy.* – 2020. – №13. – P. 249-264. DOI: 10.2147/JAA.S261271.
208. Acute Asthma in the Pediatric Emergency Department: Infections Are the Main Triggers of Exacerbations / A. Dondi, E. Calamelli, V. Piccinno [et al.] // *Biomed Res Int.* – 2017. – P. 9687061. DOI: 10.1155/2017/9687061.

209. Adeli, M. Asthma exacerbation related to viral infections: An up to date summary / M. Adeli, T. El-Shareif, M.A. Hendaus// J Family Med Prim Care. – 2019. – №8(9). – P. 2753–2759. DOI: 10.4103/jfmprc.jfmprc_86_19.
210. Airway Remodeling in preschool children with severe recurrent wheeze /G. Lezmi, P. Gosset, A. Deschildre [et al.] // Am J Respir Crit Care Med. – 2015. – №192(2). – P. 164-171. DOI: 10.1164/rccm.201411-1958oc.
211. Alagappan, V.K. Angiogenesis and vascular remodeling in chronic airway diseases / V.K. Alagappan, W.I. de Boer, V.K. Misra// Cell Biochem. Biophys. – 2013. – №67 (2). – P. 219–234. DOI: 10.1007/s12013-013-9713-6.
212. Alonso, M.A. Mechanisms mediating pediatric severe asthma and potential novel therapies / Alonso A., S.Saglani // Front Pediatr – 2017. – №5. – P. 154. DOI: 10.3389/fped.2017.00154.
213. An official American Thoracic Society research statement: current challenges facing research and therapeutic advances in airway remodeling / Y.S. Prakash, A.J. Halayko, R. Gosens [et al.] // Am J Respir Crit Care Med. – 2017. – №195(2). – P. e4-e19. DOI: 10.1164/rccm.201611-2248ST.
214. An updated meta-analysis of transforming growth factor- β 1 gene: Three well-characterized polymorphisms with asthma /Y. Yao, W. Chang, L. He [et al.] // Hum Immunol. – 2016. – №77(12). – P. 1291-1299. DOI: 10.1016/j.humimm.2016.09.011.
215. Analysis of the predicting factors of recurrent wheezing in infants /J. Zhai, Y. Zou, J. Liu [et al.] // J Pediatr. – 2019. – №45(1). – P. 19. DOI: 10.1186/s13052-019-0609-y.
216. Association of IL-13 rs20541 and rs1295686 Variants With Symptomatic Asthma in a Saudi Arabian Population / R. Halwani, A. Vazquez-Tello, R. Kenana, M. Al-Otaibi, K.A. Alhasan // J Asthma. – 2018. – №55(11). – P. 1157-1165. DOI: 10.1080/02770903.2017.1400047.

217. Association of interleukin-17a rs2275913 Gene Polymorphism and Asthma Risk: A Meta-Analysis / C. Zhai, Sh. Li, W. Feng [et al.] // Arch Med Sci. – 2018. – №14(6). – P. 1204-1211. DOI: 10.5114/aoms.2018.73345.
218. Association of T Cell-Derived Inflammatory Cytokines With Acute Kidney Injury and Mortality After Cardiac Surgery /D. G. Moledina, S.G. Mansour, Y. Jia [et al.] // Kidney Int Rep. – 2019. – № 4(12). – P. 1689-1697. DOI: 10.1016/j.ekir.2019.09.003.
219. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms in North Indian children with asthma: a case-control study / N. Awasthi, S. Awasthi, S. Pandey [et al.] // Int J Mol Epidemiol Genet. – 2021. – 12(2). – P. 24-34. DOI: 10.1164/rccm.200404-447OC.
220. Associations Between Physical Activity and Asthma, Eczema and Obesity in Children Aged 12-16: An Observational Cohort Study / R. Jago, R.E. Salway, A.R. Ness [et al.] // BMJ Open. – 2019. – №9(1). – P. e024858. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-024858.
221. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates / F.D.Martinez, A.L.Wright, L.M.Taussig [et al.] // N Engl J Med. – 1995. – №332 (3). – P. 133-138. DOI: 10.1056/NEJM199501193320301.
222. Asthma Control and Sputum Eosinophils: A Longitudinal Study in Daily Practice / S.F. Demarche, F.N. Schleich, V.A. Paulus [et al.] //J Allergy Clin Immunol Pract. – 2017. – №5(5). – P. 1335-1343.e5. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.01.026.
223. Asthma phenotypes and IgE responses/ A. Froidure, J. Mouthuy, S.R. Durham [et al.] // European Respiratory Journal. – 2016. – №47. – P. 304-319; DOI: 10.1183/13993003.01824-2014.
224. ATLANTIS study group. Exploring the relevance and extent of small airways dysfunction in asthma (ATLANTIS): baseline data from a prospective cohort study /D.S. Post, C. Brightling, S. Baldi [et al.] // The Lancet. Respiratory Medicine. – 2019. – №7(5). – P. 402-16. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30049-9.

225. Azzam, N.A. Leukotriene D₄ role in allergic asthma pathogenesis from cellular and therapeutic perspectives / N.A.Azzam, L. Elsalem // *Life Sci.* – 2020. – 260. – P. 118452. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118452.
226. B₂ Adrenergic Receptor Gene Polymorphism Effect on Childhood Asthma Severity and Response to Treatment / A.A. Alghobashy, S.A. Elsharawy, U.M. Alkholy [et al.] // *Pediatr Res.* – 2018. – №83(3). – P. 597-605. DOI: 10.1038/pr.2017.304.
227. Bacharier, L.B. Preschool Wheezing Phenotypes Exhibit Heterogeneity in Disease Expression and Prognosis /L.B. Bacharier, T. Guilbert // *Ann Am Thorac Soc.* – 2019. – №16: (7). – P. 820-822. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201903-234ED.
228. Bahmera, T. Lost in transition: biomarkers of remodeling in patients with asthma? /T. Bahmera, J.M.B. Sand, M. Weckmannb // *Curr Opin Pulm Med.* –2020. – №26. – P. 40–46. DOI:10.1097/MCP.0000000000000641.
229. Bakakos, P. Vascular biomarkers in asthma and COPD /P. Bakakos, G. Patentakis, A. Papi // *Curr. Top. Med. Chem.* – 2016. – №16 (14). – P. 1599–609.
230. Barnes, C. Fungi and atopy // *Clin Rev Allergy Immunol.* – 2019. – №1. – P. 10. DOI: 10.1007/s12016-019-08750-z.
231. Beigelman, A. Childhood Asthma: Is it All About Bacteria and not About Viruses? A Pro/Con Debate /A. Beigelman, C. Rosas-Salazar, T.V.Harter // *J Allergy Clin Immunol Pract.* – 2018. – №6(3). – P. 719-725. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.11.020
232. Beyond Epithelial-To-Mesenchymal Transition: Common Suppression of Differentiation Programs Underlies Epithelial Barrier Dysfunction in Mild, Moderate, and Severe Asthma / L.F. Loffredo, H. Abdala-Valencia, K.R. Anekalla [et al.] // *Allergy.* – 2017. – №72(12). – P. 1988-2004. DOI: 10.1111/all.13222.
233. Bikle, D.D. Extraskeletal actions of vitamin D // *Ann N Y Acad Sci.* – 2016. - №1376(1). – P. 29-52.

234. Brasier, A.R. Mechanisms how mucosal innate immunity affects progression of allergic airway disease // *Expert Rev Respir Med.* – 2019. – №4. – P. 1-8. DOI: 10.1080/17476348.2019.1578211.
235. Brecht, S. Epithelial dysfunction in chronic respiratory diseases, a shared endotype? // *Curr Opin Pulm Med.* – 2020. – №26(1). – P. 20-26. DOI: 10.1097/mcp.0000000000000638.
236. Bronchoalveolar lavage cytokine patterns in children with severe neutrophilic and paucigranulocytic asthma / J. W. Steinke, M. G. Lawrence, W. G. Teague [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2021. – 147(2). – P. 686-693.e3. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.05.039.
237. Carpaij, O.A. The asthma-obesity relationship: underlying mechanisms and treatment implications / O.A. Carpaij, M. van den Berge // *Curr Opin Pulm Med.* – 2018. – №24(1). – P. 42-49. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000446.
238. Carthy, J.M. TGF β signaling and the control of myofibroblast differentiation: Implications for chronic inflammatory disorders // *J Cell Physiol.* – 2018. – №233(1). – P. 98-106. DOI: 10.1002/jcp.25879.
239. Causes of variability in latent phenotypes of childhood wheeze / C. Oksel, R. Granell, O. Mahmoud [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2019. – №143(5). – P. 1783-1790.e11. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.10.059
240. Chalise, Sh.P. Assessment of control of bronchial asthma in children using Childhood Asthma Control Test / Sh.P. Chalise, N.K. Bhatta, R.R. Singh, M. Sh. Prasad, P. Poudel // *Indian J Chest Dis Allied Sci.* – 2014. – 56(2). – P.75-78.
241. Changes of DNA Methylation Are Associated With Changes in Lung Function During Adolescence / Sh.Kh. Sunny, H. Zhang, F.I. Rezwani [et al.] // *Respir Res.* – 2020. – №21(1). – P. 80. DOI: 10.1186/s12931-020-01342-y.
242. Characterization of longitudinal wheeze phenotypes from infancy to adolescence in Project Viva, a prebirth cohort study / J.E. Sordillo, B.A. Coull, S.L.

- Rifas-Shiman [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2020. – №145(2). – P. 716-719.e8. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.10.026.
243. Childhood asthma heterogeneity at the era of precision medicine: Modulating the immune response or the microbiota for the management of asthma attack / S. Lejeune, A. Deschildre, O. Rouzic [et al.] // *Biochem Pharmacol.* – 2020. – 179. – P. 114046. DOI: 10.1016/j.bcp.2020.114046.
244. Children with Neutrophil-Predominant Severe Asthma Have Proinflammatory Neutrophils With Enhanced Survival and Impaired Clearance / J.R. Grunwell, S.T. Stephenson, R. Tirouvanziam [et al.] // *J Allergy Clin Immunol Pract.* – 2019. – №7(2). – P. 516-525.e6. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.08.024.
245. Children with severe acute asthma admitted to Dutch PICUs: a changing landscape / S.A. Boeschoten, C.M.P. Buysse, P.J.F.M. Merkus [et al.] // *Pediatr. Pulmonol.* – 2018. – №53(7). – P. 857–65. DOI: 10.1002/ppul.24009
246. Children with poorly controlled asthma: Randomized controlled trial of a home-based environmental control intervention / A.M. Butz, M.E. Bollinger, J. Ogborn [et al.] // *Pediatr Pulmonol.* – 2019. – №54(3). – P. 245-256. DOI: 10.1002/ppul.24239.
247. Chipps, B.E. Severe Asthma in Children / B.E. Chipps, N.G. Parikh, S.K. Maharaj // *Curr Allergy Asthma Rep.* – 2017. – №17(4). – P. 21. DOI: 10.1007/s11882-017-0688-z.
248. Choi, B.S. Eosinophils and childhood asthma / B. S. Choi // *Clin Exp Pediatr.* - 2021. – 64(2). – P.60–67. DOI: 10.3345/cep.2020.00717
249. Clinical Significance of Serum Vascular Endothelial Growth Factor in Young Male Asthma Patients / H.Y. Lee, K.H. Min, S.M. Lee [et al.] // *Korean J Intern Med.* – 2017. – №32(2). – P. 295-301. DOI: 10.3904/kjim.2014.242.
250. Collaboration SCR. European Lung Foundation severe asthma patient advisory g. The Severe Paediatric Asthma Collaborative in Europe (SPACE) ERS Clinical Research Collaboration: enhancing participation of children with asthma in

- therapeutic trials of new biologics and receptor blockers / F. Rusconi, R.M. Fernandes, M.W.H. Pijnenburg, J. Grigg // *Eur Resp J.* – 2018. – № 52. – P. 1801665 10.1183/13993003.01665-2018.
251. CT-assessed Large Airway Involvement and Lung Function Decline in Eosinophilic Asthma: The Association Between Induced Sputum Eosinophil Differential Counts and Airway Remodeling / H. Inoue, I. Ito, A. Niimi [et al.] // *J Asthma.* – 2016. – №53(9). – P. 914-21. DOI: 10.3109/02770903.2016.1167903.
252. Current practices in children with severe acute asthma across European PICUs: an ESPNIC survey / Sh. Boeschoten, M.de Hoog, M. Kneyber [et al.] // *European Journal of Pediatrics.* – 2020. – №179. – P. 455-461. DOI: 10.1007/s00431-019-03502-9.
253. Cytokine Responses to Rhinovirus and Development of Asthma, Allergic Sensitization, and Respiratory Infections During Childhood / A. Custovic, D. Belgrave, L. Lin [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2018. – №197(10). - P. 1265-1274. DOI: 10.1164/rccm.201708-1762OC.
254. Definition of Critical Asthma Syndromes/ N. Kenyon, A.A. Zeki, T.E. Albertson, S. Louie // *Clin Rev Allergy Immunol.* – 2015. – №48(1). – P. 1–6. DOI: 10.1007/s12016-013-8395-6
255. Development and analytical performance of a new ARCHITECT automated dipeptidyl peptidase-4 immunoassay /P.M. Hemken, N.M. Jeanblanc, T. Rae [et al.] // *Pract Lab Med.* – 2017. – №9. – P. 58–68. DOI: 10.1016/j.plabm.2017.10.003.
256. Development of a pediatric asthma predictive index for hospitalization / T. Jean, S.J. Yang, W.W. Crawford [et al.] // *JAnn Allergy Asthma Immunol.* – 2019. – №122(3). – P. 283-288. DOI:10.1016/j.jaci.2017.12.679.
257. Development Of Atopic Sensitization In Finnish And Estonian Children - A Latent Class Analysis In A Multicenter Cohort / F. Schmidt, A.J.Hose, S. Mueller-Rompa [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2019 . – pii: S0091-6749(19)30081-8. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.12.1014.

258. Dharmage, S.C. Epidemiology of Asthma in Children and Adults / S.C. Dharmage, J. Perret, A. Custovic // *Front Pediatr.* – 2019. – №7. – P. 246. DOI: 10.3389/fped.2019.00246.
259. Differentially methylated DNA regions in early childhood wheezing: An epigenome-wide study using saliva /M. Popovic, V. Fiano, F. Fasanelli [et al.]// *Pediatr Allergy Immunol.* – 2019. – Jan 25. DOI: 10.1111/pai.13023.
260. Dipeptidyl peptidase-4 is highly expressed in bronchial epithelial cells of untreated asthma and it increases cell proliferation along with fibronectin production in airway constitutive cell [et al.] / T. Shiobara, K. Chibana, T.Watanabe // *Respiratory Research.* –2016. – №17. – P. 28. DOI: 10.1186/s12931-016-0342-7.
261. Distinct profile of inflammatory and remodelling biomarkers in sputum of severe asthmatic patients with or without persistent airway obstruction / S. Cianchetti, C. Cardini, I. Puxeddu [et al.] // *World Allergy Organ J.* – 2019. – №12(11) – P. 100078. DOI: 10.1016/j.waojou.2019.100078.
262. Distinguishing characteristics of difficult-to-control asthma in Inner-City children and adolescents / J.A. Pongracic, R.Z. Krouse, D.C. Babineau [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2016. – №138. – P. 1030–41. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.06.059.
263. Distinguishing Wheezing Phenotypes from Infancy to Adolescence. A Pooled Analysis of Five Birth Cohorts / C. Oksel, R. Granell, S. Haider [et al.] // *Ann Am Thorac Soc.* – 2019. – №(7). – P. 868-876. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201811-837OC.
264. Divergent: How IgE Axis Contributes to the Continuum of Allergic Asthma and Anti-IgE Therapies / O. Palomares, S. Sanchez-Ramon, I. Davila [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2017. – № 18. – P. 1328. DOI: 10.3390/ijms18061328.
265. Dragicevic, S. TGFB1 Gene Promoter Polymorphisms in Serbian Asthmatics / S. Dragicevic, N. Petrovic-Stanojevic, A. Nikolic // *Adv Clin Exp Med.* – 2016. – №25(2). – P. 273-8. DOI: 10.17219/acem/32211.

266. Durack, J. Airway microbiota and the implications of dysbiosis in asthma / J. Durack, H.A. Boushey, S.V. Lynch // *Curr. Allergy Asthma Rep.* – 2016. – №16(8). – P. 52. DOI: 10.1007/s11882-016-0631-8.
267. Early Airway Pathological Changes in Children: New Insights into the Natural History of Wheezing / M. Bonato, M. Tiné, E. Bazzan [et al.] // *J Clin Med.* – 2019. – №7. – P. (8): pii: E1180. DOI: 10.3390/jcm8081180.
268. Early life rhinovirus wheezing, allergic sensitization, and asthma risk at adolescence / F.J. Rubner, D.J. Jackson, M.D. Evans [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2017. – №139(2). – P. 501–507. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.03.049.
269. Effect of Active Vitamin D3 on VEGF-induced ADAM33 Expression and Proliferation in Human Airway Smooth Muscle Cells: Implications for Asthma Treatment/ S. Kim, Q. Pei, P. Jiang [et al.] // *Respir Res.* – 2017. – №18(1). – P. 7. DOI: 10.1186/s12931-016-0490-9.
270. Effect of age on exercise-induced bronchoconstriction in children and adolescents with asthma / Ch. Motomura, H. Matsuzaki, H. Odajima [et al.] // *J Asthma.* – 2020. – Dec 7. – P. 1-14. DOI: 10.1080/02770903.2020.1853767.
271. Effect of Vitamin D on Lung Function Assessed by Forced Oscillation Technique in Asthmatic Children With Vitamin D Deficiency: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial / N. Swangtrakul, W. Manuyakorn, P. Mahachoklertwattana [et al.] // *Asian Pac J Allergy Immunol.* – 2019. – Dec 14. DOI: 10.12932/AP-010519-0553.
272. Effect of vitamin D supplementation on non-skeletal disorders: a systematic review of meta-analyses and randomised trials / P. Autier, P. Mullie, A. Macacu [et al.] // *The Lancet Diabetes & Endocrinology.* – 2017. – Vol. 5, № 12. - P. 986-1004. DOI: 10.1016/S2213-8587(17)30357-1.
273. Enhanced asthma-related fibroblast to myofibroblast transition is the result of profibrotic TGF- β /Smad2/3 pathway intensification and antifibrotic TGF-

- β /Smad1/5/(8)9 pathway impairment / D. Wnuk, M. Paw, K. Ryczek [et al.] // *Sci Rep.* – 2020. – 10(1). – P. 16492. DOI: 10.1038/s41598-020-73473-7.
274. Epigenetic regulation of T-helper cell differentiation, memory, and plasticity in allergic asthma / D.J. Tumes, M. Papadopoulos, Y. Endo [et al.] // *Immunol Rev.* – 2017. – №278(1). – P. 8-19. DOI: 10.1111/imr.12560.
275. Epigenetics and the Environment in Airway Disease: Asthma and Allergic Rhinitis / A. Long, B. Bunning, V. Sampath [et al.] // *Adv Exp Med Biol.* – 2020. – №1253. – P. 153-181. DOI: 10.1007/978-981-15-3449-26.
276. Epigenome-wide meta-analysis of DNA methylation and childhood asthma / S.E. Reese, C.J. Xu, H.T. den Dekker // *J Allergy Clin Immunol.* – 2018. – Dec 21. pii: S0091-6749(18)32788-X. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.11.043.
277. Episodic viral wheeze and multiple-trigger wheeze in preschool children are neither distinct nor constant patterns. A prospective multicenter cohort study in secondary care / M.J.A. Raaymakers, P.L.P. Brand, A.M. Landstra [et al.] // *Pediatr Pulmonol.* – 2019. – №54(9). – P. 1439-1446. DOI: 10.1002/ppul.24411
278. European Pediatric Asthma Group. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report / L.B. Bacharier, A. Boner, K.H. Carlsen [et al.] // *Allergy.* – 2008. – №63(1). – P. 5-34. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01586.x.
279. Exacerbation-Prone Asthma / L.C. Denlinger, P. Heymann, R. Lutter, J.E. Gern // *J Allergy Clin Immunol Pract.* – 2020. – №8(2). – P. 474-482. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.11.009.
280. Exhaled Nitric Oxide as a Guiding Tool for Bronchial Asthma: A Randomised Controlled Trial / Y. Garg, N. Kakria, C. D. S. Katoch [et al.] // *Med J Armed Forces India.* – 2020. – №76(1). – P. 17-22. DOI:10.1016/j.mjafi.2018.02.001.
281. Extracellular Matrix Component Remodeling in Respiratory Diseases: What Has Been Found in Clinical and Experimental Studies? / J.T. Ito, J.D. Lourenço, R.F. Righetti [et al.] // *Cells.* – 2019. – №8(4). – P. 342. DOI: 10.3390/cells8040342.

282. Extracellular matrix structure /A.D. Theocharis, S.S. Skandalis, G. Gialeli, K.N.K.Adv // Drug Deliv Rev. – 2016. – №97. – P. 4-27. DOI: 10.1016/j.addr.2015.11.001.
283. Fehrenbach, H. Airway remodeling in asthma: what really matters / H. Fehrenbach, C. Wagner, M. Wegmann// Cell Tissue Res. – 2017. – №367(3). – P. 551–569. DOI: 10.1007/s00441-016-2566-8.
284. Fibroblast-to-myofibroblast Transition in Bronchial Asthma / M. Michalik, K. Wójcik-Pszczola, M. Paw [et al.] // Cell Mol Life Sci. – 2018. – №75(21). – P. 3943-3961. DOI: 10.1007/s00018-018-2899-4.
285. Fischer, K.D. Vitamin D Supplementation Reduces Induction of Epithelial-Mesenchymal Transition in Allergen Sensitized and Challenged Mice / K.D. Fischer, S.C. Hall, D.K. Agrawal // PLoS One. – 2016. – №11(2). – P. e0149180. DOI: 10.1371/journal.pone.0149180.
286. Fitzpatrick, A.M. 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.
287. Fractional Exhaled Nitric Oxide (FENO) in the Management of Asthma: A Position Paper of the Italian Respiratory Society (SIP/IRS) and Italian Society of Allergy, Asthma and Clinical Immunology (SIAAIC) / E. Heffler, G.E. Carpagnano, E. Favero [et al.] // Multidiscip Respir Med. – 2020. – №15(1). - P. 36. DOI: 10.4081/mrm.2020.36.
288. Frequent exacerbators - a distinct phenotype of severe asthma / M. Kupczyk, A. ten Brinke, P.J. Sterk [et al.] // BIOAIR investigators. Clin Exp Allergy. – 2014. – №44(2). – P. 212-221. DOI: 10.1111/cea.12179.
289. Galectin-3: an early predictive biomarker of modulation of airway remodeling in patients with severe asthma treated with omalizumab for 36 months / A.M. Riccio, P. Mauri, L. De Ferrari [et al.]// Clin Transl Allergy. – 2017. – №7. – P. 6. DOI: 10.1186/s13601-017-0143-1.

290. Gandhi, N.A. Commonality of the IL-4/IL-13 Pathway in Atopic Diseases / N.A. Gandhi, G. Pirozzi, N.M.H. Graham // *Expert Rev Clin Immunol.* – 2017. – №13(5). – P. - 425-437. DOI: 10.1080/1744666X.2017.1298443.
291. GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 // *Lancet Respir Med.* – 2017. - №5(9). – P.691-706. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30293-X.
292. Gene Polymorphisms in VEGFA and COL2A1 Are Associated With Response to Inhaled Corticosteroids in Children With Asthma / Z. Wan, Y. Tang, Q. Song [et al.] // *Pharmacogenomics.* – 2019. – №20(13). – P. 947-955. DOI: 10.2217/pgs-2019-0036.
293. Genetic and Observational Evidence Supports a Causal Role of Sex Hormones on the Development of Asthma / R. Arathimos, R. Granell, Ph. Haycock [et al.] // *Thorax.* – 2019. – №74(7). – P. 633-642. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2018-212207.
294. Genetic associations of the response to inhaled corticosteroids in asthma: a systematic review / O. Keskin, N. Farzan, E. Birben, H. Akel, C. Karaaslan // *Clin Transl Allergy.* – 2019. – №9. – P.2. DOI: 10.1186/s13601-018-0239-2.
295. Genetic-Epigenetic Interactions in Asthma Revealed by a Genome-Wide Gene-Centric Search / V. Kogan, J. Millstein, S.J. London [et al.] // *Hum Hered.* – 2019. – №83(3). – P. 130-152. DOI: 10.1159/000489765.
296. Genome-wide association study of inhaled corticosteroid response in admixed children with asthma / N. Hernandez-Pacheco, N. Farzan, B. Francis, L. Karimi, K. Repnik // *Clin Exp Allergy.* – 2019. – №18. – P. 28. DOI: 10.1111/cea.13354.
297. Genome-wide cross trait analysis from UK Biobank highlights the shared genetic architecture of asthma and allergic diseases / Zh. Zhong, Zh. Phil, H. Lee [et al.] // *Nat Genet Nat Genet.* – 2018. – №50(6). – P. 857–867. DOI: 10.1038/s41588-018-0121-0A

298. Genome-wide interaction study reveals age-dependent determinants of responsiveness to inhaled corticosteroids in individuals with asthma / A. Dahlin, J. E. Sordillo, M. McGeachie [et al.] // *Ann Chen Wu PLoS One.* – 2020. – №15(3). – P. e0229241. DOI: 10.1371/journal.pone.0229241
299. Giuliani, A. The application of principal component analysis to drug discovery and biomedical data // *Drug Discov Today.* – 2017. – №22(7). – P. 1069-1076. DOI: 10.1016/j.drudis.2017.01.005.
300. Global Initiative for Asthma. Difficult-to-treat & severe asthma in adolescent and adult patients. Diagnosis and management. A GINA pocket guide for health professionals. V2.0, April 2019. Available from: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/04/GINA-Severe-asthma-Pocket-Guide-v2.0-wms-1.pdf>. Accessed 2019, Aug 14.
301. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: Phase Three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) / C. K. W. Lai¹, R. Beasley, J. Crane [et al.] // *Thorax.* – 2009. – №64. – P. 476B–483. DOI: 10.1136/thx.2008.106609.
302. Granell, R. Associations of wheezing phenotypes with late asthma outcomes in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children: A population-based birth cohort / R. Granell, A.J. Henderson, J.A. Sterne // *J Allergy Clin Immunol.* – 2016. – №138(4). – P. 1060-1070.e11. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.01.046
303. Greenberger, P.A. Potentially (near) fatal asthma // *Allergy Asthma Proc.* – 2019. – №40(6). – P. 403-405. DOI: 10.2500/aap.2019.40.4257.
304. Hall, S.C. Vitamin D and Bronchial Asthma: An Overview of Data From the Past 5 Years / S.C. Hall, D.K. Agrawal // *Clin Ther.* – 2017. – №39(5). – P. 917-929.
305. Hammar, K.S. Rhinovirus and preschool wheeze / K.S. Hammar, G. Hedlin, C. Söderhäll // *Pediatr Allergy Immunol.* – 2017. – №(6). – P. 513-520. DOI: 10.1111/pai.12740.

306. Hernandez-Pacheco, N. Genomic Predictors of Asthma Phenotypes and Treatment Response / N. Hernandez-Pacheco, M. Pino-Yanes, C. Flores // *Front Pediatr.* – 2019. – №5(7). – P. 6. DOI: 10.3389/fped.2019.00006.
307. Heterogeneity of airway wall dimensions in humans: a critical determinant of lung function in asthmatics and nonasthmatics / C.D. Pascoe, C.Y. Seow, T.L. Hackett [et al.] // *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* – 2017. – №312(3). – P. L425-L431. DOI: 10.1152/ajplung.00421.2016.
308. High Prevalence of Bronchiectasis on Chest CT in a Selected Cohort of Children With Severe Asthma / D. Lo, A. Maniyar, S. Gupta, E. Gaillar // *BMC Pulm Med.* – 2019. – №19(1). – P. 136. DOI: 10.1186/s12890-019-0900-0.
309. High prevalence of severe asthma in a large random population study/ R. Mincheva, L. Ekerljung, A. Bossios [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2018. – №141. – P. 2256–64.e2. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.07.047.
310. Hoang, U. Determinants of inter-practice variation in childhood asthma and respiratory infections: cross-sectional study of a national sentinel network / U. Hoang, H. Liyanage, R. Coyle [et al.] // *BMJ Open.* – 2019. – №9(1). – P. e024372. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-024372.
311. Home environmental and lifestyle factors associated with asthma, rhinitis and wheeze in children in Beijing, China / S. Huang, E. Garshick, L.B. Weschler [et al.] // *Environ Pollut.* – 2020. – №256. – P. 113426. DOI: 10.1016/j.envpol.2019.113426
312. Hur, G.Y. Genes and Pathways Regulating Decline in Lung Function and Airway Remodeling in Asthma / G.Y. Hur, D.H. Broide // *Allergy Asthma Immunol. - Res.* – 2019. – №11(5). – P. 604-621. DOI: 10.4168/aaair.2019.11.5.604.
313. Identification of Genes Differentially Regulated by Vitamin D Deficiency That Alter Lung Pathophysiology and Inflammation in Allergic Airways Disease / R.E. Foong, A. Bosco, N.M. Troy [et al.] // *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* – 2016. – №311(3). – P. 653-63. DOI: 10.1152/ajplung.00026.2016.

314. IL1RL1 Gene Variations Are Associated With Asthma Exacerbations in Children and Adolescents Using Inhaled Corticosteroids / F.N. Dijk, S.J. Vijverberg, N. Hernandez-Pacheco [et al.] // *Allergy*. – 2020. – №75(4). – P. 984-989. DOI: 10.1111/all.14125.
315. Impact of childhood wheezing on lung function in adulthood: A meta-analysis / H. Ma, Y. Li, L. Tang [et al.] // *PLoS One*. – 2018. – №13. – P. (2):e0192390. DOI: 10.1371/journal.pone.0192390
316. Impact of obesity on clinical outcomes in urban children hospitalized for status asthmaticus / E. Aragona, E. El-Magbri, J. Wang [et al.] // *Hosp. Pediatr.* – 2016. – №6(4). – P. 211–18. DOI: 10.1542/hpeds.2015-0094.
317. Importance of concomitant local and systemic eosinophilia in uncontrolled asthma / F.N. Schleich, A. Chevremont, V. Paulus [et al.] // *Eur Respir J.* – 2014. – №44. – P. 97–108. DOI: 10.1183/09031936.00201813.
318. Inception of Early-Life Allergen-Induced Airway Hyperresponsiveness Is Reliant on IL-13⁺CD4⁺T Cells / S. Saglani, L.G. Gregory, A.K. Manghera, W.J. Branchett, F. Uwadiae // *Immunol.* – 2018. – №3(27). – P. 4128. DOI: 10.1126
319. Inflammatory and Comorbid Features of Patients with Severe Asthma and Frequent Exacerbations / L.C. Denlinger, B.R. Phillips, S. Ramratnam [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2017. – №195(3). – P. 302-313. DOI: 10.1164/rccm.201602-0419OC.
320. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma / K.F.Chung, S.E. Wenzel, J.L.Brozek [et al.] // *Eur Respir J.* – 2014. – № 43. – P.343–373. DOI: 10.1183/09031936.00202013.
321. International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): rationale and methods / M.I. Asher, U. Keil, H.R. Anderson, R. Beasley, J. Crane // *Eur Respir J.* – 1995. – № 8. – P. 483–491. DOI: 10.1183/09031936.95.08030483.

322. Interstitial collagen turnover during airway remodeling in acute and chronic experimental asthma / G. González-Avila, B. Bazan-Perkins, C. Sandoval [et al.] // *Exp Ther Med.* - 2016. - №12(3). – P. 1419–1427. DOI: 10.3892/etm.2016.3509.
323. Intraepithelial neutrophils in pediatric severe asthma are associated with better lung function / C.K. Andersson, A. Adams, P. Nagakumar [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2017. – №139. – P. 1819–1829. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.09.022.
324. Is It Possible to Claim or Refute Sputum Eosinophils $\geq 3\%$ in Asthmatics With Sufficient Accuracy Using Biomarkers? / S.F. Demarche, F.N. Schleich, V.A. Paulus [et al.] // *Respir Res.* – 2017. – №18(1). – P. 133. DOI: 10.1186/s12931-017-0615-9.
325. Is preterm birth associated with asthma among children from birth to 17 years old? -A study based on 2011-2012 US National Survey of Children's Health / J. Zhang, C. Ma, A. Yang [et al.] // *Ital J Pediatr.* – 2018. – №44(1). – P. 151. DOI: 10.1186/s13052-018-0583-9.
326. Jee, H. M. Targeting eosinophils: another strategy for asthma treatment / H. M. Jee // *Clin Exp Pediatr.* – 2021. – 64(5). – P. 223–224. DOI: 10.3345/cep.2021.00017.
327. Kabra, S.K. A young child with persistent respiratory symptoms: Think beyond asthma / S.K. Kabra, A. Kumar // *Journal of Postgraduate Medicine.* – 2017. – №63(2). – P. 81–83. DOI: 10.4103/jpgm.JPGM_92_17.
328. Kaczmarek, K.A. Epigenetic Changes in Airway Smooth Muscle as a Driver of Airway Inflammation and Remodeling in Asthma / K.A. Kaczmarek, R.L. Clifford, A.J. Knox // *Chest.* – 2018. – Nov 8. pii: S0012-3692(18)32719-3. DOI: 10.1016/j.chest.2018.10.038.
329. Kao, C.C. The impact of fungal allergic sensitization on asthma / C. C. Kao, N. A. Hanania, A. D. Parulekar // *Curr Opin Pulm Med.* – 2021. – 27(1). – P. 3-8. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000740.
330. Kennedy, J.L. Rhinovirus and Asthma Exacerbations / J.L. Kennedy, S. Pham, L. Borish // *Immunol Allergy Clin North Am.* – 2019. – №39(3). – P. 335-344. DOI:10.1016/j.iac.2019.03.003.

331. Kere, M. Special Considerations in Preschool Age /M. Kere, E. Melén // Severe Asthma in Children and Adolescents. – 2019. – №19. – P. 46.
332. Kersten, E.T.G. Pharmacogenetics of Asthma: Toward Precision Medicine / E.T.G. Kersten, G.H. Koppelman// Curr Opin Pulm Med. – 2017. – №23(1). – P. 12-20. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000335.
333. Kim, J.H. Serum vascular endothelial growth factor as a marker of asthma exacerbation Korean // J Intern Med. – 2017. – №32(2). – P. 258-260. DOI: 10.3904/kjim.2017.066
334. Kuruvilla, M.E. Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease/ M.E. Kuruvilla, F. Eun-Hyung, G.B. Lee // Clinical Reviews in Allergy & Immunology. – 2018. – September. DOI: 10.1007/s12016-018-8712-1.
335. Kwong, C.G. Microbes and the Role of Antibiotic Treatment for Wheezy Lower Respiratory Tract Illnesses in Preschool Children / C.G. Kwong, L.B. Bacharier // Curr Allergy Asthma Rep. –2017. – №(5). – P. 34. DOI: 10.1007/s11882-017-0701-6.
336. Kwong, C.G. Phenotypes of wheezing and asthma in preschool children /C.G. Kwong, L.B. Bacharier // Curr Opin Allergy Clin Immunol. – 2019. – №(2). – P. 148–153. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000516.
337. Lauzon, A.M. Airway hyperresponsiveness; smooth muscle as the principal actor / A.M. Lauzon, J.G. Martin // F1000Res. – 2016. – №5. – P. 306. DOI: 10.12688/f1000research.7422.1.
338. Linkage and Genetic Association in Severe Asthma Bridgette / L. Jones, J. L. Rosenwasser // Immunol Allergy Clin North Am. – 2016. – №36(3). – P. 439-47. DOI: 10.1016/j.iac.2016.03.002.
339. Long-acting β -agonist in combination or separate inhaler as step up therapy for children with uncontrolled asthma receiving inhaled corticosteroids /S. Turner,

- K. Richardson, C. Murray [et al.] // *J Allergy Clin Immunol Pract.* – 2017. – №5(1). – P. 99–106. DOI: 10.1016/j.jaip.2016.06.009.
340. Longitudinal trajectories of severe wheeze exacerbations from infancy to school age and their association with early-life risk factors and late asthma outcomes / M. Deliu, S. Fontanella, S. Haider [et al.] // *Clin Exp Allergy.* – 2020. – №50(3). – P. 315-324. DOI: 10.1111/cea.13553.
341. Lu, H.Y. Polymorphisms in the vascular endothelial growth factor (VEGF) gene associated with asthma / H.Y. Lu, G.L. Zhao, M.F. Fu // *GenetMolRes.* – 2016. – №15(2). – P. 32-40. DOI: 10.4238/gmr.15027880.
342. Mansur, A.H. Disconnect of type 2 biomarkers in severe asthma; dominated by FeNO as a predictor of exacerbations and periostin as predictor of reduced lung function / A.H. Mansur, S. Srivastava, A. Sahal // *Respir Med.* – 2018. – №143. – P. 31–38. DOI: 10.1016/j.rmed.2018.08.005.
343. Maternal stress and environmental risk factors of childhood asthma / T. Bakhtadze, K. Nemsadze, V. Beridze // *Georgian Med News.* – 2018. – №(284). – P. 98-102.
344. Matsumoto, H. Roles of Periostin in Asthma // *Adv Exp Med Biol.* – 2019. – №1132. – P. 145-159. DOI: 10.1007/978-981-13-6657-4_15.
345. Mechanism of periostin production in human bronchial smooth muscle cells / K. Makita, Y. Mikami, H. Matsuzaki [et al.] // *Int Arch Allergy Immunol.* – 2018. – №175(1-2). – P. 26-35. DOI: 10.1159/000485892.
346. Medication adherence and the risk of severe asthma exacerbations: a systematic review / M. Engelkes, H.M. Janssens, J.C. de Jongste, M.C. Sturkenboom, K.M. Verhamme // *Eur Respir J.* – 2015. – № 45(2). – P.396-407. DOI: 10.1183/09031936.00075614.
347. Moderate-to-severe Asthma in Individuals of European Ancestry: A Genome-Wide Association Study / N. Shrine, M. A. Portelli, C. John, M.S. Artigas, N. Bennett

- // *Lancet Respir Med.* – 2019. – №7(1). – P. 20-34. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30389-8.
348. Modern life makes children allergic. A cross-sectional study: associations of home environment and lifestyles with asthma and allergy among children in Tianjin region China / Y. Sun, J. Hou, Y. Sheng [et al.] // *Int Arch Occup Environ Health.* – 2019. – Jan 9. DOI: 10.1007/s00420-018-1395-3.
349. Mogensen, I. Systemic and breath biomarkers for asthma / I. Mogensen, A. James, A. Malinovschi // *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* – 2020. – №20. – P. 71–79. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000599.
350. Morales, E. Genetics and Gene-Environment Interactions in Childhood and Adult Onset Asthma / E. Morales, D. Duffy // *Front Pediatr.* – 2019. – №7. – P. 499. DOI: 10.3389/fped.2019.00499.
351. Moving toward endotypes in atopic dermatitis: Identification of patient clusters based on serum biomarker analysis / J.L. Thijs, I. Strickland, C.A.F.M. Bruijnzeel-Koomen [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2017. – №140(3). – P. 730-737. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.03.023.
352. Nadif, R. Genetic Insights Into Moderate-To-Severe Asthma // *Lancet Respir Med.* – 2019. – №7(1). – P. 2-3. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30447-8.
353. Network, G.A. The Global Asthma Report // Auckland, New Zealand. – 2018. – P. 92.
354. Neutrophils from severe asthmatic patients induce epithelial to mesenchymal transition in healthy bronchial epithelial cells / A. Haddad, M. Gaudet, M. Plesa [et al.] // *Respir Res.* – 2019. – №20. – P. 234. DOI: 10.1186/s12931-019-1186-8.
355. Ober, E.C. Asthma Genetics in the Post-GWAS // *Ann Am Thorac Soc.* – 2016. – №13(Suppl 1). – P. 85–90. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201507-459MG.
356. Panda, L. European Medical Journal Recent updates on corticosteroid resistance in asthma 2018 / L. Panda, U. Mabalirajan // *EMJ.* – 2018. – №3(3). – P. 49-57.

357. Patterns of growth and decline in lung function in persistent childhood asthma /M.J. McGeachie, Y.X. Zhou, A.L. Sternberg [et al.] // *N Engl J Med.* – 2016. – №374(19). – P. 1842–52. DOI: 10.1056/NEJMoa1513737.
358. Pediatric bronchoscopy: recent advances and clinical challenges / P. Goussard, P. Pohunek, E. Eber [et al.] // *Expert Rev Respir Med.* – 2021. – 15(4). – P. 453-475. DOI: 10.1080/17476348.2021.1882854.
359. Pediatric use of omalizumab for allergic asthma / G. B. Pajno, R. Castagnoli, S. Arasi [et al.] // *Expert Opin Biol.* – 2020. – 20(7). – P. 695-703. DOI: 10.1080/14712598.2020.1751115.
360. Periostin and dipeptidyl peptidase-4: potential biomarkers of interleukin 13 pathway activation in asthma and allergy /C. Emson, T.H. Pham, S. Manetz, P. Newbold // *Immunol Allergy Clin North Am.* – 2018. – №38. – P. 611–628. DOI: 10.1016/j.iac.2018.06.00 .
361. Periostin as a biomarker for the diagnosis of pediatric asthma /T. Inoue, K. Akashi, M. Watanabe [et al.] // *Pediatr Allergy Immunol.* – 2016. – №27(5). - P. 521-526. DOI: 10.1111/pai.12575.
362. Periostin in inflammation and allergy / K. Izuhara, S. Nunomura, Y. Nanri [et al.] // *Cell Mol Life Sci.* – 2017. – №74(23). – P. 4293-4303. DOI: 10.1007/s00018-017-2648-0.
363. Petsk, H.L. Exhaled Nitric Oxide Levels to Guide Treatment for Children With Asthma / H.L. Petsk, K.M. Kew, A.B. Chang // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2016. – №11(11). – P. CD011439. DOI: 10.1002/14651858.CD011439.
364. Pharmacogenetic Factors Affecting Asthma Treatment Response. Potential Implications for Drug Therapy / J.M. García-Menaya, C. Cordobés-Durán, E. García-Martín, J.A.G. Agúndez // *Front Pharmacol.* – 2019. – №10. – P. 520. DOI: 10.3389/fphar.2019.00520.

365. Pharmacogenetics and the treatment of asthma /M. Isidoro-García, A. Sánchez-Martín, A. García-Sánchez, C. Sanz, B. García-Berrocal // *Pharmacogenomics*. – 2017. – №18(13). – P.1271-1280. DOI: 10.2217/pgs-2017-0024.
366. Pharmacogenetics of Pediatric Asthma: Current Perspectives / J. Perez-Garcia, A. Espuela-Ortiz, F. Lorenzo-Diaz, M. Pino-Yanes // *Pharmgenomics Pers Med*. – 2020. – №13. – P. 89-103. DOI: 10.2147/PGPM.S201276.
367. Phenotypical T Cell Differentiation Analysis: A Diagnostic and Predictive Tool in the Study of Primary Immunodeficiencies / E. Attardi, S. Di Cesare, D. Amodio [et al.] // *Front Immunol*. – 2019. – №10. – P. 2735. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02735.
368. Prevalence and management of severe asthma in primary care: an observational cohort study in Sweden (PACEHR) /K. Larsson, B. Stallberg, K.Lisspers [et al.] // *Respir Res*. – 2018. – № 19. – P.12. DOI: 10.1186/s12931-018-0719-x.
369. Prevalence and Predictors of Uncontrolled Asthma in Children Referred for Asthma and Other Atopic Diseases / H.M. Kansen, T.M. Le, C.S.P.M.Uiterwaal // *J Asthma Allergy*. – 2020. – №13. – P. – 67-75. DOI: 10.2147/JAA.S231907.
370. Prevalence and Risk Factors of Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis and Aspergillus Sensitization in Children With Poorly Controlled Asthma / J. Kumari, K. R. Jat, R. Lodha [et al.] // *J Trop Pediatr*. – 2020. – №66(3). – P. 275-283. DOI: 10.1093/tropej/fmz066.
371. Prevalence of asthma, allergic rhinitis and eczema in 6-7-year-old schoolchildren from Luanda, Angola / M. Arrais, O. Lulua, F. Quifica [et al.] // *Allergol Immunopathol (Madr)*. – 2019. – №12. – P.212-216. DOI: 10.1016/j.aller.2018.12.002.
372. Prevalence of vitamin D deficiency and its relationship with factors associated with recurrent wheezing / M.B. Peçanha, R.B. Freitas, T.R. Moreira // *J Bras Pneumol*. – 2019. – №45(1). – P. 31-35. DOI: 10.1590/1806-3713/e20170431.

373. Pro-fibrotic phenotype of human skin fibroblasts induced by periostin via modulating TGF- β signaling / M. Kanaoka, Y. Yamaguchi, N. Komitsu // *J. Dermatol. Sci.* – 2018. – №90(2). – P. 199–208. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2018.02.001.
374. Prognostic value of TH1/TH2 in infants with wheezing in a three year follow-up study / I. Chkhaidze, D. Zirakishvili, N. Shavshvishvili, N. Barnabishvili // *Pneumonol. Alergol. Pol.* – 2016. – Vol. 84, № 3. –P. 144-150. DOI: 10.5603/PiAP.2016.0016.
375. Raby, B.A. Severity, Nature or Nurture: Genetic Determinants // *Curr Opin Pediatr.* – 2019. – №31(3). – P. 340-348. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000758. DOI:10.1097/MOP.0000000000000758.
376. Ramratnam, S.K. Severe Asthma in Children / S.K. Ramratnam, L.B. Bacharier, T.W. Guilbert // *J Allergy Clin Immunol Pract.* – 2017. – №5(4). – C. 889-898. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.04.031.
377. Randomized trial of single dose oral dexamethasone versus multidose prednisolone for acute exacerbations of asthma in children who attend the emergency department / J.J. Cronin, S. McCoy, U. Kennedy [et al.] // *Ann Emerg Med.* – 2016. – №67(5). – P.593–601. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2015.08.001.
378. Regulation of human airway smooth muscle cell migration and relevance to asthma / B. Salter, C. Pray, K. Radford [et al.] // *Respir Res.* – 2017. – №18(1). – P. 156. DOI: 10.1186/s12931-017-0640-8.
379. Reinhard-Groebli, F. Exercise-induced Bronchoconstriction: Epidemiology, Physiopathology and Management / F. Reinhard-Groebli, L.P. Nicod // *Rev Med Suisse.* – 2017. – №13(583). – P. 1985-1989.
380. Relationships among aerallergen sensitization, peripheral blood eosinophils, and periostin in pediatric asthma development / H.M. Anderson, Jr R.F. Lemanske, J.R. Arron [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2016. – №139(3). – P. 790–6. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.05.033.

381. Rhinovirus Type in Severe Bronchiolitis and the Development of Asthma / E. Bergroth, M. Aakula, V. Elenius [et al.] // *J Allergy Clin Immunol Pract.* – 2020. – №(2). – P. 588-595.e4. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.08.043.
382. Risk factors and prognosis of recurrent wheezing in Chinese young children: a prospective cohort study / J.Guo, W. Zhu, H. Wang [et al.] // *Allergy Asthma Clin Immunol.* – 2019. – №15. – P. 38. DOI: 10.1186/s13223-019-0351-4.
383. Risk Factors in Preschool Children for Predicting Asthma During the Preschool Age and the Early School Age: a Systematic Review and Meta-Analysis / Y. Bao, Z. Chen, E. Liu [et al.] // *Curr Allergy Asthma Rep.* – 2017. – №17(12). – P. 85. DOI: 10.1007/s11882-017-0753-7.
384. Role of IL-13 Genetic Variants in Signalling of Asthma / M.L. Alasandagutti, M.S.S. Ansari, S.R. Sagurthi, V. Valluri, S. Gaddam // *Inflammation.* – 2017. – №40(2). – P. 566-577. DOI: 10.1007/s10753-016-0503-3.
385. Role of local eosinophilopoietic processes in the development of airway eosinophilia in prednisone-dependent severe asthma / R. Sehmi, S.G. Smith, M. Kjarsgaard [et al.] // *Clin Exp Allergy.* – 2016. – №46. – P. 793–802. DOI: 10.1111/cea.12695.
386. Role of Timing of Exposure to Pets and Dampness or Mould on Asthma and Sensitization in Adolescence / E.B. Milanzi, G.H. Koppelman, H.A. Smit [et al.] // *Clin Exp Allergy.* – 2019. – №49(10). – P. 1352-1361. DOI:10.1111/cea.13471.
387. Role of viruses in asthma /T. Jartti, K. Bonnelykke, V. Elenius, W. Feleszko // *Semin Immunopathol.* – 2020. – №42(1). – P. 61-74. DOI: 10.1007/s00281-020-00781-5
388. Roles of periostin in respiratory disorders / K. Izuhara, S.J. Conway, B.B. Moor [et al.]// *Am J Respir Crit Care Med.* – 2016. – №193(9). – P. 949-956. DOI: 10.1164/rccm.201510-2032PP.

389. Saglani, S. Childhood severe asthma: New insights on remodelling and biomarkers // *Paediatr Respir Rev.* – 2017. – №24. – P. 11-13. DOI: 10.1016/j.prrv.2017.06.001.
390. Sahin, H. Comparing the effect of pulmonary rehabilitation in patients with uncontrolled and partially controlled asthma / H. Sahin, I. Naz // *J Asthma.* – 2018. – №1. – P. 8. DOI: 10.1080/02770903.2018.1443468.
391. Saito, A. TGF- β Signaling in Lung Health and Disease / A. Saito, M. Horie, T. Nagase // *Int J Mol Sci.* – 2018. – №19(8). – P. 2460. DOI: 10.3390/ijms19082460.
392. Salah, Kh.M. Association Between Glutamine 27 Polymorphism of B2 Adrenergic Receptor and Bronchial Asthma in Children / Kh.M. Salah, H.M. Abd-Elrahman // *J Immunol.* – 2018. – №25(2). – P. 167-177.
393. Seibold, M.A. Interleukin-13 stimulation reveals the cellular and functional plasticity of the airway epithelium // *Ann Am Thorac Soc.* – 2018. – №15(Suppl. 2): S98–102. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201711-868MG.
394. Selection of microbial biomarkers with genetic algorithm and principal component analysis / C. Zhang, N. West, P. Chen [et al.] // *BMC Bioinformatics.* – 2019. – №20(Suppl 6). – P. 413. DOI: 10.1186/s12859-019-3001-4.
395. Serebrisky, D. Pediatric Asthma: A Global Epidemic / D. Serebrisky, A. Wiznia // *Ann Glob Health.* – 2019. – №85(1). - pii: 6. DOI: 10.5334/aogh.2416.
396. Severe Asthma and Allergy: A Pediatric Perspective / S. Arasi, F. Porcaro, R. Cutrera, A.G. Fiocchi // *Front Pediatr.* – 2019. – №7. – P. 28. DOI: 10.3389/fped.2019.00028.
397. Severe asthma during childhood and adolescence: A longitudinal study / K. R. Ross, R. Gupta, M.D. DeBoer [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2020. – 145(1). – P. 140-146.e9. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.09.030.
398. Severe asthma features in children: a case-control online survey / S. Montella, E. Baraldi, S. Cazzato [et al.] // *Ital J Pediatr.* – 2016. – №42. – P. 9. DOI: 10.1186/s13052-016-0217-3.

399. Severe eosinophilic asthma: a roadmap to consensus / R. Buhl, M. Humbert, L. Bjermer [et al.] // *European Respiratory Journal*. – 2017. – №49. – P. 1700634; DOI: 10.1183/13993003.00634-2017
400. Shan, L.Sh. Bidirectional Association Between Asthma and Obesity During Childhood and Adolescence: A Systematic Review and Meta-Analysis / L. Sh. Shan, Q. L. Zhou, Y. X. Shang // *Front Pediatr*. – 2020. – 8. – P. 576858. DOI: 10.3389/fped.2020.576858.
401. Small airway dysfunction as predictor and marker for clinical response to biological therapy in severe eosinophilic asthma: a longitudinal observational study /M. Abdo, H. Watz, V. Veith [et al.] // *Respir Res*. – 2020. – 21(1). – P. 278. DOI: 10.1186/s12931-020-01543-5.
402. Targeted inhibition of β -catenin alleviates airway inflammation and remodeling in asthma via modulating the profibrotic and anti-inflammatory actions of transforming growth factor- β_1 / R. Huo, X. Tian, Q. Chang [et al.] // *Ther Adv Respir Dis*. – 2021. – Jan-Dec15. DOI: 10.1177/1753466620981858.
403. TGF- β_1 causes contraction of human airway smooth muscle cells and hyperreactivity via Smad3/ A. Ojiaku, C. Gaoyuan, Zh.Wanqu [et al.] // *Am J Respir Cell Mol Biol*. – 2018. – №58 (5). – P. 575-584. DOI: 10.1165 / rcmb.2017-0247OC.
404. TGF- β_1 Impairs Vitamin D-Induced and Constitutive Airway Epithelial Host Defense Mechanisms / J.A. Schrupf, D.K. Ninaber, A.M. van der Does, P.S. Hiemstra // *J Innate Immun*. – 2020. – №12(1). – P. 74-89. DOI: 10.1159/000497415.
405. TGF- β_1 stimulates epithelial-mesenchymal transition mediated by ADAM33 /L. Fang, J. Wu, T. Huang [et al.] // *Exp Ther Med*. – 2018. – №15(1). – P. 985–992. DOI: 10.3892/etm.2017.5478.
406. The burden of severe asthma in childhood and adolescence: results from the paediatric U-BIOPRED cohorts /L. Fleming, C. Murray, A.T. Bansal [et al.] // *Eur Respir J*. –2015. – №46(5). – P. 1322-33. DOI: 10.1183/13993003.00780-2015. Epub 2015 Sep 24.

407. The expert group of the European Consensus Meeting for Severe Eosinophilic Asthma. Severe eosinophilic asthma: a roadmap to consensus / R. Buhl, M. Humbert, L. Bjermer [et al.] // *European Respiratory Journal*. – 2017. – №49(5). - pii: 1700634. DOI: 10.1183/13993003.00634-2017.
408. The Genetics and Genomics of Asthma /W.O. Sag, C. Woc, M.F. Moffatt // *Annu Rev Genomics Hum Genet*. – 2018. – №19. – P.223-246. DOI: 10.1146/annurev-genom-083117-021651.
409. The Global Economic Burden of Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease / S. Ehteshami-Afshar, J.M. FitzGerald, M.M. Doyle-Waters, M. Sadatsafavi // *Int J Tuberc Lung Dis*. – 2016. – №20(1). – P. 11-23.DOI: 10.5588/ijtld.15.0472.
410. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: A global synthesis and the ISAAC Phase Three Study Group / J. Mallol, J.Crane, von E. Mutius [et al.] // *Allergol Immunopathol*. – 2013. – 41(2). –P. 73-85. DOI: 10.1016/j.aller.2012.03.001.
411. The Intriguing Role of Interleukin 13 in the Pathophysiology of Asthma / G. Marone, F. Granata, V. Pucino, A. Pecoraro, E. Heffler // *Front Pharmacol*. – 2019. – № 10. – P. 1387. DOI: 10.3389/fphar.2019.01387.
412. The microbiome in allergic disease: Current understanding and future opportunities-2017 PRACTALL document of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology / Y.J. Huang, B.J. Marsland, S. Bunyavanich [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol*. – 2017. – №139(4). – P. 1099–110. DOI: 10.1016/j. jaci.2017.02.007.
413. The Severe Paediatric Asthma Collaborative in Europe (SPACE) ERS Clinical Research Collaboration: enhancing participation of children with asthma in therapeutic trials of new biologics and receptor blockers / F. Rusconi, R.M. Fernandes, M.W.H. Pijnenburg, J. Grigg // *SPACE Clinical Research Collaboration; European Lung Foundation severe asthma patient advisory group*. – *Eur Respir J*. – 2018. – № 52(4). – 1801665. DOI: 10.1183/13993003.01665-2018.

414. The short-term association between air pollution and childhood asthma hospital admissions in urban areas of Hefei City in China: A time-series study / Y. Zhang, H. Ni, L. Bai [et al.] // *Environ Res.* – 2019. – 169:510-516. DOI: 10.1016/j.envres.2018.11.043.
415. Tost, J. A translational perspective on epigenetics in allergic diseases // *Allergy Clin Immunol.* – 2018. – №142(3). – P.715-726. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.07.009.
416. Toward clinically applicable biomarkers for asthma: An EAACI position paper Seys / Diamant Z., Vijverberg S., Alving K. [et al.] // *Allergy.* – 2019. – №74. – P. 1835–1851. DOI: 10.1111/all.13806.
417. Transcriptomic changes during TGF- β -mediated differentiation of airway fibroblasts to myofibroblasts / E.J. Walker, D. Heydet, T.Veldre, R. Ghildyal // *Sci Rep.* – 2019. – №9. – P. 20377. DOI: 10.1038/s41598-019-56955-1.
418. Treatment Benefit with Omalizumab in Children by Indicators of Asthma Severity / S. J. Szeffler, T. B. Casale, T. Haselkorn [et al.] // *J Allergy Clin Immunol Pract.* – 2020. – 8(8). – P. 2673-2680.e3. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.03.033.
419. Treatment Response Heterogeneity in Asthma: The Role of Genetic Variation / S.J.H. Vijverberg, N. Farzan, E.M.A. Slob, A.H. Neerincx, A.H. Maitland-van der Zee // *Expert Rev Respir Med.* – 2018. – №12(1). – P. 55-65. DOI: 10.1080/17476348.2018.1403318.
420. Trends in international asthma mortality: analysis of data from the WHO Mortality Database from 46 countries (1993-2012) / S. Ebmeier, D. Thayabaran, I. Braithwaite // *Lancet.* – 2017. – №390(10098). – P.935-945. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31448-4.
421. Trends in the Prevalence of Childhood Asthma in Seoul Metropolitan City, Korea: The Seoul Atopy Asthma-friendly School Project / Y.M. Cho, C.B. Kim, K.N. Yeon [et al.] // *J Prev Med Public Health.* – 2018. – №51(6). – P. 275-280. DOI: 10.3961/jpmph.18.090.

422. Upper and lower airway remodelling mechanisms in asthma, allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis: the one airway concept revisited / K. Samitas, A. Carter, H.H. Kariyawasam, G. Xanthou // *Allergy*. – 2018. – №73(5). – P. 993-1002. DOI: org/10.1111/all.13373.
423. Uwaezuoke, S.N. Severe bronchial asthma in children: a review of novel biomarkers used as predictors of the disease / S.N. Uwaezuoke, A.C. Ayuk, J.N. Eze // *J Asthma Allergy*. – 2018. – №11. – P. 11-18. DOI: 10.2147/JAA.S149577.
424. Uzer, F. Are 25(OH) D concentrations associated with asthma control and pulmonary function test? / F. Uzer, O. Ozbudak // *Caspian J Intern Med*. – 2019. – №10(4). – P. 377-382. DOI: 10.22088/cjim.10.4.377.
425. VEGF -2549 -2567 del18 polymorphism and irreversible bronchoconstriction in asthmatics / K. Gomulka, J. Liebhart, E. Jaskula [et al.] // *J Investig Allergol Clin Immunol*. – 2018. – №21. – P. 10. DOI: 10.18176/jiaci.0369.
426. Vitamin D Alleviates Airway Remodeling in Asthma by Down-Regulating the Activity of Wnt/ β -catenin Signaling Pathway / Y. Huang, L. Wang, X. Jia [et al.] // *Int Immunopharmacol*. – 2019. – №68. – P. 88-94. DOI: 10.1016/j.intimp.2018.12.061.
427. Vitamin D Inhibits the Epithelial-Mesenchymal Transition by a Negative Feedback Regulation of TGF- β Activity / C. Ricca, A. Aillon, M. Viano [et al.] // *J Steroid Biochem Mol Biol*. – 2019. – №187. – P. 97-105. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2018.11.006.
428. Vitamin D levels and vitamin D receptor gene polymorphisms in asthmatic children: a case-control study / H. Einisman, M.L. Reyes, J. Angulo [et al.] // *Pediatr Allergy Immunol*. – 2015. – №26(6). – P. 545-50. DOI: 10.1111/pai.12409.
429. Vitamin D receptor variants and uncontrolled asthma / K. Hutchinson, C.P. Kerley, J. Faul [et al.] // *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. – 2018. – №50(3). – P.108-116. DOI: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.46.
430. Vitamin D Reduces Inflammation-induced Contractility and Remodeling of Asthmatic Human Airway Smooth Muscle / R.D. Britt Jr, M.A. Thompson,

- M.R.Freeman [et al.] //Ann Am Thorac Soc. – 2016. – №97. – P.8. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201508-540MG.
431. Vitamin D supplementation in respiratory diseases: evidence from randomized controlled trials / C. Mathyssen, G. Gayan-Ramirez, R. Bouillon, W. Janssens // Pol Arch Intern Med. – 2017. – №127(11). – P. 775-784. DOI: 10.20452/pamw.4134.
432. Vitamin D: not just the bone. Evidence for beneficial pleiotropic extraskeletal effects /M. Caprio, M. Infante, M. Calanchini [et al.] // Eat Weight Disord. – 2017. – №22(1). – P. 27-41. DOI: 10.1007/s40519-016-0312-6.
433. Xu, Sh. Elucidation of Causal Direction Between Asthma and Obesity: A Bi-Directional Mendelian Randomization Study / Sh. Xu, F.D. Gilliland, D.V. Conti //Int J Epidemiol. – 2019. – №48(3). – P. 899-907. DOI: 10.1093/ije/dyz070.
434. Yang, I.V. The environment, epigenome, and asthma / I.V. Yang, C.A. Lozupone, D. Schwartz // J Allergy Clin Immunol. – 2017. – №140(1). – P. 14-23. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.05.011.
435. Yang, J.Targeting Chromatin Remodeling in Inflammation and Fibrosis /J. Yang, B. Tian, A.R. Brasier //Adv Protein Chem Struct Biol. – 2017. – №107. – P. 1-36. DOI: 10.1016/bs.apcsb.2016.11.001.
436. Zahiruddin, A.S. Role of epigenetics and DNA-damage in asthma /A.S. Zahiruddin, J.A. Grant, S. Sur // Curr Opin Allergy Clin Immunol. – 2018. – №18(1). – P. 32-37. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000415.
437. Zhang, P. Novel Insights on Sex-Related Differences in Asthma / P. Zhang, J. Zei // Curr Allergy Asthma Rep. – 2019. – №19(10). – P. 44. DOI: 10.1007/s11882-019-0878-y.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

Критерии контроля БА

Параметры, по которым оценивается контроль над астмой	Уровень контроля		
	Контролируемая	Частично контролируемая	Неконтролируемая
Симптомы днем	Нет (≤ 2 в неделю)	> 2 раз в неделю	≥ 3 признаков Частичного контроля В любую неделю
Ограничение активности	Нет	Любое	
Симптомы ночью/ограничения	Нет	Любые	
Потребность в ингаляциях КДБА	Нет (≤ 2 в неделю)	> 2 раз в неделю	
Спирометрия (ОФВ1 или ПСВ)	Норма	< 80 % долж.	
Оценка будущих рисков (риск обострений, нестабильности, быстрого снижения ФВД, НЛР)			

Примечание: КДБА – короткодействующие бронходилататоры; ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1 с; ПСВ – пиковая скорость выдоха; ФВД – функция внешнего дыхания; НЛР – нежелательные лекарственные реакции.

Оценка основных клинических показателей
 бронхиальной астмы (баллы) (Середа В.П., 2004)

Дневные симптомы БА	0 – не выявляются; 1 – в течение короткого промежутка времени; 2 – в течение 2-3 коротких промежутков времени; 3 – большую часть дня (не нарушают дневную активность); 4 – большую часть дня (нарушают дневную активность); 5 – непрерывное удушье
Ночные симптомы БА	0 – не выявляются; 1 – при пробуждении, не вызывают раннего пробуждения; 2 – вызывают раннее пробуждение или пробуждение среди ночи; 3 - вызывают пробуждение 2 или более раз; 4 – сильно нарушают сон; 5 – отсутствие сна, удушье
Кашель	0 – не выявляются; 1 – незначительный, не доставляет беспокойства; 2 - эпизоды сильного кашля; 3 – частые эпизоды сильного приступообразного кашля; 4 – непрерывный кашель
Одышка	0 – не выявляются; 1 – при значительной физической нагрузке (подъем по лестнице); 2 – при небольшой нагрузке (ускорение обычной ходьбы); 3 – при минимальной нагрузке; 4 – в покое; 5 – удушье, вынужденное положение
Хрипы	0 – не выявляются; 1 – при форсированном дыхании; 2 – единичные, локализованные; 3 – обильные, генерализованные; 4 – мозаичное дыхание; 5 – немое легкое