

Возрастная эволюция фенотипических маркеров у пациентов с бронхиальной астмой (результаты десятилетнего наблюдения)

А.В. Камаев¹, Ю.Л. Мизерницкий², Н.Л. Шапорова¹

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Natural history of phenotype markers in patients with bronchial asthma (a decade's observation)

A.V. Kamaev¹, Yu.L. Mizernitsky², N.L. Shapорова¹

¹Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

²Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Изменчивость отдельных фенотипических маркеров бронхиальной астмы в ходе взросления педиатрических пациентов изучена недостаточно.

Материалы и методы. Всего в исследование включили 131 пациента с нетяжелой бронхиальной астмой; по возрасту на момент включения выделили подгруппы «Дети» (62 пациента в возрасте 6–11 лет) и «Подростки» (69 пациентов в возрасте 12–17 лет). Каждые 6 мес пациенты заполняли вопросники контроля астмы; им выполняли спирометрию с тестом с сальбутамолом, клинический анализ крови с подсчетом абсолютного числа эозинофилов, измеряли рост и массу тела. Учитывали число обострений, госпитализаций, зарегистрированную степень тяжести бронхиальной астмы и объем базисной терапии. Собранные данные архивировали; ведение пациентов осуществляли, исходя из алгоритмов клинической практики.

Результаты. Не менее 10 лет наблюдения завершили 93 (71%) включенных пациента. Индекс массы тела выше 90-го перцентиля по возрасту чаще встречался у подростков и молодых взрослых, отмечались пациенты с нормализацией массы тела в ходе наблюдения. Для пациентов в возрасте старше 16 лет получена умеренная обратная корреляция индекса массы тела и результата теста по контролю над астмой ($r=-0,64$). Медиана длительности сохранения эозинофилов более 300 кл/мкл была выше у более старших пациентов: 11,7 [9,6; 15,3] мес для группы «Подростки» и 9,3 [4,8; 11,1] мес для группы «Дети», различия статистически значимы ($p=0,043$). При большинстве измерений функциональных показателей результаты оказывались в пределах возрастной нормы. Медианы длительности сохранения «функциональной обструкции» не различались статистически значимо для возрастных групп 7,3 [6,2; 8,8] и 8,4 [6,5; 10,4] мес («Дети» и «Подростки» соответственно) и были непродолжительными. **Заключение.** Фенотипические маркеры риска будущих обострений бронхиальной астмы у педиатрических пациентов и молодых взрослых изменчивы. Можно рекомендовать их повторную оценку каждые 12–18 мес для решения вопроса о необходимости коррекции базисной терапии бронхиальной астмы. Одновременное обнаружение нескольких фенотипических маркеров встречалось часто и у многих пациентов не сопровождалось более тяжелым течением бронхиальной астмы. Повышение риска развития обострений характерно при длительном сохранении повышенного индекса массы тела или высокой эозинофилии.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, возрастная эволюция, индекс массы тела, эозинофилия.

Для цитирования: Камаев А.В., Мизерницкий Ю.Л., Шапорова Н.Л. Возрастная эволюция фенотипических маркеров у пациентов с бронхиальной астмой (результаты десятилетнего наблюдения). Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68(2): 60–68. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-2-60-68

Volatility of certain bronchial asthma (BA) phenotype markers is not enough investigated during maturation of pediatric patients.

Material and methods. One hundred thirty-one patients with non-severe BA were included; by the age on inclusion date subgroups of “Children” (62 patients aged 6 to 11 years) and “Adolescents” (69 patients aged 12–17 years) were allocated. Every 6 months patients were examined, fulfilled asthma control questionnaires, performed spirometry with salbutamol test, provided hematology results with absolute eosinophil count and height and weight data. Exacerbation and hospitalization numbers, BA severity and controller treatment step were considered. Acquired data were archived; patients’ management was driven by real clinical practice algorithms.

Results. Ninety-three patients included (71%) completed at least decade observation. Adolescents and young adults had body mass index higher than 90th percentile by age more often than younger children; some patients had normalized their body mass during observation. BMI and ACT results had moderate reverse correlation ($r=-0.64$). Eosinophil counts more than 300 cells per microliter conserved longer in older patients: duration median and [Q₁; Q₃] for “Adolescents” were 11.7 [9.6; 15.3] months and 9.3 [4.8; 11.1] months for “Children” subgroup, difference was significant ($p=0.043$). Most lung functional parameters were in age normal range. Rare cases of functional obstruction were not stable and did not differ in duration between “Children” 7.3 [6.2; 8.8] months and “Adolescents” 8.4 [6.5; 10.4] months.

Conclusion. Phenotype markers of future BA exacerbation risk are quite volatile in pediatric patients and young adults. We recommend repeated evaluation of such markers every 12–18 month of observation to decide on asthma controller change. Simultaneous detection of several markers was quite often but did not lead to more severe asthma course in most patients. Longer duration of elevated BMI or peripheral blood eosinophils were typical for patients with more often BA exacerbations.

Key words: children, bronchial asthma, natural history, body mass index, eosinophils.

For citation: Kamaev A.V., Mizernitsky Yu.L., Shapорова N.L. Natural history of phenotype markers in patients with bronchial asthma (decade observation). Ros Vestn Perinatol i Peditr 2023; 68(2): 60–68 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-2-60-68

Современные представления о патогенезе бронхиальной астмы предполагают хроническое неизлечимое течение этого заболевания, хотя и с возможностью формирования стойкой клинико-функциональной ремиссии разной продолжительности [1, 2]. Постулируемую цель базисной терапии бронхиальной астмы составляет достижение текущего контроля над клиническими проявлениями заболевания, вероятно, коррелирующего с контролем над воспалением в бронхиальной стенке [1–3]. В педиатрической практике длительное бесприступное течение заболевания за счет увеличения функционального резерва легких и барьерной функции эпителия бронхиальной стенки, у отдельных пациентов может приводить к снижению риска развития обострений даже на фоне уменьшения лекарственной нагрузки, т.е. к достижению стойкой клинико-функциональной ремиссии [4]. Индивидуальные клинико-анамнестические маркеры, определяющие такой прогноз и возрастные периоды, когда можно ожидать благоприятного изменения течения бронхиальной астмы, остаются предметом научной дискуссии [5]. При этом наблюдения отсутствия клинических проявлений и нормализации показателей функции легких у подростков и молодых взрослых, в детстве страдавших клинически очерченной бронхиальной астмой, широко представлены в медицинской литературе [6, 7]. В то же время для отдельных пациентов подростковый возраст расценивается как период увеличения вероятности неконтролируемого течения бронхиальной астмы и даже как потенциальный фактор риска летального исхода, вызванного этим заболеванием [1, 8, 9].

Подходы к фенотипической классификации бронхиальной астмы активно обсуждаются в мировой медицинской литературе последние десятилетия [10–12]. В то же время для отечественной пульмонологии выделение клинико-патогенетических вариантов заболевания не ново (классификация бронхиальной астмы П.К. Булатова, А.Д. Адо, Г.Б. Федосеева, 1984), в том числе в педиатрической практике (классификация И.М. Воронцова, А.Д. Зисельсона, 1989)

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Камаев Андрей Вячеславович — к.м.н., доц. кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, ORCID: 0000–0001–9654–3429
e-mail: andykkam@mail.ru

Шапорова Наталья Леонидовна — д.м.н., проф., зав. кафедрой общей врачебной практики (семейной медицины) Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, ORCID: 0000–0002–6457–5044

197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

Мизерницкий Юрий Леонидович — д.м.н., проф., зав. отделом хронических, воспалительных и аллергических болезней легких Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, заслуженный работник здравоохранения РФ, ORCID: 0000–0002–0669–2453

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

[13, 14]. Классифицирующими отличиями выступают наличие/отсутствие чувствительности к аллергенам, наиболее частые триггеры обострений, сопутствующие заболевания, иммунологические маркеры (эозинофилия и другие признаки Т2-воспаления).

При этом вопросы сочетания характеристик отдельных фенотипов у конкретного пациента и устойчивости во временном отношении фенотипических характеристик бронхиальной астмы остаются недостаточно изученными. В частности, многие источники указывают на нередкое сочетание нескольких фенотипических характеристик у одного пациента, т.е. преобладание в клинической практике «смешанного» фенотипа бронхиальной астмы [15, 16]. Значительная часть исследований, представленных в настоящее время в медицинской литературе, были поперечно-срезовыми и не оценивали динамику выявленных изменений у конкретных пациентов в возрастном аспекте. Возрастная эволюция фенотипических характеристик бронхиальной астмы, выявленных у конкретного пациента в отдельные возрастные периоды, наиболее распространенные комбинации отдельных проявлений патогенеза описаны разрозненно и публикации по этой тематике встречаются крайне редко [9]. При этом опубликованные материалы подчеркивают важность однородности возрастного интервала выборки пациентов с бронхиальной астмой, для которого приводится фенотипическая характеристика: есть работы по дошкольникам, подросткам и детям школьного возраста [9, 17, 18]. Приводимые в этих статьях фенотипические характеристики заметно разнятся в трех возрастных группах. Это вызывает вопросы стабильности выделяемых фенотипов и сроков их пересмотра; также остается открытым вопрос влияния фенотипических характеристик бронхиальной астмы на объем и выбор средств базисной терапии.

В формирование индивидуальной клинической картины бронхиальной астмы у конкретного пациента вносят весомый вклад такие доступные к обычной оценке фенотипические маркеры, как уровень эозинофилов периферической крови, индекс массы тела, характер основных триггеров обострений (контакт с аллергенами или респираторные инфекции). Наряду с валидизированными вопросниками (например, АСТ-тестом по контролю над астмой/сАСТ-тестом по контролю астмы у детей), опорными показателями контроля бронхиальной астмы могут служить необходимая доза ингаляционных глюкокортикостероидов в базисной терапии бронхиальной астмы и значение функционального показателя объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) до и после теста с бронхолитиком. Публикации по сравнительной характеристике этих маркеров у пациентов с бронхиальной астмой разных возрастных групп, особенно по динамической оценке

комплекса показателей в одной группе на протяжении продолжительного временного интервала, в доступной медицинской литературе представлены скудно [19].

Взаимное влияние этих характеристик друг на друга и на контроль бронхиальной астмы, динамика отдельных показателей в ходе взросления пациентов представляют большой научный и практический интерес.

Цель исследования: регулярная повторная оценка фиксированного, заранее оговоренного комплекса анамнестических, функциональных и лабораторных данных у пациентов с установленной бронхиальной астмой в ходе динамического наблюдения на протяжении 10 лет.

Характеристика детей и методы исследования

Представлены результаты открытого проспективного неинтервенционного наблюдательного исследования клинической практики в параллельных группах продолжительностью для одного пациента не менее 10 лет. Когорта пациентов сформирована на базе городского аллергологического кабинета СПбГБУЗ «Детская городская поликлиника №44» Санкт-Петербурга. В период с августа 2010 г. по март 2011 г. наблюдался 131 пациент в возрасте от 6 до 18 лет, в том числе 62 ребенка в возрасте 6–11 лет и 69 подростков в возрасте 12–17 лет.

Критериями включения были возраст от 6 лет до 17 лет 11 мес 29 дней на момент включения; диагноз бронхиальной астмы, установленный не менее чем за 6 мес до визита включения; неконтролируемое течение бронхиальной астмы на момент включения; подписанное информированное согласие на хранение и обработку медицинской информации пациента, а также желание следовать протоколу наблюдения. Критериями отказа от включения были тяжелое и/или инвалидизирующее течение бронхиальной астмы; госпитализации в отделения реанимации и интенсивной терапии с приступом бронхиальной астмы в анамнезе; рост или масса тел ребенка <25-го перцентиля от возрастных нормативов. Пациентов приглашали на плановые визиты каждые 6 мес (± 3 нед), в ходе которых оценивали антропометрические данные (рост, масса тела), абсолютное содержание эозинофилов в клиническом анализе крови, заполняли вопросник теста по контролю астмы (сАСТ/АСТ, в зависимости от возраста), выполняли спирометрию с тестом с сальбутамолом, оценивали объем базисной терапии бронхиальной астмы за предшествующие 6 мес, наличие обострений бронхиальной астмы. Каждый пациент совершил не менее 20 визитов; в настоящей публикации мы приводим данные за 10 лет динамического наблюдения пациентов от дошкольного или младшего школьного возраста до подросткового (исходя из возраста включения, далее по тек-

сту группа маркируется как «Дети») и от подросткового до возраста молодых взрослых (далее по тексту «Подростки»).

Фенотипические маркеры для оценки в настоящей работе выбирались по принципу доступности в практическом здравоохранении и накопленным данным по вкладу в патогенез бронхиальной астмы у детей. Исследовали абсолютное содержание эозинофилов в клиническом анализе крови, индекс массы тела и функциональные признаки обструкции. Данные антропометрии, уровня эозинофилов периферической крови, результаты спирометрии с тестом с сальбутамолом собирали на каждом визите и архивировали.

Настоящий анализ проведен в 2021–2022 гг. Выделяли подгруппы пациентов, которые отличались избранными фенотипическими характеристиками: «тучные» — индекс массы тела более 90-го перцентиля согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения и пациентов, не достигавших по индексу массы тела 90-го перцентиля ни разу за весь период наблюдения [20]. Кроме того, формировали подгруппы по уровню эозинофилов периферической крови: пациенты, у которых результат клинического анализа крови превышал порог 300 клеток в 1 мм^3 на текущем визите, расценивались как имеющие эозинофилию, и остальные пациенты. По данным спирометрии изучали показатели ОФВ_1 относительно возрастной нормы и степень увеличения ОФВ_1 после ингаляции 200 или 400 мкг сальбутамола (до 12 лет или старше соответственно) [21–23]. Выделяли фенотип «функциональной обструкции» (исходный $\text{ОФВ}_1 < 80\%$ и/или прирост ОФВ_1 после ингаляции сальбутамола $\geq 12\%$ от исходного); учитывали число визитов, на которых такие изменения фиксировались у каждого из пациентов.

Статистическую обработку полученных данных начинали с оценки нормальности распределения (критерий Шапиро). Данные с распределением, близким к нормальному, представлены в виде среднего (M) и его среднеквадратичного отклонения ($\pm \sigma$); в остальных случаях — в виде медианы и верхнего и нижнего квартиля — $Me [Q_1; Q_3]$. Для сравнения количественных и частотных показателей использовали критерии Манна–Уитни (U-тест) и χ^2 с поправкой Бонферрони соответственно. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Силу корреляций оценивали с помощью коэффициента Спирмена (r). Данные обрабатывали с использованием статистических функций программы Microsoft Office Excel 2016 и онлайн-калькуляторов сайта <https://medstatistic.ru/calculators.html>

Результаты

Спустя 10 лет наблюдения по административным причинам (смена места жительства, потеря связи с пациентом/членами семьи, отказ от дальнейшего

наблюдения) не получены данные 32 пациентов (13 включенных в группу «Дети» и 19 включенных в группу «Подростки»). В ходе наблюдения у 6 пациентов (2 детей и 4 подростков) зарегистрировано тяжелое течения бронхиальной астмы, у них начата терапия моноклональными антителами, в связи с чем их данные исключены из итоговой оценки. Полностью завершили все процедуры исследования 93 пациента (47 включенных в возрастном интервале до 11 лет и 46 включенных в возрастном интервале старше 12 лет), что составляет 71% от включенных изначально. Сохранение такого объема выборки к концу десятилетнего периода наблюдения позволяет констатировать репрезентативность представленных данных.

Избыточная масса тела в группе «Дети» встречалась с частотой от 3,8 до 8,5%, колебания произвольные, уверенного тренда не отмечено (табл. 1). Состав подгруппы «тучных» непостоянный, отмечались случаи нормализации массы тела относительно возраста со временем у 6 пациентов из 10 когда-либо имевших избыточную массу тела. В группе «Подростков» доля пациентов с индексом массы тела >90-го перцентиля колебалась от 8,9 до 17,5%, отчетливо нарастая с увеличением возраста. При сравнении медиан [Q_1 ; Q_3] долей пациентов с избыточной массой тела за десятилетний период наблюдения в группе «Подростки» этот показатель статистически значимо выше, чем в группе «Дети» (13,1% [9,9; 15,2] против 6,7% [4,8; 7,1]; $p=0,019$). Максимально доля «тучных» увеличивалась в возрастном интервале от 16 до 21 года, после 22 лет наблюдается стабилизация около 10–12% группы. Избыточная масса тела не всегда приводила к потере контроля бронхиальной астмы; в младшей возрастной группе эти показатели не демонстрировали статистически значимой корреляции. Только для пациентов в возрасте старше

16 лет получена умеренная обратная корреляция индекса массы тела и результата теста по контролю над астмой ($r=-0,64$).

Группа пациентов, сохранявших индекс массы тела более 90-го перцентиля на протяжении не менее 18 мес, в сравнении с группой пациентов, не достигавших повышенных значений индекса массы тела за весь период наблюдения, отличалась большей долей больных с низкими показателями АСТ/сАСТ и/или признаками потери контроля бронхиальной астмы по вопроснику GINA (Global Initiative for Asthma), большей частотой обнаружения обструктивных изменений при функциональных исследованиях, обострений и случаев назначения в базисной терапии средних доз ингаляционных глюкокортикостероидов в сочетании с длительно действующими β_2 -агонистами и/или тиотропием (табл. 2).

Отметим, что у пациентов, индекс массы тела которых вернулся к средневозрастным показателям, на последующих визитах отмечались также улучшения результатов спирометрии. Дозы ингаляционных глюкокортикостероидов базисной терапии, использование комбинированных средств прямо не коррелировали с индексом массы тела.

Частота обнаружения эозинофилов в периферической крови в количестве более 300 кл/мкл статистически значимо не различалась для возрастных групп «Дети» и «Подростки» и варьировала от 25,8% (24 пациента) до 39,8% (37 пациентов) в разные временные точки за весь период наблюдения объединенной группы. В целом вариабельность содержания эозинофилов в периферической крови была довольно высокой; этот показатель ни разу не превышал порога 300 кл/мкл только у 11 (23,4%) пациентов из группы «Дети» и у 8 (17,4%) пациентов из группы «Подростки». Продолжительность регистрации у пациентов содержания эози-

Таблица 1. Доля пациентов с индексом массы тела (ИМТ) выше 90-го перцентиля в разных возрастных группах в динамике
Table 1. Patients with body mass index higher than 90th percentile share in different age groups during observation

Группы, показатель		Визит, мес					
		0	24	48	72	96	120
Дети	Всего пациентов, n	62	60	57	52	48	47
	Пациенты с ИМТ >90-го перцентиля, n (%)	3 (4,8)	5 (8,3)	4 (7)	2 (3,85)	3 (6,25)	4 (8,5)
	Впервые выявлены, n (%)	3 (100)	3 (60)	1 (25)	0	2 (66,7)	1 (25)
	Уменьшили ИМТ от предыдущего визита, n (%)	0	1 (33,3)	2 (40)	2 (50)	1 (50)	0
Подростки	Всего пациентов, n	69	61	56	53	49	46
	Пациенты с ИМТ >90-го перцентиля, n (%)	7 (10,1)	6 (9,8)	5 (8,9)	7 (13,2)	7 (14,3)	8 (17,5)
	Впервые выявлены, n (%)	7 (100)	0	0	2 (28,6)	1 (14,3)	1 (12,5)
	Уменьшили ИМТ от предыдущего визита, n (%)	0	1 (14,3)	1 (16,7)	0	1 (14,3)	0

нофилов в периферической крови более 300 кл/мкл для группы «Дети» составила 9,3 [4,8; 11,1] мес; для группы «Подростки» 11,7 [9,6; 15,3] мес; различия статистически значимы ($p=0,043$). При этом у многих пациентов неоднократно повышалось и в дальнейшем нормализовалось содержание эозинофилов за 10 лет наблюдения; в частности, у 17% (7 пациентов) и 15,2% (6 пациентов) в группах «Дети» и «Подростки» соответственно наблюдалось 3 таких перехода и более. При объединенном анализе данных всех пациентов во всех временных точках эозинофилия в периферической крови имела сильную обратную корреляцию с контролем бронхиальной астмы по результатам АСТ/сАСТ ($r=-0,79$).

Среди факторов, приводивших к снижению эозинофилии в периферической крови, был объем проводимой базисной терапии бронхиальной астмы. Из 153 эпизодов нормализации содержания эозинофилов после регистрации порога 300 кл/мкл

на предыдущем визите в 63 (41,2%) случаях отмечалось увеличение дозы ингаляционных глюкокортикостероидов либо возобновление их приема после перерыва; остальные изменения были спонтанными. Кроме того, при превышении порога эозинофилов 300 кл/мкл в 72 (47,1%) случаях перед этим или одновременно отмечали уменьшение объема базисной терапии. Пациенты, у которых сохранялась эозинофилия >300 кл/мкл не менее 18 мес подряд (3 последовательных визита и более), отличались худшими клинико-анамнестическими характеристиками бронхиальной астмы от пациентов, у которых никогда эозинофилия не регистрировалась (табл. 3).

При оценке функциональных показателей в большинстве наблюдений не обнаружено отклонений от возрастной нормы (1457 измерений; 78,3%). Исходный ОФВ₁ менее 80% регистрировали в разные временные точки у 11,6% [9,8; 14,1]

Таблица 2. Сравнительная характеристика течения бронхиальной астмы за 10 лет наблюдения в подгруппах детей с избыточной и нормальной массой тела

Table 2. Comparative characteristics of bronchial asthma course during decade observation between subgroups of children with elevated and normal body mass

Показатель	Пациенты с ИМТ выше 90-го перцентиля на протяжении не менее 18 мес ($n=21$)	Пациенты, никогда не имевшие ИМТ выше 90-го перцентиля ($n=64$)	p
Число визитов с неконтролируемой БА, на пациента	6,1 $\pm$ 1,7	4,2 $\pm$ 0,9	0,19
Число обострений БА на пациента в год	2,2 $\pm$ 0,8	0,9 $\pm$ 0,5	0,031
Доля пациентов, получающих средние дозы иГКС в комбинации, %	76,2 $\pm$ 9,5	46,9 $\pm$ 4,7	0,0001
Число визитов с ОФВ ₁ $<80\%$, на пациента	4,3 $\pm$ 0,9	1,9 $\pm$ 0,6	0,01
Число визитов с приростом ОФВ ₁ после бронхолитика $>12\%$, на пациента	5,0 $\pm$ 1,5	2,4 $\pm$ 1,1	0,022

Примечание. Данные представлены в виде $M\pm\sigma$. БА — бронхиальная астма; ИМТ — индекс массы тела; иГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды; ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.

Таблица 3. Сравнительная характеристика течения бронхиальной астмы за 10 лет наблюдения в подгруппах детей с разным содержанием эозинофилов в периферической крови

Table 3. Comparative characteristics of bronchial asthma course during decade observation between subgroups of children with different peripheral blood eosinophils count

Показатель	Пациенты с >300 кл/мкл эозинофилов на протяжении не менее 18 мес ($n=23$)	Пациенты, никогда не имевшие >300 кл/мкл эозинофилов ($n=19$)	p
Число визитов с неконтролируемой БА, на пациента	8,7 $\pm$ 1,3	4,2 $\pm$ 1,9	0,0001
Число обострений БА на пациента в год	3,1 $\pm$ 0,9	0,6 $\pm$ 0,5	0,001
Доля пациентов, получающих средние дозы иГКС в комбинации, %	34,8 $\pm$ 10,1	57,9 $\pm$ 9,6	0,048
Число визитов с ОФВ ₁ $<80\%$, на пациента	3,3 $\pm$ 0,8	1,4 $\pm$ 0,9	0,02
Число визитов с приростом ОФВ ₁ после бронхолитика $>12\%$, на пациента	4,7 $\pm$ 1,9	2,9 $\pm$ 1,4	0,74

Примечание. Данные представлены в виде $M\pm\sigma$. БА — бронхиальная астма; ИМТ — индекс массы тела; иГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды; ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.

пациентов в группе «Дети»; в группе «Подростки» — у 6,9% [5,2; 9,7]; различия статистически значимы ($p=0,033$). Отмечались колебания частоты регистрации без отчетливой тенденции; выделялась относительно стабильная, крайне малочисленная подгруппа пациентов в обеих возрастных категориях, у которых низкий исходный ОФВ₁ регистрировался более чем на 3 визитах за весь период наблюдения (3 пациента из группы «Дети» и 4 — «Подростки»). Более многочисленной была подгруппа пациентов, чьи результаты спирометрии укладывались в критерии «функциональной обструкции (преОФВ₁ <80% и/или прирост ОФВ₁ после ингаляции сальбутамола $\geq 12\%$ от исходного)»: хотя бы один раз за 10 лет наблюдения такие результаты отмечались у 22 (46,8%) пациентов в группе «Дети» и у 24 (52,2%) пациентов в группе «Подростки». В большинстве случаев такое состояние не сохранялось на последующих визитах; длительность пребывания в «функциональной обструкции» (медиана [Q₁; Q₃]) составила 7,3 [6,2; 8,8] мес для группы «Дети» и 8,4 [6,5; 10,4] мес для группы «Подростки», различия не были статистически значимыми ($p=0,33$). Ввиду коротких сроков пребывания большинства пациентов в «функциональной обструкции» и быстрого их возвращения к нормальным показателям спирометрии специальных анамнестических маркеров для этой подгруппы выделить не удалось. Однако для группы «Подростки» обнаружена умеренная прямая связь между показателями «функциональная обструкция» и «индекс массы тела» ($r=-0,66$).

Пациенты, у которых одновременно обнаруживали 2 маркера на разных визитах, составляли от 41,9 до 54,8% (39–51 человек); у 22 пациентов наблюдали такую комбинацию более 4 визитов подряд, у остальных пациентов сочетание фенотипических маркеров было непостоянным. Все 3 исследованных признака одновременно обнаруживались у 5–8 пациентов (табл. 4). Увеличение числа фенотипических маркеров не сопровождалось потерей контроля или другими признаками утяжеления течения бронхиальной астмы. Длительное (3 визита подряд и более) сохранение сочетания избыточной массы тела, эозинофилии и функциональной обструкции наблюдалось

у 4 пациентов, для которых были характерны низкие показатели теста по контролю над астмой, использование средних доз комбинированных препаратов ингаляционных глюкокортикостероидов с длительно действующими β_2 -агонистами, высокое число обострений в течение года наблюдения (в среднем $2,7 \pm 0,6$). Корректное статистическое сравнение этой группы с остальными пациентами невозможно в связи с ее малочисленностью.

Обсуждение

Продолжительные проспективные наблюдения пациентов с бронхиальной астмой позволяют уточнить детали патогенеза заболевания и сформулировать рекомендации по ведению пациентов для клинической практики [5]. Как протективные в отношении утяжеления течения бронхиальной астмы факторы, так и факторы риска в настоящее время определенно не установлены; предполагается, что для разных патофизиологических механизмов бронхиальной астмы, разной степени приверженности базисной терапии и разной аллергенной нагрузки они могут различаться [5, 7].

Актуальные рекомендации по оценке риска обострений бронхиальной астмы у конкретного пациента, полученные на локальной выборке в ходе долгосрочного наблюдения данные по конкретному порогу абсолютного содержания эозинофилов периферической крови, связанному с повышением риска развития обострений, представляют научный и практический интерес. Пациентам в практике, у которых уровень эозинофилов превышает 300 кл/мкл, рационально рекомендовать сохранять текущий объем противовоспалительной терапии или рассмотреть возможность его увеличения не менее чем на 6 мес. В то же время нами показано, что в педиатрической практике эозинофилия не является стабильным фенотипическим маркером и под действием как базисной терапии, так и, возможно, возрастных изменений, длительно может повторно не обнаруживаться, а у отдельных пациентов даже отсутствовать. Значение таких наблюдений особенно велико для пациентов с тяжелым, терапевтически резистентным течением бронхиальной астмы, выступающих кандидатами на про-

Таблица 4. Распределение пациентов по обследованным фенотипическим маркерам по визитам

Table 4. Number of patients with detected markers per visits

Группа пациентов	Визит, мес					
	0	24	48	72	96	120
Не обнаружено маркеров	29	22	25	27	24	23
Один любой маркер	14	12	18	21	17	17
Два любых маркера	43	51	44	39	47	46
Три маркера одновременно	7	8	6	6	5	7

Примечание. Данные представлены в виде абсолютного числа больных.

ведение терапии моноклональными антителами, в частности к интерлейкину-5 [24, 25]. Возможно, в педиатрической практике требуется более подробная или более продолжительная оценка уровня эозинофилии в периферической крови для решения вопроса о начале этой терапии. Одной из важных практических рекомендаций может стать повторная оценка приверженности пациента базисной терапии бронхиальной астмы в случае обнаружения у него эозинофилии в периферической крови: по нашим данным, регулярный прием даже средних доз ингаляционных глюкокортикостероидов нормализует этот показатель в течение 6 мес более у 40% пациентов, что согласуется с данными литературы в терапевтической популяции [22].

Пациенты с фенотипическим маркером «избыточная масса тела» (индекс массы тела выше 90-го перцентиля) также относятся к известной группе риска обострений бронхиальной астмы. Для таких пациентов нерационально рассматривать снижение объема базисной терапии бронхиальной астмы в ближайшие 6 мес, отдельным пациентам требуется увеличение объема противовоспалительного лечения. Интересной находкой настоящего наблюдения была меньшая распространенность этого фенотипа у пациентов младшей возрастной группы и подростковый возраст как возрастной интервал наибольшего риска патологического нарастания массы тела. В большинстве актуальных публикаций по связи высокого индекса массы тела и контроля бронхиальной астмы и/или функциональных показателей представлены срезные исследования, наше наблюдение позволяет отследить динамику изменения этой взаимосвязи с возрастом [19, 26]. Практическую ценность имеет наблюдение, что нормализация массы тела приводит к нарастанию функциональных показателей и баллов контроля бронхиальной астмы (тест по контролю над астмой). Небольшая продолжительность сохранения избыточной массы тела и обратимость вызываемых изменений в результатах спирометрии и контроля бронхиальной астмы подчеркивают важность динамической оценки антропометрических показателей у педиатрических пациентов и своевременной диетологической коррекции избыточной массы тела.

Результаты исследования легочной функции определяют возможность постановки диагноза бронхиальной астмы и влияют на объем базисной терапии в дальнейшем, в ходе диспансерного наблюдения пациента. К известным факторам риска снижения показателей функции внешнего дыхания с возрастом относят дебют заболевания в возрасте до 5 младше лет и персистирующее течение бронхиальной астмы [26]. В нашем наблюдении число пациентов, у которых ОФВ₁ оказался ниже возрастной нормы, было небольшим.

Возможно, это связано с отказом от включения пациентов с тяжелым течением бронхиальной астмы, активным поддержанием приверженности к базисной терапии и завершением наблюдения на пике функционального резерва легких, в возрасте «молодых взрослых». Курящих пациентов в нашем наблюдении также не было.

Наиболее частой комбинацией фенотипических маркеров в нашем наблюдении было сочетание эозинофилии и функциональной обструкции; из-за редкости избыточной массы тела этот маркер реже встречался и в сочетаниях. Сочетание всех 3 маркеров, сохранявшееся на протяжении более 3 визитов, характеризовалось меньшим контролем бронхиальной астмы и более высокой дозой ингаляционных глюкокортикостероидов в базисной терапии. По данным литературы, эозинофилия и более высокий индекс массы тела характерны для пациентов с тяжелым, терапевтически резистентным течением бронхиальной астмы, независимо от возраста [2, 3, 15, 26]. Наше наблюдение подтверждает этот вывод для группы подростков и молодых взрослых; у пациентов в препубертатном возрасте повышение массы тела менее стабильно и чаще встречаются случаи нормализации этого показателя. Важно, что, по нашим данным, нормализация массы тела сопровождается как увеличением контроля бронхиальной астмы, так и уменьшением объема базисной терапии.

Ключевыми результатами проведенного наблюдения можно считать подтверждение на данных российских педиатрических пациентов с бронхиальной астмой наибольшей распространенности смешанного фенотипа (атопия в сочетании с другими маркерами) и высокой частоты изменчивости отдельных фенотипических маркеров при многолетнем наблюдении.

Заключение

В клинической практике оценка исследованных нами фенотипических маркеров (индекс массы тела, содержание эозинофилов в периферической крови и показатели функции внешнего дыхания) достаточно информативна и помогает обосновать решение о коррекции базисной терапии бронхиальной астмы. Вместе с тем, учитывая полученные данные о непостоянстве регистрации у пациента фенотипических маркеров на протяжении детства и отрочества, необходимо рекомендовать их повторную оценку каждые 12–18 мес. В сравнении с подростками и молодыми взрослыми пациенты с бронхиальной астмой младшего школьного возраста отличаются более частой сменой фенотипа. Кроме того, при выявлении этих маркеров до увеличения дозы ингаляционных глюкокортикостероидов требуется проверка приверженности базисной терапии.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Мизерницкий Ю.Л. Бронхиальная астма у детей. Избранные вопросы педиатрии. Под ред. И.Н. Захаровой. Москва: Ре Медиа, 2020; 179–208. [Mizernitsky Yu.L. Bronchial asthma in children. Selected topics of pediatrics Editor Zakharova I.N. Moscow: Re Media, 2020; 179–208. (in Russ.)]. Федеральные клинические рекомендации — Бронхиальная астма. 2021, Москва, ПРО, РААКИ, СПР. 114 с. [Federal clinical recommendations on bronchial asthma. 2021, Moscow. 114 p. (in Russ.)] <https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/359/> / Ссылка активна на 15.02.2023.
2. Национальная программа. Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика. 6-е издание. Координаторы: Генне Н.А., Колосова Н.Г., Кондюрина Е.Г., Малахов А.Б., Ревякина В.А. и др. М.: МедКом-Про, 2021; 228 с. [National program on bronchial asthma in children. Treatment strategy and prevention. 6th edition. Coordinators Genne N.A., Kolosova N.G., Kondurina E.G., Malakhov A.B., Revyakina V.A. et al. Moscow: MedCom-Pro, 2021; 228 p. (in Russ.)]
3. Кобякова О.С., Куликов Е.С., Деев И.А., Пименов И.Д., Коломеец И.Л. Естественное течение бронхиальной астмы: гендерный аспект. Пульмонология 2017; 27(6): 781–788. [Kobyakova O.S., Kulikov E.S., Deev I.A., Pimenov I.D., Kolomeets I.L. Gender aspects of natural course of asthma. Pul'monologiya 2017; 27(6): 781–788. (in Russ.)] DOI: 10.18093/0869–0189–2017–27–6–781–788
4. Miller R.L., Grayson M.H., Strothman K. Advances in asthma: New understandings of asthma's natural history, risk factors, underlying mechanisms, and clinical management. J Allergy Clin Immunol 2021; 148(6): 1430–1441. DOI: 10.1016/j.jaci.2021.10.001
5. Жорина Ю.В., Абрамовских О.С., Игнатова Г.Л., Площанская О.Г. Анализ связи полиморфных вариантов генов IL4, IL10, IL13 с развитием atopической бронхиальной астмы и ремиссией. Вестник Российского государственного медицинского университета 2019; 5: 95–100. [Zhorina Yu.V., Abramovskikh O.S., Ignatova G.L., Ploschanskaya O.G. Correlation analysis of IL4, IL10, IL13 genes polymorph variants and atopic bronchial asthma development and remission. Vestnik Rossiyskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta 2019; 5: 95–100. (in Russ.)] DOI: 10.24075/vrgmu.2019.067
6. Honkamäki J., Piirilä P., Hisinger-Mölkänen H., Tuomisto L.E., Andersén H., Huhtala H. et al. Asthma Remission by Age at Diagnosis and Gender in a Population-Based Study. J Allergy Clin Immunol Pract 2021; 9(5): 1950–1959.e4. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.12.015
7. Ödling M., Andersson N., Ekström S., Melén E., Bergström A., Kull I. Characterization of asthma in the adolescent population. Allergy 2018; 73(8): 1744–1746. DOI: 10.1111/all.13469
8. Астафьева Н.Г., Гамова И.В., Удовиченко Е.Н., Перфилова И.А., Михайлова И.Э., Наумова О.С. Клинические фенотипы бронхиальной астмы у подростков: трудности диагностики и терапии. Лечащий врач 2015; 8: 57–62. [Astafyeva N.G., Gamova I.V., Udovichenko E.N., Perphi-lova I.A., Mikhaylova I.E., Naumova O.S. Bronchial asthma clinical phenotypes in adolescents: diagnostic and treatment issues. Lechaschiy vrach 2015; 8: 57–62. (in Russ.)]
9. Wenzel S.E. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. Nat Med 2012; 18(5): 716–725. DOI: 10.1038/nm.2678. PMID: 22561835
10. Ray A., Camiolo M., Fitzpatrick A., Gauthier M., Wenzel S.E. Are We Meeting the Promise of Endotypes and Precision Medicine in Asthma? Physiol Rev 2020; 100(3): 983–1017. DOI: 10.1152/physrev.00023.2019
11. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2022. [Электронный ресурс]: <https://ginasthma.org/gina-reports/> / Ссылка активна на 15.02.2023.
12. Адо А.Д., Федосеев Г.Б. К вопросу о развитии представлений о бронхиальной астме и ее классификации по А.Д. Адо и Г.К. Булатову. Терапевтический архив 1984; 3: 11–15. [Ado A.D., Fedoseev G.B. Regarding the vision of bronchial asthma and its classification by A.D. Ado and G.K. Bulatov elaboration. Terapevtichesky arkhiv 1984; 3: 11–15. (in Russ.)]
13. Бронхиальная астма у детей. Медикаментозные и немедикаментозные методы лечения: руководство. Под ред. И.М. Воронцова. Санкт-Петербург: ФОЛИАНТ, 2009; 351 с. [Bronchial asthma in children. Pharmacological and non-pharmacological treatment options: guideline. Editor I.M. Vorontsov Saint-Petersburg: Foliant, 2009; 351 p. (in Russ.)]
14. Зайцева С.В., Застрожица А.К., Зайцева О.В., Снитко С.Ю. Фенотипы бронхиальной астмы у детей: от диагностики к лечению. Практическая пульмонология 2018; 3: 76–87. [Zaitseva S.V., Zastrozhina A.K., Zaitseva O.V., Snitko S.Yu. Bronchial asthma phenotypes in children: from diagnosis to treatment. Prakticheskaya pulmonologiya 2018; 3: 76–87. (in Russ.)]
15. Шанова О.В., Пюра Д.К., Харьковская А.В. Особенности клинических фенотипов бронхиальной астмы у детей. Амурский медицинский журнал 2018; 4(24): 22–23. [Shanova O.V., Pyura D.K., Kharkovskaya A.V. Bronchial asthma clinical phenotypes peculiarities in children. Amurskii meditsinskii zhurnal 2018; 4(24): 22–23. (in Russ.)] DOI: 10.22448/AMJ.2018.4.22–23
16. Сабитов А.У., Маракулина А.В. Особенности фенотипов бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста. Практическая медицина 2019; 17(5): 200–205. [Sabitov A.U., Marakulina A.V. Bronchial asthma phenotypes peculiarities in preschool children. Prakticheskaya meditsina 2019; 17(5): 200–205. (in Russ.)] DOI: 10.32000/2072–1757–2019–5–200–205
17. Хоха Р.Н., Парамонова Н.С. Клинические фенотипы бронхиальной астмы у детей. Педиатрия. Восточная Европа 2018; 6(4): 549–560. [Khokha R., Paramonova N. Clinical phenotypes of bronchial asthma in children. Pediatriya. Vostochnaya Evropa 2018; 6(4): 549–560. (in Russ.)]
18. Kansen H.M., Le T.M., Uiterwaal C., van Ewijk B.E., Balemans W., Gorissen D. et al. Prevalence and Predictors of Uncontrolled Asthma in Children Referred for Asthma and Other Atopic Diseases. J Asthma Allergy 2020; 13: 67–75. DOI: 10.2147/JAA.S231907
19. de Onis M., Onyango A.W., Borghi E., Siyam A., Nishida C., Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. Bull World Health Organ 2007; 85(9): 660–667. DOI: 10.2471/blt.07.043497
20. Price D.B., Rigazio A., Campbell J.D., Bleecker E.R., Corrigan C.J., Thomas M. et al. Blood eosinophil count and prospective annual asthma disease burden: a UK cohort study. Lancet Respir Med 2015; 3(11): 849–858. DOI: 10.1016/S2213–2600(15)00367–7
21. Benson V.S., Hartl S., Barnes N., Galwey N., Van Dyke M.K., Kwon N. Blood eosinophil counts in the general population and airways disease: a comprehensive review and meta-analysis. Eur Respir J 2022; 59: 2004590. DOI: 10.1183/13993003.04590–2020
22. Quanjer P.H., Brazzale D.J., Boros P.W., Pretto J.J. Implications of adopting the Global Lung Initiative 2012 all-age reference equations for spirometry. Eur Respir J 2013; 42(4): 1046–1054. DOI: 10.1183/09031936.00195512
23. Jackson D.J., Bacharier L.B., Gergen P.J., Galalis L., Calatroni A., Wellford S. et al.; US National Institute of Allergy and Infectious Disease's Inner City Asthma Consortium. Mepolizumab for urban children with exacerbation-prone eosinophilic asthma in the USA (MUPPITS-2): a randomised,

double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. Lancet 2022; 400(10351): 502–511. DOI: 10.1016/S0140–6736(22)01198–9

24. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М., Павленко В.А. Меполизумаб в терапии бронхиальной астмы у детей. Медицинский совет 2020; 1: 81–86. [Mizernitsky Yu.L., Melnikova I.M., Pavlenko V.A. Mepolizumab in bronchial asthma treatment in children. Meditsinskii sovet 2020; 1: 81–86. (in Russ.)] DOI: 10.21518/2079–701X-2020–1–81–86

25. Щурок И.Н. Основные фенотипы и биомаркеры бронхиальной астмы. Иммунопатология, аллергология, инфектология 2020; 2: 50–57. [Schurok I.N. Main asthma phenotypes and biomarkers. Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya. 2020; 2: 50–57. (in Russ.)] DOI: 10.14427/jipai.2020.2.50
26. Strunk R.C., Weiss S.T., Yates K.P., Tonascia J., Zeiger R.S., Szeffler S.J. et al. Mild to moderate asthma affects lung growth in children and adolescents J Allergy Clin Immunol 2006; 118(5): 1040–1047. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.07.053

Поступила: 12.01.23

Received on: 2023.01.12

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.