

*На правах рукописи*



**Колосова Наталья Георгиевна**

**Биомаркеры воспаления и метаболомный профиль пациента в оценке эффективности терапии и алгоритмах персонализированного подхода при бронхиальной астме у детей**

3.1.21. Педиатрия

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Москва – 2026

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

**Научный консультант:**

доктор медицинских наук, профессор

**Геппе Наталья Анатольевна**

**Официальные оппоненты:**

**Захарова Ирина Николаевна** – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, заведующая кафедрой

**Пампура Александр Николаевич** – доктор медицинских наук, профессор, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю. Е. Вельтищева Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел аллергологии и клинической иммунологии, заведующий отделом

**Кондратьева Елена Ивановна** – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», кафедра генетики болезней дыхательной системы, заведующая кафедрой

**Ведущая организация:** Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «19» октября 2026 г. в 13:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.17 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская д.19

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Zubovskiy bulvar, d.37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2026 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук, доцент

**Чебышева Светлана Николаевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Бронхиальная астма (БА) у детей является наиболее распространённым хроническим заболеванием дыхательных путей в педиатрической практике и представляет собой значимую медико-социальную проблему. Высокая распространённость заболевания, частота госпитализаций, риск тяжёлых обострений, снижение качества жизни, формирование инвалидизирующих состояний, а также необходимость длительного применения базисной противовоспалительной терапии (ингаляционных глюкокортикостероидов, комбинированной терапии с длительно действующими бронхолитиками, генно-инженерными биологическими препаратами) определяют актуальность совершенствования подходов к диагностике, мониторингу и лечению БА у детей [GINA, 2026., Papi A., Brightling C., Pedersen S.E., Reddel H.K., 2018., Pijnenburg, M.W. Fleming, L., 2020].

По данным Всемирной организации здравоохранения, в мире бронхиальной астмой страдают более 300 млн человек, при этом до 10% пациентов составляют дети [Pijnenburg, M.W. Fleming, L., 2020]. В педиатрической популяции БА ассоциирована с высоким уровнем обращаемости за медицинской помощью, повторными госпитализациями и значительными затратами ресурсов здравоохранения. Несмотря на внедрение современных клинических рекомендаций и расширение терапевтических возможностей, у значительной части детей сохраняется неконтролируемое течение заболевания, что указывает на выраженную гетерогенность патогенеза и необходимость персонализированного подхода [GINA, 2024., Ramphul M, Lo DKN, Gaillard EA., 2021].

Традиционная оценка контроля БА основана на клинико-функциональных критериях (оценка симптомов, спирометрия, пикфлоуметрия) и определении уровня фракционного оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO) как маркера эозинофильного воспаления. Однако изменение функциональных показателей нередко происходит уже на фоне выраженного воспалительного процесса, что приводит к запаздыванию объективной оценки тяжести заболевания и эффективности проводимой терапии. Дополнительные трудности связаны с субъективностью клинических шкал, особенно у детей младшего возраста [GINA, 2024., Khatri S., Iaccarino J.M., Barochia A. et al. 2020; Horváth I, Barnes PJ, Loukides S, et al., 2017].

В настоящее время доказано, что ключевую роль в формировании клинических проявлений БА играет хроническое воспаление дыхательных путей, определяющее разнообразие фенотипов и эндотипов заболевания. Наряду с традиционными биомаркерами (IgE, эозинофилы периферической крови, FeNO) активно изучаются цитокины и хемокины (IL-4, IL-5, IL-13, IL-17), отражающие различные иммунные пути воспаления и позволяющие уточнять эндотип заболевания, а также прогнозировать ответ на таргетную терапию [Fahy J.V., 2015., Khatri S.,

Iaccarino J.M., Barochia A. et al., 2020]. Перспективным направлением является изучение показателей оксидативного стресса (8-изопростан, нитротирозины), концентрация которых коррелирует с тяжестью воспаления дыхательных путей и риском обострений [Custovic A, Henderson J, Simpson A., 2019]. Однако даже совокупность указанных показателей не позволяет в полной мере охарактеризовать индивидуальные метаболические особенности пациента, определяющие ответ на терапию.

В этой связи особый интерес представляет метаболомный анализ — изучение низкомолекулярных метаболитов в биологических жидкостях (кровь, моча, конденсат выдыхаемого воздуха). Метаболомика позволяет выявлять изменения метаболических путей, ассоциированные с воспалением, ремоделированием дыхательных путей и ответом на лечение, а также открывает возможности для поиска новых патогенетических механизмов БА и разработки предикторов эффективности терапии в рамках концепции персонализированной медицины [Loureiro C.C., Duarte I.F., Gomes J. et al., 2016, Reinke SN, Gallart-Ayala H, Gómez C, et al. 2017; Zhu T, Ma Y, Wang J, et al., 2024, Villaseñor A, Eguiluz-Gracia I, Moreira A, et al., 2021].

Современные международные и отечественные клинические рекомендации подчеркивают необходимость разработки алгоритмов выбора терапии с учетом комбинации биомаркеров воспаления и индивидуальных особенностей пациента [GINA, 2024, КР «Бронхиальная астма», 2024]. Особое место в терапии тяжелых форм БА у детей занимает биологическая терапия (омализумаб, меполизумаб, дупилумаб и др.), позволяющая воздействовать на ключевые звенья воспалительного каскада и модифицировать течение заболевания. Вместе с тем остаются недостаточно изученными критерии ранней оценки эффективности данной терапии и возможности достижения стойкой ремиссии [Agache I. et al., 2021., Bacharier LB, Jackson DJ., 2023, Ramphul M, Lo DKN, Gaillard EA., 2021].

Важным направлением совершенствования медицинской помощи детям с БА является разработка цифровых алгоритмов поддержки принятия клинических решений, основанных на интеграции клинических, функциональных, лабораторных и метаболомных данных. Использование подобных алгоритмов может способствовать ранней диагностике, прогнозированию течения заболевания, персонализации терапии и снижению частоты обострений [Ramphul M, Lo DKN, Gaillard EA., 2021].

Таким образом, поиск и внедрение новых биомаркеров, в том числе метаболомных показателей, а также разработка алгоритмов персонализированного ведения детей с бронхиальной астмой являются актуальным и перспективным направлением современной педиатрии.

### Степень разработанности темы исследования

Бронхиальная астма (БА) рассматривается в современной литературе как многофакторное хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей со сложными иммунопатогенетическими механизмами, формирующимися под влиянием генетических, эпигенетических, средовых и социальных факторов. Это определяет необходимость комплексного, междисциплинарного подхода к диагностике, лечению и профилактике заболевания [GINA, 2024, Геппе Н.А., 2024].

В последние десятилетия доказано, что БА не является однородной нозологической формой. Гетерогенность клинических проявлений, вариабельность ответа на терапию и различия в характере воспаления дыхательных путей обусловили формирование концепции фенотипов и эндотипов заболевания. В этой связи одним из ведущих направлений научных исследований является разработка новых подходов к верификации диагноза и стратификации пациентов с учетом клинических, функциональных, иммунологических и молекулярно-биологических особенностей течения заболевания [Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., и др., 2025; Терещенко С.Ю., Смольникова М.В., 2025; Fainardi V., Esposito S., Chetta A., Pisi G., 2022.; Pembrey L., Barreto M.L., Douwes J. et al., 2018].

Современные рекомендации (Global Initiative for Asthma (GINA), клинические рекомендации МЗ РФ) акцентируют внимание на том, что традиционные методы оценки контроля БА (клиническая симптоматика, спирометрия, пикфлоуметрия) не всегда позволяют своевременно выявлять активность воспалительного процесса и прогнозировать течение заболевания, особенно у пациентов детского возраста. Это поспособствовало активному изучению биомаркеров воспаления, таких как IgE, эозинофилы периферической крови, FeNO, периостин, а также цитокиновый профиль (IL-4, IL-5, IL-13, IL-17), которые позволяют уточнять эндотип заболевания и прогнозировать ответ на применение таргетной терапии [GINA 2024; Ненашева Н.М. 2019.; Forpiano F., Schaub B., 2023., Gans M.D., Gavrilova T., 2020.].

Несмотря на значительный объем исследований в области иммунологических маркеров, остаётся ограниченным их применение в повседневной педиатрической практике, что связано с недостаточной специфичностью, вариабельностью показателей и отсутствием универсальных алгоритмов интерпретации. В связи с этим актуализируется поиск новых диагностических подходов, в т.ч. омиксных технологий, позволяющих выявлять заболевание на более ранних этапах и обеспечивать динамический мониторинг эффективности терапии.

Одним из наиболее перспективных направлений в последние годы является внедрение метаболомных технологий в изучение патогенеза БА. Метаболомика, как наука о совокупности низкомолекулярных метаболитов биологических жидкостей, позволяет оценивать интегральный метаболический ответ организма на воспаление, ремоделирование дыхательных путей и

фармакологическое воздействие. Исследования показали, что метаболомные профили крови, мочи и конденсата выдыхаемого воздуха у детей с БА существенно отличаются от таковых у здоровых детей и коррелируют с тяжестью заболевания и ответом на терапию [Paramichael MM, Katsardis C, Sarandi E, et al. 2021.; Rzetecka N, Matysiak J, Matysiak J, et al., 2025].

В педиатрической практике данное направление остается недостаточно разработанным: отсутствуют стандартизированные панели метаболитов, валидированные для клинического применения, и алгоритмы их интеграции с традиционными биомаркерами воспаления. Вместе с тем результаты современных исследований свидетельствуют о высокой диагностической и прогностической ценности метаболомного анализа для стратификации пациентов и совершенствования персонализированных терапевтических стратегий.

Концепция прецизионной (персонализированной) медицины, активно внедряемая в клиническую практику, предполагает подбор терапии на основании индивидуальных особенностей пациента. Однако в педиатрии, особенно при БА, реализация данного подхода затруднена вследствие выраженной гетерогенности заболевания, ограниченного набора валидированных биомаркеров и недостаточности данных о метаболомных профилях у детей. В то же время интеграция данных о биомаркерах воспаления и метаболомных характеристиках пациента способна существенно расширить возможности ранней диагностики, прогнозирования течения заболевания и оценки эффективности проводимой терапии.

Таким образом, анализ современных литературных данных свидетельствует о высокой научной и практической значимости поиска и внедрения новых биомаркеров, в том числе метаболомных, а также разработки алгоритмов их комплексного использования с традиционными методами диагностики для реализации принципов персонализированной медицины у детей с бронхиальной астмой.

### **Цель и задачи исследования**

Цель исследования: разработка научно обоснованного персонализированного подхода к контролю бронхиальной астмы у детей на основе комплексной оценки метаболомного профиля пациента и биомаркеров воспаления, анализа эффективности современных методов терапии и создания клинических алгоритмов для оптимизации диагностики и лечения.

Задачи исследования:

1. Изучить особенности метаболомного профиля у детей с бронхиальной астмой в зависимости от степени тяжести заболевания.
2. Определить значимость фенотипических и биологических маркеров в ведении детей с бронхиальной астмой.
3. Сопоставить изменения метаболомного профиля и биологических маркеров в зависимости от тяжести заболевания и проводимой терапии.

4. Провести анализ эффективности современных методов биологической терапии в сравнении с традиционной базисной терапией (ингаляционными ГКС и длительнодействующими бронхолитиками) бронхиальной астмы с учетом индивидуальных особенностей пациентов.

5. Разработать алгоритмы по внедрению метаболомного профилирования в клиническую практику для оптимизации диагностики и лечения бронхиальной астмы у детей.

6. Разработать цифровые алгоритмы принятия решений для врачей для персонализированного подхода к диагностике, лечению и мониторингу пациентов с бронхиальной астмой.

### **Научная новизна**

Выполнено комплексное исследование воспалительных маркеров и метаболомного профиля у детей с бронхиальной астмой с учетом степени тяжести заболевания, периода заболевания (обострение и контролируемое течение). Выявлены специфичные метаболические особенности, отражающие активность воспалительного процесса и позволяющие уточнить особенности индивидуальных патогенетических механизмов течения заболевания у детей с бронхиальной астмой.

Дана сравнительная оценка динамики метаболомного профиля и биологических маркеров на фоне применения биологической и традиционной базисной терапии (ингаляционные глюкокортикостероиды и длительно действующие бронхолитики), с целью совершенствования объективных критериев эффективности лечения.

Разработаны алгоритмы персонализированного подхода к контролю бронхиальной астмы у детей, основанные на интеграции данных метаболомного анализа с клиническими и лабораторными параметрами.

Предложены практические рекомендации по внедрению метаболомного профилирования в клиническую практику, что создает основу для реализации принципов персонализированной медицины в педиатрической пульмонологии.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Разработанные на основе метаболомного анализа алгоритмы и практические рекомендации позволяют выявлять индивидуальные особенности течения бронхиальной астмы у детей на молекулярном уровне, позволяет совершенствовать объективную оценку состояния пациента и эффективность терапии на ранних этапах, преодолевая субъективность клинических шкал и запаздывание функциональных показателей.

Интеграция данных метаболомного профиля с традиционными клинико-лабораторными параметрами позволяет дополнить характеристику фенотипов болезни и прогнозировать ответ на конкретную терапию, в том числе на современные генно-инженерные биологические препараты, что особенно актуально в педиатрической практике. За счет более точной и ранней диагностики,

а также эффективного контроля заболевания реализуемый персонализированный подход позволяет предотвратить тяжелые обострения, снизить частоту госпитализаций и риск инвалидизации. В долгосрочной перспективе это ведет к значительному улучшению качества жизни детей, страдающих астмой, и сокращению затрат системы здравоохранения на экстренную помощь, стационарное лечение и последующую реабилитацию.

Разработанные в исследовании цифровые пошаговые алгоритмы представляют собой практический инструмент для врачей-педиатров и пульмонологов, формализуют и упрощают процесс принятия решений по диагностике, лечению и мониторингу пациентов, что способствует внедрению сложных омиксных технологий в клиническую практику.

### **Методология и методы исследования**

В работе использовались ретроспективный и проспективный анализ, методы клинического, лабораторного обследования, аналитический, статистический методы, апробация разработанных алгоритмов.

Ретроспективное исследование включало анализ данных по БА у 970 пациентов на основании медицинской документации, опроса родителей, наблюдающихся в ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и ГБУЗ МО «НИКИ детства Минздрава Московской области» за период 2019–2024 гг.

В рамках проспективных исследований проведено углубленное изучение метаболомного профиля пациентов с БА различной степени тяжести. Изучены более 100 показателей углеводного, белкового, жирового обмена (органические кислоты в моче, аминокислоты в плазме крови, глутатион свободный в крови). Изучены маркеры воспаления: эозинофилы в крови, эозинофильный катионный белок, IgE и спектр сенсibilизации, уровень FeNO.

Проведена оценка клинической эффективности ГИБП (омализумаб, меполиумаб, дупилумаб) с анализом частоты тяжелых обострений БА (количественно/год), параметров тяжести БА (спирометрия с бронходилатационным тестом, уровень FeNO, эозинофилы крови) в динамике по сравнению с исходным значением; оценена динамика коморбидных состояний (на основании балльной оценки симптомов), объем базисной терапии БА (частота использования бронхолитиков короткого действия, дозы ингаляционных ГКС); проведена оценка контроля БА (тест по контролю астмы), частота нежелательных явлений проводимой терапии.

Проведено выявление новых патогенетических механизмов БА через призму метаболомики (ассоциации между дисбиозом кишечника и метаболомными нарушениями, роль митохондриальной дисфункции в патогенезе тяжелой БА), что расширяет понимание БА как системного метаболического заболевания. Выявлены устойчивые метаболические паттерны у пациентов с БА, ассоциированных с ответом на терапию (например, изменение уровня

короткоцепочечных жирных кислот, аминокислот, окислительного стресса). Проведен анализ динамики контроля БА на фоне проводимой терапии на основании снижения числа обострений, снижения уровня ключевых биомаркеров, улучшения качества жизни.

Разработан алгоритм персонализированной терапии на основе многофакторной модели прогнозирования ответа на терапию (биомаркеры воспаления и метаболомный профиль). Все полученные данные вводили в электронные таблицы для хранения и статистической обработки информации.

Статистический анализ был выполнен с использованием электронных таблиц «Microsoft Excel» и пакета статистических программ «SPSS Statistics V17» (США), программы StatTech v. 4.6.3 (разработчик - ООО "Статтех", Россия). Сравнение групп проводили при помощи критерия Манна-Уитни (в случае сравнения 2 выборок) и критерия Краскела-Уоллиса ( $\geq 3$  выборок). Для сравнения категориальных признаков использовали критерий хи-квадрат Пирсона. Во всех случаях, когда были проведены множественные сравнения, осуществляли перерасчет уровня значимости  $p$  с применением поправки Бонферрони. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин ( $M$ ) и стандартных отклонений ( $SD$ ), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы ( $Me$ ) и нижнего и верхнего квартилей ( $Q1 - Q3$ ). Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

Протокол проведения научного исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) №23-25 от 13.11.2025 г.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Бронхиальная астма у детей сопровождается характерными изменениями метаболомного профиля, отражающими воспаление, окислительный стресс, митохондриальную дисфункцию и нарушения оси «кишечник–лёгкие», выраженность которых коррелирует с тяжестью и периодом заболевания, что подтверждается данными хроматографии с масс-спектрометрией.

2. Лёгкие формы бронхиальной астмы без базисной терапии характеризуются сохранением компенсаторных метаболических механизмов на фоне признаков персистирующего воспаления и дисбиотических нарушений, что определяет риск прогрессирования заболевания.

3. Тяжёлое течение бронхиальной астмы сопровождается метаболической декомпенсацией с преобладанием катаболических процессов и истощением антиоксидантной защиты. Выявленные метаболические паттерны, в частности нарушения триптофанового и

пуринового обмена, ассоциированы с терапевтически резистентными вариантами бронхиальной астмы и могут рассматриваться как потенциальные мишени для персонализированной терапии.

4. Терапия генно-инженерными биологическими препаратами характеризуется кумулятивным клиническим эффектом, достигающим максимальной выраженности через 6–12 месяцев лечения, обеспечивает достижение стабильного контроля тяжёлой бронхиальной астмы у детей и позволяет снизить потребность в ингаляционных глюкокортикостероидах и короткодействующих бронхолитиках.

5. Комбинация традиционных биомаркеров воспаления (FeNO, эозинофилы периферической крови, IgE) с метаболомными маркерами (сфинголипиды, окисленные жирные кислоты, метаболиты аргинина) обладает более высокой прогностической ценностью для оценки эффективности терапии по сравнению с использованием только классических биомаркеров.

6. Разработанная модель стратификации пациентов с бронхиальной астмой на основе совокупности клинических, воспалительных и метаболомных показателей для персонализированного ведения детей с бронхиальной астмой повышает точность диагностики, снижает риск гипер- и гиподиагностики и обеспечивает обоснованный выбор терапии в соответствии с современными национальными и международными рекомендациями.

#### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.21. Педиатрия, пунктам 3 «Оптимизация научно-исследовательских подходов и практических принципов ведения — диагностики, профилактики, лечения, абилитации и реабилитации, а также сопровождения детей с хроническими рецидивирующими болезнями, острой патологией, подвергшихся воздействию внешних факторов, в том числе экологических и социальных. Формирование моделей и параметров оценки ведения пациента и подходов к аудиту осуществленного объема вмешательств и качества оказываемой медицинской деятельности» и 6 «Совершенствование теоретических, методических и организационных подходов к обеспечению особых потребностей детей-инвалидов» направлений исследований.

#### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность диссертационной работы подтверждена результатами апробированного научно-методического подхода с аналитическим методом обработки полученных результатов, точным расчетом, статистическим анализом и интерпретацией полученных результатов (сравнительный анализ метаболомного профиля и маркеров воспаления больных бронхиальной астмой в зависимости от тяжести и периода заболевания, вариабельности сердечного ритма у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой, сравнительная эффективность режимов базисной противовоспалительной терапии при неконтролируемых формах болезни), обусловлена достаточным размером выборки пациентов, включенных в исследование, использованием

актуальных методов лабораторной диагностики (определение органических кислот в моче, аминокислот в плазме крови, глутадиян свободный в крови, маркеров воспаления: эозинофилы в крови, эозинофильный катионный белок, иммуноглобулин Е и спектр сенсibilизации, оксид азота в выдыхаемом воздухе), подтверждена при проверке первичной документации. Обработка полученных результатов исследования произведена в соответствии с рекомендуемыми методами статистического анализа медико-биологических исследований. Практические рекомендации и выводы соответствуют цели и задачам диссертационного исследования. Непосредственные и отдаленные результаты исследования не противоречат результатам исследования, представленным в других работах.

Материалы диссертационного исследования доложены на следующих научных конференциях:

- XXVIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания (г. Москва, 16–19 октября 2018);
- Образовательная конференция «Актуальные вопросы респираторной медицины в педиатрии. Шаги к здоровью» (г. Севастополь, 17 мая 2019);
- XXIX Национальный конгресс по болезням органов дыхания с международным участием (г. Москва, 29 октября – 1 ноября 2019);
- IX Образовательный международный консенсус по респираторной медицине в педиатрии (г. Иваново, 16–19 января 2020);
- ERS International Congress (online, 7–9 September 2020);
- XXX Юбилейный национальный конгресс по болезням органов дыхания с международным участием (г. Москва, 27–30 октября 2020);
- VI Общероссийская конференция «FLORES VITAE. Педиатрия и неонатология» (г. Москва, 1–3 апреля 2021);
- II Съезд детских врачей Московской области с международным участием (г. Москва, 16–18 сентября 2021);
- XXXII Национальный конгресс по болезням органов дыхания с международным участием (г. Москва, 18–21 октября 2022);
- Педиатрический форум с международным участием «Памяти учителей, в фокусе – совершенствование клинического мышления» (г. Новосибирск, 16–18 марта 2023);
- XII Международный Образовательный консенсус по респираторной медицине в педиатрии «Актуальные вопросы респираторной медицины в педиатрии. Храним традиции, развиваем технологии» (г. Владимир, 7 июля 2023);

- IV Съезд детских врачей Московской области с международным участием «Педиатрия как искусство» (г. Москва, 6–8 сентября 2023);
- IX Московский городской съезд педиатров с межрегиональным и международным участием «Трудный диагноз в педиатрии» (г. Москва, 4–6 октября 2023);
- Межрегиональная научно-практическая конференция «Между нормой и патологией – реализация междисциплинарного подхода в педиатрии» (г. Новосибирск, 26–28 октября 2023);
- Научно-практическая межрегиональная конференция «Основополагающие принципы развития респираторной медицины в педиатрии» (г. Екатеринбург, 1 декабря 2023);
- XIII Международный Образовательный Консенсус по респираторной медицине в педиатрии (г. Владимир, 4–6 июля 2024);
- XXXIV Национальный конгресс по болезням органов дыхания с международным участием (г. Москва, 15–18 октября 2024);
- Межрегиональная научно-практическая конференция «Педиатрия: от персонифицированной к партисипативной медицине» (г. Новосибирск, 18–19 октября 2024);
- XXXV Национальный конгресс по болезням органов дыхания с международным участием (г. Москва, 14–17 октября 2025).

Апробация диссертационной работы проведена на заседании кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (протокол № 1 от 19 января 2026 года).

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Разработанные в ходе диссертационного исследования алгоритмы ведения пациентов с бронхиальной астмой внедрены в практическую деятельность детского пульмонологического отделения Сеченовского центра материнства и детства Клинического центра ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Акт № 678 от 02.06.2025.

Основные положения диссертационной работы внедрены в педагогический процесс и излагаются при проведении лекционных курсов, семинарских и практических занятий со студентами, клиническими ординаторами, аспирантами, а также врачами, проходящими обучение по программе повышения квалификации на базе кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) при изучении дисциплины

«Педиатрия», читаемой студентам по специальности 31.05.01 «Лечебное дело». Акт № 694 от 02.06.2025.

### **Личный вклад автора**

Автор принимал непосредственное участие в формулировке задач и разработке дизайна исследования, а также в проведении аналитического обзора научной литературы. В рамках работы автор осуществлял отбор пациентов в соответствии с критериями включения, выполнял сбор проб сыворотки крови и мочи, проводил анализ историй болезни. Автор проводил лечение пациентов с применением различных терапевтических схем, включая современные генно-инженерные биологические препараты. Кроме того, автор сформировал базу данных пациентов, выполнил статистическую обработку полученных результатов, их анализ и обобщение. Проведен сравнительный анализ эффективности различных схем базисной противовоспалительной терапии при тяжелой бронхиальной астме. Обоснована методология метаболомного анализа у данной категории пациентов, выделены основные маркеры воспаления и предложен алгоритм изучения метаболомного профиля при различных клинических ситуациях. Также разработаны цифровые пошаговые алгоритмы поддержки принятия решений для врачей, обеспечивающие персонализированный подход к диагностике, лечению и мониторингу пациентов с бронхиальной астмой.

Автор принимал личное участие в апробации результатов исследования, подготовил статьи, опубликованные в научных изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России и индексируемых в международной базе данных Scopus, а также выступал с докладами на российских и международных конференциях.

### **Публикации по теме диссертации**

По результатам исследования автором опубликована 41 работа, в том числе 6 научных статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук; 6 статей в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus, 22 иные публикации по результатам исследования (в т.ч. 1 национальная программа, 2 руководства для врачей, 1 учебник и 1 учебное пособие), 4 публикации в сборниках материалов международных научных конференций (из них 3 зарубежные конференции); 1 патент; 1 свидетельство о государственной регистрации базы данных; 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ.

### **Структура и объем работы**

Диссертационная работа изложена на 273 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследований, 5 глав результатов собственных исследований и их обсуждения (представлены 4 клинических случая), заключения,

выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, 4 приложений. Работа иллюстрирована 43 таблицами и 43 рисунками. Список литературы состоит из 371 источника, в том числе 260 на иностранных языках.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Работа выполнена на базах кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (заведующая кафедрой – д.м.н., профессор Н.А. Геппе), в Сеченовском центре материнства и детства ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (директор УДКБ д.м.н., профессор Геппе Н.А., главный врач к.м.н. Грибова Э.П.), Государственном бюджетном учреждении здравоохранения города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы» (главный врач – к.м.н. В.В.Горев), ГБУЗ Московской области «НИКИ детства Минздрава Московской области» (директор д.м.н., профессор Одинаева Н.Д.).

Проведено одномоментное популяционное исследование спектра аллергической сенсibilизации бронхиальной астмы у 970 детей от 2 до 18 лет, проживающих в Москве и Московской области на основании медицинской документации. Дизайн исследования не предполагал подбор участников, так как была включена сплошная выборка детей с БА. Средний возраст детей с БА составил 11,1 [1,0; 17,2] лет и медиана возраста постановки диагноза (4 [2;8] года) подтверждают, что дебют заболевания приходится преимущественно на раннее детство, а клинически значимая бронхиальная обструкция формируется уже в возрасте 2 [1;5] лет. В детском возрасте БА чаще встречается у лиц мужского пола (73,6%), тогда как в подростковом и взрослом возрасте гендерные различия нивелируются.

Наследственная отягощенность по аллергическим заболеваниям (таким как аллергический ринит, атопический дерматит, бронхиальная астма) выявлена у 92,9% пациентов. Из них по линии матери 41,9% детей, по линии отца – у 18%, по линии обоих родителей – у 33,1%. У 7% наследственность по аллергическим заболеваниям была не отягощена.

В общей выборке из 970 детей с БА: легкое течение отмечено у 347 детей (35,77%); среднетяжелое течение у 539 детей (55,57%), тяжелое течение – 84 детей (8,66%). В раннем возрасте преобладают сочетания БА с атопическим дерматитом и аллергическим ринитом. При проведении анкетирования, аллергический ринит выявлен у 89,2% пациентов (n=865), атопический дерматит у 24% (n=233) пациентов, проявления поллиноза (аллергический риноконъюнктивит на фоне поллинозиса растений) – 31,6% (n=307), крапивницы у 5% (n=49) пациентов с БА. При этом частота выявляемости аллергического ринита увеличивается с

возрастом. Сочетание 3 (мультиморбидность) и более состояний отмечено у 18,97% пациентов, из которых 84 ребенка (100%) с тяжелой БА и 100 детей (18,6% из группы среднетяжелой БА).

Оценка уровня общего IgE была выполнена у 37,1% пациентов. У 81% обследованных выявлено повышение IgE более 150 МЕ/мл, что указывает на преобладание atopического фенотипа БА в детской популяции. Полученные данные подтверждают, что общий IgE не может рассматриваться как самостоятельный диагностический критерий и требует интерпретации в комплексе с клиническими и аллергологическими данными.

Анализ спектра сенсibilизации показал, что характер сенсibilизации изменяется и распространенность достоверно увеличивается с возрастом ребенка (Рисунок 1). Это отражает динамическое взаимодействие иммунной системы с аллергенами окружающей среды.

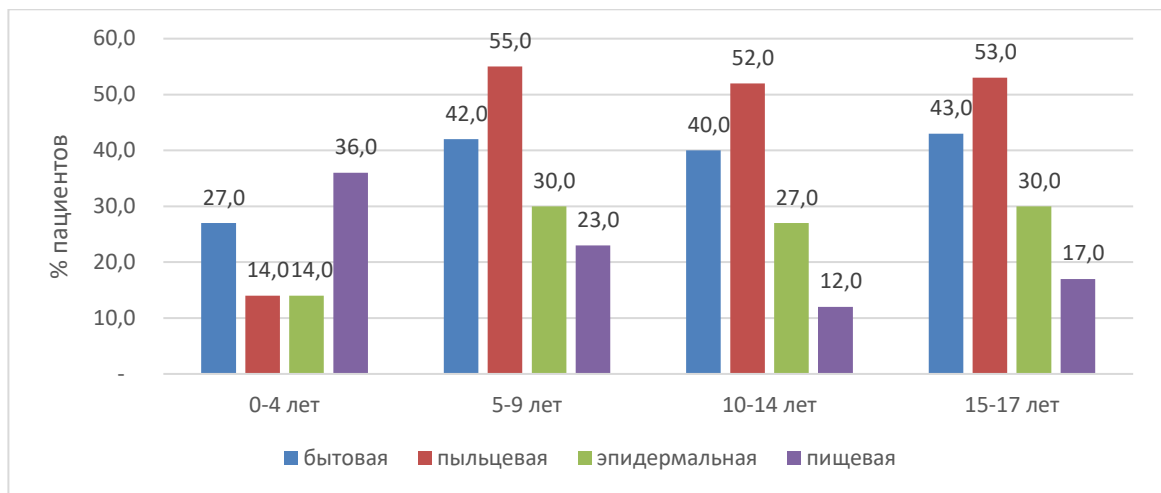


Рисунок 1 – Спектр сенсibilизации у детей с БА в зависимости от возраста

Бытовая сенсibilизация выявлена у 41% детей, с постепенным нарастанием до подросткового возраста (с 27% у детей до 4х лет до 43% в 15-17лет). Наиболее значимыми аллергенами являются аллергены домашней пыли и клещей домашней пыли, что объясняется их круглогодичным воздействием и особенностями микроклимата жилых помещений.

Пыльцевая сенсibilизация выявлена у 52% пациентов и также увеличивалась с возрастом (с 14% у детей раннего возраста до 53% в 15-17лет). Преобладание сенсibilизации к пыльце деревьев и луговых трав связано с расширением контакта ребенка с внешней средой и отражает закономерности формирования респираторной аллергии в школьном возрасте. Эпидермальная сенсibilизация (28%) указывает на значимую роль контакта с домашними животными в условиях урбанизации образа жизни.

Выявленные закономерности сенсibilизации подтверждают, что БА у детей является частью системного atopического процесса, включающего аллергический ринит, atopический

дерматит, поллиноз, пищевую аллергию. Наличие мультиморбидности может рассматриваться как фактор риска более тяжёлого течения заболевания.

Частота обострений за последние 12 мес у пациентов составила 2,4 раз/год [0; 5]. Согласно анамнестическим данным, триггерами обострения являлись преимущественно инфекционные агенты (респираторные вирусы) и аэроаллергены (пыльцевые) – у 50% пациентов. Так же триггером обострения зачастую являлась физическая нагрузка (45%). Эпидермальные аллергены были причиной обострений у 24%, эмоции у 15%, холод у 22% пациентов с БА.

Проводимая терапия: 37,8% (n=367) пациентов постоянно терапии не получали, в период обострений использовали ингаляционные ГКС в сочетании с КДБА курсами 2–3 недели. 36,1% (n=350) детей получали базисную терапию – ингаляционные ГКС + ДДБА, 26,1% (n=253) пациентов получали терапию ГИБП (омализумаб, дупилумаб, меполизумаб).

Была проанализирована связь между частотой обострений БА и уровнем FeNO. Выявлена отчетливая зависимость: с увеличением частоты обострений наблюдался пропорциональный рост концентрации FeNO: при 1–2 обострениях медиана FeNO составила 13+1,6 ppb; при 2–3 обострениях —33,2+2,9 ppb; при более 3 обострениях —51,8+4,2 ppb (Рисунок 2).

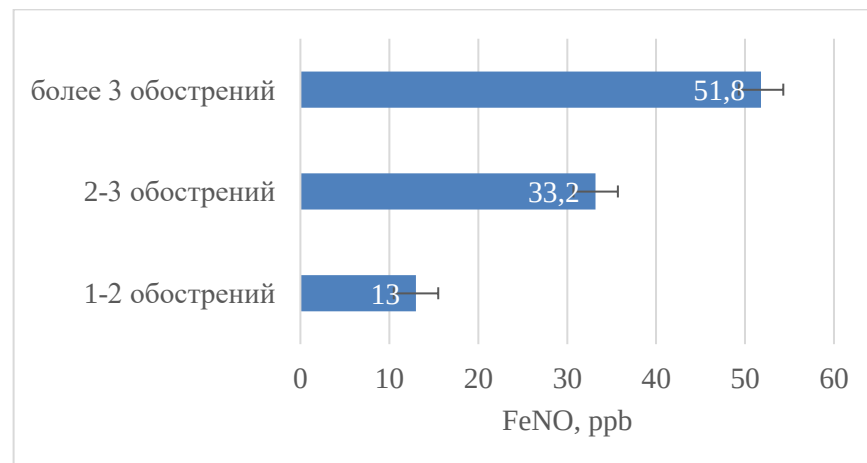


Рисунок 2 – Показатель FeNO и частоты обострений БА за 6 месяцев до начала исследования в группах А и В

Исходные данные продемонстрировали прямую корреляцию между частотой обострений и выраженностью эозинофильного воспаления, отражаемого уровнем FeNO (Рисунок 2).

Таким образом, проведённое исследование продемонстрировало, что профиль аллергической сенсibilизации у детей с бронхиальной астмой является важным клинико-прогностическим инструментом, отражающим особенности формирования и течения заболевания. Установлено, что с возрастом расширяется спектр сенсibilизации, при этом доминируют бытовые, пыльцевые и эпидермальные аллергены, а в раннем возрасте значительную роль играет пищевая сенсibilизация.

Высокая частота полисенсibilизации и коморбидных аллергических заболеваний подтверждает, что бронхиальная астма у детей является проявлением системного атопического воспаления. Полученные данные подчеркивают необходимость комплексной оценки сенсibilизации при ведении пациентов с БА, что позволяет уточнить фенотип заболевания, прогнозировать его течение и обосновать выбор персонализированной терапии.

#### **Оценка значимости витамина Д при бронхиальной астме в зависимости от тяжести заболевания.**

В исследовании приняли участие 130 детей и подростков от 4 до 17 лет: 90 пациентов с БА тяжелой и средней степени тяжести, 40 пациентов без БА составили группу контроля. Все дети имели светлый цвет кожи — от I до III по шкале Фитцпатрика. Все заборы крови проводились в конце периода минимальной подверженности инсоляции в апреле-мае. У пациентов также измерялись рост и вес.

При анализе результатов лабораторного исследования было выявлено, что уровень витамина Д у пациентов с БА был ниже, чем у пациентов без данного заболевания. Данное различие обладало статистической значимостью ( $p=0,05$ ). Лишь у 11% детей с БА показатель 25(ОН)D находился в пределах нормы, в то время как в группе контроля достаточный уровень витамина Д был выявлен у 42,5% пациентов. У остальных 88,9% пациентов с БА и соответственно 57,5% без БА были выявлены недостаточность и дефицит витамина Д (Таблица 3).

Таблица 3 – Уровень 25(ОН)D у пациентов с бронхиальной астмой и без нее

| 25(ОН)D                | Уровень 25(ОН)D, нмоль/л | Норма, n (%) | Недостаточность n (%) | Дефицит n (%) |
|------------------------|--------------------------|--------------|-----------------------|---------------|
| Пациенты с БА (n=90)   | 31,5 ± 9,2 (10–55)       | 10 (11,1%)   | 50 (55,6%)            | 40 (33,3%)    |
| Пациенты без БА (n=40) | 47,5 ± 10,2 (15–75)      | 17 (42,5%)   | 15 (37,5%)            | 8 (20%)       |

При анализе антропометрических характеристик пациентов выявлено, что показатель SD ИМТ был выше в группе пациентов с БА. Более того, среди подростков с БА были пациенты с ожирением (Таблица 4). В группе пациентов с БА была проанализирована зависимость уровней показателей 25(ОН)D от наличия ожирения и избытка массы тела. У пациентов с БА и нормальной массой тела уровень 25(ОН)D составил 36,9±11,7 (15,0–55,0) нмоль/л, а при наличии ожирения или избытка массы тела 27,9±10,8 (10,0–42,5) нмоль/л ( $p=0,26$ ).

Таблица 4 – Антропометрические характеристики группы пациентов с бронхиальной астмой и группы контроля

|                                        | Пациенты с БА               | Группа контроля           |
|----------------------------------------|-----------------------------|---------------------------|
| Количество пациентов                   | 100                         | 40                        |
| Возраст, лет, $M \pm SD$ (95% ДИ)      | $12,1 \pm 3,4$ (4,69–16,99) | $12,7 \pm 3,1$ (6,3–18,0) |
| Рост, м, $M \pm SD$ (95% ДИ)           | $0,2 \pm 1$ (–1,5–3,0)      | $0,6 \pm 1,2$ (–1,2–2,0)  |
| ИМТ, $кг/м^2$ , $M \pm SD$ (95% ДИ)    | $-0,3 \pm 1$ (–1,0–3,2)     | $0,7 \pm 1,0$ (–1,4–1,5)  |
| Пациенты нормальной массой тела, n (%) | 60 (66,7%)                  | 38 (95%)                  |
| Пациенты избыточной массой тела, n (%) | 40 (22,2%)                  | 2 (5%)                    |
| Пациенты с ожирением 1 степени, n (%)  | 0 (0%)                      | 0 (0%)                    |
| Пациенты с ожирением 2 степени, n (%)  | 5 (5,6%)                    | 0 (0%)                    |
| Пациенты с ожирением 3 степени, n (%)  | 5 (5,6%)                    | 0 (0%)                    |

Прослежена корреляция между уровнем витамина D и тяжестью БА, наличием коморбидных заболеваний и контролем заболевания/получаемой терапии. Так, уровень витамина D был существенно ниже у пациентов с тяжелым течением БА, имеющим коморбидные заболевания и плохой контроль (АСТ <19), а также у пациентов со среднетяжелой БА и плохим контролем, не получающим базисную терапию.

Проведённое исследование выявило комплекс статистически значимых взаимосвязей между возрастом, иммунологическими маркерами (FeNO, IgE, витамин D), коморбидностью и контролем бронхиальной астмы (БА) у детей. Установлена прямая корреляционная связь средней силы между возрастом и степенью полисенсibilизации ( $r = 0,44$ ;  $p = 0,009$ ). Это указывает на то, что с возрастом у детей с БА происходит накопление сенсibilизации к множественным аллергенам, что согласуется с естественной эволюцией аллергического фенотипа. Для оценки взаимосвязи между уровнем концентрации витамина D (в абсолютном числе) и тяжестью течения заболевания (определяемой по степени бронхиальной обструкции согласно критериям GINA, частоте обострений) был проведён корреляционный анализ с расчётом коэффициента ранговой корреляции Спирмена ( $r$ ). Выявлена статистически значимая обратная корреляционная связь средней силы между уровнем витамина D и тяжестью заболевания:  $r = -0,49$ ;  $p = 0,006$ . Это указывает на то, что низкие значения витамина D ассоциируются с более тяжёлым течением болезни (более высокая степень обструкции, частота обострений). Таким образом, низкий уровень витамина D может рассматриваться как маркер (но не обязательно причина) более тяжёлого течения заболевания, что требует дальнейших проспективных исследований.

У детей с наличием коморбидных заболеваний (аллергический ринит, атопический дерматит, пищевая аллергия) по сравнению с группой без коморбидности выявлены: более

высокие значения FeNO (медиана 42 ppb против 24 ppb,  $p = 0,011$ ) – маркер эозинофильного воспаления дыхательных путей; более низкие значения витамина D (медиана 18 нг/мл против 27 нг/мл,  $p = 0,007$ ). Таким образом, мультиморбидность ассоциируется с более выраженным Th2-воспалением и дефицитом витамина D.

При анализе подгрупп по уровню контроля заболевания (по АСТ/С-АСТ) получены следующие результаты (Таблица 5).

Таблица 5 – Взаимосвязь между уровнем контроля заболевания и показателями FeNO (ppb) и Витамином D (нг/мл)

| Показатель                        | Контролируемая БА (n=40) | Неконтролируемая БА (n=60) | P (Mann–Whitney) |
|-----------------------------------|--------------------------|----------------------------|------------------|
| FeNO (ppb),<br>Me [Q1; Q3]        | 22 [15; 31]              | 58 [41; 79]                | < 0,001          |
| Витамин D (нг/мл),<br>Me [Q1; Q3] | 28 [24; 34]              | 16 [12; 20]                | < 0,001          |

Для выявления независимых предикторов неконтролируемого течения БА была построена логистическая регрессионная модель (ROC-AUC = 0,86; 95% ДИ: 0,79–0,93). Независимыми предикторами оказались:

- Повышенный FeNO (ОШ = 1,09 на каждые 5 ppb; 95% ДИ: 1,03–1,16;  $p = 0,003$ )
- Сниженный витамин D (ОШ = 0,82 на 1 нг/мл; 95% ДИ: 0,72–0,93;  $p = 0,002$ )
- Наличие  $\geq 2$  коморбидных заболеваний (ОШ = 4,3; 95% ДИ: 1,8–10,5;  $p = 0,001$ )

Возраст и уровень общего IgE в финальную модель не вошли ( $p > 0,05$ ), что указывает на их опосредованное влияние через другие переменные.

#### Анализ метаболических маркеров при бронхиальной астме

С целью комплексной оценки метаболомного профиля обследовано 120 детей в возрасте 12–17 лет (средний возраст  $15,1 \pm 2,7$  лет), страдающих БА. В рамках исследования проведено определение 60 показателей органических кислот в моче, 48 аминокислот в крови, а также уровня свободного глутатиона. Для более детального анализа особенностей метаболизма пациенты были разделены на три группы: дети с легким течением БА вне обострения, пациенты со среднетяжелым/тяжелым течением в фазе обострения и вне обострения. Следует отметить, что большинство пациентов с легкой БА не получали регулярную базисную терапию, тогда как пациенты со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания находились на постоянной комбинированной терапии ингаляционными ГКС и ДДБА.

У детей с бронхиальной астмой выявлены значимые изменения в метаболизме аминокислот (треонина, триптофана, метионина, пролина, цистина), органических кислот (пирувата, 3-гидроксиизовалериановой, субериновой) и маркерах дисбиоза кишечника (пара-гидроксифенилпировиноградной, гомогентизиновой кислот). Эти изменения могут быть связаны с: воспалительным процессом (повышение треонина, пирувата), окислительным стрессом (снижение глутаминовой кислоты, повышение цистина), нарушением микробиоты кишечника (повышение бактериальных маркеров), митохондриальной дисфункцией (изменения в метаболитах лейцина и изовалериановой кислоты).

Проведённое исследование *аминокислотного профиля* у детей с бронхиальной астмой выявило выраженные метаболические сдвиги, тесно связанные со степенью тяжести заболевания и фазой его течения. Выявленные изменения носят системный характер и отражают глубинные нарушения белкового, антиоксидантного, энергетического и иммунного обмена, сопровождающие хроническое аллергическое воспаление дыхательных путей.

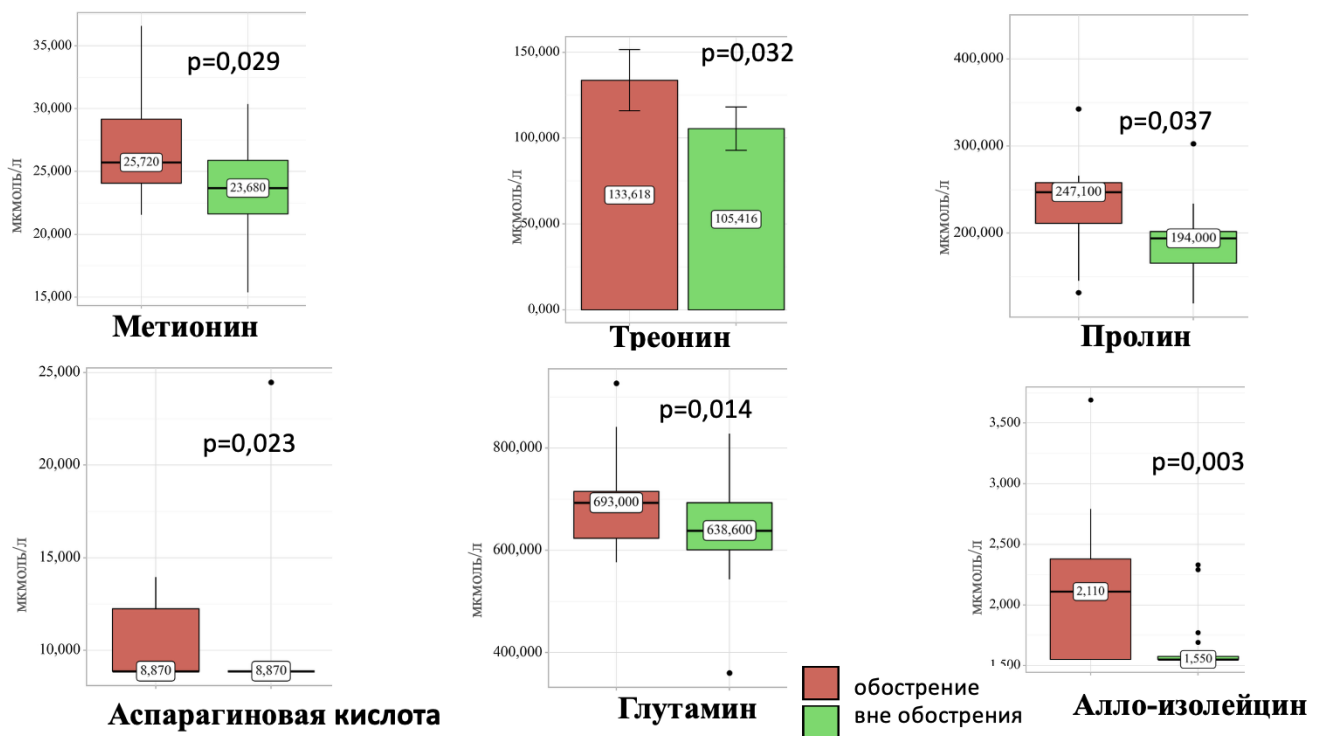


Рисунок 2 – Концентрация аминокислот в крови у детей с БА

Установлено статистически значимое повышение треонина при обострении среднетяжёлой астмы по сравнению с периодом вне обострения ( $p = 0,026$ ) (рисунок 2). Данный феномен может объясняться несколькими взаимосвязанными механизмами. Во-первых, под действием провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF- $\alpha$ ) активируется распад мышечных белков, что приводит к выходу треонина в кровоток. Во-вторых, треонин является ключевым субстратом синтеза муцинов (MUC5AC, MUC5B), гиперпродукция которых лежит в основе бронхиальной

обструкции при астме. В-третьих, нарушение его утилизации связано с истощением путей синтеза глицина и серина, необходимых для образования глутатиона в условиях выраженного окислительного стресса. Таким образом, повышение треонина отражает одновременно катаболизм, гиперсекрецию слизи и истощение антиоксидантной защиты.

Значимые различия в уровне триптофана между группами (\* $p = 0,012$ \*) указывают на возможное смещение метаболизма триптофана в сторону кинуренинового пути (активируемого при воспалении через IFN- $\gamma$  и IDO-фермент) (Рисунок 3). Это приводит к снижению синтеза серотонина (может влиять на бронхиальную гиперреактивность), а также накоплению нейротоксичных метаболитов (кинуреновой кислоты), усугубляющих воспаление.

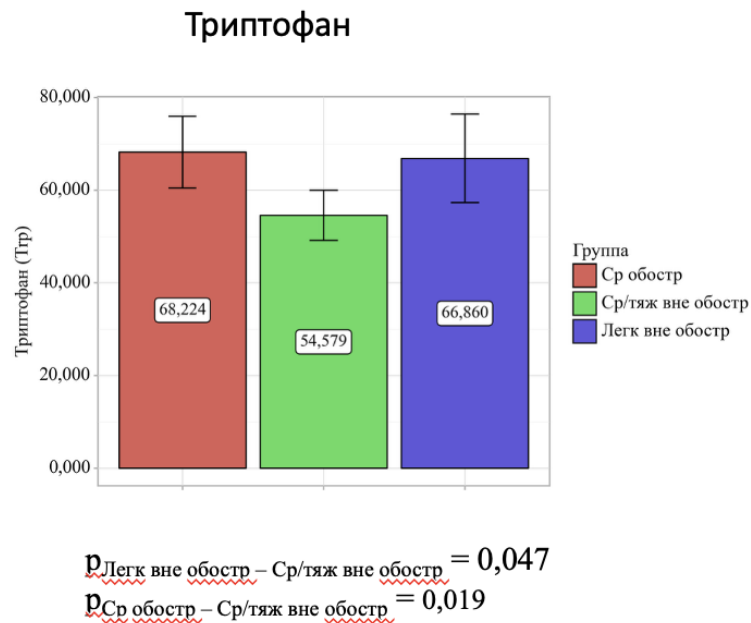


Рисунок 3 – Концентрация триптофана в крови у детей с БА в зависимости от тяжести и периода заболевания

Повышенные уровни триптофана при обострении астмы согласуются с данными о его участии в воспалительных процессах и окислительном стрессе. Триптофан является предшественником серотонина, мелатонина и NAD, что может влиять на иммунную регуляцию и течение заболевания.

Наиболее высокие показатели метионина зарегистрированы у детей с лёгким течением вне обострения ( $p = 0,045$ ) (рисунок 2). Метионин является ключевым донором метильных групп через S-аденозилметионин (SAME), участвующий в эпигенетической регуляции генов Th2-воспаления (IL-4, IL-5, IL-13), синтезе фосфолипидов сурфактанта и детоксикационных реакциях. Снижение метионина при более тяжёлом течении может свидетельствовать об истощении метилирующих и антиоксидантных резервов. Одновременно избыток метионина потенциально способствует накоплению гомоцистеина, усиливающего воспаление через активацию NF- $\kappa$ B.

Повышение аспарагиновой кислоты при обострении ( $p = 0,019$ ) отражает активацию нейроиммунных механизмов (Рисунок 2). Аспартат является возбуждающим нейромедиатором, активирующим NMDA-рецепторы, что усиливает выделение субстанции P и CGRP, повышающих сосудистую проницаемость, отёк слизистой и бронхоконстрикцию. Данный механизм демонстрирует важную роль нейрогенного воспаления в патогенезе обострения астмы.

Максимальные значения глутамина выявлены при лёгком течении вне обострения, тогда как при более тяжёлых формах отмечено его снижение ( $p = 0,011$ ) (Рисунок 2). Глутамин является основным энергетическим субстратом для лимфоцитов и нейтрофилов. Его снижение указывает на истощение иммунных клеток. Глутаминовая кислота у 81% пациентов находилась ниже референсных значений, что свидетельствует о нарушении цикла глутамат-глутамин- $\alpha$ -кетоглутарат и истощении глутатионовой системы.

Повышение пролина при обострении ( $p = 0,031$ ) свидетельствует об активации синтеза коллагена и процессов ремоделирования дыхательных путей (рисунок 2). Пролин является основной аминокислотой коллагена, и его накопление отражает усиление фибротических процессов.

Значительное повышение цистина при обострении ( $p = 0,042$ ) указывает на активацию глутатионовой антиоксидантной системы в ответ на выраженный окислительный стресс. Одновременное снижение глутаминовой кислоты подтверждает напряжённость и истощение данного защитного механизма (Рисунок 2).

Изменения алло-изолейцина ( $p = 0,003$ ) отражают нарушения обмена разветвлённых аминокислот и энергетического метаболизма в условиях хронического воспаления и гипоксии (Рисунок 2).

Таким образом, у детей с бронхиальной астмой формируется специфический аминокислотный метаболический профиль, зависящий от тяжести заболевания и фазы его течения. Обострение астмы сопровождается активацией катаболизма белков, усилением окислительного стресса, гиперпродукцией муцинов и активацией нейрогенного воспаления. При более тяжёлом течении вне обострения выявляются признаки истощения антиоксидантной (глутатионовой), метилирующей и иммунной систем. Повышение пролина и аспартата подтверждает участие процессов ремоделирования бронхиального дерева и нейроиммунных механизмов в патогенезе заболевания. Выявленные изменения свидетельствуют о том, что аминокислотный профиль может рассматриваться как чувствительный метаболический маркер активности и тяжести бронхиальной астмы у детей.

Проведённый *метаболический анализ органических кислот и метаболитов аминокислот* выявил достоверные различия показателей в зависимости от тяжести бронхиальной астмы (БА) и фазы заболевания (обострение / вне обострения), что свидетельствует о глубинных нарушениях

энергетического обмена, митохондриальной функции, аминокислотного катаболизма, процессов окислительного стресса и взаимодействия оси «кишечник–лёгкие».

Нарушения энергетического обмена и митохондриальной функции. Пируват статистически значимо повышался в группе среднетяжёлого обострения по сравнению с группой вне обострения (16,7 против 10,9;  $p=0,031$ ) (Рисунок 4). Это указывает на смещение клеточного метаболизма в сторону анаэробного гликолиза, что характерно для состояний тканевой гипоксии и активного воспаления. Данное явление описано в литературе как «метаболическое перепрограммирование» воспалительных клеток, когда под действием провоспалительных цитокинов (IL-4, IL-13, TNF- $\alpha$ ) подавляется активность пируватдегидрогеназы и нарушается вход пирувата в цикл Кребса.

Дополнительным подтверждением митохондриальной дисфункции служат изменения: 3-гидрокси-3-метилглутаровой кислоты, субериновой кислоты, метаболитов разветвлённых аминокислот (Рисунок 4).

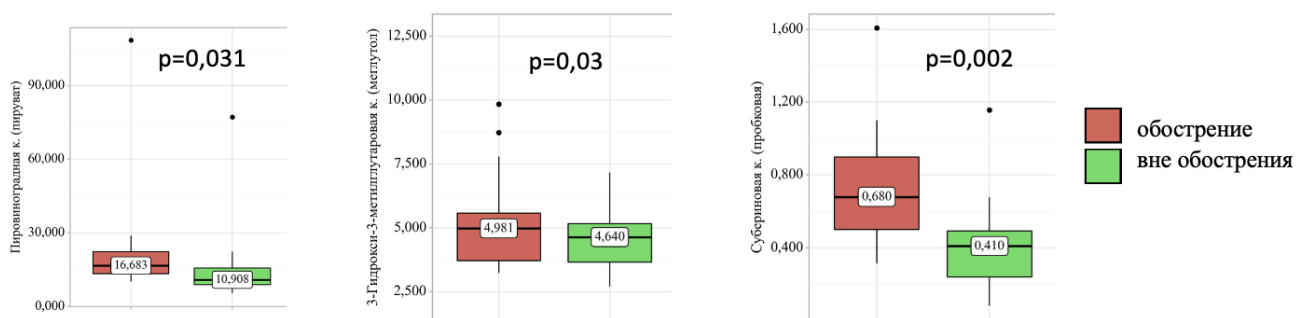


Рисунок 4 – Метаболические маркеры энергетического обмена и митохондриальной функции (пирувата, 3-гидрокси-3-метилглутаровой кислоты, субериновой кислоты)

Нарушение катаболизма разветвлённых аминокислот. Повышение 4-метил-2-оксвалериановой и 3-гидроксиизовалериановой кислот при обострении ( $p<0,05$ ) отражает нарушение катаболизма лейцина (Рисунок 5). Данные метаболиты накапливаются при снижении активности митохондриальных ферментов, зависящих от витаминов группы В (В1, В2, В3). В современной литературе показано, что нарушение обмена разветвленных аминокислот тесно связано с: митохондриальной дисфункцией, усилением системного воспаления, нарушением энергетического обеспечения клеток иммунной системы. Это указывает на то, что при обострении БА страдает не только дыхательная функция, но и клеточный энергетический гомеостаз.

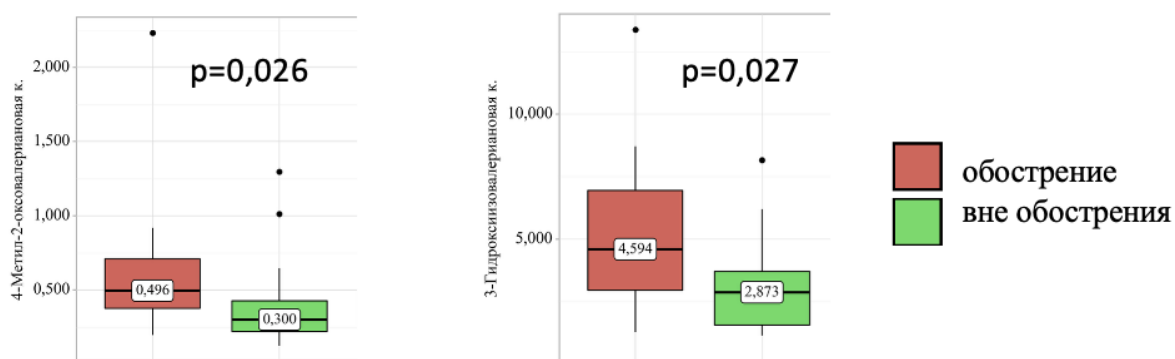


Рисунок 5 – Нарушение катаболизма разветвлённых аминокислот (4-метил-2-оксовалериановой и 3-гидроксиизовалериановой кислот)

*Маркеры кетогенеза и  $\beta$ -окисления жирных кислот.* Повышение гидрокси-3-метилглутаровой кислоты у детей с лёгкой астмой вне обострения может свидетельствовать об активации кетогенеза и усилении липолиза как компенсаторного механизма при хроническом воспалении. Одновременно это является признанным маркером нарушения  $\beta$ -окисления и митохондриальной перегрузки.

*Маркеры дисбиоза кишечника и оси «кишечник–лёгкие».* Наиболее показательные изменения выявлены для: субериновой кислоты (p=0,004), пара-гидроксифенилпировиноградной кислоты (p=0,010), гомогентизиновой кислоты (p=0,023), снижения 3-индолилуксусной кислоты (таблица 6). Эти метаболиты признаны маркерами бактериального метаболизма тирозина и триптофана. Их изменения свидетельствуют о дисбиотических нарушениях кишечной микробиоты, снижении продукции индолов — активаторов AhR-рецепторов, ослаблении противовоспалительной регуляции в лёгочной ткани. Данные результаты полностью соответствуют современным представлениям об оси «кишечник–лёгкие», согласно которым дисбиоз усиливает Th2-воспаление и тяжесть течения астмы.

Таблица 6 – Метаболомные маркеры кетогенеза, дисбиоза кишечника, окислительного стресса

| Показатель                           | Группа            | Me    | Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub> | p     |
|--------------------------------------|-------------------|-------|---------------------------------|-------|
| 3-Гидрокси-3-метилглутаровая к.      | Ср/тяж обостр     | 4,981 | 3,717 – 5,578                   | 0,03  |
|                                      | Ср/тяж вне обостр | 4,640 | 3,656 – 5,162                   |       |
| пара-гидроксифенилпировиноградная к. | Ср/тяж обостр     | 1,966 | 1,705 – 2,818                   | 0,01  |
|                                      | Ср/тяж вне обостр | 1,209 | 0,816 – 1,920                   |       |
| Гомогентизиновая к.                  | Ср/тяж обостр     | 0,337 | 0,068 – 0,570                   | 0,023 |
|                                      | Ср/тяж вне обостр | 0,129 | 0,055 – 0,196                   |       |

Продолжение Таблицы 6

|                     |                      |       |                  |       |
|---------------------|----------------------|-------|------------------|-------|
| 3-Индолилукусная к. | Ср/тяж обостр        | 0,878 | 0,545 –<br>1,412 | 0,543 |
|                     | Ср/тяж вне<br>обостр | 0,656 | 0,480 –<br>1,292 |       |
| Глицериновая к.     | Ср/тяж обостр        | 2,510 | 1,955 –<br>3,656 | 0,028 |
|                     | Ср/тяж вне<br>обостр | 1,361 | 1,016 –<br>2,736 |       |

*Окислительный стресс и нарушение антиоксидантной защиты.* Повышение глицериновой кислоты при обострении ( $p=0,028$ ) указывает на: нарушение метаболизма оксалатов, возможный дефицит витамина В6, усиление процессов перекисного окисления липидов (таб.1). Это подтверждает участие выраженного окислительного стресса в патогенезе обострения БА. Отсутствие значимых изменений 2-гидроксимасляной кислоты говорит о том, что система детоксикации ксенобиотиков страдает в меньшей степени, чем энергетический и аминокислотный обмен.

Полученные данные демонстрируют, что при бронхиальной астме, особенно в фазе обострения, формируется характерный метаболический профиль, включающий: митохондриальную дисфункцию, сдвиг в сторону анаэробного гликолиза, нарушение катаболизма разветвленных аминокислот, активацию кетогенеза и липолиза, выраженные признаки кишечного дисбиоза, окислительный стресс. Данные изменения носят системный характер и выходят за пределы респираторной патологии.

Полученные результаты расширяют представления о патогенезе БА как системного метаболического воспалительного заболевания и обосновывают целесообразность внедрения метаболомного профилирования в клиническую практику для стратификации пациентов и разработки персонализированных терапевтических стратегий.

#### **Оксид азота в выдыхаемом воздухе при бронхиальной астме в зависимости от тяжести заболевания и терапии.**

В проспективное когортное исследование включено 400 детей в возрасте от 6 до 17 лет с верифицированным диагнозом бронхиальной астмы (БА).

Мы проанализировали взаимосвязь частоты обострений БА за последние 12 месяцев с исходными показателями уровня FeNO в зависимости от степени тяжести пациентов (Рисунок 6).

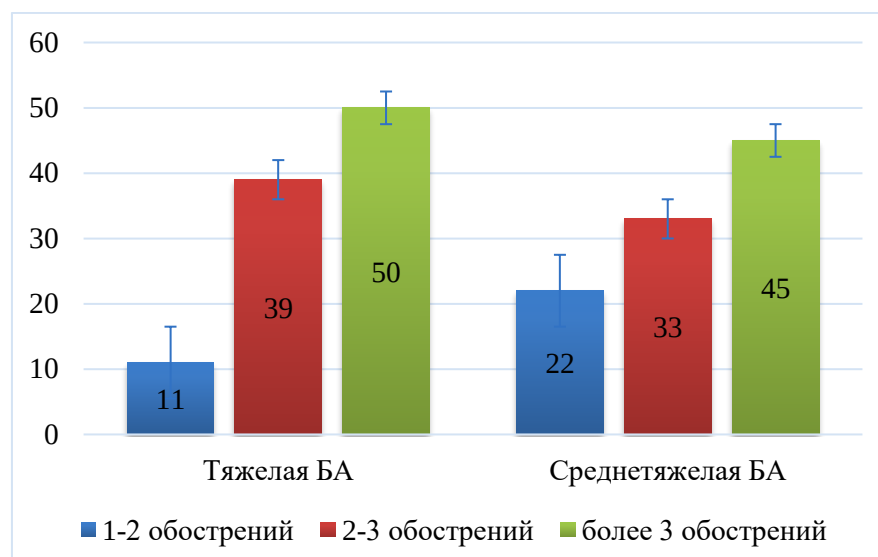


Рисунок 6 – Показатель FeNO и частоты обострений БА в зависимости от степени тяжести БА

У детей с тяжелой БА ( $n=142$ ) при частоте обострений 1–2 раза за 12 месяцев медиана FeNO составила 11,2 ppb [9,8–12,7], при 2–3 обострениях — 39,0 ppb [34,1–42,5], при более 3 обострений — 50,0 ppb [44,9–55,2]. Различия между всеми тремя подгруппами статистически значимы (Краскел–Уоллис,  $p_{\text{corr}} < 0,001$ ). У детей со среднетяжелой БА ( $n=175$ ) выявлены аналогичные значения: 22,0 [19,4–24,9], 33,0 [29,8–37,1] и 45,0 [40,3–49,2] ppb соответственно ( $p_{\text{corr}} < 0,001$ ).

При неконтролируемой БА повышенный FeNO ( $>20$  ppb) выявлен у 96% детей, при контролируемой — только у 4% ( $\chi^2 = 118,4$ ,  $p_{\text{corr}} < 0,001$ ) (Рисунок 7). Чувствительность повышенного FeNO для выявления неконтролируемого течения составила 96%, специфичность — 92% (при пороге 35 ppb). Положительная прогностическая ценность — 94%, отрицательная — 95%.

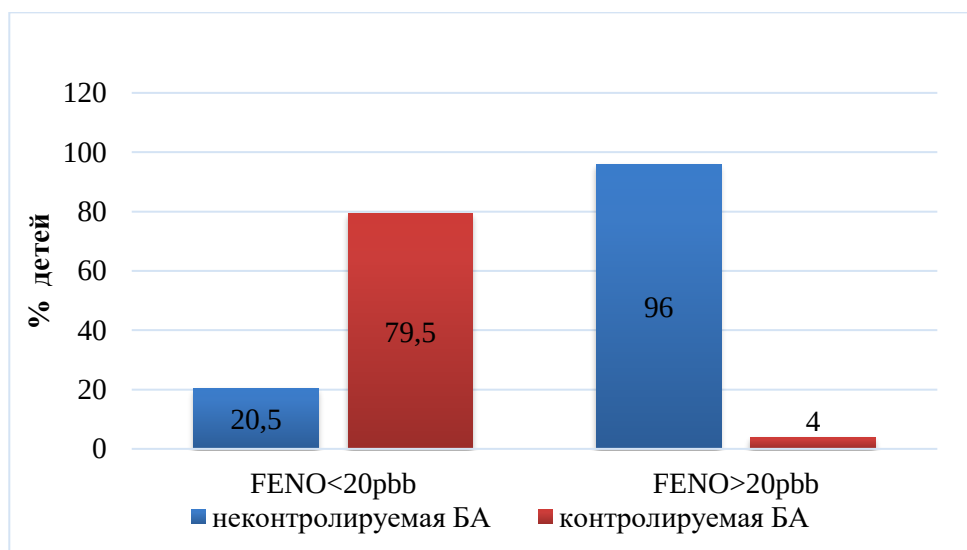


Рисунок 7 – Распределение детей по уровню контроля заболевания в зависимости от уровня FeNO (%)

*Влияние терапии на FeNO.* Пациенты были разделены на две подгруппы в зависимости от проводимой терапии:

Группа А (n=150): ИГКС+ДДБА (средняя суточная доза ИГКС в эквиваленте беклометазона 400–800 мкг);

Группа Б (n=250): ИГКС+ДДБА+ГИБТ (омализумаб или меполизумаб, курс 6 месяцев).

Исходно в группе А повышенный FeNO (>20 ppb) имели 66,6% (Me=35,0 ppb [28,1–41,3]), нормальный — 33,4% (Me=12,0 ppb [7,2–15,6]). Это указывает на сохраняющееся эозинофильное воспаление, несмотря на комбинированную терапию. В группе Б (с добавлением ГИБТ) повышенный FeNO - у 45% (Me=22,4 ppb [17,8–28,9]),  $p_{\text{согт}} < 0,01$ , что отражает более выраженный противовоспалительный эффект ГИБТ уже к началу наблюдения (отбор пациентов с более тяжелым, но контролируемым течением).

*FeNO и уровень контроля бронхиальной астмы (ACQ-5)* При разделении пациентов на подгруппы в зависимости от контроля БА и по уровню FeNO, измеренного в начале исследования выявлено, что уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе выше у пациентов, в группе А, также в этой группе наблюдается чаще неконтролируемое течение БА, в отличие от детей, получающих ГИБТ (группа Б) (Рисунок 3). При сравнении данных FeNO у детей в зависимости от лечения ИГКС+ДДБА (группа А) или ИГКС+ДДБА+ГИБТ (группа Б) было выявлено, что у детей в подгруппе Б показатели FeNO были в норме более чем в половине случаев (55%). В подгруппе А, нормальные показатели наблюдались лишь у 20% детей, что вероятно связано с большим количеством детей с неконтролируемым течением БА (Рисунок 8).

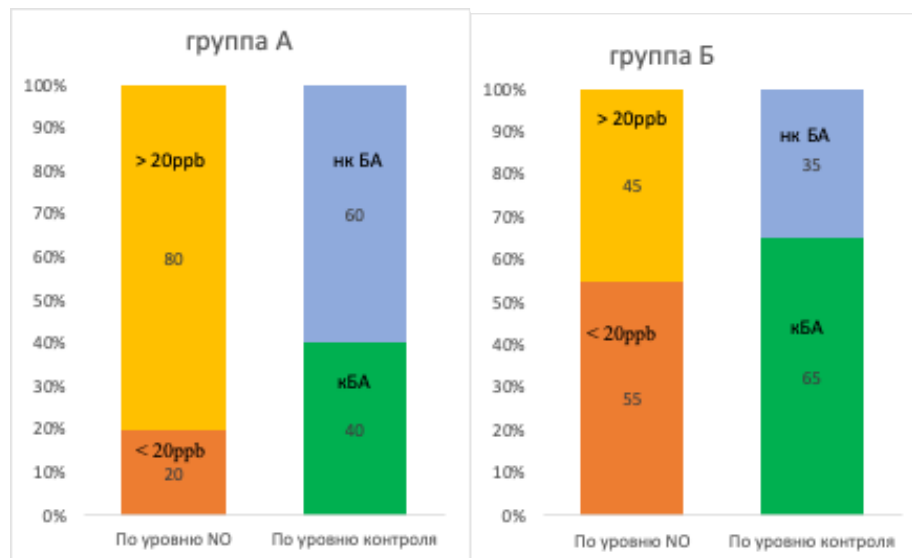


Рисунок 8 – Распределение пациентов в подгруппах А и В по уровню контроля заболевания и уровню NO (нкБА – неконтролируемая БА, кБА – контролируемая БА)

Через 3 месяца от начала наблюдения и на фоне проводимой терапии ГИБТ все дети чувствовали себя удовлетворительно. Выраженных клинических обострений заболевания не

отмечалось. После проведения 6-ти месячного курса лечения в подгруппе А и в подгруппе В, уровень FeNO был измерен повторно. При анализе данного показателя до и после лечения было выявлено значительное снижение уровня FeNO в обеих подгруппах при отсутствии обострений БА:

Группа А: нормализация у 66,6% (Me=16,5 ppb [14,1–19,2]), повышенный — у 33,4% (Me=32,0 ppb [27,5–38,2]).

Группа Б: нормализация FeNO у 76,6% (Me=10,5 ppb [8,9–12,4]), повышенный уровень сохранен у 23,4% (Me=28,6 ppb [24,1–33,7]). Динамика FeNO в группе Б статистически значимо превосходит таковую в группе А (критерий Манна–Уитни для разности  $\Delta$ FeNO:  $p_{\text{corr}} = 0,008$ ).

При помощи линейных коэффициентов корреляции Спирмена и Пирсона у детей со среднетяжелой и тяжелой БА ( $n=250$ ), получающих ГИБТ, был проведен корреляционный анализ между такими параметрами активности воспалительного процесса как FeNO, эозинофилы крови, IgE и ФВД: (ОФВ1, ОФВ1\ФЖЕЛ). Исходно, у детей, в подгруппе А, были выявлены обратные корреляционные взаимосвязи между ОФВ1\ФЖЕЛ и уровнем FeNO ( $r > -0,589$ ,  $p < 0,001$ ), уровнем FeNO и ОФВ1 ( $r > -0,378$ ,  $p < 0,003$ ). Более высокие показатели FeNO коррелируют со снижением показателей ФВД. Прямая, более слабая корреляция была выявлена между показателями эозинофилов, IgE и FeNO ( $r > 0,317$ ,  $p < 0,005$ ). Через 6 мес выявлено нормализация FeNO у 76,6% пациентов, что коррелировало с улучшением параметров ФВД. Обратные корреляционные взаимосвязи были выявлены между ОФВ1 и FeNO ( $r > -0,343$ ,  $p < 0,007$ ), уровнем FeNO и индексом Тиффно ( $r > -0,378$ ,  $p < 0,003$ ), а также между уровнем IgE и FeNO.

Полученные данные подтверждают, что уровень FeNO  $> 35$  ppb у детей со среднетяжелой и тяжелой БА ассоциирован с высокой вероятностью 2 и более обострений в год (отношение шансов, рассчитанное post hoc, составило 4,7 [95% ДИ 2,9–7,6] после коррекции на возраст и пол). Однако у 12% детей с тяжелой БА и редкими обострениями FeNO оставался низким ( $< 20$  ppb). Этот феномен требует дифференциальной диагностики: нейтрофильный или смешанный фенотип БА; низкая приверженность терапии; интермиттирующее течение с длительными ремиссиями.

### **Эффективность генно-инженерной биологической терапии омализумабом при среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астме**

В 2019-2024 гг на базе Детской клиники Сеченовского центра материнства и детства Первого МГМУ им.И.М.Сеченова было проведено проспективное исследование эффективности омализумаба. Под наблюдением находилось 172 ребенка (в возрасте 6–18 лет, средний возраст  $12,2 \pm 1,4$  лет) со среднетяжелой и тяжелой БА.

Оценка состояния пациентов до назначения омализумаба показала, что средняя продолжительность заболевания составила  $7,4 \pm 1,9$  года. Большинство пациентов (89%) имели

поливалентную сенсibilизацию, в т.ч. к домашним аллергенам. Коморбидные заболевания отмечены у 95% пациентов, наиболее часто сочетание БА и аллергического ринита. Частота обострений до начала терапии составляла в среднем 5,5±1,2 раз/в год. Общий уровень IgE в сыворотке от 30 до 1500 МЕ/мл (724,6± 92,5 МЕ/мл).

Анализ эффективности омализумаба через 12 мес непрерывного приема показал, что частота обострений БА достоверно снизилась на 67% (с 5,5 до 1,8 раз в год). При этом, существенно снизилось число обострений, требующих назначения системных ГКС – с 3,6 обострений/год до 0,9 (на 75% от исходного уровня,  $p<0,001$ ).

Анализ базисной терапии показал, что через 12мес у 48% пациентов уменьшился объем базисной терапии (%пациентов, у которых удалось снизить суточную дозу ИГКС и/или отменить 2 контролирующий препарат). В группе пациентов, со среднетяжелой и тяжелой БА, не получающих омализумаб, уменьшение объема терапии отмечалось лишь у 22% пациентов через год регулярного наблюдения за счет модификации факторов риска обострений (профилактика респираторных инфекций, совершенствование техники ингаляции, повышение комплайенса терапии). Кроме того, на фоне терапии омализумабом отмечалось уменьшение использования быстродействующих ингаляционных бета2-агонистов по потребности, что также свидетельствует о улучшении контроля заболевания. Терапия омализумабом привела к достоверному уменьшению базисной терапии (суточной дозы ИГКС) (Рисунок 9).

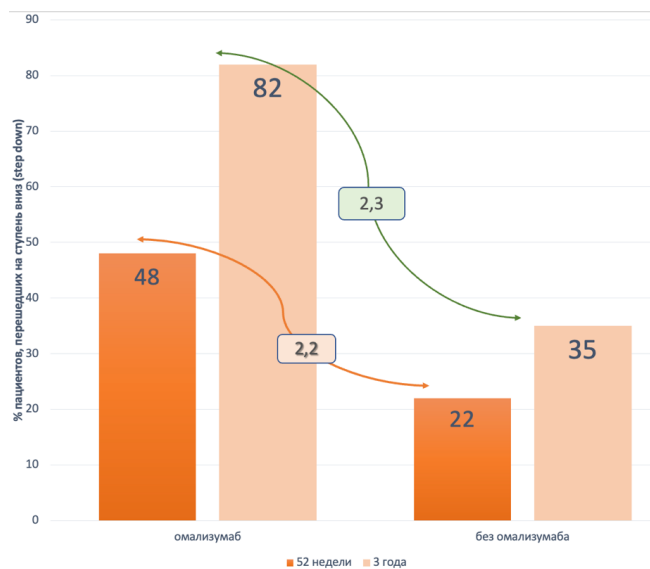


Рисунок 9 – Изменение объема базисной терапии у пациентов на терапии омализумабом

Через 3 года терапии омализумабом эффективность была выше и в отношении частоты обострений и применения системных КС для купирования обострений (Рисунок 10).

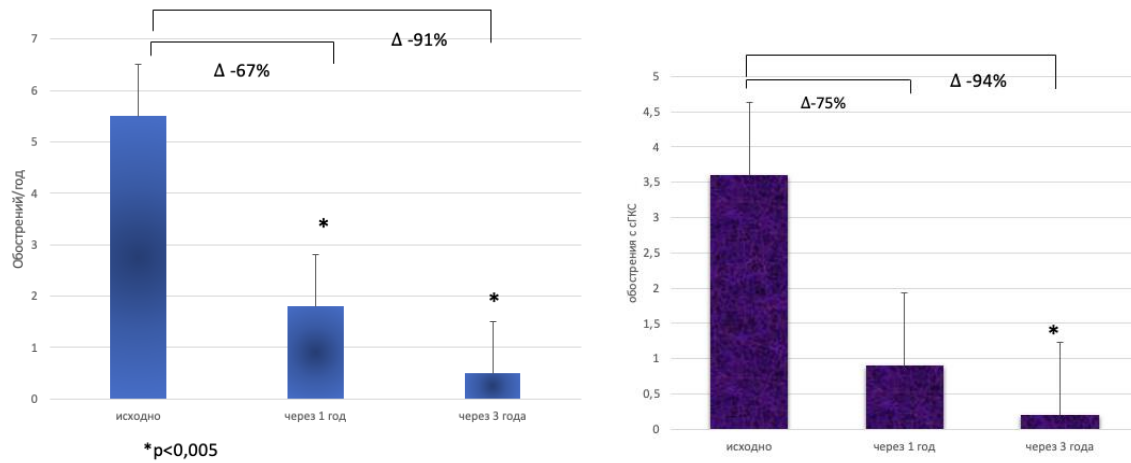


Рисунок 10 – Частота обострений БА и применение системных КС при обострениях на фоне терапии омализумабом через 1 и 3 года

Нежелательные явления на фоне приема омализумаба наблюдались в единичных случаях после 3го введения: вторичная тромбоцитопения, лейкопения, суставной синдром, что привело к отмене препарата и переводе на другие препараты иммунобиологической терапии.

Полученные в ходе настоящего исследования данные демонстрируют убедительные доказательства высокой клинической эффективности омализумаба в терапии среднетяжелой и тяжелой аллергической бронхиальной астмы у детей и подростков, что согласуется с результатами крупных международных клинических исследований. Сравнительный анализ эффективности терапии в различные временные промежутки выявил важную закономерность - максимальный клинический эффект омализумаба достигается не сразу, а постепенно, в течение первых 6-12 месяцев терапии, с последующим нарастанием эффективности при продолжении лечения, что должно учитываться при принятии решения о продолжительности курса биологической терапии и оценке ее эффективности на ранних этапах.

#### **Эффективность генно-инженерной биологической терапии дупилумабом и меполизумабом при тяжелой бронхиальной астме**

В 2022–2024 гг. проведено проспективное наблюдательное исследование в условиях реальной клинической практики, целью которого была оценка эффективности и безопасности дупилумаба и меполизумаба у детей с тяжелой неконтролируемой БА в соответствии с критериями GINA (2024). В исследование включен 81 пациент в возрасте от 6 до 18 лет (средний возраст  $11,5 \pm 2,7$  лет) с выраженным аллергическим анамнезом, высокой частотой поливалентной сенсibilизации (87,7%), ранним дебютом atopических проявлений (70,4% — с первого года жизни) и значительной наследственной отягощенностью по аллергическим заболеваниям (69,1%).

Таблица 7 – Демографические и клинические параметры больных с тяжелой БА

| Параметр                                       |                                                       | Дети<br>от 6 до 11 лет | Подростки<br>с 12 до 18 лет | Всего                  |
|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|------------------------|-----------------------------|------------------------|
| Число больных                                  |                                                       | 30                     | 51                          | 81                     |
| Средний возраст, годы                          |                                                       | 8,9±2,3                | 14,0±1,5                    | 11,5±2,7               |
| Доля мальчики/девочки, %                       |                                                       | 74/28                  | 67/33                       | абс.число 57/24        |
| Средняя продолжительность<br>заболевания, годы |                                                       | 4,2±1,5                | 6,7±2,1                     | 5,45±1,25              |
| контроль БА, % к<br>числу больных:             | Контроль (25<br>баллов по АСТ)                        | 36,7                   | 37,3                        | абс.число/%<br>29/35,8 |
|                                                | Частично<br>контролируемая<br>(20–24 балла по<br>АСТ) | 33,3                   | 31,3                        | абс.число/%<br>33/38,3 |
|                                                | Неконтролируемая<br>(<19 баллов по<br>АСТ)            | 30                     | 31,4                        | абс.число/%<br>25/30,9 |
| Сопутствующие<br>заболевания                   | АР                                                    | 15                     | 19                          | 34 (41,9%)             |
|                                                | АД                                                    | 17                     | 8                           | 25 (30,9%)             |
|                                                | мультиморбидность                                     | 8                      | 14                          | 22 (27,2%)             |
| Поливалентная сенсibilизация                   |                                                       | 29*                    | 42*                         | 71 (87,7%)             |

Клинический профиль пациентов характеризовался высокой частотой коморбидной атопической патологии (аллергический ринит — 41,9%, атопический дерматит — 30,9%, мультиморбидность — 27,2%), выраженной эозинофилией крови ( $\geq 150$  кл/мкл у 85,2% детей), повышенными значениями FeNO ( $37,2 \pm 5,7$  ppb), высоким уровнем общего IgE и признаками бронхиальной обструкции по данным ФВД. Большинство детей имели частые обострения (в среднем  $2,4 \pm 0,6$  за последние 6 месяцев), несмотря на проводимую базисную терапию высокими дозами ИГКС в сочетании с ДДБА и тиотропиумом (таблица 7). Более половины пациентов ранее получали омализумаб без достаточного клинического эффекта, что свидетельствует о гетерогенности фенотипов тяжелой БА и необходимости таргетного выбора биологического препарата.

Назначение дупилумаба (n=56) и меполизумаба (n=25) сопровождалось быстрым и выраженным клиническим ответом. Уже через 12 недель терапии отмечено статистически значимое снижение частоты приступов более чем в 2 раза, уменьшение потребности в  $\beta_2$ -агонистах короткого действия, достоверное улучшение показателей ФВД (ОФВ1 до 94–93% от должного) и пиковой скорости выдоха. Одновременно регистрировалось снижение маркеров эозинофильного воспаления — уровня эозинофилов и FeNO.

Динамическое наблюдение в течение 6 и 12 месяцев показало устойчивость достигнутого эффекта. Через 24 недели контроль заболевания был достигнут у 83,3% пациентов в группе дупилумаба и у 77,5% в группе меполизумаба, а через 52 недели — у 98% и 95% соответственно (рисунок 11). За весь период наблюдения не зарегистрировано ни одной

госпитализации по поводу обострения БА, тогда как до начала терапии их частота составляла в среднем 2,4 случая за полгода.

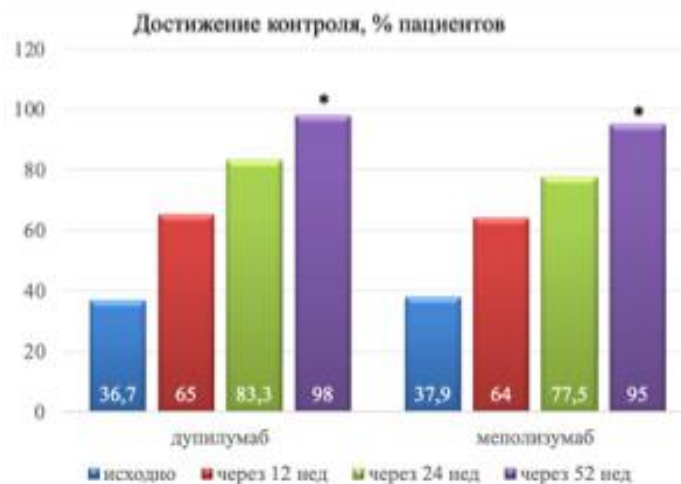


Рисунок 11 – Достижение контроля пациентами, % пациентов

Важным клиническим результатом стало снижение потребности в высоких дозах ИГКС: у 46,4% пациентов на дупилумабе и у 48% пациентов на меполизумабе через 6 месяцев терапии удалось перейти на сниженные или гибкие режимы дозирования. Это имеет принципиальное значение с точки зрения профилактики стероид-ассоциированных побочных эффектов у детей. Особого внимания заслуживает выраженное положительное влияние дупилумаба на течение атопического дерматита: к 24 неделе терапии у большинства пациентов отмечалась клиническая ремиссия кожного процесса, что полностью согласуется с данными международных исследований.

Обсуждая полученные данные, следует подчеркнуть, что выраженность терапевтического ответа подтверждает ключевую роль Th2-воспаления в патогенезе тяжелой педиатрической астмы. Снижение FeNO и эозинофилии отражает подавление основного воспалительного каскада (Рисунок 12), что клинически проявляется уменьшением симптоматики, улучшением бронхиальной проходимости и снижением частоты обострений.

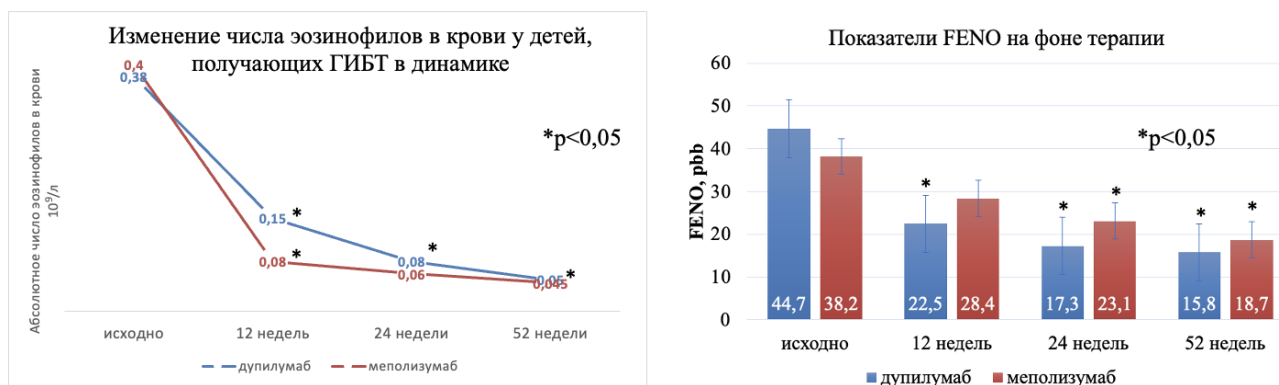


Рисунок 12 – Динамика показателей FeNO и эозинофилии на фоне терапии ГИБТ у детей с БА

Через 52 недели контроль БА достигнут у 98% пациентов на дупилумабе и 95% на меполизумабе ( $p < 0,001$ ). Отсутствие госпитализаций отмечено у всех пациентов ( $0$  vs  $2,4 \pm 0,6$  за 6 месяцев до терапии). Ремиссия коморбидных заболеваний зарегистрирована у 92% детей с АД на дупилумабе (отмечено исчезновение кожных симптомов). Снижение FENO с  $37,2 \pm 5,7$  до  $18,1 \pm 3,2$  ppb ( $p < 0,01$ ). Нормализация уровня эозинофилов ( $< 150$  клеток/мкл у 89% пациентов).

Таким образом, таргетная биологическая терапия у детей с тяжелой неконтролируемой БА демонстрирует высокую клиническую эффективность, устойчивость эффекта во времени, стероид-сберегающий потенциал и благоприятное влияние на коморбидные атопические заболевания. Полученные данные подтверждают необходимость ранней фенотипической стратификации пациентов и обоснованного выбора биологического препарата в рамках персонализированного подхода к лечению бронхиальной астмы у детей.

### **Особенности показателей вариабельности сердечного ритма у детей с бронхиальной астмой, получающих генно-инженерную биологическую терапию**

В исследование включены 202 ребенка в возрасте 6-18 лет:

I группа: дети с БА на базисной терапии ИГКС+ДДБА+ГИБТ ( $n=102$ )

Контрольная группа: здоровые дети без аллергических заболеваний ( $n=100$ )

Группы были сопоставимы по возрасту и полу. Оценка ВСП проводилась с анализом временных (SDNN, RMSSD, pNN50) и спектральных (LF, HF, LF/HF) показателей, а также интегральных индексов (SI, IC).

У детей с БА выявлены достоверные изменения параметров ВСП (Таблица 8).

Таблица 8 – Показатели вариабельности ритма сердца у детей в группах наблюдения ( $M \pm SD$ )

| Показатель ВСП          | Показатель в группе пациентов с БА ( $n=102$ ) – I группа | Показатель в группе здоровых ( $n=100$ ) – K группа | статистическая значимость различий ( $p$ ) между группами |
|-------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| SDNN                    | $49,4 \pm 3,1^*$                                          | $30,7 \pm 2,3$                                      | $p < 0,05$                                                |
| RMSSD                   | $42,8 \pm 3,7^*$                                          | $27,9 \pm 4,5$                                      | $p < 0,05$                                                |
| SI ниже                 | $164,0 \pm 20,3^*$                                        | $303,4 \pm 20,5$                                    | $p < 0,01$                                                |
| IC выше                 | $6,2 \pm 2,6^*$                                           | $1,8 \pm 0,9$                                       | $p < 0,01$                                                |
| HF выше                 | $36,3 \pm 1,2^*$                                          | $26,1 \pm 1,5$                                      | $p < 0,05$                                                |
| LF ниже                 | $44,4 \pm 3,1^*$                                          | $52 \pm 1,7$                                        | $p < 0,05$                                                |
| LF/HF                   | $1,41 \pm 0,2^*$                                          | $2 \pm 0,045$                                       | $p < 0,05$                                                |
| pNN50, %                | $19,2 \pm 1,9^*$                                          | $6,6 \pm 1,4$                                       | $p < 0,05$                                                |
| MxDMn, сек              | $0,33 \pm 0,03$                                           | $0,28 \pm 0,05$                                     |                                                           |
| Амплитуда моды (АМо), % | $52,4 \pm 6,9^*$                                          | $63,3 \pm 4,3$                                      | $p < 0,05$                                                |

Примечание к таблице: SDNN – стандартное отклонение полного массива; RMSSD – квадратный корень суммы разностей последовательного ряда кардиоинтервалов; SI – стресс-индекс; IC – индекс централизации; HF – мощность спектра высокочастотного компонента вариабельности в % от суммарной мощности колебаний; LF – мощность спектра низкочастотного компонента вариабельности в % от суммарной мощности колебаний; LF/HF – соотношение низкочастотных составляющих к высокочастотным; pNN50% – число пар кардиоинтервалов с разностью более 50 мсв % к общему числу кардиоинтервалов в массиве; АМо – амплитуда моды

У пациентов из I группы с БА выявлены достоверные изменения показателей variability сердечного ритма в частности показателя, отражающего долговременные компоненты и циркадные ритмы (SDNN), который был выше –  $49,4 \pm 3,1$  (К гр. –  $30,7 \pm 2,3$ ;  $p < 0,05$ ), а также показатель, отражающий активность парасимпатического отдела (RMSSD) был достоверно выше в I группе  $42,8 \pm 3,7$ , по сравнению с контрольной группой ( $27,9 \pm 4,5$ ;  $p < 0,05$ ). Показатель pNN50 отражает активность схожую с RMSSD. Уменьшение показателя AMo до  $52,4 \pm 6,9$  и незначительное увеличение среднего значения вариационного размаха (MxDMn) до  $0,33 \pm 0,03$  сек. в I группе по сравнению с К гр. (AMo –  $63,3 \pm 4,3\%$  и MxDMn –  $0,29 \pm 0,06$  сек.) свидетельствует об увеличении парасимпатического влияния вегетативной нервной системы на регуляторные процессы в организме детей с БА ( $p < 0,05$ ).

У всех детей с БА отмечалось незначительное снижение спектра низкочастотных (LF) и повышение высокочастотных (HF) компонентов  $p > 0,05$  при сравнении с К гр., но при этом соотношение LF/HF имело четкую тенденцию к снижению у детей с БА –  $1,41 \pm 0,2$ . Показатель LF/HF в группе здоровых детей был  $2 \pm 0,045$ ,  $p < 0,05$ . Получены достоверные отличия в показателях HF, которые зависят от работы парасимпатической системы и дыхательной синусовой аритмии в группе детей с БА на ГИБТ (I гр. –  $36,3 \pm 1,2$ , К гр. –  $26,1 \pm 1,5$ ,  $p < 0,05$ ). Возможно, выявленные изменения показателя HF связаны с клиническими проявлениями аллергических заболеваний респираторного тракта, которые частично могут способствовать не только активации парасимпатического отдела, но и проявлению синусовых нерегулярных дыхательных аритмий.

Индекс стресса (IS) определяет степень доминирования центральных механизмов регуляции над автономными. В работе было выявлено резкое снижение данного показателя у детей с БА до  $164,0 \pm 20,3$ , в то время как в группе здоровых детей данный показатель находится в пределах значений  $303,4 \pm 20,5$ , в группе здоровых детей он составил  $298,3 \pm 27,9$ ,  $p < 0,05$ . Индекс централизации, отражающий напряжение центральных механизмов регуляции в процессе адаптации в основном за счет активации симпатического отдела ВНС, был в 2 раза выше нормы у детей с АР  $6,2 \pm 2,6$ , чем в К гр. –  $1,8 \pm 0,9$ ,  $p < 0,05$ .

При анализе результатов variability сердечного ритма у детей на ГИБТ и лабораторных показателей у пациентов I гр. выявлены достоверные зависимости в виде положительных корреляций между: уровнем RMSSD и IgE ( $r = 0,76$ ;  $p < 0,05$ ); и отрицательные корреляции между SI и общим IgE ( $r = -0,55$ ;  $p < 0,05$ ) Это свидетельствует о тесной взаимосвязи вегетативного дисбаланса и уровня воспалительных маркеров.

Анализ полученных результатов показал, что у обследованных детей отмечаются изменения со стороны ВНС, которые можно охарактеризовать как нарушение согласованности между ее отделами. При этом прослеживается тенденция к

преобладанию центральных механизмов регуляции над автономными. Возможно подобные изменения отражают недостаточную адаптацию регуляторных систем к воздействию комплекса патогенетических факторов, характерных для БА. Выявленные нами особенности свидетельствуют, что изменения вегетативной регуляции у детей с БА носят неслучайный, а в определенной степени специфический характер. В практике подобные особенности следует учитывать при диагностике заболевания, а также при выборе лечебной тактики и профилактических мероприятий.

Обнаруженная положительная корреляция между RMSSD и уровнем IgE ( $r = 0,76$ ) может свидетельствовать о взаимосвязи между особенностями автономной регуляции и выраженностью аллергического воспаления, однако причинно-следственные механизмы данной связи требуют дальнейшего изучения. Аналогично снижение LF/HF и SI может отражать изменение симпато-вагального баланса в сторону преобладания парасимпатических влияний. При этом интерпретация LF/HF как прямого показателя симпатической активности в настоящее время рассматривается с осторожностью, поскольку современные данные указывают на более сложную физиологическую природу данного индекса.

#### **Цифровая система поддержки клинических решений для персонализированного ведения педиатрических пациентов с бронхиальной астмой**

Цифровая система поддержки клинических решений для персонализированного ведения педиатрических пациентов с бронхиальной астмой оптимизирует диагностический процесс, снижая вероятность гипер- и гиподиагностики, и обеспечивает персонализированный подход к назначению терапии, соответствующий современным международным и национальным рекомендациям.

- 1 этап. Анализ международного опыта цифровых решений.
- 2 этап. Анализ требований и проектирование системы.
- 3 этап. Разработка пользовательского интерфейса системы. Разработанный пользовательский интерфейс системы был ориентирован на максимальное удобство использования в условиях реальной клинической практики с ее временными ограничениями и высокой нагрузкой на медицинских специалистов. Особое внимание уделялось интуитивной понятности навигации, скорости доступа к ключевым функциям и визуальной ясности представления информации Р(исунок 12).
- 4 этап. Тестирование и внедрение. Пилотное тестирование системы проводилось с участием 87 педиатров первичного звена, которым предлагалось принимать клинические решения в смоделированных ситуациях как с использованием разработанного инструмента, так и без него. В ходе тестирования оценивались время диагностики, точность определения степени тяжести и соответствие терапии рекомендациям (Таблица 9).

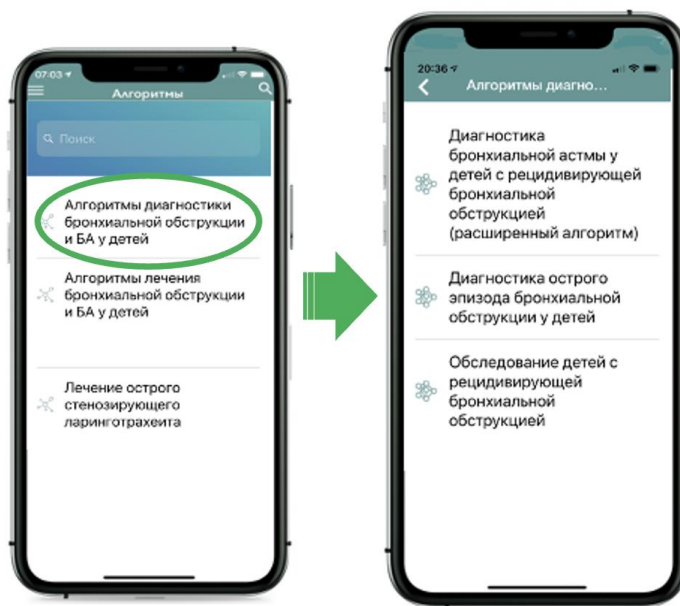


Рисунок 12 – Пользовательский интерфейс программы

Таблица 9 – Тестирование системы

| Параметр                                                                              | До внедрения | После внедрения | p-value |
|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-----------------|---------|
| Время диагностики                                                                     | 12.5±3.2 мин | 6.8±1.9 мин     | <0.001  |
| Точность определения степени тяжести, % врачей правильно определивших степень тяжести | 64%          | 89%             | 0.003   |
| Соответствие терапии рекомендациям, % врачей правильно назначивших терапию            | 58%          | 92%             | <0.001  |

Последующий опрос участников тестирования выявил, что 94% врачей отметили повышение уверенности в принимаемых диагностических решениях, 87% указали на улучшение коммуникации с родителями пациентов, а 76% стали регулярнее использовать инструменты объективного контроля (пикфлоуметрия).

В настоящее время продолжается сбор обратной связи от пользователей и доработка системы.

#### **Разработка и обоснование модели стратификации пациентов с бронхиальной астмой на основе совокупности клинических, воспалительных и метаболомных показателей**

Выявленные закономерности позволили сформировать модель стратификации пациентов по метаболическому профилю с целью выбора оптимальной терапевтической тактики. Динамическая оценка метаболомного профиля позволяет прогнозировать обострения и оценивать эффективность проводимой терапии. В ряде случаев нормализация метаболических показателей предшествовала клиническому улучшению и снижению FeNO, что подтверждает их

прогностическую ценность. Цель данной модели — использование метаболомных маркеров для уточнения диагноза, оценки активности воспаления и прогноза течения бронхиальной астмы. Это позволяет более точно определить состояние пациента и выбрать наиболее эффективную стратегию лечения.

### *Шаг 1. Первичная клинико-фенотипическая оценка*

На первом этапе обязательно у всех детей с подозрением на бронхиальную астму проводят стандартное клинико-аллергологическое обследование. Оно включает:

- сбор аллергологического и семейного анамнеза с оценкой концепции «атопического марша» (последовательное развитие атопического дерматита, пищевой аллергии, аллергического ринита и астмы);
- оценку спектра сенсибилизации с помощью кожных проб или определения специфического IgE;
- оценку контроля астмы по опросникам АСТ (для детей старшего возраста) или сАСТ (для детей младшего возраста);
- спирометрию с бронхолитической пробой для выявления обратимой бронхиальной обструкции у детей старше 5 лет;
- общий анализ крови с подсчетом эозинофилов;
- определение общего IgE;
- измерение FeNO как маркера Т2-воспаления.

Уже на этом этапе врач определяет:

- ⇒ атопический фенотип (наличие сенсибилизации);
- ⇒ степень Т2-воспаления (по уровню FeNO и эозинофилов);
- ⇒ риск персистирующего и тяжелого течения астмы.

### *Шаг 2. Оценка воспалительной активности (FeNO + эозинофилы)*

На данном этапе необходимо сопоставить показатели уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе с эозинофилами периферической крови (Таблица 10).

Таблица 10 – Оценка показателей FeNO и дальнейшая тактика

| Показатель     | Интерпретация         | Тактика                                                  |
|----------------|-----------------------|----------------------------------------------------------|
| FeNO <20 ppb   | Низкая активность Т2  | Базисная терапия по ступеням GINA                        |
| FeNO 20–35 ppb | Умеренная активность  | Усиление ИГКС/контроль приверженности                    |
| FeNO >35 ppb   | Высокая Т2-активность | Риск неконтролируемой БА, рассмотреть углублённую оценку |

При несоответствии клиники и стандартных маркеров переход к шагу 3.

### Шаг 3. Метаболомное профилирование

Метаболомное исследование проводится строго по показаниям. К ним относятся:

- частые обострения астмы при «нормальных» значениях FeNO и эозинофилов;
- нестабильное течение болезни на фоне проводимой базисной терапии;
- подозрение на терапевтическую резистентность (отсутствие ответа на адекватные дозы ИГКС);
- легкая БА без постоянной терапии — для оценки риска прогрессирования.

В ходе метаболомного профилирования оцениваются следующие группы метаболитов:

аминокислоты: триптофан, треонин, метионин, пролин, цистин (нарушения их обмена связаны с окислительным стрессом и иммунной дисрегуляцией);

органические кислоты: пируват, 3-гидроксиизовалериановая кислота, субериновая кислота (маркеры митохондриальной дисфункции и энергетического дефицита);

маркеры дисбиоза кишечника: гомогентизиновая и гидроксифенилпиروвиноградная кислоты (появляются при нарушении микробиоты, что влияет на системное воспаление).

Полученный метаболомный профиль позволяет выявить:

- окислительный стресс;
- митохондриальную дисфункцию;
- дисбиотические нарушения кишечника;
- риск прогрессирования БА, даже если исходно она была легкой.

### Шаг 4. Стратификация пациента

На основании трех блоков данных — клиника + воспаление (FeNO/эозинофилы) + метаболомика — пациент относится к одному из четырех профилей (Таблица 11).

Таблица 11 – Оценка профиля пациента и дальнейшая тактика

| Профиль                          | Характеристика                                    | Тактика                                               |
|----------------------------------|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Компенсированный                 | Лёгкая БА, метаболическая компенсация             | Базисная терапия, мониторинг                          |
| Воспалительный                   | Высокий FeNO, эозинофилия                         | Усиление противовоспалительной терапии                |
| Метаболически декомпенсированный | Окислительный стресс, митохондриальная дисфункция | Коррекция метаболических нарушений + усиление терапии |
| Терапевтически резистентный      | Высокие маркеры + тяжёлая клиника                 | Рассмотрение ГИБТ                                     |

### Шаг 5. Выбор терапии

На этом этапе базисная терапия назначается в соответствии с международными рекомендациями GINA и КР «Бронхиальная астма» (взрослые, дети), но с элементами персонализации:

- доза ИГКС корректируется не только по клинике, но и по уровню FeNO (более высокий FeNO требует более высокой или более длительной противовоспалительной терапии);
- обязательный контроль приверженности — проверка техники ингаляции, соблюдения режима;
- при выявлении метаболических нарушений (профиль 3) добавляется коррекция дисбиоза (пробиотики, пребиотики, диета) и антиоксидантного статуса (витамины С, Е, N-ацетилцистеин, коэнзим Q10 по показаниям).

#### *Шаг 6. Показания к ГИБТ*

ГИБТ рассматривается строго при соблюдении следующих критериев:

- контроль астмы по АСТ менее 19 баллов на фоне высоких доз ИГКС + длительно действующих  $\beta_2$ -агонистов (ДДБА);
- два и более обострений за последние 6 месяцев, требующих системных ГКС;
- уровень эозинофилов крови  $\geq 150$  клеток/мкл или FeNO  $\geq 25$  ppb (несмотря на терапию).

Выбор конкретного биопрепарата зависит от клинической ситуации:

- при сочетании БА + атопический дерматит предпочтителен дупилумаб (блокирует IL-4 и IL-13);
- при выраженной эозинофилии крови — меполизумаб (анти-IL-5);
- при высоком общем IgE и четком аллергическом фенотипе — омализумаб (анти-IgE).

#### *Шаг 7. Динамический мониторинг (12–24–52 недели)*

На этапе наблюдения контролируются следующие параметры:

- уровень контроля астмы по АСТ/сАСТ;
- FeNO для оценки динамики Т2-воспаления;
- спирометрия (ОФВ1, индекс обратимости);
- потребность в короткодействующих  $\beta_2$ -агонистах (КДБА) для купирования симптомов;
- возможность постепенного снижения дозы ИГКС при достижении контроля;
- по показаниям — повторная динамическая оценка метаболических маркеров (особенно у пациентов с метаболически декомпенсированным или резистентным профилем).

Таким образом, разработанная клинико-метаболическая модель стратификации детей с бронхиальной астмой имеет прочное патогенетическое обоснование и согласуется с современными представлениями о механизмах развития заболевания. Использование метаболических маркеров в комплексе с традиционными клинико-лабораторными показателями позволяет:

- более точно оценивать активность воспаления;
- прогнозировать риск обострений;
- персонализировать терапию;

- обосновывать раннее назначение ГИБТ;
- осуществлять эффективный мониторинг течения заболевания.

Предложенный подход является шагом к внедрению принципов персонализированной медицины в педиатрической пульмонологии и открывает новые возможности для оптимизации ведения детей с бронхиальной астмой.

## ВЫВОДЫ

1. У детей с бронхиальной астмой выявлены значимые изменения в метаболомном профиле аминокислот и органических кислот, что отражает воспалительный процесс (повышение треонина, триптофана, метионина, пирувата, аспарагиновой кислоты,), окислительный стресс (снижение глутаминовой кислоты, повышение цистина) и митохондриальную дисфункцию (изменения в метаболитах лейцина и изовалериановой кислоты), коррелирующие с тяжестью течения бронхиальной астмы. У детей с бронхиальной астмой вне зависимости от тяжести течения отмечена относительная сохранность глутатион-зависимой системы антиоксидантной защиты на исследуемом этапе заболевания (уровень 2-гидроксимасляной кислоты не имеет статистически значимых различий между группами пациентов с различной степенью тяжестью и периодом заболевания ( $p = 0,786$ )).

2. У детей с бронхиальной астмой вне зависимости от тяжести выявлены значимые изменения в метаболомных маркерах дисбиоза кишечника (пара-гидроксифенилпиروвиноградной, гомогентизиновой кислотах), отражающие нарушение микробиоты кишечника, коррелирующие с периодом обострение / ремиссия заболевания.

3. У детей с легкой бронхиальной астмой в ремиссии исследование метаболомного профиля выявило сохраняющееся персистирующее воспаление (повышение уровня триптофана) и наличие дисбиотических нарушений (повышение гомогентизиновой ( $p = 0,014$ ) и субериновой ( $p = 0,004$ ) кислот) на ранних стадиях заболевания. При этом уровень метаболитов антиоксидантной защиты остается близким к норме.

4. У детей с бронхиальной астмой к 10–12 годам наблюдается возраст-зависимое нарастание полисенсibilизации ( $p = 0,009$ ). Сочетание 3 (мультиморбидность) и более коморбидных состояний (аллергического ринита, атопического дерматита, поллиноза) отмечено у 18,97% пациентов, из которых 100% детей с тяжелой бронхиальной астмой и 18,6% из группы среднетяжелой бронхиальной астмы. Дефицит витамина D (уровень 25(OH)D) выявлен у 33,3% пациентов, недостаточность – у 55,6% пациентов с БА ( $p < 0,05$ ). Лишь у 11% детей с бронхиальной астмой показатель 25(OH)D

находился в пределах возрастной нормы. Уровень витамина D обратно коррелирует с тяжестью заболевания ( $\rho = -0,49$ ;  $p = 0,006$ ).

5. Повышение уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе (медиана 58 ppb при неконтролируемой бронхиальной астме против 22 ppb при контролируемой) и снижение витамина D (медиана 16 нг/мл при неконтролируемой бронхиальной астме против 28 нг/мл при контролируемой) являются независимыми предикторами неконтролируемого течения (модель логистической регрессии: ROC-AUC = 0,86). Комбинация повышения уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе и снижения уровня витамина D с наличием 2 и более коморбидных заболеваний повышает прогностическую значимость в отношении неконтролируемого течения астмы в 1,8 раза по сравнению с только одним показателем уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе. Уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе  $> 35$  ppb у детей со среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмой ассоциирован с 2 и более обострениями в год (ОШ = 4,7; 95% ДИ 2,9–7,6).

6. Установлена статистически значимая обратная корреляционная связь между уровнем оксида азота в выдыхаемом воздухе и показателем объема форсированного выдоха за первую секунду % ( $r_s = -0,509$ ;  $p_{\text{corr}} = 0,012$ ), что подтверждает ассоциацию эозинофильного воспаления с выраженностью бронхиальной обструкции. Установлена сильная прямая корреляционная связь между уровнем оксида азота в выдыхаемом воздухе и содержанием эозинофилов периферической крови ( $r_s = 0,617$ ;  $p_{\text{corr}} = 0,015$ ), а также умеренная связь с уровнем общего иммуноглобулина E ( $r_s = 0,515$ ;  $p_{\text{corr}} = 0,006$ ), обусловленная сопряженностью локального и системного T2-воспаления.

7. У детей с бронхиальной астмой сохраняется дисбаланс вегетативной нервной системы по данным вариабельности сердечного ритма с преобладанием парасимпатической активности (повышение мощности спектра высокочастотного компонента вариабельности и квадратного корня суммы разностей последовательного ряда кардиоинтервалов) и снижением симпатического влияния (снижение соотношения низкочастотных составляющих к высокочастотным и стресс-индекса), наиболее выраженные при тяжелой бронхиальной астме, несмотря на клиническую эффективность биологической терапии, что указывает на недостаточную адаптацию регуляторных систем к воздействию комплекса патогенетических факторов, характерных для бронхиальной астмы. Установлена прямая корреляция между показателем квадратного корня суммы разностей последовательного ряда кардиоинтервалов и уровнем иммуноглобулина E ( $r = 0,76$ ;  $p < 0,05$ ), что указывает на нейровоспалительные механизмы при бронхиальной астме.

8. Применение омализумаба (моноклональные антитела к иммуноглобулину E) у детей со среднетяжелой и тяжелой аллергической бронхиальной астмой приводит к снижению частоты

обострений на 67% через 12 месяцев терапии и на 84% через 3 года терапии и сопровождается улучшением показателей функции внешнего дыхания, качества жизни и снижением уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе. Терапия омализумабом обладает выраженным стероид-сберегающим эффектом (снижение объема базисной терапии ингаляционными глюкокортикостероидами у 82% пациентов).

9. Терапия дупилумабом (моноклональными антителами к интерлейкинам-4/13) и меполизумабом (моноклональными антителами к интерлейкину-5) обеспечивает стабильный контроль бронхиальной астмы у 95–98% детей с тяжелым течением, позволяют снизить дозу ингаляционных глюкокортикостероидов у 40–50% пациентов, минимизируя риски длительной кортикостероидной терапии с максимальным клиническим эффектом через 6–12 месяцев терапии.

10. Добавление генно-инженерной биологической терапии (омализумаб, дупилумаб, меполизумаб) к комбинации ингаляционных глюкокортикостероидов + длительно действующих  $\beta_2$ -агонистов приводит к нормализации уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе у 76,6% пациентов против 66,6% на фоне применения только ингаляционных глюкокортикостероидов + длительно действующих  $\beta_2$ -агонистов ( $p_{\text{corr}} = 0,008$ ). У 23,4% детей на генно-инженерной биологической терапии уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе остается повышенным, что требует поиска дополнительных механизмов персистенции воспаления.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Метаболомное обследование (аминокислоты крови и органические кислоты мочи) показано при несоответствии клинической картины и стандартных биомаркеров (уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе в норме и частые обострения), резистентности к адекватным дозам ингаляционных глюкокортикостероидов, легкой бронхиальной астме без базисной терапии для оценки риска прогрессирования, планировании длительной генно-инженерной биологической терапии (исходная метаболическая оценка). У детей с легкой бронхиальной астмой без базисной терапии выявление метаболомных признаков персистирующего воспаления следует рассматривать как фактор риска прогрессирования заболевания и основание для раннего назначения противовоспалительной терапии.

2. Выявление метаболических признаков окислительного стресса, митохондриальной дисфункции и дисбиотических нарушений требует включения в комплекс лечения мероприятий, направленных на коррекцию антиоксидантного статуса и состояния кишечной микробиоты.

3. Всем детям с установленным диагнозом бронхиальной астмы (особенно при тяжелом и неконтролируемом течении) рекомендуется определять уровень 25(ОН)D в сыворотке крови (конец зимы – начало весны) и уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе. При уровне витамина D < 30 нмоль/л показана коррекция (холекальциферол в возрастных дозировках под контролем уровня через 3 месяца). Повышение уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе > 35 ppb требует усиления противовоспалительной терапии или пересмотра диагноза.

4. Определение уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе в мониторинге детей с бронхиальной астмой может использоваться как неинвазивный маркер активности эозинофильного воспаления и критерий оценки эффективности противовоспалительной терапии. Уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе > 35 ppb у детей со среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмой — маркер высокого риска 2 и более обострений в год (ОШ = 4,7), требует усиления базисной терапии или назначения генно-инженерной биологической терапии. Уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе > 50 ppb при неконтролируемой бронхиальной астме — предиктор эозинофильного воспаления, низкой чувствительности к ингаляционным глюкокортикостероидам — показано добавление генно-инженерной биологической терапии. Нормализация уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе (< 35 ppb) на фоне терапии — целевой показатель эффективности.

5. У детей с бронхиальной астмой старше 10 лет рекомендуется скрининг на полисенсibilизацию и коморбидные состояния: аллергический ринит, атопический дерматит, поллиноз. При наличии 2 и более коморбидных заболеваний в сочетании с повышением уровня оксида азота и дефицитом витамина D, учитывая риск неконтролируемого течения бронхиальной астмы, рассмотреть более раннее назначение генно-инженерной биологической терапии.

6. При нестабильном течении бронхиальной астмы (частые обострения, несоответствие клинического контроля и терапии) анализ вариабельности сердечного ритма позволяет выявить нарушения вегетативной регуляции. С целью коррекции показаны препараты магния (магния цитрат или оротат в возрастных дозах курсом 1–3 месяца); тренировки дыхания (метод Бутейко или диафрагмальное дыхание по 10–15 минут ежедневно).

7. Назначение генно-инженерной биологической терапии (омализумаб, дупилумаб, меполизумаб) показано детям с неконтролируемой бронхиальной астмой (Asthma Control Test < 19) в сочетании с 2 и более обострениями за последние 6 месяцев, повышенном уровне эозинофилов более 150 клеток / мкл или уровнем оксида азота в выдыхаемом воздухе > 25ppb, или метаболомных признаков персистирующего воспаления. Контроль уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе, 25(ОН)D, вариабельности сердечного ритма, метаболомных маркеров дисбиоза и окислительного стресса рекомендуется каждые 3–6 месяцев при тяжелой

бронхиальной астме и 6–12 месяцев при среднетяжелой и легкой (но с сохраняющимся повышением маркеров воспаления).

8. При сохранении повышенного уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе ( $> 35$  ppb) через 6 месяцев от начала генно-инженерной биологической терапии рассмотреть вопрос о смене таргетной молекулы или добавлении дополнительной терапии (противовоспалительная диета, коррекция дисбиоза, витамин D).

9. Разработанное мобильное приложение (оффлайн-доступ, алгоритмы на основе Global Initiative for Asthma и национальных рекомендаций) позволяет сократить время диагностики заболевания, повысить точность определения степени тяжести и соответствие терапии клиническим рекомендациям, уверенность в диагностических решениях.

### **.СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Рациональная терапия ингаляционными кортикостероидами при бронхиальной астме у детей. Геппе Н.А., **Колосова Н.Г.**, Шаталина С.И. // **Медицинский совет**. 2016. № 1. С. 63–67.

2. Эффективность комбинированной терапии будесонидом/формотеролом при среднетяжелой бронхиальной астме у детей. Геппе Н.А., Денисова А.Р., **Колосова Н.Г.**, Шаталина С.И., Денисова В.Д. // **Вопросы практической педиатрии**. 2017. Т. 12. № 1. С. 53–58. [Scopus]

3. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» / Н. А. Геппе, **Н. Г. Колосова**, Е. Г. Кондюрина [и др.]. — 5-е изд., перераб. и доп. — Москва : Оригинал-макет, 2017. — 160 с. — ISBN 978-5-9909505-3-5.

4. Применение тиотропия в базисной терапии бронхиальной астмы у детей. Заключение совета экспертов педиатрического респираторного общества / Геппе Н.А., **Колосова Н.Г.**, Архипов В.В., Мизерницкий Ю.Л., Блохин Б.М., Башкина О.А. [и др.] // Вопросы практической педиатрии. - 2017. - Т. 12, - №4. - С. 77-84

5. Значение современных руководств в улучшении мониторингования и лечения бронхиальной астмы у детей (обзор) / Н. А. Геппе, **Н. Г. Колосова** -Текст: непосредственный // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы педиатрии. Медико-социальные аспекты материнства и детства». - Вестник Смоленской государственной медицинской академии. - 2017. - Т. 16. -№3.-С. 165-168.

6. Бронхолитическая терапия синдрома бронхиальной обструкции у детей. Геппе Н.А., **Колосова Н.Г.**, Шаталина С.И. // Вопросы практической педиатрии. 2017. Т. 12. № 2. С. 58–64.

7. Laser Doppler flowmetry in the evaluation of microcirculation in children with bronchial asthma/ **Natalia Kolosova**, Natalia Geppe, Veronika Denisova // European Respiratory Journal :

electronic journal. - 2018. - Vol. 52 (suppl. 62). -P. PA1297. - Published: Sep 2018. - DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2018.PA1297>

8. Взаимоотношение параметров микроциркуляции и функции внешнего дыхания при бронхиальной астме у детей. Лозко Н.И., **Колосова Н.Г.**, Геппе Н.А., Денисова В.Д. // **Сеченовский вестник**. 2018. № 3 (33). С. 30–35.

9. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке микроциркуляции у детей с бронхиальной астмой. **Колосова Н.Г.**, Геппе Н.А., Лозко Н.И., Денисова В.Д., Герасимов А.Н., Сидоров В.В. // **Доктор.Ру**. 2018. № 5 (149). С. 37–41.

10. Подходы к терапии бронхиальной обструкции у детей. Геппе Н.А., **Колосова Н.Г.**, Денисова А.Р., Денисова В.Д., Глухова М.В., Лиханов А.В. // Вопросы практической педиатрии. 2018. Т. 13. № 5. С. 68–73. [Scopus]

11. Место антихолинергических препаратов длительного действия в терапии бронхиальной астмы у детей. **Колосова Н.Г.**, Геппе Н.А., Шахназарова М.Д. // Вопросы практической педиатрии. 2019. Т. 14. № 3. С. 68–72.

12. Подростковый возраст у пациента с тяжелым течением бронхиальной астмы: известные риски и новые возможности контроля. Геппе Н.А., Камаев А.В., Кондюрина Е.Г., Брисин В.Ю., Журавлева М.В., Зайцева О.В., Заплатников А.Л., **Колосова Н.Г.** и др. // Вопросы практической педиатрии. 2019. Т. 14. № 6. С. 63–70.

13. Витамин Д у детей и подростков с бронхиальной астмой / Б. П. Кулиева, А. В. Витебская, **Н. Г. Колосова** // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. - 2019.-№ 1.-С. 97-101

14. Использование ингаляционных глюкокортикостероидов у детей при бронхиальной обструкции на фоне респираторной вирусной инфекции / Н. А. Геппе, **Н. Г. Колосова**, Е. Г. Кондюрина, В. А. Ревякина, М. М. Чепурная // Доктор.Ру. - 2019. - № 9 (164). - С. 13-18.

15. Рациональный подход к терапии бронхиальной астмы у детей: что мы можем сделать для контроля заболевания? / Н. Г. Колосова, М. Д. Шахназарова // Медицинский совет. - 2020. - № 1. - С. 140-144.

16. Оксид азота выдыхаемого воздуха у детей с легкой бронхиальной астмой в мониторинге противовоспалительной терапии. Геппе Н.А., Глухова М.В., **Колосова Н.Г.**, Соодаева С.К., Климанов И.А., Гребенева И.В. // **Доктор.Ру**. 2020. Т. 19. № 10. С. 37–41.

17. Changes in nitric oxide (NO) cycle metabolites in children with mild asthma (BA) receiving STEP-2 therapy / Mary Glukhova, Natalia Geppe, Svetlana Soodaeva, Igor Klimanov, **Natalia Kolosova** // European Respiratory Journal : electronic journal. - 2020. - Vol. 56 (suppl. 64). - P. PA1219. - Published: 28 October 2020. - DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2020.1219>

18. Changes in the microcirculatory system of children with bronchial asthma Veronika Denisova, Natalia Geppe, **Natalia Kolosova**, Anita Denisova, Irina Grebeneva // European Respiratory

Journal : electronic journal. - 2020. - Vol. 56 (suppl. 64). - P. PA680. - Published: 28 October 2020.  
- DOI: <https://doi.org/10.1183/13 993003 .congress-2020.680>

19. Клиническая фармакология для педиатров : учебник / Алексеева Е. И., Андрушишина Т. Б., Аникин Е. С., Арфьев К. И., **Н. Г. Колосова** [и др.]. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2021. - 1008 с. - ISBN 978-5-9704-6196-9.

20. Терапия бронхиальной астмы у детей: возрастные аспекты / Н. А. Геппе, Е. Г. Кондюрина, В. А. Ревякина, А. Б. Малахов, **Н. Г. Колосова** // Consilium Medicum. - 2021. - № 2. - С. 113-122.

21. Биологические препараты в терапии атопического дерматита и бронхиальной астмы: фокус на дупилумаб / В. А. Ревякина, Н. А. Геппе, А. Б. Малахов, О. В. Калюжин, Н. Г. Астафьева, **Н. Г. Колосова**, М. А. Малахова-Капанадзе // Consilium Medicum. - 2021. - № 2. - С. 129-136.

22. Тиотропий: эффективность и безопасность при бронхиальной астме у детей. **Колосова Н.Г.**, Гребенева И.В., Денисова В.Д. // Медицинский совет. 2021. Т. 16. № 1. С. 175–180.

23. Особенности гипоксической устойчивости у детей с бронхиальной астмой, перенесших новую коронавирусную инфекцию. Глазачев О.С., Геппе Н.А., Тимофеев Ю.С., Шахназарова М.Д., **Колосова Н.Г.** и др. // **Педиатрия. Consilium Medicum.** 2021. № 2. С. 152–157.

24. Опыт применения метода гипоксического кондиционирования в комплексной реабилитации детей с бронхиальной астмой, перенесших коронавирусную инфекцию. Геппе Н.А., Глазачев О.С., Тимофеев Ю.С., Шахназарова М.Д., **Колосова Н.Г.**, Самарцева В.Г. и др. // **Вопросы практической педиатрии.** 2021. Т. 16. № 4. С. 7–15. [Scopus]

25. Современные подходы к оптимизации терапии бронхиальной астмы у детей. Денисова А.Р., Геппе Н.А., **Колосова Н.Г.**, Денисова В.Д., Гребенева И.В. и др. // **Вопросы практической педиатрии.** 2021. Т. 16. № 4. С. 158–165. [Scopus]

26. Новые возможности ирригационной терапии для профилактики респираторных заболеваний у детей. Геппе Н.А., Озерская И.В., Великорецкая М.Д., **Колосова Н.Г.**, Валиева С.И. и др. // **Доктор.Ру.** 2022. Т. 21. № 3. С. 12–16.

27. Подходы к терапии бронхиальной астмы у детей: антагонисты лейкотриеновых рецепторов. **Колосова Н.Г.**, Денисова В.Д. // Медицинский совет. 2023. Т. 17. № 17. С. 102–107.

28. Тактика выбора мукоактивных препаратов при кашле у детей. **Колосова Н.Г.**, Денисова А.Р., Сазанова Д.А. // Медицинский совет. 2023. Т. 17. № 17. С. 42–48.

29. Тяжелая бронхиальная астма у детей – возможен ли контроль заболевания? **Колосова Н.Г.**, Малахов А.Б., Геппе Н.А., Малахова-Капанадзе М.А., Гребенева И.В., Денисова В.Д. // **Вопросы практической педиатрии.** 2023. Т. 18. № 5. С. 21–26. [Scopus]

30. Влияние ингаляционных глюкокортикостероидов на гликемический профиль при сахарном диабете 1-го типа / А. В. Витебская, Н. В. Фролкова, **Н. Г. Колосова**, Е. В. Фролкова // **Вопросы практической педиатрии.** - 2023. -Т. 18. -№ 3. - С. 122-126.

31. Контролирующая терапия бронхиальной астмы у детей - что нового? / **Н. Г. Колосова**, В. Д. Денисова, С. И. Шаталина // Медицинский совет. - 2024. - Т. 18. - № 19. - С. 52-57.

32. Бронхиальная астма у детей/ Геппе Н. А., **Колосова Н. Г.**, Озерская И. В. // Респираторная медицина : руководство : в 5 т. / под ред. А. Г. Чучалина. - 3-е изд., доп. и перераб. - Москва : ПульмоМедиа, 2024. - Т. 2. - С. 148-154. - ISBN 978-5-6048754-6-9.

33. Оценка спектра сенсibilизации детей с бронхиальной астмой в Москве и Московской области. **Колосова Н.Г.**, Денисова А.Р., Денисова В.Д. // **Медицинский совет**. 2024. Т. 18. № 20. С. 100–105. [Scopus]

34. **Свидетельство о регистрации базы данных RU 2024625720**, Российская Федерация. База данных показателей вариабельности сердечного ритма у пациентов от 0 до 17 лет с аллергическими заболеваниями респираторного тракта с 2020 по 2023 годы : № 2024625621 : заявл. 27.11.2024 : **опубл. 04.12.2024**. / Кузнецова А.В., Бережанский П.В., Геппе Н.А., **Колосова Н.Г.** – **Бюллетень № 12**

35. **Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RU 2024688804**, Российская Федерация. Мобильное приложение для подростков с бронхиальной астмой «Астма под контролем» : № 2024688467 : заявл. 26.11.2024 : **опубл. 02.12.2024** / Бережанский П.В., Озерская И.В., Чернов Е.А., Новичков Д.Е., **Колосова Н.Г.**, Геппе Н.А., Демина Т.А., Заостровцева О.К. – **Бюллетень № 12**

36. Аммония глицирризинат в лечении воспалительных заболеваний респираторного тракта у детей. Геппе Н.А., **Колосова Н.Г.**, Денисова В.Д., Морозова М.В. // Вопросы практической педиатрии. 2025. Т. 20. № 1. С. 100–109.

37. Метаболизм триптофана у подростков с бронхиальной астмой. **Колосова Н.Г.**, Озерская И.В., Кукес И.В., Лунегов Т.Д., Козлова А.Д., Геппе Н.А. // **Вопросы практической педиатрии**. 2025. Т. 20. № 5. С. 64–69. [Scopus]

38. **Патент на изобретение RU 2841229 C1**, Российская Федерация. Способ диагностики бронхиальной астмы у детей до 5 лет, перенесших в раннем возрасте острый бронхиолит и/или эпизод бронхиальной обструкции : № 2024128350 : заявл. 25.09.2024 : **опубл. 04.06.2025** / Бережанский П.В., Геппе Н.А., Малахов А.Б., **Колосова Н.Г.**

39. Тяжелая бронхиальная астма: механизм развития, методы диагностики и основные подходы к терапии / П. В. Бережанский, А. Э. Хургаева, А. Б. Малахов, Т. А. Гутырчик, **Н. Г. Колосова**, Е. В. Деева // Фарматека. - 2025. - Т. 32. - Приложение 1.-С. 14-25.

40. Траектория кашля. Комплекс алгоритмов лекарственной терапии заболеваний дыхательных путей : методическое пособие для врачей / Геппе Н. А., **Колосова Н. Г.**, Малахов А. Б., Озерская И. В. [и др.]. - 6-е изд., доп. - Москва, ISBN 978-5-6055436-1-9.

41. Бронхиальная астма у детей : учебное пособие / Файзуллина Р. М., Геппе Н. А., Гафурова Р. Р., Санникова А. В., **Колосова Н. Г.** [и др.]. - Уфа, - 92 с. - УДК 616.248-053.2.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

95% ДИ – 95% доверительный интервал  
 АД – артериальное давление  
 АЛТР – антилейкотриеновые препараты  
 БА – бронхиальная астма  
 ВНС – вегетативная нервная система  
 ВСР – вариабельность сердечного ритма  
 ВЭЖХ – метод высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemной масс-спектрометрией  
 ГИБП – генно-инженерный биологический препарат  
 ГКС – глюкокортикостероиды  
 ДДБА –  $\beta_2$ -агонисты длительного действия  
 ИМТ – индекс массы тела  
 КДБА –  $\beta_2$ -агонист короткого действия  
 ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за первую секунду  
 ОШ – отношение шансов  
 ПСВ – пиковая скорость выдоха  
 ФВД – функция внешнего дыхания  
 ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких  
 ЧДД – частота дыхательных движений  
 ЧСС – частота сердечных сокращений  
 АСТ – Asthma Control Test  
 АМо – амплитуда моды  
 FeNO – Fractional Exhaled Nitric Oxide, фракционный оксид азота в выдыхаемом воздухе  
 GINA – Global Initiative for Asthma  
 HF – High Frequency, высокочастотный компонент, отражающий парасимпатическую активность  
 IC – Index Centralization, индекс централизации  
 Ig – Immunoglobulin, иммуноглобулин  
 IL – Interleukin, интерлейкин  
 LF – Low Frequency, низкочастотный компонент, связанный с симпатической регуляцией  
 LF/HF – индекс вегетативного баланса  
 М – среднее значение  
 Me – медиана  
 MxDMn – Max-Min difference of RR-intervals, вариационный размах интервалов R-R  
 NMDA – N-methyl-D-aspartate, N-метил-D-аспартат  
 pNN50 – percentage of successive normal sinus RR intervals more than 50 ms, процентная доля следующих друг за другом интервалов с разницей в продолжительности более чем на 50 мс  
 ppb – parts per billion, части на миллиард  
 [Q1; Q3] – верхний и нижний квартили  
 RMSSD – Root Mean Square of Successive Differences, квадратный корень средних квадратов разницы между смежными NN интервалами  
 ROC-AUC – Receiver Operating Characteristic – Area Under Curve  
 SD – Standart Deviation, стандартное отклонение  
 SDNN – Standard Deviation of NN intervals, стандартное отклонение интервалов NN  
 SI – Stress Index, индекс напряжения регуляторных систем  
 Th2 – Т-хелперы 2 типа  
 TNF- $\alpha$  – Tumor necrosis factor alpha, фактор некроза опухоли альфа