

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

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

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор
Геппе Наталья Анатольевна

Москва – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	21
1.1. Эпидемиология, социальная значимость и современные аспекты классификации бронхиальной астмы у детей	21
1.2. Патогенетические механизмы развития бронхиальной астмы у детей	26
1.2.1. Иммунологические механизмы воспаления дыхательных путей	26
1.2.2. Ремоделирование бронхиального дерева	30
1.2.3. Роль генетических и эпигенетических факторов	31
1.3. Фенотипические и эндотипические особенности бронхиальной астмы у детей	33
1.3.1. Современные подходы к выделению фенотипов бронхиальной астмы	34
1.3.2. Аллергический и неаллергический фенотипы	34
1.3.3. Спектр сенсibilизации и его клиническое значение	35
1.3.4. Концепция эндотипов и их значение в клинической практике	36
1.4. Биологические и метаболические маркеры бронхиальной астмы у детей	38
1.4.1. Современные представления о биомаркерах бронхиальной астмы	38
1.4.2. Метаболомные маркеры и их диагностическая и прогностическая значимость	41
1.4.3. Оксид азота в выдыхаемом воздухе как маркер воспаления дыхательных путей	46
1.4.4. Роль витамина D в патогенезе и течении бронхиальной астмы	50
1.4.5. Вегетативная регуляция и вариабельность сердечного ритма при бронхиальной астме у детей	52
1.5. Роль острых респираторных инфекций в развитии и обострении бронхиальной астмы у детей	55
1.6. Современные подходы к терапии бронхиальной астмы у детей	63
1.6.1. Ступенчатая стратегия ведения пациентов с бронхиальной астмой	63
1.6.2. Базисная противовоспалительная терапия: возможности и ограничения	64

1.6.3. Персонализированный подход к лечению бронхиальной астмы.....	64
1.7. Генно-инженерная биологическая терапия бронхиальной астмы у детей	65
1.7.1. Механизмы действия и место в терапии	65
1.7.2. Эффективность терапии моноклональными антителами к иммуноглобулину Е (омализумаб).....	66
1.7.3. Эффективность моноклональных антител к интерлейкинам-4/13 (дупилумаб).....	68
1.7.4. Эффективность моноклональных антител к интерлейкину-5 (меполизумаб)	69
1.7.5. Критерии выбора биологической терапии	70
1.8. Цифровые технологии в диагностике и лечении бронхиальной астмы у детей.....	72
1.8.1. Возможности телемедицины в ведении пациентов.....	72
1.8.2. Мобильные приложения и системы поддержки принятия врачебных решений	73
1.8.3. Перспективы цифровизации в персонализированной медицине.....	77
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	79
2.1. Дизайн исследования и состав обследованных групп	79
2.2. Методы исследования	84
2.2.1. Клинические и лабораторные методы исследования.....	84
2.2.2. Метаболомный анализ	86
2.2.3. Оксид азота в выдыхаемом воздухе.....	89
2.2.4. Витамин D	90
2.2.5. Оценка показателей вариабельности сердечного ритма.....	90
2.3. Статистические методы исследования	91
ГЛАВА 3. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЗНАЧИМОСТИ ФЕНОТИПИЧЕСКИХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ В ВЕДЕНИИ ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ.....	93
3.1. Фенотипические особенности и спектр сенсibilизации детей с бронхиальной астмой	93

3.2. Оценка значимости витамина D при бронхиальной астме в зависимости от тяжести заболевания	99
3.3. Анализ метаболических маркеров при бронхиальной астме	104
3.4. Оксид азота в выдыхаемом воздухе при бронхиальной астме в зависимости от тяжести заболевания и терапии.....	139
3.4.1. Фракция оксида азота в выдыхаемом воздухе и частота обострений в зависимости от тяжести бронхиальной астмы.....	139
3.4.2. Фракция оксида азота в выдыхаемом воздухе и контроль бронхиальной астмы.....	141
3.4.3. Влияние терапии на фракцию оксида азота в выдыхаемом воздухе.....	142
3.4.4. Корреляционный анализ с коррекцией на множественные сравнения	145
ГЛАВА 4. ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД К НАЗНАЧЕНИЮ ТЕРАПИИ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ	149
4.1. Эффективность генно-инженерной биологической терапии омализумабом при средне-тяжелой и тяжелой бронхиальной астме.....	149
4.2. Эффективность генно-инженерной биологической терапии дупилумабом и меполизумабом при тяжелой бронхиальной астме.....	154
4.3. Особенности показателей вариабельности сердечного ритма у детей с бронхиальной астмой, получающих генно-инженерную биологическую терапию.....	162
ГЛАВА 5. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ (В ТОМ ЧИСЛЕ SARS-COV2) ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ, ВЛИЯНИЕ НА ТЯЖЕСТЬ И ПУТИ КОРРЕКЦИИ	170
ГЛАВА 6. ЦИФРОВАЯ СИСТЕМА ПОДДЕРЖКИ КЛИНИЧЕСКИХ РЕШЕНИЙ ДЛЯ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОГО ВЕДЕНИЯ ПЕДИАТРИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ	183
6.1. Обоснование необходимости разработки цифровой системы поддержки клинических решений	184
6.2. Основные этапы разработки цифровой системы поддержки клинических решений	187

ГЛАВА 7. РАЗРАБОТКА И ОБОСНОВАНИЕ МОДЕЛИ СТРАТИФИКАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ НА ОСНОВЕ СОВОКУПНОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ, ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И МЕТАБОЛОМНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ	191
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	196
ВЫВОДЫ	211
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	215
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	218
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	221
ПРИЛОЖЕНИЕ А.....	263
ПРИЛОЖЕНИЕ Б	266
ПРИЛОЖЕНИЕ В.....	270
ПРИЛОЖЕНИЕ Г	273

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Бронхиальная астма (БА) у детей является наиболее распространенным хроническим заболеванием дыхательных путей в педиатрической практике и представляет собой значимую медико-социальную проблему. Высокая распространенность заболевания, частота госпитализаций, риск тяжелых обострений, снижение качества жизни, формирование инвалидизирующих состояний, а также необходимость длительного применения базисной противовоспалительной терапии (ингаляционных глюкокортикостероидов (ГКС), комбинированной терапии с длительно действующими бронхолитиками, генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП)) определяют актуальность совершенствования подходов к диагностике, мониторингу и лечению БА у детей [29, 44, 135, 215, 287].

По данным Всемирной организации здравоохранения, в мире БА страдают более 300 млн человек, при этом до 10% пациентов составляют дети [287]. В педиатрической популяции БА ассоциирована с высоким уровнем обращаемости за медицинской помощью, повторными госпитализациями и значительными затратами ресурсов здравоохранения [8]. 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 [215, 298].

Традиционная оценка контроля БА основана на клинико-функциональных критериях (оценка симптомов, спирометрия, пикфлоуметрия) и определении уровня фракционного оксида азота в выдыхаемом воздухе (Fractional Exhaled Nitric Oxide, 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 [114, 215].

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 (иммуноглобулины (Immunoglobulin, Ig) E, эозинофилы периферической крови, FeNO) активно изучаются цитокины и хемокины (интерлейкин (Interleukin, 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 [202]. Перспективным направлением является изучение показателей оксидативного стресса (8-изопростан, нитротирозины), концентрация которых коррелирует с тяжестью воспаления дыхательных путей и риском обострений [171]. 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 [269, 318, 353].

Современные международные и отечественные клинические рекомендации подчеркивают необходимость разработки алгоритмов выбора терапии с учетом комбинации биомаркеров воспаления и индивидуальных особенностей пациента [96, 215]. 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 [146, 178, 298].

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 [298].

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

Степень разработанности темы исследования

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 [94, 215].

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 [96, 100, 141, 350].

Современные рекомендации (Global Initiative for Asthma (GINA), Клинические рекомендации Минздрава России) 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 способствовало 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 [44, 67, 79, 167, 215].

Несмотря на значительное число исследований в области иммунологических маркеров, их применение в повседневной педиатрической практике остается ограниченным, 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 [126, 271, 272].

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 БА.

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 глюкокортикостероидами 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 БА 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 БА.

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

Разработаны алгоритмы персонализированного подхода к контролю БА 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 БА 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 ГИБП, 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

Работа выполнена на базе кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова и Клиники детских болезней Сеченовского центра материнства и детства ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», ГБУЗ МО «НИКИ детства Минздрава Московской области» в период с 2017 по 2025 гг.

Методологической основой для проведения исследования послужили работы отечественных и зарубежных авторов по теме диссертации. В работе использованы 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 метаболического 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, меполизумаб, 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.

В исследовании приняли участие 970 детей, больных БА, в возрасте от 6 до 18 лет с установленным диагнозом «Бронхиальная астма, atopическая форма, персистирующего течения» (J45.0).

Проведено выявление новых патогенетических механизмов БА через призму метабомики (ассоциации между дисбиозом кишечника и метаболическими 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 метаболический профиль). Все полученные данные вводили в электронные таблицы для хранения и статистической обработки информации.

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 метаболического профиля, отражающими воспаление, окислительный стресс, митохондриальную дисфункцию и нарушения оси «кишечник–легкие»,

выраженность которых коррелирует с тяжестью и периодом заболевания, что подтверждается данными хроматографии с масс-спектрометрией.

2. Легкие 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. Тяжелое 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 тяжелой 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 БА в зависимости от тяжести и периода заболевания, вариабельности сердечного ритма у пациентов с тяжелой БА, 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, глутатион свободный в крови, маркеров воспаления: эозинофилы в крови, эозинофильный катионный белок, IgE и спектр сенсibilизации, FeNO), подтверждена при проверке первичной документации. Обработка полученных результатов исследования проведена 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 исследований, 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 г.).

Внедрение результатов исследования в практику

Основные положения диссертационного исследования внедрены в практическую работу пульмонологического отделения Клиники детских болезней Сеченовского центра материнства и детства ФГАОУ ВО Первый МГМУ

имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), в учебный процесс кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

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 ГИБП. 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 БА. 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 БА.

Автор принимал личное участие в апробации результатов исследования, подготовил статьи, опубликованные в научных изданиях, а также выступал с докладами на российских и международных конференциях.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликована 41 печатная 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 том числе 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 диссертации

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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиология, социальная значимость и современные аспекты классификации бронхиальной астмы у детей

Бронхиальная астма (БА) представляет собой хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, характеризующееся бронхиальной гиперреактивностью, вариабельной и, как правило, обратимой обструкцией дыхательных путей, а также рецидивирующими эпизодами одышки, свистящего дыхания, чувства стеснения в груди и кашля. В основе патогенеза лежит сложное взаимодействие воспалительных клеток, медиаторов и структурных элементов дыхательных путей, что определяет гетерогенность клинических проявлений и вариабельность ответа на терапию [14, 30, 38, 215].

В последние десятилетия во всем мире отмечается устойчивый рост распространенности БА, особенно среди детского населения, что делает данную патологию одной из наиболее значимых проблем современной пульмонологии и аллергологии [23, 28, 66, 218]. По данным Всемирной организации здравоохранения, астма остается одной из ведущих причин хронической заболеваемости и инвалидизации, оказывая значительное влияние на качество жизни пациентов [4].

Согласно современным данным, в мире насчитывается более 300 млн пациентов с БА, при этом ежегодно регистрируются сотни тысяч смертей, связанных с данным заболеванием [4, 215]. Результаты глобальных исследований бремени болезней (Global Burden of Disease) свидетельствуют о сохраняющемся высоком уровне распространенности БА и значительной вариабельности показателей между странами, что обусловлено влиянием экологических, социально-экономических и генетических факторов [218, 220].

В Российской Федерации распространенность БА среди взрослого населения, по данным эпидемиологических исследований, составляет 6,9%, среди детей колеблется от 0,66 до 9,5% в зависимости от региона и методов диагностики [6, 41,

78]. При этом, по мнению ряда авторов, официальные показатели могут быть занижены вследствие гиподиагностики, особенно в регионах с ограниченной доступностью специализированной медицинской помощи [17, 33, 148]. Недостаточная выявляемость заболевания особенно характерна для регионов с ограниченной доступностью специализированной медицинской помощи.

Особое значение имеет рост распространенности симптомов БА среди детей. Согласно результатам международного исследования International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC), распространенность симптомов астмы среди детей 6–7 лет составляет 9–12%, а среди подростков 13–14 лет — 12–15%, что значительно превышает показатели предыдущих десятилетий [56, 86, 343]. Современные исследования подтверждают сохранение высокой распространенности БА среди детей и подростков, а также рост доли неконтролируемых форм заболевания [52, 213, 348, 371]. Согласно данным ISAAC в Российской Федерации, астмаподобные симптомы регистрировали у 8,2–10,8% детей в возрасте 7–8 лет и у 9,8–10,7% – в возрасте 13–14 лет, при этом верифицированный диагноз был установлен лишь в 2,5–3,5% случаев [26, 31, 40, 52, 148]. Указанные значения существенно превышают аналогичные показатели 1990-х годов, что свидетельствует о сохраняющейся тенденции к росту заболеваемости БА в детской популяции, согласующейся с общемировыми трендами. Важно отметить, что распределение заболевания по этиологии у детей происходит следующим образом: atopическая (аллергическая) БА составляет 80,2%, неуточненная – 17,4%, смешанная – 2,1%, неаллергическая (неатопическая) – 0,3% [31]. Влияние места проживания на распространенность БА остается предметом дискуссии: в различных исследованиях получены противоречивые результаты, что, вероятно, связано с различиями в экологической обстановке и уровне урбанизации [2, 6].

В последние годы эпидемиологическая ситуация по БА в России претерпела изменения, связанные с пандемией новой коронавирусной инфекции 2019 года (COronaVIrus Disease 2019, COVID-19). Согласно опубликованным данным, в период 2020–2023 гг. зафиксировано снижение регистрируемой заболеваемости

БА, что, вероятно, обусловлено ограничениями в обращении за медицинской помощью и перераспределением ресурсов здравоохранения, а не истинным уменьшением распространенности заболевания [41]. При этом анализ смертности от БА в Российской Федерации за период 2014–2018 гг. выявил ее снижение, что может свидетельствовать об улучшении качества медицинской помощи данной группе пациентов [16].

Развитие БА обусловлено сложным механизмом взаимодействия генетических факторов и факторов окружающей среды. Подтверждена значимая роль полиморфных вариантов генов, связанных с развитием БА [20]. В частности, изучение полиморфизмов генов *ADAM33* (rs2280090) и *ADRB2* (rs1042714) в популяциях народов Восточной Сибири (русские, хакасы, тувинцы) выявило существенные межэтнические различия в частоте встречаемости аллельных вариантов, что обуславливает необходимость учета этнической принадлежности при оценке риска развития БА и планированию персонализированных подходов к профилактике и лечению [5]. Аналогичные данные получены в исследованиях других этнических групп, что подтверждает значимость генетического компонента в патогенезе заболевания [212].

Существенную роль играют загрязнение атмосферного воздуха, особенности питания, условия проживания и инфекционные воздействия в раннем возрасте [6, 117, 219]. Установлено, что воздействие загрязняющих веществ, включая диоксид азота и твердые частицы, связано с увеличением риска развития астмы у детей [219]. Несмотря на существование различных гипотез, включая «гигиеническую гипотезу», ни одна из них не объясняет полностью наблюдаемый рост распространенности заболевания [145].

В феврале 2005 г. состоялось совещание рабочей группы Global Allergy and Asthma European Network, в ходе которого были обобщены данные 18 когортных исследований с рождения, посвященных оценке астмы и атопии. Первое из таких исследований было инициировано в Дании, в последующем большинство когортных проектов реализовано в странах Северной и Западной Европы (Великобритания, Германия, Норвегия, Швеция, Нидерланды). С 1996 г.

аналогичные исследования стартовали в Испании и Италии. Ежегодно начиналось не менее одного нового когортного исследования, причем в 1996–1997 гг. их было инициировано семь. Пять крупных исследований в Норвегии, Швеции, Нидерландах и Германии включили более 3000 участников каждое. Большинство проектов оценивало БА, аллергический ринит (АР) и атопический дерматит (АтД); в шести когортах дополнительно изучалась пищевая аллергия. Оценка факторов окружающей среды проводилась в девяти исследованиях, причем в некоторых из них сбор информации о жилищных условиях осуществлялся не только с помощью опросников, но и при непосредственных визитах. Влияние диеты на аллергические заболевания оценивалось в исследовании SEATON. Большинство исследований проводилось в крупных городах или городах с развитой системой метрополитена, что ограничивает экстраполяцию полученных результатов на сельские территории [193, 194].

Современные международные исследования подтверждают увеличение распространенности БА и АР, при этом в ряде регионов отмечается стабилизация показателей [66, 166, 218]. Доказано, что наличие АР значительно повышает риск развития БА, что подтверждает концепцию «единого дыхательного пути» [306]. В то же время ранняя экспозиция инфекционных факторов может снижать риск развития аллергических заболеваний [145].

Устойчивый рост распространенности аллергических заболеваний в мире привел к увеличению числа пациентов с множественными хроническими состояниями, объединенными общими патогенетическими механизмами. Классическим примером коморбидности у пациентов с атопией является взаимосвязь АтД, БА и АР [166]. Однако наличие фенотипических и эндотипических различий между пациентами, сочетание аллергических и неаллергических механизмов, разнообразие этиологических факторов и вариабельность ответа на проводимую терапию послужили основанием для выделения понятия мультиморбидности. В отличие от коморбидности, мультиморбидность подразумевает не наличие определенного заболевания, а характеристику конкретного пациента с множеством хронических или острых

состояний, развивающихся на основе различных патогенетических механизмов [127, 137, 166, 215].

БА представляет значительную медико-социальную проблему в Российской Федерации. Среди ключевых проблем следует выделить гиподиагностику заболевания и дефицит специалистов аллергологов-иммунологов. Экономическое бремя заболевания состоит из прямых затрат (лекарственная терапия, госпитализации), оцениваемых в 15–20 тыс. руб. на одного пациента в год, и косвенных потерь (пропуски учебных занятий детьми, временная нетрудоспособность родителей), с которыми сталкиваются до 30% семей с детьми с БА [33].

Ограничение физической активности, снижение успеваемости и такие психологические проблемы, как повышенный уровень тревожности, склонность к развитию депрессивных расстройств, оказывают значительное влияние на социализацию ребенка с БА.

Неотъемлемым компонентом комплексной диагностики пациентов с БА является оценка качества жизни, которая позволит всесторонне оценить влияние заболевания на пациента, включая физические, эмоциональные и социальные аспекты [4]. При проведении оценки качества жизни детей с БА необходимо учитывать возраст пациента и влияние факторов окружающей среды. Многие пациенты неверно оценивают свое состояние и не полностью осознают влияние болезни на образ жизни даже при недостаточном контроле заболевания в связи с адаптацией к необходимым ограничениям. Всемирная организация здравоохранения рекомендует определять качество жизни как соотношение положения индивидуума в обществе в контексте его культуры и систем ценностей с целями данного индивидуума, его планами, возможностями и степенью жизнеустройства. Эта оценка полностью зависит от состояния здоровья, психологического состояния, уровня независимости, общественного положения, факторов окружающей среды и от личных представлений человека о вышеперечисленном. Показатели качества жизни являются важным дополнением

к показателям клинического состояния и дают более полную картину здоровья детей [7].

Несмотря на достижения в области диагностики и лечения, проблема недостаточного контроля БА сохраняется. По данным современных исследований, значительная доля детей имеет неконтролируемое течение заболевания, что связано с низкой приверженностью терапии, поздней диагностикой и недостаточным уровнем информированности пациентов [32, 137, 348].

Для повышения эффективности контроля БА необходим комплексный подход, включающий раннюю диагностику, профилактические мероприятия (снижение воздействия факторов риска, борьба с табакокурением, улучшение экологической обстановки), а также образовательные программы для врачей и пациентов [60, 215, 236].

1.2. Патогенетические механизмы развития бронхиальной астмы у детей

1.2.1. Иммунологические механизмы воспаления дыхательных путей

В последние десятилетия произошла существенная эволюция представлений о патогенезе БА у детей. В настоящее время БА рассматривается как гетерогенное хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, в основе которого лежат сложные иммунологические механизмы с участием как врожденного, так и адаптивного иммунитета [120, 215]. Ключевое значение при этом придается воспалению 2 типа (T2-воспалению), которое выявляется у большинства детей с БА [346].

Актуальность изучения иммунологических механизмов БА обусловлена высокой распространенностью заболевания в детской популяции, вариабельностью клинического течения, а также недостаточной эффективностью стандартной терапии у 2–10% пациентов с тяжелым течением [337, 346]. Современные рекомендации, включая GINA (2024), подчеркивают необходимость

стратификации пациентов на основе иммунологических и молекулярных характеристик для персонализированного подхода к терапии [44, 215].

Классический путь формирования T2-воспаления. Классический путь формирования T2-воспаления инициируется взаимодействием аллергена с антиген-презентирующими клетками, прежде всего дендритными клетками слизистой оболочки дыхательных путей. После захвата и процессинга антигена они мигрируют в регионарные лимфатические узлы, где индуцируют дифференцировку наивных CD4⁺ Т-лимфоцитов в Т-хелперы 2 типа (Th2) под влиянием IL-4 [120, 202, 227].

Активированные Th2-клетки продуцируют ключевые цитокины, определяющие развитие эозинофильного воспаления [120, 153]:

- IL-4 — индуцирует изотипическое переключение В-лимфоцитов на синтез IgE;
- IL-5 — регулирует пролиферацию, дифференцировку и активацию эозинофилов;
- IL-13 — способствует гиперсекреции слизи, повышению бронхиальной гиперреактивности и участвует в ремоделировании дыхательных путей;
- IL-9 — усиливает пролиферацию тучных клеток.

Связывание IgE с FcεRI-рецепторами тучных клеток и базофилов приводит к их активации при повторном контакте с аллергеном и высвобождению медиаторов воспаления (гистамина, лейкотриенов, простагландинов), что клинически проявляется бронхоспазмом, отеком слизистой оболочки и гиперсекрецией слизи [120].

Роль врожденных лимфоидных клеток 2 типа. В последние годы установлено, что T2-воспаление может формироваться не только за счет адаптивного иммунитета, но и при участии врожденных лимфоидных клеток 2 типа (Type 2 Innate Lymphoid Cells, ILC2). Эти клетки, называемые «зеркальными» по отношению к Th2-лимфоцитам, способны быстро реагировать на повреждение эпителия дыхательных путей, индуцированное аллергенами, вирусами или загрязнителями воздуха, и продуцировать IL-5 и IL-13 с более высокой скоростью, чем Th2-клетки [246].

Ключевую роль в активации ILC2 играют эпителиальные цитокины-алармины: IL-25, IL-33 и тимический стромальный лимфопоэтин (Thymic Stromal Lymphopoietin). Данный механизм имеет особое значение в раннем возрасте, когда адаптивный иммунитет еще не полностью сформирован, а также при вирус-индуцированных обострениях БА [246]. Исследования показывают, что у детей с тяжелой трудно контролируемой астмой уровень ILC2 в крови и мокроте значительно повышен, причем именно ILC2 являются основным источником IL-5 и IL-13 [246].

Эндотипирование бронхиальной астмы. Современная концепция предполагает деление астмы на T2-высокий и T2-низкий эндотипы [168, 325].

Для T2-высокого воспаления характерны [44, 346]:

- эозинофилия крови (≥ 300 клеток/мкл у детей старшего возраста, с учетом возрастных норм у младших);
- эозинофилия мокроты ($\geq 2\text{--}3\%$);
- повышение уровня общего и специфических IgE;
- увеличение FeNO.

В противоположность этому, T2-низкий фенотип чаще ассоциирован с нейтрофильным воспалением, ожирением и вирус-индуцированными обострениями, что требует иного терапевтического подхода [107, 325].

В клинической практике для оценки T2-воспаления используют несколько групп маркеров. Наиболее информативным неинвазивным методом является определение FeNO. Многочисленные исследования показали, что уровень FeNO хорошо коррелирует с эозинофильным воспалением в дыхательных путях и может служить предиктором ответа на ингаляционные ГКС [172]. У детей значения FeNO выше 35 ppb (parts per billion, частей на миллиард) считаются показателем активного T2-воспаления.

Другим важным маркером является количество эозинофилов в периферической крови и мокроте. Повышение уровня эозинофилов (> 300 клеток/мкл в крови или $>3\%$ в мокроте) свидетельствует об активном T2-процессе. Кроме того, в клинической практике используют определение

эозинофильного катионного белка (Eosinophil Cationic Protein, ECP) – основного белка гранул эозинофилов, который отражает степень их активации [44, 215]. Повышение показателей FeNO и уровня эозинофилов у пациентов с неконтролируемой астмой среднетяжелого и тяжелого течения могут выступить в качестве независимых индикаторов риска развития тяжелых обострений и потенциального ответа на применение генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ) [224, 346].

При помощи современных методов лабораторной диагностики возможно определение уровней ключевых T2-цитокинов в крови, бронхоальвеолярной жидкости и конденсате выдыхаемого воздуха. Актуальным может стать оценка значений IL-4, IL-5 и IL-13, но в повседневной практике данные исследования применяются ограниченно в связи с высокой стоимостью и сложностью стандартизации методов [104, 171, 215].

Неотъемлемым элементом диагностики астмы аллергического генеза является определение уровня общего и специфических IgE. Определение специфических IgE к бытовым, пыльцевым и эпидермальным аллергенам подтверждает T2-характер воспаления и помогает дифференцировать триггеры заболевания [96, 253].

Прогнозирование течения заболевания. Высокой прогностической ценностью обладает комбинация нескольких Th2-маркеров. Было показано, что одновременное повышение уровня FeNO (> 50 ppb) и эозинофилов крови ($> 300/\text{мкл}$) связано с повышением риска развития тяжелых обострений и быстрой прогрессией заболевания [172]. Эти биомаркеры позволяют определять пациентов, нуждающихся в более интенсивной терапии.

Проведенные исследования значительно расширили представления о роли T2-воспаления в патогенезе БА у детей, что открывает возможность для персонализации методов диагностики и лечения. Дальнейшее изучение молекулярных механизмов T2-ответа и разработка препаратов, направленных на конкретные звенья патогенетического процесса, будут способствовать повышению эффективности лечения БА.

Благодаря пониманию механизмов T2-воспаления были разработаны таргетные биологические препараты, получившие применение в практике врачей-педиатров: омализумаб (анти-IgE), меполизумаб (анти-IL-5) и дупилумаб (анти-IL-4/13), – продемонстрировавшие высокую эффективность у пациентов с тяжелыми формами T2-астмы.

1.2.2. Ремоделирование бронхиального дерева

Хроническое воспаление при БА сопровождается структурными изменениями дыхательных путей, которые объединяются под понятием ремоделирования бронхиального дерева. Формирование этих изменений происходит уже на ранних стадиях заболевания, в том числе и у детей дошкольного возраста, и даже при достижении клинического контроля симптомов заболевания отмечено сохранение признаков ремоделирования [18, 338].

К основным морфологическим проявлениям ремоделирования относятся [191, 338]:

- утолщение базальной мембраны;
- гиперплазия и гипертрофия гладкомышечных клеток бронхов;
- гиперплазия бокаловидных клеток и гиперсекреция слизи;
- неоангиогенез;
- субэпителиальный фиброз.

Основную роль в процессе ремоделирования бронхиального дерева играют медиаторы T2-воспаления, особенно IL-13 и трансформирующий фактор роста β (Transforming growth factor beta), которые стимулируют фибробласты и способствуют отложению коллагена в подслизистом слое [120, 338].

Новые данные о механизмах ремоделирования. В работе F. Puttur et al. (2025) при помощи пространственной транскриптомики у детей с переходящим свистящим дыханием (1–5 лет) и школьной астмой (6–16 лет) выявили повышение экспрессии генов фибриллярных коллагенов I, II, III типа, а также коллагена VI типа в фибробласт-богатых зонах дыхательных путей. Авторы исследования

определили, что эпителиальные клетки дыхательных путей при аллергическом воспалении продуцируют люмикан — малый протеогликан, который непосредственно влияет на функцию фибробластов, усиливая их пролиферацию и продукцию коллагена, что приводит к нарушению организации коллагеновых волокон. Эти изменения были отмечены у детей дошкольного возраста с рецидивирующим свистящим дыханием, что подтверждает раннее начало процессов ремоделирования [191].

Эпителиально-мезенхимальный переход (Epithelial-mesenchymal transition) выступает в качестве одного из центральных механизмов ремоделирования. Поврежденные эпителиальные клетки приобретают мезенхимальные свойства, что усиливает фиброзные изменения в подслизистом слое [120].

Клинически ремоделирование проявляется в формировании стойкой бронхиальной гиперреактивности, снижении обратимости бронхообструкции, снижении эффективности противовоспалительной терапии. Стоит еще раз подчеркнуть, что у детей ремоделирование бронхиального дерева может начинаться уже на ранних этапах заболевания, что обосновывает необходимость ранней диагностики и незамедлительного назначения противовоспалительной терапии [82, 191, 338].

1.2.3. Роль генетических и эпигенетических факторов

У детей развитие БА обусловлено синергией генетической предрасположенности и влияния факторов окружающей среды. Проведенные генетические исследования выявили большое число генов, ассоциированных с развитием БА [151, 212, 234]:

- гены, регулирующие синтез IgE и T2-воспаление (*IL4*, *IL13*, *IL33*);
- гены, влияющие на функцию эпителиального барьера (*CDHR3*, *FLG*);
- гены, ассоциированные с ранним началом заболевания (*ORMDL3*).

Наличие аллергических заболеваний у родственников, особенно БА у матери, втроекратно повышает риск развития астмы у ребенка [151, 369, 370]. При этом

нельзя забывать, что степень проявления генетической предрасположенности зависит от влияния внешних факторов.

Эпигенетические механизмы. В исследованиях А.А. Eapen et al. (2025) и Y. Wang et al. (2025) авторы отмечают эпигенетические механизмы, регулирующие экспрессию генов без изменения их нуклеотидной последовательности: метилирование дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), модификации гистонов, регуляция малых некодирующих молекул рибонуклеиновой кислоты [189, 365].

Данные изменения могут возникнуть в результате воздействия крайне разнообразных факторов, таких как воздействие аллергенов, вирусные инфекции, загрязнение воздуха (особенно PM_{2.5}), особенности питания (в том числе дефицит витамина D), состояние микробиома, а также перинатальные факторы, включая ожирение матери [285, 365].

Изучение клеток эпителия из носовых ходов у детей с БА продемонстрировало, что высокие значения индекса массы тела (ИМТ) связаны с ускоренным эпигенетическим старением эпителия (“DNAge”), что также может быть механизмом эпителиальной дисфункции при астме, ассоциированной с ожирением [285].

Роль микробиома. Взаимосвязь между микробиотой и иммунной системой играет важную роль в формировании иммунологической толерантности. Нарушения микробиома в раннем возрасте, включая снижение разнообразия кишечной и респираторной микробиоты, ассоциированы с повышенным риском развития T2-воспаления и БА [189, 239]. Напротив, воздействие разнообразной микробиоты в сельской или фермерской среде оказывает протективный эффект [151].

Гипотеза гигиены и факторы окружающей среды. Эпидемиологические исследования подтверждают, что воздействие эндотоксинов и разнообразных микробных компонентов в раннем возрасте способствует Th1-направленному иммунному ответу и снижает риск аллергических заболеваний [239]. К значимым факторам окружающей среды, влияющим на реализацию генетической предрасположенности, относятся аллергены (клещи домашней пыли, пыльца,

эпидермальные аллергены), аэрополлютанты, табачный дым (активное и пассивное курение), а также особенности питания матери и ребенка [9, 189, 239].

Таким образом, БА у детей является результатом сложного взаимодействия иммунологических, генетических и эпигенетических факторов. T2-воспаление, опосредованное как адаптивными (Th2), так и врожденными (ILC2) иммунными механизмами, играет центральную роль в патогенезе заболевания у большинства детей. Раннее начало процессов ремоделирования дыхательных путей, уже в дошкольном возрасте, определяет необходимость своевременной диагностики и адекватной противовоспалительной терапии. Понимание молекулярных механизмов заболевания и индивидуальных особенностей пациента обосновывает переход к персонализированной медицине в лечении БА у детей [28].

1.3. Фенотипические и эндотипические особенности бронхиальной астмы у детей

БА у детей в современной пульмонологии рассматривается как гетерогенное заболевание, характеризующееся выраженной клинической и патофизиологической вариабельностью [13, 44, 54, 207, 252]. Несмотря на накопление значительного объема данных, универсальная классификация, позволяющая однозначно стратифицировать пациентов для выбора оптимальной терапии, до настоящего времени отсутствует [216]. Это обусловлено сложным взаимодействием генетических, иммунологических и средовых факторов, а также возрастными особенностями формирования и течения заболевания у детей [13, 79, 105, 167, 251].

Современные концепции фенотипирования (совокупности клинически наблюдаемых характеристик) и эндотипирования (молекулярных механизмов) направлены на преодоление ограничений традиционного клинико-симптоматического подхода. Однако, несмотря на активное внедрение этих концепций в научные исследования, их практическое применение в педиатрии остается ограниченным, что требует дальнейшей стандартизации и валидации предложенных моделей [105, 150, 207].

1.3.1. Современные подходы к выделению фенотипов бронхиальной астмы

В основе фенотипирования БА лежат такие клинические характеристики заболевания, как возраст дебюта, наличие атопии, триггеры обострения, функциональные параметры легких и ответ на терапию [215]. При проведении многомерного статистического анализа были определены устойчивые фенотипические группы, включая ранний транзиторный, персистирующий аллергический и фенотип с поздним дебютом заболевания. Полученные авторами результаты достаточно вариабельны, что может быть связано с различиями в дизайне исследования, критериях включения и методах анализа данных [27, 39, 79, 207].

Большинство классификаций БА по фенотипам разработано на основе данных взрослых пациентов, что значительно ограничивает их экстраполирование на детскую популяцию [252]. У детей фенотипы отличаются большей динамичностью: клинические проявления могут изменяться по мере роста и созревания иммунной системы, что осложняет формирование диагностических категорий [13, 39, 97, 105, 121, 142]. Таким образом, несмотря на высокую информативность, использование фенотипирования в клинической практике ограничено отсутствием универсальных критериев и недостаточной прогностической ценностью.

1.3.2. Аллергический и неаллергический фенотипы

Традиционное разделение БА на аллергический и неаллергический фенотипы сохраняет клиническую значимость, однако также имеет ряд ограничений. Аллергический фенотип, являющийся наиболее изученным, характеризуется активацией T2-воспаления, ассоциирован с ранним дебютом заболевания и хорошим ответом на ингаляционные ГКС [19, 85, 150, 164, 202, 222, 347]. Тем не менее, ряд исследований указывает на гетерогенность внутри самого аллергического фенотипа, включая различия в спектре сенсибилизации,

выраженности эозинофильного воспаления и ответе на лечение [85, 142, 150, 159, 221, 223, 252, 351].

Неаллергический фенотип остается менее изученным и представляет собой неоднородную группу состояний, включающих нейтрофильное воспаление, метаболически ассоциированную астму (например, при ожирении) и вирус-индуцированные формы [79, 100, 107, 258, 325]. Отсутствие четких диагностических критериев и специфических биомаркеров существенно затрудняет его идентификацию в педиатрической практике. Кроме того, у значительной части пациентов наблюдаются перекрестные формы, сочетающие признаки различных фенотипов, что ставит под сомнение жесткое дихотомическое разделение БА [105, 215].

1.3.3. Спектр сенсibilизации и его клиническое значение

Сенсibilизация к аллергенам является ключевым фактором, определяющим развитие и течение БА. Многочисленные исследования подтверждают связь полисенсibilизации (особенно к аллергенам клещей домашней пыли, эпидермальным и грибковым аллергенам) с более тяжелым течением заболевания и высоким риском обострений [122, 123, 150, 252, 289, 293]. С другой стороны, у части пациентов с клиническими проявлениями астмы сенсibilизация не выявляется, что свидетельствует о существовании альтернативных патогенетических механизмов (например, опосредованных ILC2-клетками) [221, 222, 223].

Дискуссионным остается вопрос о причинно-следственной связи между сенсibilизацией и развитием астмы. В проспективных исследованиях показано, что сенсibilизация может предшествовать клиническим проявлениям, однако в других случаях она формируется уже на фоне существующего воспалительного процесса [13, 215, 293]. Дополнительным ограничением является вариабельность методов диагностики (кожные пробы, определение специфических IgE,

компонентный анализ), что может влиять на сопоставимость результатов [123, 142, 289].

1.3.4. Концепция эндотипов и их значение в клинической практике

Концепция эндотипов является более современным подходом, направленным на идентификацию молекулярных механизмов, лежащих в основе заболевания [67, 108, 168, 207, 325]. Выделение Т2-высокого и Т2-низкого эндотипов позволило существенно продвинуться в понимании патогенеза БА и разработке таргетной терапии (моноклональные антитела) [167, 222, 251, 347]. Тем не менее, эндотипирование также имеет ограничения. Границы между Т2-высоким и Т2-низким вариантами остаются размытыми, а используемые биомаркеры (эозинофилы крови, общий и специфический IgE, уровень FeNO) обладают ограниченной специфичностью, особенно у детей раннего возраста [100, 121, 141, 150, 171, 258].

Большинство данных об эндотипах получено у взрослых, тогда как у детей иммунологические механизмы могут существенно отличаться — например, незрелость адаптивного иммунитета и большая роль врожденных лимфоидных клеток [207, 215, 222]. Важной проблемой является ограниченная доступность методов для точного эндотипирования (например, определение биомаркеров в индуцированной мокроте, анализ экспрессии генов), что затрудняет их внедрение в рутинную практику. При всем этом концепция эндотипов является перспективной основой для персонализированного подхода к терапии БА, в том числе и ГИБП [105, 168, 210, 347].

Современные концепции выделения фенотипов и эндотипов БА существенно расширяют представления о гетерогенности заболевания. К сожалению, имеющиеся на данный момент классификации не являются унифицированными, характеризуются значительной вариабельностью результатов и трудностями к применению в практике врачей-педиатров. Это и объясняет необходимость проведения дальнейших исследований, которые будут способствовать

объединению клинических, иммунологических и молекулярных данных для разработки эффективных персонализированных методов диагностики и лечения БА у детей.

БА у детей характеризуется выраженной гетерогенностью, проявляющейся в разнообразии фено- и эндотипических признаков заболевания. Современные подходы стратификации пациентов помогают более точно оценивать особенности течения заболевания, выявлять ключевые механизмы патогенеза и прогнозировать ответ на терапию. Имеющиеся на данный момент классификации несколько ограничены в связи с недостаточной воспроизводимостью, большим диапазоном критериев и ограниченным применением в повседневной клинической практике, особенно среди пациентов детского возраста.

В связи с этим актуальным становится определение и валидация биологических маркеров, характерных для различных эндотипов заболевания и способных продемонстрировать активность воспалительного процесса, а также оценить эффективность проводимой терапии. Выделение биомаркеров будет способствовать реализации персонализированного подхода к лечению пациентов с БА.

Широкое распространение получили изучение метаболических показателей, уровня FeNO и витамина D, а также параметров вегетативной регуляции, включая вариабельность сердечного ритма (BCP), в качестве потенциальных критериев тяжести течения и контроля БА. Имеющиеся в литературе данные об их диагностической и прогностической ценности неоднозначны и требуют проведения дальнейших исследований.

В связи с этим целесообразно рассмотреть современные данные о биологических и метаболических маркерах БА у детей, их роли в патогенезе заболевания и возможностях применения в клинической практике.

1.4. Биологические и метаболические маркеры бронхиальной астмы у детей

1.4.1. Современные представления о биомаркерах бронхиальной астмы

Несмотря на значительный прогресс в диагностике БА, анализ эпидемиологических данных свидетельствует о сохраняющейся гиподиагностике заболевания, особенно в педиатрической практике. Наибольшие трудности возникают в раннем возрасте, когда эпизоды бронхиальной обструкции могут носить транзиторный характер и быть обусловлены различными причинами, не связанными с формированием истинной астмы [42, 215, 271]. Диагностика БА у детей раннего возраста осложняется отсутствием стандартизированных методов функционального исследования легких, а также неспецифичностью клинических проявлений [58, 116, 366]. В этой связи особую актуальность приобретает поиск новых неинвазивных, высокочувствительных и специфичных методов ранней диагностики, мониторинга воспаления дыхательных путей и оценки эффективности терапии [25, 58, 108, 140, 224, 226, 245, 296].

Одним из наиболее перспективных направлений является клиническая метаболомика — системный анализ низкомолекулярных метаболитов (аминокислот, липидов, углеводов, органических кислот, витаминов), отражающих интегральный функциональный статус клеток, тканей и организма в целом [42, 200, 245, 264]. Метаболиты являются конечными продуктами клеточного метаболизма и представляют собой «функциональный фенотип», наиболее близко отражающий текущие патофизиологические процессы [42, 200, 204, 264, 335]. По сравнению с геномикой и транскриптомикой, метаболомика обладает тем преимуществом, что позволяет оценить реальное функциональное состояние организма в ответ на воздействие внешних и внутренних факторов [241, 270, 368].

Метаболомные исследования выполняются с использованием современных аналитических технологий, таких как ядерный магнитный резонанс и масс-спектрометрия, и могут носить как нецелевой (скрининговый), так и целевой характер [42, 77, 140, 270, 352]. Наиболее часто используемыми биологическими

матрицами являются конденсат выдыхаемого воздуха, моча и кровь (сыворотка или плазма) [25, 58, 247]. Нецелевой анализ позволяет выявить широкий спектр метаболитов без предварительных гипотез, тогда как целевой подход применяется для количественной оценки конкретных соединений и подтверждения полученных результатов [58, 352]. Несмотря на высокую информативность, ключевыми ограничениями метода остаются сложности стандартизации протоколов исследований, вариабельность биологических образцов, зависимость результатов от возраста, питания и принимаемых лекарственных препаратов, а также необходимость валидации выявленных биомаркеров в крупных популяционных исследованиях [42, 140, 247, 248, 335].

Наряду с метаболомикой, в последние годы активно изучаются и другие группы биомаркеров, отражающие различные звенья патогенеза бронхиальной астмы [215, 224, 226].

К числу наиболее изученных относятся воспалительные клеточные маркеры, в первую очередь эозинофилы периферической крови и мокроты. Эозинофилия крови является доступным и широко используемым показателем Т2-опосредованного воспаления и ассоциирована с повышенным риском обострений БА, а также с хорошим ответом на терапию ингаляционными ГКС. Однако данный показатель обладает ограниченной специфичностью, поскольку может повышаться и при других аллергических и паразитарных заболеваниях [133, 150].

Важным биомаркером является общий и аллерген-специфический IgE, отражающий степень аллергической сенсибилизации. Повышенный уровень IgE характерен для атопического фенотипа БА и широко используется как диагностический критерий, а также при отборе пациентов для таргетной терапии (например, анти-IgE терапия). Тем не менее уровень IgE не всегда коррелирует с тяжестью заболевания и выраженностью воспаления дыхательных путей [215, 224].

Существенное значение имеют цитокины и хемокины, участвующие в регуляции воспалительного ответа. Ключевыми медиаторами Т2-воспаления

являются IL-4, IL-5 и IL-13. IL-5 играет ведущую роль в дифференцировке, активации и выживании эозинофилов, тогда как IL-4 и IL-13 участвуют в переключении синтеза Ig на IgE и формировании гиперреактивности дыхательных путей. Определение этих цитокинов имеет высокую научную значимость, однако их применение в рутинной клинической практике ограничено сложностью и высокой стоимостью лабораторных методов.

Помимо цитокинов активно изучают и белковые биомаркеры воспаления дыхательных путей, среди которых можно выделить периостин, ECP и фракции оксида азота. Периостин является маркером T2-воспаления и процесса ремоделирования бронхиального дерева, который ассоциирован с повышенной активностью IL-13. ECP демонстрирует степень активации эозинофилов и может выступать в качестве маркера интенсивности воспалительного процесса, но его диагностическая ценность несколько ограничена в связи со значительной вариабельностью показателей.

В ряде научных публикаций акцентировано внимание на анализе летучих органических соединений (ЛОС) в выдыхаемом воздухе: данные соединения, являясь продуктами окислительного стресса и воспаления, могут послужить основой для формирования специфических «метаболических профилей» при разных фенотипах БА. Применение электронных «носов» и газовой хромато-масс-спектрометрии может определить характерные модели ЛОС, но данный диагностический подход пока находится на этапе изучения [25, 200, 349].

Перспективным является исследование микробиоты дыхательных путей и кишечника. Нарушения микробиома могут способствовать формированию иммунного дисбаланса и развитию аллергических заболеваний, включая БА. Выявление специфических микробных сигнатур может в будущем использоваться для ранней диагностики и прогнозирования течения заболевания [283, 340].

Таким образом, современные представления о биомаркерах БА включают широкий спектр показателей — от клеточных и молекулярных до метаболомных и микробиологических. Несмотря на значительный прогресс, ни один из биомаркеров в настоящее время не обладает достаточной чувствительностью и

специфичностью для самостоятельного применения в клинической практике. Наиболее перспективным является комплексный подход с использованием панелей биомаркеров, что позволяет более точно характеризовать фенотип заболевания, оценивать активность воспаления и индивидуализировать терапию.

1.4.2. Метаболомные маркеры и их диагностическая и прогностическая значимость

Метаболомика открыла новые перспективы в исследовании БА у детей. В систематическом обзоре, обобщившем данные литературы за период с 2010 по 2024 гг., выделены девять метаболитов, обладающих наибольшим диагностическим потенциалом для дифференцировки детей с БА и здоровых детей: аденин, аденозин, бензойная кислота, гипоксантин, п-крезол, таурохолат, треонин, тирозин и 1-метилникотинамид [58, 204]. Многие из идентифицированных метаболитов тесно связаны с воспалительными процессами, лежащими в основе астмы [58, 126, 264, 265, 313, 320].

В последние годы активно изучаются ЛОС в выдыхаемом воздухе как потенциальные неинвазивные биомаркеры [181, 200, 267, 321, 349]. В исследовании детей с тяжелой острой астмой, госпитализированных в отделения реанимации и интенсивной терапии, выявлено 25 соединений, из которых 16 были общими для пациентов с тяжелой астмой и контролируемой БА, причем 4 ЛОС достоверно чаще встречались у пациентов с тяжелым обострением, а 9 ЛОС имели более высокие концентрации в группе контролируемой астмой [349]. Эти данные свидетельствуют о возможности использования анализа выдыхаемого воздуха для раннего распознавания тяжелых астматических атак и разработки профилактических вмешательств у детей с тяжелой БА [349].

Метаболические нарушения при бронхиальной астме. Современные исследования демонстрируют, что бронхиальная астма ассоциирована с системными метаболическими изменениями, затрагивающими основные биохимические пути (Рисунок 1) [116, 140, 247, 265, 335].

1. Нарушения энергетического обмена и гипоксический стресс. Одним из ключевых патогенетических механизмов является нарушение энергетического гомеостаза, связанное с хроническим воспалением, бронхоконстрикцией и повышенной работой дыхательных мышц. У пациентов с БА выявляются [58, 116, 126, 140, 204, 248, 264, 265, 366]:

- Эти изменения свидетельствуют о метаболическом «перепрограммировании», направленном на компенсацию энергетического дефицита в условиях сниженной оксигенации.

2. Нарушения липидного обмена и окислительный стресс. Важную роль в патогенезе БА играют изменения липидного обмена, тесно связанные с воспалением и оксидативным стрессом. В недавнем исследовании с интегративным анализом сыворотки и фекального метаболома у детей с умеренной и тяжелой астмой выделено три метаботипа. У пациентов с неконтролируемой астмой (метаботип 3) выявлено снижение уровней эфиров холестерина, фосфатидилхолинов и сфингомиелинов, а также повышение фекальных аминокислот и снижение разнообразия кишечной микробиоты. У пациентов метаботипа 1, напротив, наблюдалось повышение сывороточных церамидов и триглицеридов при наименьшей доле АР [273].

Метаболические изменения включают [140, 273]:

- активацию β -окисления жирных кислот и повышение уровней карнитина и ацилкарнитинов;
- усиление перекисного окисления липидов с образованием альдегидов и алканов;
- повышение уровней липопротеинов низкой и очень низкой плотности.

Оксидативный стресс, обусловленный избыточной продукцией активных форм кислорода, сопровождается снижением антиоксидантной защиты, включая дефицит глутатиона, что усугубляет повреждение эпителия дыхательных путей и поддерживает хроническое воспаление [116, 163, 248].

3. Иммуновоспалительные метаболические пути. Метаболомные исследования подтверждают тесную связь между метаболическими и иммунными процессами при БА. Выявлены [58, 116, 140, 265, 276, 366]:

- повышение уровня арахидоновой кислоты и ее метаболитов (лейкотриенов, простагландинов), играющих ключевую роль в воспалении;
- увеличение концентрации никотинамида, аденозинмонофосфата и других маркеров клеточной активации;
- изменения в метаболизме гистидина с повышением уровня гистамина и его производных.

Эти изменения отражают активность воспалительного процесса и могут рассматриваться как потенциальные биомаркеры тяжести заболевания.

4. Нарушения обмена аминокислот и азотистого обмена. У пациентов с БА выявлены значительные изменения аминокислотного профиля [140, 265, 271]:

- снижение уровней глутамина, аргинина, валина и лейцина;
- повышение уровней фенилаланина, метионина и таурина;
- нарушения цикла мочевины (снижение орнитина и цитруллина).

Особое значение имеет метаболизм аргинина, который является субстратом для синтеза оксида азота и участвует в регуляции бронхиального тонуса и ремоделирования дыхательных путей. Повышение уровней треонина, триптофана и тирозина также может служить диагностическим маркером [57, 58, 116, 265, 344, 345].

Метаболическое фенотипирование и эндотипирование. Метаболомика позволяет не только дифференцировать больных БА от здоровых лиц, но и выделять различные метаботипы (метаболические фенотипы) в рамках заболевания [157, 200, 262, 268, 322]. В исследовании M.I. Abdel-Aziz et al. (2025) на основе интегративного анализа сывороточного и фекального метаболома 92 детей с умеренной и тяжелой астмой выделено три метаботипа, различающихся по степени контроля над заболеванием, характеру воспаления и составу микробиоты [273]:

- метаботип 1 — наименьшая доля АР, повышение церамидов и триглицеридов;
- метаботип 2 — наиболее благоприятный: более высокие шансы достижения контроля над астмой, наибольшая доля детей с длительностью грудного вскармливания ≥ 4 месяцев, сниженное потребление сахара, самые низкие уровни нейтрофилов крови и сывороточных маркеров воспаления, повышение ацилкарнитинов и ω -3 жирных кислот;
- метаботип 3 — наибольшая доля пациентов с неконтролируемой астмой, снижение эфиров холестерина, фосфатидилхолинов и сфингомиелинов, повышение фекальных аминокислот, снижение разнообразия фекальной микробиоты.

Эти данные демонстрируют, что метаботипирование может стать ценным инструментом персонализированной медицины при БА у детей [273]. Кроме того, метаболомный анализ способствует характеристике новых эндотипов астмы, подчеркивая гетерогенность педиатрической астмы [58, 157, 200, 262, 268, 322].

Оценка тяжести, контроля заболевания и эффективности терапии.

В литературе представлено достаточно данных, демонстрирующих отличия в метаболических профилях пациентов с контролируемой и неконтролируемой астмой [57, 140, 163, 181, 247]. Признаками потери контроля над заболеванием могут стать изменения метаболизма жирных кислот и арахидоновой кислоты. M.I. Abdel-Aziz et al. (2025) при исследовании метаботипа 3, ассоциированного с неконтролируемой астмой, выявили изменения в уровне маркеров системного воспаления [273].

Метаболомика может определить эффекты используемых лекарственных средств на биохимические пути (фармакометабономика) [58, 149, 235, 354]. Например, в ряде исследований было показано, что применение ингаляционных ГКС угнетает активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и приводит к изменениям метаболизма стероидных гормонов. У пациентов с резистентностью к ГКС выявлены снижение уровня глутатиона и антиоксидантной защиты [24, 140, 149, 235].

Повышение эффективности диагностики БА у детей дошкольного возраста и определение эндотипа заболевания позволит своевременно подобрать и назначить необходимую в конкретном случае терапию и избежать необоснованного назначения ГКС [58, 266, 267, 276, 366].

Перспективы и ограничения метаболомных исследований. Несмотря на значительный потенциал, метаболомика имеет ряд ограничений [42, 58, 140, 200, 247, 264]:

- высокая вариабельность результатов в зависимости от возраста, питания, состава микробиоты, принимаемой лекарственной терапии и методов забора биоматериала;
- отсутствие стандартизации протоколов пробоподготовки и анализа данных;

- необходимость валидации выявленных биомаркеров в крупных проспективных многоцентровых исследованиях;
- сложность интерпретации полученных данных ввиду множественности метаболических путей.

В то же время дальнейшее развитие данного направления связано с проведением продолжительных когортных исследований с повторными измерениями метаболических профилей; интеграцией метаболомики с другими «омиксными» технологиями (геномикой, транскриптомикой, протеомикой) для формирования целостного представления о патогенезе заболевания; разработкой стандартизированных протоколов и созданием открытых баз данных метаболических профилей; созданием персонализированных алгоритмов диагностики, прогнозирования течения и выбора терапии на основе метаболического фенотипа пациента [58, 247, 270].

Таким образом, метаболомные изменения при БА у детей отражают ключевые патогенетические процессы, включая гипоксию, оксидативный стресс и хроническое воспаление. Выявлены специфические метаболиты (аденин, аденозин, гипоксантин, треонин, тирозин и др.), обладающие диагностическим потенциалом. Интегративный анализ метаболических профилей с учетом клинических, генетических и микробиомных данных открывает перспективы для ранней диагностики, фенотипирования, мониторинга эффективности терапии и разработки персонализированных терапевтических стратегий у детей с БА.

1.4.3. Оксид азота в выдыхаемом воздухе как маркер воспаления дыхательных путей

Определение FeNO в настоящее время рассматривается как один из наиболее информативных неинвазивных методов оценки воспаления дыхательных путей. В 2011 г. American Thoracic Society опубликовало клинические рекомендации по применению FeNO в практике, определив его как маркер эозинофильного воспаления дыхательных путей [124].

Оксид азота (NO) является наиболее изученным газовым биомаркером выдыхаемого воздуха. Его концентрация изменяется при различных заболеваниях органов дыхания и имеет доказанную диагностическую и прогностическую ценность при БА. В дыхательной системе выделяют ферментные и неферментные источники образования оксида азота. Основным ферментативным механизмом является превращение L-аргинина под действием NO-синтазы (Nitric Oxide Synthase, NOS). Данный фермент представлен тремя изоформами: двумя конститутивными (эндотелиальной и нейрональной), активируемыми при повышении внутриклеточного кальция, и индуцируемой формой (inducible Nitric Oxide Synthase, iNOS), обладающей высокой активностью и независимой от уровня кальция [25]. iNOS индуцируется провоспалительными цитокинами, бактериальными эндотоксинами и вирусными агентами, что позволяет рассматривать ее как ключевой маркер воспалительного процесса. Установлено, что ГКС подавляют активность iNOS в эпителиальных клетках дыхательных путей, что сопровождается снижением уровня FeNO [25, 133, 173, 199, 286, 304].

Существенным источником оксида азота являются его связанные формы. В жидкости, выстилающей эпителий дыхательных путей, содержатся тиолсодержащие соединения (глутатион, цистеин), способные образовывать S-нитрозотиолы и S-нитрозопротеины. До 70–90% NO может находиться в связанном состоянии, формируя депо с возможностью последующего высвобождения [286].

Дополнительным механизмом генерации оксида азота является протонирование нитритов в кислой среде с образованием азотистой кислоты и последующим высвобождением оксида азота. Данный механизм возможен при обострении БА, сопровождающемся снижением pH конденсата выдыхаемого воздуха [156, 173, 355].

Синтез оксида азота происходит во всех отделах дыхательной системы. Основной вклад в уровень FeNO вносят эпителиальные клетки нижних дыхательных путей, что подтверждено исследованиями с использованием бронхоскопии и фармакологических ингибиторов NOS [192, 286, 308, 323].

В процессе выдоха происходит смешивание бронхиального и альвеолярного NO, с формированием итоговой концентрации газа в выдыхаемом воздухе.

Оксид азота выполняет важные физиологические функции, такие как вазо- и бронходилатация, регуляция воспалительных процессов. Его метаболизм объединен в сложный цикл, включающий NOS-зависимые и независимые пути синтеза, а также каскад окислительно-восстановительных реакций с образованием нитритов, нитратов и пероксинитрита [286].

На уровень FeNO оказывает влияние широкий спектр факторов, включая возраст, пол, антропометрические показатели, этническую принадлежность, наличие атопии, воспаление верхних дыхательных путей, инфекционные процессы, курение, физическую нагрузку, а также особенности питания (содержание нитратов). Существенное значение имеют и методические аспекты измерения, такие как скорость выдоха, возможная контаминация назальным оксидом азота и тип используемого анализатора [124, 143, 195, 308, 323, 355].

Согласно рекомендациям American Thoracic Society, уровень FeNO менее 20 ppb свидетельствует о низкой вероятности эозинофильного воспаления и слабом ответе на терапию ГКС, тогда как уровень более 50 ppb ассоциирован с высокой вероятностью эозинофильного воспаления и хорошим терапевтическим ответом [25]. Значения в диапазоне 20–50 ppb требуют интерпретации с учетом клинической картины и проводимой терапии [124, 195, 249, 308].

Клинические исследования демонстрируют, что FeNO является значимым предиктором развития и обострений БА. Показано, что сочетание повышенного уровня FeNO и эозинофилии крови увеличивает риск развития БА и частоту ее обострений [133, 150, 196, 203]. У детей установлены пороговые значения FeNO, ассоциированные с повышенным риском заболевания (≥ 35 ppb до 12 лет и ≥ 50 ppb у детей старшего возраста) [124, 249, 299, 303, 308].

Диагностическая значимость FeNO подтверждена в ряде педиатрических исследований. Так, при значениях FeNO более 20–23 ppb отмечаются высокая чувствительность и специфичность в отношении выявления БА [25, 130, 156, 203,

249, 299, 303]. При этом повышение FeNO тесно связано с атопией, аллергической сенсibilизацией и уровнем специфических IgE [203, 224, 226, 299, 304].

Следует учитывать, что повышение FeNO возможно не только при БА, но и при других заболеваниях, таких как эозинофильный бронхит, АР и обструктивное апноэ сна [199, 208, 304]. В то же время сниженные значения FeNO характерны для первичной цилиарной дискинезии и легочной гипертензии [199].

Отмечено, что уровень FeNO не всегда коррелирует с показателями функции внешнего дыхания (ФВД) (в частности, с объемом форсированного выхода за первую секунду (ОФВ₁)), однако может выступать более чувствительным маркером воспаления, особенно при оценке эффективности противовоспалительной терапии [25, 70, 130, 173, 185, 303]. Снижение уровня FeNO на 20% и более рассматривается как значимый критерий ответа на терапию [124, 143].

Особую клиническую ценность представляет динамическое наблюдение FeNO. В публикациях представлены данные о том, что повышение данного показателя может быть предиктором обострения БА за несколько дней. Уровень FeNO может быть использован для прогнозирования ухудшения течения заболевания [173, 197, 208].

D.A. Korevaar et al. (2023) по данным мета-анализа показали, что в клинической практике анализ уровня FeNO может способствовать снижению частоты обострений БА. При этом авторы отмечают, что не всегда у пациентов фиксировали улучшение показателей функции легких или снижение дозировки ГКС, что может быть связано с гетерогенностью выборки пациентов и различиями в фенотипах заболевания [185].

Уровень FeNO является важным биологическим маркером эозинофильного воспаления дыхательных путей. Данный показатель, обладающий высокой диагностической и прогностической значимостью, способствует повышению эффективности ведения пациентов с БА, особенно в практике врачей-педиатров, однако необходимо проведение комплексной интерпретации данных с учетом клинических и других лабораторных показателей.

1.4.4. Роль витамина D в патогенезе и течении бронхиальной астмы

Витамин D рассматривается как один из перспективных биомаркеров при БА у детей, что обусловлено его плеiotропными эффектами и значимой ролью в регуляции иммунного ответа [315]. Помимо классической функции в поддержании кальций-фосфорного гомеостаза, витамин D оказывает выраженное иммуномодулирующее и противовоспалительное действие, влияя как на врожденный, так и на адаптивный иммунитет. В условиях хронического воспаления дыхательных путей он участвует в регуляции локального метаболизма в слизистой оболочке бронхов и модифицирует сигнальные пути иммунных клеток [214, 315, 356].

Одним из ключевых механизмов действия витамина D является его влияние на Т-клеточное звено иммунитета. Установлено, что он способен подавлять активность Th2-клеток, которые играют ведущую роль в патогенезе аллергических заболеваний, включая БА. Снижение Th2-ответа сопровождается уменьшением продукции провоспалительных цитокинов и эозинофильного воспаления. Кроме того, витамин D ингибирует пролиферацию В-клеток и их дифференцировку в плазматические клетки, что приводит к снижению синтеза IgE — одного из ключевых медиаторов аллергического воспаления. В совокупности эти эффекты способствуют смещению иммунного ответа в сторону более толерантного фенотипа с участием регуляторных Т-клеток и повышенной продукцией противовоспалительных цитокинов, таких как IL-10 [251, 356, 357].

Учитывая центральную роль T2-опосредованного воспаления в развитии астмы, интерес к витамину D как к фактору, влияющему на течение аллергических заболеваний, существенно возрос. Наблюдательные исследования демонстрируют высокую распространенность дефицита витамина D среди детей с аллергической патологией, включая БА, АР и АтД [174, 228, 291]. При этом низкий уровень витамина D ассоциирован с неблагоприятными клиническими исходами: повышенной гиперреактивностью дыхательных путей, снижением функции легких

(в частности, показателей ОФВ₁), а также уменьшением эффективности ингаляционной ГКС-терапии [183, 360].

По данным клинических наблюдений, дефицит витамина D выявляется у значительной доли детей с астмой (до 70–75%), что превышает показатели в популяции здоровых детей [21]. Низкие концентрации витамина D коррелируют с более частыми обострениями заболевания и большей тяжестью его течения. Эти эффекты могут быть обусловлены не только иммуномодулирующим действием, но и влиянием витамина D на структурные компоненты дыхательных путей: подавление гипертрофии гладкомышечных клеток бронхов, снижение ремоделирования и отложения коллагена [188, 358, 363, 364].

Дополнительное значение имеет участие витамина D в противовирусной защите за счет способности ингибировать репликацию риновирусов в бронхиальном эпителии, усиливать интерферон-опосредованные противовирусные механизмы и стимулировать продукцию антимикробных пептидов [359, 367]. Поскольку вирусные инфекции являются одной из наиболее частых причин обострения БА у детей, данные свойства витамина D представляют особый интерес.

Несмотря на представленные научные данные, результаты клинических исследований по-прежнему остаются неоднозначными. D.A. Jolliffe et al. (2017) показали, что добавление к схемам терапии витамина D способствует снижению частоты обострений БА, особенно у пациентов с исходно низким уровнем витамина [364]. K. Fedora et al. (2023) отмечают, что влияние на функцию легких и контроль симптомов заболевания могут варьировать в зависимости от дозировки, длительности терапии и индивидуальных особенностей пациента [362]. J. Kumar et al. (2021) отметили, что регулярный прием физиологических доз витамина D может быть более эффективным, чем прием больших доз препарата [363].

Стоит отметить и влияние генетических факторов. Индивидуальная чувствительность к витамину D может быть определена за счет полиморфизма гена рецептора витамина D *VDR*, что может влиять на риск развития астмы и эффективность терапии [134]. Следовательно, у детей с БА необходимо

персонализированно проводить оценку уровня витамина D и коррекцию его уровня.

A.M. Nanzer et al. (2014) и S. Bose et al. (2019) сообщали о наибольшей клинической эффективности витамина D у пациентов с тяжелой астмой, резистентной к ГКС, а также у детей с ожирением, среди которых отмечены особенности метаболизма витамина D и активное воспаление. У данных пациентов устранение дефицита могут приводить к повышению чувствительности к ГКС и снижению неблагоприятного влияния внешних факторов [328, 361].

Витамин D выступает в роли важного биомаркера и потенциальной мишени при терапии БА у детей [110]. Уровень витамина D можно использовать для прогнозирования течения заболевания, выявления групп риска и персонализации лекарственной терапии. Для окончательного определения влияния данного метаболита на комплексный подход к лечению пациентов с БА необходимо провести исследования с учетом генетических, метаболических и фенотипических особенностей пациентов.

1.4.5. Вегетативная регуляция и вариабельность сердечного ритма при бронхиальной астме у детей

Вегетативная нервная система (ВНС) за счет интеграции функций дыхательной и сердечно-сосудистой систем является важным регулятором гомеостаза. В качестве одного из патогенетических механизмов БА у детей, влияющих на течение заболевания, эффективность терапии и адаптационные возможности организма в период активного роста, рассматривают нарушение вегетативного баланса.

У детей с БА, особенно в период обострения, отмечен характерный дисбаланс симпатического и парасимпатического звеньев ВНС с преобладанием ваготонии. Повышенный тонус блуждающего нерва способствует бронхоконстрикции, гиперсекреции слизи, отеку слизистой и потенцирует воспалительную реакцию.

Одновременное снижение симпатической активности ограничивает возможности бронходилатации и ослабляет адаптацию к физической нагрузке [75, 144, 154, 232].

Наиболее информативным неинвазивным методом количественной оценки состояния ВНС является анализ ВСР. Метод основан на регистрации последовательных RR-интервалов и включает временные (стандартное отклонение интервалов NN – Standard Deviation of NN intervals, SDNN (мс); квадратный корень средних квадратов разницы между смежными NN интервалами – Root Mean Square of Successive Differences, RMSSD (мс); процентная доля следующих друг за другом интервалов с разницей в продолжительности более чем на 50 мс – percentage of successive normal sinus RR intervals more than 50 ms, pNN50 (%)) и спектральные показатели (высокочастотный компонент, отражающий парасимпатическую активность – High Frequency, HF; низкочастотный компонент, связанный с симпатической регуляцией – Low Frequency, LF; LF/HF — индекс вегетативного баланса) [92, 233].

Согласно современным данным, у детей с БА наблюдается снижение общей ВСР, что свидетельствует об уменьшении адаптационных резервов организма и повышенном риске неблагоприятных реакций [237]. В классической работе N. Kazuma et al. (1997) показано, что показатели ВСР (SDNN, LF, HF) значительно снижены у детей с тяжелой астмой по сравнению со здоровыми сверстниками [232].

В отечественных исследованиях также подтверждается наличие выраженной вегетативной дисфункции. Так, О.Е. Семерник (2013) показала, что в период обострения БА у детей отмечается усиление парасимпатической активности и изменение спектральных показателей ВСР [92]. Дополнительные данные свидетельствуют о том, что вегетативные нарушения усиливаются в период обострения заболевания. В работе А.А. Лебеденко и О.Е. Семерник (2015) установлено, что у детей с астмой в фазе обострения наблюдается выраженное нарушение вегетативного реагирования [55].

В более поздних работах, например O.S. Franco et al. (2020), показано повышение компонента HF и снижение индекса LF/HF у детей со стабильной астмой, что также указывает на доминирование ваготонии [154].

Вместе с тем результаты не всегда однозначны. В ряде исследований активность ВНС, оцененная по ВСП, не коррелировала напрямую с патофизиологическими изменениями или воспалительным фенотипом (эозинофильным и незозинофильным) у детей с астмой. Более того, повышение симпатической активности может наблюдаться у пациентов с гиперреактивностью дыхательных путей или на фоне приема β_2 -агонистов [231]. Это подчеркивает необходимость учета фармакотерапии и фенотипа заболевания при интерпретации ВСП.

Выраженность изменений ВСП коррелирует с тяжестью БА. При тяжелых формах заболевания регистрируется более значительное снижение общей вариабельности и усиление ваготонии [144, 237, 331]. Кроме того, показатели ВСП у детей с астмой подвержены сезонным колебаниям, что отражает влияние факторов окружающей среды (аллергенов, температуры, влажности) на автономную регуляцию [62, 317].

Важным дополнительным маркером является характер восстановления сердечного ритма после физической нагрузки. У детей с БА выявляется замедление восстановления частоты сердечных сокращений (ЧСС), что свидетельствует о дисфункции ВНС, снижении парасимпатического «тормоза» и ограничении физической выносливости [230].

Таким образом, анализ ВСП является высокоинформативным, доступным и воспроизводимым методом оценки вегетативной дисфункции при БА у детей. Он позволяет объективизировать вегетативный дисбаланс (преимущественно ваготонию), оценить тяжесть течения и адаптационные возможности организма, косвенно судить о риске обострений и эффективности терапии.

Внедрение анализа ВСП в комплексное клиническое обследование детей с БА, особенно в сочетании с функциональными пробами и учетом сезонных

факторов, может улучшить персонализацию лечения и реабилитационных мероприятий.

1.5. Роль острых респираторных инфекций в развитии и обострении бронхиальной астмы у детей

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) являются наиболее частой причиной бронхиальной обструкции, особенно в детском возрасте. Сходство клинических проявлений БА и обструктивного бронхита существенно затрудняет дифференциальный диагноз. Вследствие этого БА в раннем возрасте часто не распознается, и пациенты не получают своевременной и адекватной терапии, что повышает риск хронизации заболевания [50, 64, 215].

Вирусные инфекции выступают ведущим провоцирующим фактором бронхиальной обструкции у детей дошкольного возраста, а также обострений БА в любой возрастной группе. Особого внимания заслуживает тот факт, что тяжелые респираторные инфекции, перенесенные в раннем детстве, увеличивают риск формирования БА у детей старшего возраста [36, 65, 69, 255, 333].

В последние годы получены убедительные доказательства возникновения повторных эпизодов бронхиальной обструкции после бронхиолитов, вызванных как респираторно-синцитиальным вирусом (Human orthopneumovirus), так и риновирусом (Human rhinovirus), а также при смешанной вирусной инфекции. Риновирусная инфекция диагностируется у 40% детей, госпитализированных с бронхиолитом. Установлено, что риновирусная инфекция у детей с ранним синдромом бронхиальной обструкции является не только фактором риска повторных эпизодов обструкции, но и предиктором развития БА к школьному возрасту [131, 152, 180, 255].

Для прогнозирования риска развития астмы после перенесенного вирусного бронхиолита используется индекс риска астмы (Asthma Predictive Index — API). Исследования у детей и взрослых показали, что не только вирусные инфекции, но и

инфекции, вызванные *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*, способны индуцировать обострение БА [307].

Вопрос о роли инфекций в формировании БА остается открытым и многоаспектным. С одной стороны, предполагается защитный «тренирующий» эффект нетяжелых респираторных инфекций на иммунную систему ребенка. Согласно гигиенической гипотезе, экспозиция определенных возбудителей (вирус гепатита А, корь, микобактерии, паразиты) может снижать частоту аллергических заболеваний и БА. С другой стороны, микроорганизмы могут быть непосредственной причиной развития астмы: у детей, перенесших пневмонию с бронхообструктивным синдромом или синдромом крупа, в подростковом периоде нередко отмечаются симптомы бронхиальной обструкции, гиперреактивность бронхов или манифестация БА [255].

Дополнительные факторы, влияющие на течение бронхиальной астмы.

Утяжелению течения и развитию обострений БА у детей способствует хроническая патология верхних дыхательных путей: АР (риносинусит), гипертрофия аденоидов и аденоидит. Дети с АР нередко необоснованно наблюдаются с диагнозами «часто болеющий ребенок» или «аденоидные вегетации», что отсрочивает правильное лечение. Идентичность клинических симптомов аллергического и вирусного ринита, а также многообразие причин, провоцирующих его развитие, осложняют дифференциальную диагностику и выбор тактики. В случае торпидно текущего ринита, сохраняющегося более двух недель, или частых однотипных рецидивов требуется тщательное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование для исключения АР [66, 98, 215].

Факторами риска повторных эпизодов бронхиальной обструкции у детей младшего возраста также являются недоношенность, курение матери во время беременности и сниженный ответ интерферона γ .

Взаимосвязь между инфекцией и развитием астмы носит сложный характер: наличие атопии влияет на реакцию дыхательной системы на вирусную инфекцию, вирусная инфекция может влиять на развитие сенсибилизации, а решающее

значение имеет одновременное воздействие вирусов и аллергенов на организм пациента [215].

Бронхиальная астма и COVID-19. Существует ряд гипотез, объясняющих более низкий риск заражения детей Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2). К ним относятся различия в вирусной кинетике, наличие на слизистых оболочках конкурирующих патогенов с изменениями в иммунном ответе, а также особенности чувствительности сосудов к инфекции SARS-CoV-2. Известно, что гипертрофическое состояние с признаками острого респираторного дистресс-синдрома и развитием цитокинового шторма является центральной особенностью патогенеза тяжелого течения заболевания у взрослых. Дети, по-видимому, защищены от этого состояния по причинам, которые пока окончательно не ясны. Одна из ведущих гипотез защиты от тяжелого течения COVID-19 связана с возрастными различиями в экспрессии ангиотензинпревращающего фермента 2 (Angiotensin-converting enzyme 2, ACE2) в различных типах тканей. ACE2 служит ключевым рецептором для проникновения SARS-CoV-2 в клетку и играет важную роль в воспалительной реакции эндотелия. В связи с сообщениями о потенциальных поздних мультисистемных воспалительных последствиях инфекции SARS-CoV-2 у детей, особый интерес представляют также различия в иммуноопосредованном ответе на SARS-CoV-2 [59, 311].

Первоначально БА рассматривалась как фактор риска тяжелого течения COVID-19. Однако в ходе последующих исследований было показано, что у детей с БА коронавирусная инфекция протекает с менее выраженными клиническими симптомами [59]. На сегодняшний день результаты клинических исследований о показателях заболеваемости COVID-19 среди детей с БА остаются неоднозначными [72, 76]. В обзоре литературы M. Morais-Almeida et al. (2020) было показано, что распространенность астмы среди пациентов, находившихся в стационаре с COVID-19, составляла 0,9%, что значительно ниже, чем в США (6,4%) [136]. В исследовании, включавшем 100 педиатрических случаев COVID-19 в Италии (средний возраст — 3,3 года; 58% с легкой формой заболевания и только

1% с тяжелым течением), не упоминалось о хронических респираторных заболеваниях [162], аналогичная ситуация наблюдалась в педиатрических исследованиях в Китае [190, 312].

Невысокая выявляемость COVID-19 у детей с БА может быть также связана с недостаточной диагностикой, поскольку легкие случаи COVID-19 из-за сходства клинических проявлений могут ошибочно приниматься за ОРВИ. Еще одним возможным фактором гиподиагностики служит низкая обращаемость пациентов с легкими формами COVID-19 за медицинской помощью [238].

В многонациональном когортном исследовании была произведена оценка влияния пандемии COVID-19 на течение астмы у 1054 детей в возрасте от 4 до 18 лет из 15 стран мира [238]. Согласно полученным данным, в период пандемии у детей с астмой наблюдалось улучшение контроля заболевания (у 2/3 пациентов), о чем свидетельствуют уменьшение числа приступов астмы, снижение частоты госпитализаций и улучшение показателей легочной функции. Вероятно, этому способствовало уменьшение воздействия основных триггеров астмы, включая внешние аллергены, вирусные инфекции, физические нагрузки, а также снижение загрязнения атмосферного воздуха вследствие соблюдения самоизоляции и перехода на дистанционное обучение. Тем не менее, наряду с этими «защитными» эффектами пандемии дети также в большей степени подвергались воздействию домашних аллергенов и, возможно, неблагоприятных психологических факторов, что могло приводить к ухудшению контроля астмы. Однако такие случаи все же встречались реже, чем до эпидемии [160]. В первой крупной многонациональной когорте *Pediatric Asthma in Real Life* было продемонстрировано, что у детей с астмой не наблюдалось более частых обострений заболевания, которые могли бы потенциально возникать в результате повышенной восприимчивости к SARS-CoV-2 [155, 158, 160, 250]. Проведенные исследования у взрослых также выявили, что в период пандемии повышается приверженность лечению астмы.

При ретроспективном обзоре случаев госпитализации детей с астмой в Словении за период с марта по апрель 2020 г. было выявлено снижение числа госпитализаций детей с астмой на 71–78% по сравнению с аналогичным периодом

за предыдущие три года. В этот же период времени отмечено снижение количества госпитализаций по поводу острых респираторных инфекций на 51–68%, что, по всей видимости, связано с карантинными ограничительными мероприятиями [250].

У детей с БА отмечается преимущественно легкое течение коронавирусной инфекции с преобладанием симптомов со стороны верхних дыхательных путей и умеренной интоксикацией. Трудность диагностики COVID-19 у детей с астмой связана со схожестью симптомов с обострением БА — картина неотличима от обострения на фоне вирусной инфекции другой этиологии. При этом проявления бронхиальной обструкции наблюдались у детей с неполным контролем заболевания или с неадекватной тяжести БА базисной терапией. В рекомендациях GINA 2019–2021 гг. подчеркивается необходимость продолжения базисной терапии, включая ГКС, в период пандемии COVID-19. Исследования *in vitro* показали, что ингаляционные ГКС могут существенно подавлять репликацию коронавируса и продукцию цитокинов.

Подходы к профилактике и коррекции инфекционно-индуцированных обострений бронхиальной астмы.

1. Своевременная диагностика и базисная терапия. Раннее выявление БА у детей с повторными эпизодами бронхиальной обструкции на фоне острой респираторной инфекции (ОРИ) и назначение противовоспалительной терапии (ингаляционные ГКС, антилейкотриеновые препараты (АЛТР)) снижает частоту вирус-индуцированных обострений. Показано, что регулярная терапия ингаляционными ГКС уменьшает гиперреактивность бронхов и экспрессию рецепторов риновируса [15, 66].

2. Вакцинопрофилактика. Иммунизация против гриппа, пневмококка, гемофильной палочки типа b и коклюша снижает риск тяжелых респираторных инфекций, которые могут провоцировать обострение БА. Вакцинация против COVID-19 также рекомендована детям с БА при отсутствии противопоказаний.

3. Противовирусная и иммуномодулирующая терапия. При подтвержденной вирусной этиологии обострения возможно применение противовирусных средств

(например, умифеновир, рибавирин при респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у тяжелых пациентов), а также интерферонов- α для ранней иммунной поддержки у часто болеющих детей. Однако рутинное назначение иммуномодуляторов требует осторожности из-за риска гиперстимуляции иммунитета у атопиков [15, 66].

4. Контроль коморбидной патологии верхних дыхательных путей. Лечение АР (интраназальные ГКС, антигистаминные препараты) и аденоидита снижает нагрузку на дыхательные пути и уменьшает частоту обострений БА. При необходимости проводится хирургическая коррекция аденоидных вегетаций.

5. Образовательные программы для пациентов и врачей. Необходимо обучать родителей распознаванию ранних признаков вирус-индуцированного обострения, правильному использованию пикфлоуметрии и своевременному увеличению дозы базисной терапии (по индивидуальному плану действий). Врачам первичного звена важно помнить о высокой вероятности БА у каждого ребенка с рецидивирующей бронхиальной обструкцией на фоне ОРИ.

6. Минимизация воздействия триггеров. Отказ от пассивного курения, профилактика недоношенности, грудное вскармливание (как фактор иммунной тренировки) и снижение бытовой аллергенной нагрузки дополняют комплекс мер [15, 66].

Определенный интерес в поиске альтернативных противовоспалительных средств в лечении воспалительных и аллергических заболеваний дыхательных путей представляет аммония глицирризинат (АГ). Механизм противовоспалительного действия АГ определяется ингибированием фосфолипазы А2, которая, расщепляя липиды в клеточных мембранах, активно участвует в развитии и поддержании воспаления слизистой бронхиального дерева [35, 255]. Более того, показано, что глицирризиновая кислота, являющаяся фармакологической основой АГ, способна индуцировать синтез интерферона γ , ингибировать избыточную продукцию провоспалительных цитокинов (амфотерина (High-Mobility Group Protein B1), фактора некроза опухоли α (Tumor Necrosis Factor alpha, TNF- α), IL-1, IL-6, IL-8), в том числе цитокинов

эозинофильного воспаления (IL-4, IL-5, IL-13), восстанавливать баланс Th1/Th2 иммунного ответа и уменьшать образование специфических IgE активированными В-лимфоцитами [125, 332, 339]. Данные о возможности и эффективности использования АГ в терапии ряда атопических заболеваний, в том числе БА, прослеживаются в научных медицинских источниках. В частности, показана эффективность АГ при снижении дозы ингаляционных ГКС у детей с легкой БА [37, 339]. Также опубликованы данные открытого проспективного исследования о сокращении частоты и тяжести бронхиальной обструкции, а также длительности назначения активной терапии бронхиальной обструкции (ингаляционные ГКС и бронхолитической терапии) при пролонгированном 3-х месячном включении АГ в профилактические схемы в период высокой заболеваемости ОРВИ у детей из группы высокого риска формирования БА [71].

При исследовании детей с АР в возрасте 3–6 лет с рецидивирующими обструктивными бронхитами в анамнезе было показано, что назначение АГ на три месяца в период высокой заболеваемости ОРВИ способствует сокращению частоты и тяжести эпизодов обструктивного бронхита. Профилактический прием АГ способствует снижению длительности применения бронхолитиков и ингаляционных ГКС, что особенно важно у детей младшего возраста. Среди положительных эффектов препарата необходимо выделить снижение средней продолжительности эпизода ОВИ, сокращение процента пациентов, нуждавшихся в назначении антибактериальной терапии, что опосредованно свидетельствует о снижении риска развития бактериальных осложнений [37, 71, 87].

Назначение АГ у детей с БА можно проводить по двум режимам: первый режим – короткий курс продолжительностью 14 дней, начиная с первых дней ОРВИ; второй режим – пролонгированное профилактическое применение на 3–4 месяца в период эпидемиологического подъема заболеваемости ОРВИ. Клиническая эффективность была показана при обеих схемах назначения препарата [1]. Применение АГ позволяет повысить контроль над течением БА, что проявляется в сокращении выраженности и продолжительности симптомов обострения, включая ночной и дневной кашель. Зафиксировано снижение длительности

применения дополнительной терапии ингаляционными ГКС и β_2 -агонистами короткого действия (КДБА), что особенно важно для пациентов с неполным контролем заболевания. Объективным критерием эффективности, подтверждающим противовоспалительное действие препарата на системном и локальном уровне, стало снижение уровня маркеров воспаления, в частности фракции FeNO. Помимо влияния на течение БА, отмечено сокращение частоты и средней продолжительности острого периода ОРИ, а также уменьшение длительности персистирования респираторных вирусов, провоцирующих развитие обострений БА.

Эффективным оказалось и применение противовоспалительного препарата АГ («Реглисам», ООО «Миллор Групп», Россия) курсом 30 дней при реабилитации пациентов, перенесших COVID-19 с поражением легких [87]. Включение АГ дополнительно к ингаляционным ГКС позволяло эффективно воздействовать не только на респираторные, но и на общие симптомы постковидного периода, что имеет большое практическое значение, учитывая полиморфизм проявлений длительного COVID-19 у детей. У пациентов, получавших АГ, отмечался достоверно более быстрый регресс выраженности таких симптомов, как кашель и слабость, а также значимое сокращение периода их присутствия и полного купирования по сравнению с детьми контрольной группы, которые получали только ингаляционные ГКС без включения АГ. Более того, именно у детей, получавших АГ, была зафиксирована нормализация показателей ФВД, тогда как в контрольной группе подобной положительной динамики выявлено не было. Данный факт объективно демонстрирует важный патогенетически значимый противовоспалительный эффект препарата АГ на этапе реабилитации пациентов в постковидном периоде, что позволяет рекомендовать его как средство патогенетической терапии для восстановления функции дыхательной системы после перенесенной коронавирусной инфекции [66].

Поэтому оценка эффективности АГ в комплексной терапии и профилактике развития повторных эпизодов бронхиальной обструкции у детей дошкольного возраста представляет практический интерес.

Почему же крайне важно рассматривать острую респираторную инфекцию как самостоятельный значимый фактор обострений БА? Во-первых, клиническая маскировка: симптомы ОРИ (кашель, одышка, свистящее дыхание) практически неотличимы от начинающегося обострения астмы, что ведет к гиподиагностике и неадекватной терапии. Во-вторых, у детей раннего возраста, особенно с еще не сформированным диагнозом, каждый эпизод вирус-индуцированной обструкции может быть упущенным окном для начала базисной противовоспалительной терапии. В-третьих, требуется изучение персонализированных подходов: почему у одних детей вирусная инфекция вызывает транзиторную обструкцию, а у других — формирует фенотип астмы с частыми обострениями? Без углубленных исследований механизмов взаимодействия вирусов, аллергенов и иммунной системы невозможно разработать эффективные стратегии профилактики. Таким образом, признание ОРИ ключевым модифицируемым фактором риска обострений БА необходимо для улучшения диагностики, лечения и прогноза.

1.6. Современные подходы к терапии бронхиальной астмы у детей

1.6.1. Ступенчатая стратегия ведения пациентов с бронхиальной астмой

Современное лечение БА у детей основывается на ступенчатом подходе, предусматривающем эскалацию или деэскалацию терапии в зависимости от уровня контроля над симптомами и риска обострений. Основная цель — достичь контроля заболевания с помощью минимальной эффективной дозы противовоспалительных препаратов. Ступенчатая стратегия включает 5 ступеней: от низких доз ингаляционных ГКС при необходимости до высоких доз тройных комбинаций и биологической терапии на верхних ступенях. Переход на следующую ступень показан при неконтролируемой астме на фоне адекватной терапии, а снижение — при стабильной ремиссии в течение 3–6 месяцев [99, 101, 103].

1.6.2. Базисная противовоспалительная терапия: возможности и ограничения

Базисная терапия БА у детей направлена на устранение воспаления во всех отделах бронхиального дерева, купирование симптомов, профилактику осложнений и улучшение качества жизни [44, 66, 74, 109]. Основу составляют ингаляционные ГКС. Согласно национальным клиническим рекомендациям, при тяжелой БА препаратами выбора являются средние дозы ингаляционных ГКС в комбинации с β_2 -агонистами длительного действия (ДДБА) [95]. При необходимости могут использоваться высокие дозы ингаляционных ГКС / ДДБА. Альтернативные варианты включают добавление тиотропия к комбинации средних доз ингаляционных ГКС / ДДБА, а также АЛТР или теofilлин замедленного высвобождения к высоким дозам ингаляционных ГКС [44, 48, 51, 66, 84, 139].

В клинической практике нередко встречаются случаи рефрактерности к стандартной базисной терапии (ингаляционные ГКС, ДДБА, АЛТР, тиотропий, теofilлин), когда улучшение достигается только на фоне системных ГКС [44, 74]. Системные ГКС остаются основой фармакотерапии стойкой тяжелой астмы с 1956 г., однако их длительное применение сопряжено с краткосрочными и долгосрочными побочными эффектами [63, 243]. Это подчеркивает необходимость персонализированного подхода и использования ГИБП у детей с неконтролируемой тяжелой астмой.

1.6.3. Персонализированный подход к лечению бронхиальной астмы

Современный персонализированный подход к лечению БА ставит перед собой несколько важных задач: эффективное купирование симптомов заболевания, устранение воспалительного процесса во всех отделах бронхиального дерева, профилактику возможных осложнений и значительное улучшение качества жизни пациентов [45, 46, 66, 94]. Однако следует отметить, что тяжелые формы БА характеризуются выраженной гетерогенностью с существенными

фенотипическими различиями между отдельными пациентами [100, 105, 135, 256, 350]. Многочисленные исследования подтверждают наличие значительной вариабельности даже внутри групп больных с тяжелым течением заболевания [68, 106, 128].

Выбор терапии при БА должен осуществляться строго индивидуально, с учетом конкретных фенотипов и эндотипов заболевания, которые наилучшим образом отвечают на определенные виды лечения [43, 49, 83, 217].

1.7. Генно-инженерная биологическая терапия бронхиальной астмы у детей

1.7.1. Механизмы действия и место в терапии

Данные, полученные при изучении эндотипов БА, позволили внедрить в практику лечения этого заболевания использование моноклональных антител. Революционные изменения в лечении астмы произошли в 2003 г. с появлением первого биологического препарата для терапии тяжелой формы заболевания — моноклонального антитела против IgE омализумаба [83, 244]. За этим открытием последовала разработка других таргетных биологических препаратов, направленных на ключевые воспалительные медиаторы при БА, такие как IL-5, IL-5R, IL-13 и IL-4R [178]. European Academy of Allergy & Clinical Immunology опубликовала обновленную версию позиционного документа по биологическим препаратам, выпущенного в 2015 г. В новый документ включены основные вопросы, касающиеся применения пяти ГИБП для лечения неконтролируемой БА — бенрализумаба, дупилумаба, меполизумаба, омализумаба и реслизумаба [12, 146]. Каждый из этих препаратов воздействует на определенное звено иммунологического каскада, который инициирует и поддерживает воспаление дыхательных путей [66, 135]. В российской педиатрической практике на сегодняшний день для детей зарегистрированы три препарата — дупилумаб, меполизумаб и омализумаб [66].

Для подбора наиболее эффективной биологической терапии ребенку необходимо в первую очередь определить фенотип БА [211, 314]. Благодаря разнообразию существующих моноклональных антител для лечения астмы клиницисты могут персонализировать терапию в соответствии с фенотипом заболевания [66, 68, 102].

1.7.2. Эффективность терапии моноклональными антителами к иммуноглобулину Е (омализумаб)

Омализумаб представляет собой рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело против иммуноглобулина Е (анти-IgE), которое блокирует IgE-опосредованные процессы и одобрено для применения у детей с 6 лет с аллергической тяжелой БА [10, 102, 112]. Данные проспективного исследования PROSPERO по изучению эффективности и безопасности омализумаба у детей с БА показали, что после 12 месяцев терапии частота обострений достоверно снизилась со среднего значения $3,00 \pm 3,28$ до $0,78 \pm 1,37$ к 12-му месяцу ($p < 0,001$), также уменьшилась частота госпитализаций. При этом показатели функции легких существенно не изменились. Наблюдалось среднее улучшение на $4,4 \pm 4,9$ балла по шкале Asthma Control Test (АСТ), что согласуется с результатами других исследований [89, 147, 186].

Исследования уровня свободного IgE показали, что уже через шесть месяцев терапии омализумабом отмечается достоверное снижение общего IgE с 1253 ± 407 МЕ/мл до 466 ± 120 МЕ/мл ($p < 0,01$). После снижения дозы ГИБП эффект сохранялся, уровень свободного IgE оставался под контролем. Интересно, что повышение уровня свободного IgE наблюдалось только после отмены препарата [89].

Изменения показателя $ОФВ_1$ при использовании омализумаба не были статистически значимыми, что может быть связано с тем, что все дети получали адекватную базисную терапию, соответствующую тяжести заболевания [184, 198, 279]. Многочисленные исследования показывают, что как у детей, так и у взрослых

отмечается слабая корреляция между симптомами и показателями ОФВ₁, а также незначительная взаимосвязь между параметрами легочной функции и степенью тяжести астмы [44, 66].

Исследования FeNO показали, что омализумаб ингибирует эозинофильное воспаление в индуцированной мокроте и эндобронхиальной ткани [198, 201]. У пациентов с повышенным уровнем FeNO отмечался более выраженный эффект от терапии омализумабом. Именно FeNO оказался наиболее информативным предиктором ответа на омализумаб среди других биомаркеров [201].

Большинство исследований продемонстрировали значительное снижение частоты и тяжести обострений заболевания, а также улучшение качества жизни по шкале Asthma Quality of Life Questionnaire у пациентов, получавших омализумаб, по сравнению с группой плацебо [327]. Данные нескольких рандомизированных плацебо-контролируемых исследований показали, что применение омализумаба приводит к существенному уменьшению числа обострений БА, что позволяет рассматривать его как эффективный и хорошо переносимый препарат для дополнительной терапии у педиатрических пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами заболевания [187, 300]. На фоне лечения появилась возможность снизить дозу или полностью отменить ингаляционные ГКС у значительной части пациентов. Благодаря улучшению контроля над симптомами БА применение омализумаба при тяжелой форме заболевания способствует снижению риска летального исхода от тяжелых обострений [292].

Профилактическое исследование омализумаба или усиления терапии при тяжелых обострениях показало, что у детей, получавших омализумаб, восстанавливался противовирусный ответ (интерферон-альфа) на риновирус. Таким образом, омализумаб может предотвращать IgE-опосредованные реакции на аллергены и ослаблять вирусные инфекции у пациентов с БА второго типа [294].

1.7.3. Эффективность моноклональных антител к интерлейкинам-4/13 (дупилумаб)

Дупилумаб — человеческое моноклональное антитело, блокирующее альфа-субъединицу рецептора IL-4 и ингибирующее сигнальные пути IL-4 и IL-13 [175]. Препарат одобрен для лечения взрослых и подростков с БА, а также другими воспалительными заболеваниями второго типа, включая АтД и хронический риносинусит с назальными полипами [68, 254]. Применение дупилумаба у пациентов с сочетанной патологией позволяет снизить уровень общих средневзвешенных расходов на 903 905,14 рублей. Использование дупилумаба может уменьшить экономическое бремя тяжелой БА и тяжелого АтД на 5,2 млрд рублей (или на 29,2%) по сравнению с текущей практикой [34].

В исследовании применения дупилумаба у 1902 пациентов в возрасте 12 лет и старше с неконтролируемой БА, получавших препарат в дозах 200 мг или 300 мг каждые две недели или соответствующий объем плацебо в течение 52 недель, частота тяжелых обострений БА в пересчете на год составила 0,46 среди пациентов, получавших 200 мг дупилумаба каждые две недели, и 0,87 (95% доверительный интервал (95% ДИ) 0,72–1,05) в группе плацебо, что на 47,7% ниже при приеме дупилумаба ($p < 0,001$). Аналогичные результаты наблюдались при приеме дупилумаба в дозе 300 мг каждые две недели. Наибольшая эффективность отмечалась у пациентов с более высокими исходными уровнями эозинофилов [177].

Оценка эффективности и безопасности дупилумаба при 52-недельном применении у детей с тяжелой БА показала, что по мере стабилизации состояния и достижения длительной ремиссии происходило постепенное снижение объема базисной противовоспалительной терапии до 3-й ступени, а в дальнейшем (через 9 месяцев терапии дупилумабом) — до 2-й ступени, характеризующейся монотерапией низкими дозами ингаляционных ГКС. Снижение частоты обострений наблюдалось у пациентов с $\text{FeNO} \geq 25$ ppb. При этом в подгруппе с более высоким уровнем $\text{FeNO} (\geq 50 \text{ ppb})$ отмечалось более выраженное снижение

риска обострений — на 69–70% по сравнению с плацебо, аналогично подгруппе с исходным уровнем эозинофилов крови $\geq 300/\text{мкл}$ — на 66–67% по сравнению с плацебо. Было установлено, что с увеличением активности указанных биомаркеров эффективность дупилумаба в отношении влияния на ОФВ₁ достоверно возрастала [254].

1.7.4. Эффективность моноклональных антител к интерлейкину-5 (меполизумаб)

Меполизумаб стал первым в мире зарегистрированным таргетным препаратом, направленным на IL-5 [261]. В Российской Федерации он был зарегистрирован в 2018 г. По своей структуре и происхождению препарат представляет собой гуманизированное моноклональное антитело подтипа IgG1-κ. Меполизумаб ингибирует биологическую активность IL-5 в наномолярных концентрациях путем связывания с альфа-цепью рецепторного комплекса IL-5 на поверхности эозинофилов, что приводит к блокированию передачи сигнала от IL-5 и, как следствие, к снижению продукции и выживаемости эозинофилов. Препарат показан в качестве дополнительной поддерживающей терапии при тяжелой эозинофильной БА. Специфические данные по применению меполизумаба в педиатрической практике представлены в клинических исследованиях по определению его дозы, эффективности и безопасности при тяжелой БА (Dose Ranging Efficacy And safety with Mepolizumab) [259]; по лечению пациентов с тяжелой эозинофильной БА в возрасте 12 лет и старше (Mechanism of Action and Efficacy of Mepolizumab in Severe Asthma) [261]; по оценке возможности снижения дозы ГКС на фоне меполизумаба у пациентов 16 лет и старше (Steroid Reduction with Mepolizumab Study) [281]. Эти клинические исследования убедительно продемонстрировали, что применение моноклональных антител к IL-5 приводит к существенному снижению уровня эозинофилии не только в органах-мишенях и тканях, но и в периферической крови в целом [260]. Исследование Dose Ranging Efficacy And safety with Mepolizumab показало, что

эффективность меполизумаба статистически коррелирует именно с изменением количества эозинофилов в периферической крови [259].

1.7.5. Критерии выбора биологической терапии

Выбор конкретного ГИБП у ребенка с тяжелой неконтролируемой БА основывается на фенотипе/эндотипе и биомаркерах (Таблица 1) [81]. Представленные биологические препараты достоверно снижают частоту тяжелых обострений БА, тогда как их влияние на показатели функции легких варьирует [146, 178, 278].

Таблица 1 – Сводная таблица критериев выбора биологической терапии у детей

Препарат	Мишень	Фенотип/Эндотип	Ключевые биомаркеры	Возрастное одобрение в Российской Федерации
Омализумаб	IgE	Аллергическая (Т2-высокий)	Повышенный общий и специфический IgE, FeNO	с 6 лет
Дупилумаб	IL-4/IL-13	Т2-высокий, часто с сопутствующим АтД, полипозным риносинуситом	Эозинофилы ≥ 300 /мкл, FeNO ≥ 25 ppb (лучше ≥ 50 ppb), зависимость от оральных ГКС	с 6 лет
Меполизумаб	IL-5	Тяжелая эозинофильная (Т2-высокий)	Эозинофилы крови ≥ 150 –300/мкл, эозинофилия мокроты	с 6 лет

Общие принципы выбора:

- Все ГИБП достоверно снижают частоту тяжелых обострений, их влияние на ОФВ₁ варьирует [254].

- Биологическая терапия показана при неконтролируемой астме на фоне оптимальной базисной терапии (ступень 4–5) и после верификации Т2-фенотипа.
- FeNO и уровень эозинофилов крови являются наиболее информативными предикторами ответа на анти-IL-4/IL-13 и анти-IL-5 терапию; IgE — для омализумаба.
- Наличие сопутствующих Т2-заболеваний (АтД, полипозный риносинусит) расширяет показания к дупилумабу.
- Решение о назначении должно приниматься мультидисциплинарной командой (пульмонолог, аллерголог-иммунолог) с регулярной переоценкой эффективности через 4–6 месяцев.

Несмотря на значительные успехи базисной противовоспалительной терапии (ингаляционные ГКС, ДДБА, АЛТР, тиотропий), у значительной части детей с тяжелой БА не удастся достичь контроля над заболеванием. В клинической практике нередки случаи рефрактерности к стандартной терапии, когда улучшение наступает только на фоне системных ГКС, применение которых ограничено тяжелыми побочными эффектами. Это подчеркивает сохраняющуюся потребность в более эффективных и безопасных таргетных препаратах.

БА у детей характеризуется выраженной гетерогенностью с множественными фенотипами и эндотипами, поэтому ответ на различные моноклональные антитела (анти-IgE, анти-IL-4/IL-13, анти-IL-5) варьирует. Предиктивные биомаркеры (FeNO, эозинофилы, IgE) имеют ограничения: их пороговые значения у детей окончательно не валидированы, а у части пациентов с Т2-низким эндотипом (нейтрофильное воспаление, ожирение) биологическая терапия пока неэффективна. Дальнейшие исследования необходимы для выявления новых биомаркеров (например, метаболомных маркеров).

Большинство ключевых исследований (Prospective Study to Evaluate Predictors of Clinical Effectiveness in Response to Omalizumab, Dose Ranging Efficacy And safety with Mepolizumab, Mechanism of Action and Efficacy of Mepolizumab in Severe Asthma, Steroid Reduction with Mepolizumab Study) имели продолжительность 52 недели и ограниченную выборку детей. Данных о 3-летних,

50-летних исходах применения омализумаба, дупилумаба и меполизумаба у детей недостаточно. Неизвестны отдаленные эффекты длительной блокады IgE, IL-4, IL-5, IL-13 на созревание иммунной системы ребенка, риск развития других аллергических или аутоиммунных заболеваний, а также влияние на вакцинальный ответ.

Хотя предложены критерии выбора ГИБП, на практике решение часто остается эмпирическим. Отсутствуют прямые сравнительные исследования «омализумаб против дупилумаба против меполизумаба» у одной популяции детей с Т2-высокой астмой. Не разработаны алгоритмы переключения при неэффективности одного препарата на другой, а также критерии деэскалации и отмены ГИБТ при достижении ремиссии. Будущие исследования должны сосредоточиться на сравнительной эффективности, экономической целесообразности и создании прогностических моделей (включая генетические маркеры) для точного выбора препарата конкретному пациенту.

1.8. Цифровые технологии в диагностике и лечении бронхиальной астмы у детей

Традиционная модель ведения пациентов с БА, основанная преимущественно на периодических очных визитах к врачу, часто не позволяет в полной мере контролировать течение заболевания между приемами. В этом контексте цифровая трансформация здравоохранения открывает новые горизонты: от удаленного мониторинга состояния ребенка до построения персонализированных моделей лечения на основе искусственного интеллекта.

1.8.1. Возможности телемедицины в ведении пациентов

Пандемия COVID-19 стала мощным толчком для внедрения телемедицинских технологий, наглядно продемонстрировав их необходимость и эффективность, особенно в педиатрии. Телемедицина при астме — это не просто

видеозвонок врачу, а комплексная система, позволяющая проводить дистанционный контроль симптомов, корректировать терапию и обучать пациентов [93]. Особую ценность телемедицина представляет для семей, проживающих в отдаленных регионах с ограниченным доступом к специализированной помощи, а также для детей с тяжелыми формами заболевания, которым сложно часто посещать клинику [118, 225, 326].

Хорошим примером эффективности такого подхода явилось исследование Telemedicine Enhanced Asthma Management–Uniting Providers: дети школьного возраста из неблагополучных и недостаточно обеспеченных семей получали ежедневную терапию под наблюдением школьной медсестры, а также регулярно проводились телемедицинские консультации со специалистами по астме. Результаты, опубликованные J.S. Halterman et al. (2026), продемонстрировали значительное увеличение количества бессимптомных дней, снижение частоты пропусков занятий и обращений за неотложной помощью. Применение телемедицинских технологий может обеспечить равный доступ к медицинской помощи детям из разных социальных групп [182].

1.8.2. Мобильные приложения и системы поддержки принятия врачебных решений

Движущим фактором цифровой эволюции медицины на амбулаторном звене становятся мобильные приложения. Они помогают решить ключевую проблему у детей с БА – временной интервал между визитами к врачу, за который состояние ребенка может резко ухудшиться. Развитие данного направления является актуальным, поскольку приложение может обеспечить непрерывный сбор данных о состоянии пациента, а также вовлекают его и семью в процесс лечения.

Разработанные приложения могут превратить смартфон в персонального помощника для контроля заболевания. Приложение Air Free (Red Star, Великобритания) предоставляет маленьким пациентам и их родителям план действий по БА, напоминает о приеме лекарств и содержит обучающие материалы.

Незаменимой является функция мониторинга ночного кашля, а подсчет шагов позволяет оценивать состояние ребенка в повседневной жизни [302].

Приложение Luchtbrug (Radboudumc, Нидерланды) получило масштабную проверку в повседневной практике с участием более чем 2500 детей. По данным трехлетнего наблюдения, использование данного приложения сократило риск госпитализаций и обращений в приемные отделения на 50%. Доля детей с контролируемой астмой возросла с 77% до 86%. По мнению авторов исследования, цифровые инструменты в некоторых случаях могут быть более эффективными, нежели традиционные методы наблюдения [297].

Распространение применения приложений для смартфона для оценки состояния пациента с БА является актуальным, поскольку астма – достаточно динамичное заболевание: на приеме у врача ребенок может быть в удовлетворительном состоянии, а уже на следующий день случается приступ. Мобильные приложения обеспечивают мониторинг в режиме реального времени. Они не только могут обучить семью навыкам самоконтроля и определять ранние признаки ухудшения состояния, но и автоматически могут передавать эти данные в клинику. При ухудшении симптомов у ребенка приложение Luchtbrug (Radboudumc) система оповещает медицинский персонал, что дает возможность им связаться с родителями и заблаговременно скорректировать схему приема лекарственных средств [297].

Распространение получают и системы поддержки принятия врачебных решений на основе искусственного интеллекта. Обучаясь на анализе большого массива данных, включая данные анамнеза и генетических исследований пациентов, показатели ФВД, данные со смарт-ингаляторов и метеосводки, разработанные алгоритмы способны просчитать риск обострения у конкретного пациента за несколько дней до появления первых симптомов, то есть врач может вмешаться в процесс заранее, до заболевания ребенка [165, 288, 290, 341].

Стоит отметить и мобильные приложения, ориентированные на врачей. Если приложения для пациентов направлены на повышение комплаентности и мониторинг болезни, то приложения, разработанные для профессионального

использования, нацелены на повышение качества и скорости принятия врачебных решений, касающихся как диагностики, так и лечения. Особенно актуальным это является для детских пульмонологов: БА у детей необходимо дифференцировать от рецидивирующих бронхитов, инфекционных заболеваний (коклюш) и даже гастроэзофагеального рефлюкса, а выбор препаратов для начала терапии требует учета значительного числа факторов [216].

Мобильные приложения для врачей могут выполнять три ключевые функции.

Первая – калькуляторы риска и прогностические модели. Например, приложение на основе валидированной шкалы API позволяет педиатру на амбулаторном приеме оценить вероятность развития персистирующей астмы у ребенка 2–3 лет с рецидивирующим свистящим дыханием. Системы, объединенные с электронной медицинской картой, способны анализировать динамику пикфлоуметрии, частоту использования β_2 -агонистов и данные о ночных пробуждениях, автоматически маркируя пациента с высоким риском развития обострения в ближайшую неделю.

Вторая функция — поддержка выбора терапии в режиме реального времени. Мобильное приложение, построенное на базе клинических рекомендаций (например, GINA 2026 или национальных протоколов), может предложить врачу пошаговый алгоритм: «Ребенок 6 лет, контролируемая доза ингаляционных ГКС – 200 мкг беклометазона в сутки. За последние 4 недели – 2 эпизода ночных симптомов и 1 курс системных стероидов. Рекомендуется повышение до средних доз ингаляционных ГКС или добавление АЛТР». Такие системы снижают когнитивную нагрузку на врача, особенно в условиях перегруженной поликлиники, и уменьшают вариативность лечения между разными специалистами.

Третья, наиболее перспективная функция — интерпретация сложных данных и дифференциальная диагностика. Разрабатываются приложения, которые на основе машинного обучения анализируют аудиозаписи кашля (сделанные родителем на смартфон) и с высокой точностью отличают астматический кашель от кашля при бронхолите, инородном теле или коклюше. Аналогичные решения

появляются для анализа цифровых стетоскопов – алгоритм выделяет паттерны свистящих хрипов, характерных для бронхиальной обструкции [342].

Почему это важно развивать в первую очередь? Во-первых, дефицит детских пульмонологов в регионах заставляет педиатров общей практики самостоятельно вести таких пациентов – мобильные системы поддержки принятия клинических решений (Clinical Decision Support Systems) выступают в роли «второго мнения» в кармане. Во-вторых, время приема ограничено (12–15 минут на ребенка), и врачу физически сложно перебирать все критерии ступенчатой терапии или помнить особенности дозирования разных ингаляторов у детей разного веса. Приложение мгновенно выдает персонализированную подсказку. В-третьих, профессиональные приложения могут быть интегрированы с телемедицинскими платформами: врач, консультируя пациента удаленно, получает на экране смартфона структурированную сводку по динамике симптомов и рекомендацию по коррекции терапии.

Однако существуют и барьеры. Ключевой из них – юридическая ответственность: если врач следует рекомендации мобильного приложения, а у ребенка развивается осложнение, кто несет ответственность? Производитель приложения (как медицинского изделия) или врач? В Европейском союзе приложения для поддержки врачебных решений проходят регистрацию как медицинские изделия класса IIa, в России этот рынок только формируется. Второй барьер – интеграция с существующими электронными медицинскими картами (больничными информационными системами). Подавляющее большинство профессиональных приложений работают изолированно, и врачу приходится вручную переносить данные. Третий барьер – обучение: врачи старшего поколения часто испытывают «цифровой стресс» и не доверяют алгоритмам.

Тем не менее, развитие профессиональных мобильных приложений для диагностики и лечения астмы у детей – это стратегическое направление. Оно не заменяет врача, а усиливает его компетенции, снижает риск врачебных ошибок и стандартизирует оказание помощи в разных медицинских организациях [91]. Уже сегодня в пилотных регионах России (Москва, Республика Татарстан,

Новосибирская область) тестируются мобильные модули поддержки принятия решений для педиатров, встроенные в региональные системы Единая медицинская информационно-аналитическая система города Москвы и «БАРС.Здравоохранение». Их масштабирование на всю страну – вопрос ближайших 3–5 лет.

1.8.3. Перспективы цифровизации в персонализированной медицине

Будущее детской пульмонологии — за персонализированным подходом, и цифровые технологии являются его главным катализатором. Искусственный интеллект уже сегодня помогает выделять различные фенотипы и эндотипы астмы, что особенно важно в педиатрии, где инвазивные методы диагностики (например, индуцированная мокрота или бронхоскопия) технически сложны и травматичны.

Цифровые платформы выступают основой для анализа объективных данных о физической активности ребенка (по данным шагомеров), частоте ночного кашля, а также приверженности терапии («умные» ингаляторы). Комплексное изучение этих цифровых показателей и результатов генетических исследований может позволить подобрать наиболее эффективную и безопасную терапию в каждом конкретном случае, избегая метода проб и ошибок.

Самым трудным периодом с точки зрения контроля хронического заболевания является подростковый период. Хорошим примером цифрового инструмента, помогающего пациенту не нарушать режим терапии и персонализировать подход к лечению, можно назвать проект Responsive Asthma Care for Teens. Данное приложение, ориентированное на подростков 13–17 лет, не просто напоминает о лечении, а помогает ставить цели, решать проблемы и получает обратную связь, адаптированную под ключевые аспекты поведения конкретного пользователя [305].

Таким образом, развитие цифровых технологий, и в особенности мобильных приложений, — это стратегический приоритет. Инвестиции в эти решения одновременно решают несколько задач: улучшают качество жизни ребенка,

снижают экономические затраты системы здравоохранения за счет уменьшения числа госпитализаций и закладывают фундамент для медицины будущего — предсказательной, профилактической и персонализированной.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования и состав обследованных групп

Для достижения поставленной цели – разработки научно обоснованного персонализированного подхода к контролю БА 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 – был сформирован соответствующий дизайн исследования (Рисунок 2).

Для решения поставленных в работе задач за период с 2019 по 2025 гг. разработаны и проведены ряд последовательных этапов исследования (Таблица 2), каждый из которых представляет собой законченный фрагмент решения заявленных задач.

На различных этапах использованы разные подходы к изучению объектов и формированию групп исследования, число которых варьировало. Все исследование включало шесть этапов.



Рисунок 2 – Дизайн исследования

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Наличие письменного информированного согласия родителей/законного представителя и ребенка с 15 лет на участие в исследовании.
2. Дети от 6 лет до 17 лет 11 месяцев с верифицированным диагнозом БА среднетяжелого и тяжелого течения (для ретроспективного этапа: 2 года — 17 лет 11 месяцев). Диагноз БА устанавливали на основании жалоб, данных анамнеза, клинической картины, лабораторно-инструментального обследования в соответствии с Клиническими рекомендациями Минздрава России «Бронхиальная астма» (2024) [44].

Критерии невключения пациентов в исследование:

1. Дети старше 18 лет и младше 6 лет.
2. Любые другие состояния, которые могут быть небезопасными для здоровья испытуемого, по мнению исследователя.
3. Беременность, кормление грудью.

Критерии исключения пациентов из исследования:

1. Отказ родителя, законного представителя или пациента (старше 15 лет) от дальнейшего участия в исследовании.

Предметом исследования были:

- Первый этап (описательно-аналитический). Для определения значимости фенотипических и биологических маркеров в ведении детей с БА проведено изучение профиля пациента с БА г.Москвы и Московской области в разных возрастных периодах, в том числе в сочетании с другими аллергическими заболеваниями. Исследование включало: опрос родителей детей, больных БА; изучение медицинской документации; изучение маркеров воспаления — эозинофилы в крови, FeNO, общий и специфические IgE, концентрация витамина D в крови.
- Второй этап (аналитический, лабораторный). Проведено изучение метаболомного профиля пациентов с БА различной тяжести и фазы заболевания (обострение, ремиссия) — изучено более 100 показателей. Оценивали показатели

углеводного, белкового и липидного обмена; аминокислотного профиля; органических кислот мочи; антиоксидантной системы (глутатион).

- Третий этап (проспективный сравнительный). Проведена сравнительная оценка клинической эффективности противоастматических (иммунобиологических) препаратов: частота тяжелых обострений БА (кол-во/год), изменение параметров тяжести БА (пре-бронходилатационного значения $ОФВ_1$, уровня $FeNO$, эозинофилов крови) в динамике по сравнению с исходным значением, изменение тяжести течения коморбидных состояний (балльная оценка симптомов заболевания по сравнению с исходным значением), объем базисной терапии (количество препаратов, применяемых в отношении БА и сопутствующего заболевания), оценка контроля БА (валидизированные опросники), изучена ВСП, частота нежелательных явлений, качество жизни пациента (с помощью валидизированного опросника), удовлетворенность от лечения и оказываемой медицинской помощи.
- Четвертый этап (клинический наблюдательный). Изучены особенности течения респираторных инфекций, включая инфекцию SARS-CoV-2, при БА, влияние на тяжесть и пути коррекции. В качестве возможного влияния на частоту обострений изучено назначение АГ для уменьшения частоты обострений, связанных с ОРИ у пациентов с легкой астмой.
- Пятый этап (методологический). Разработан цифровой пошаговый алгоритм принятия решения (мобильное приложение) для врачей, направленный на персонализацию диагностики, терапии и мониторинга пациентов.
- На шестом этапе разработан алгоритм по внедрению метаболомного профилирования в клиническую практику для оптимизации диагностики и лечения БА у детей.

Работа выполнена на базе кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова (заведующая кафедрой – д.м.н., профессор Н.А. Геппе) и Клиники детских болезней (директор клиники – д.м.н., профессор Н.А. Геппе) Сеченовского центра материнства и детства (главный врач – к.м.н. Э.П. Грибова) ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова

Минздрава России (Сеченовский Университет), ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» (главный врач – к.м.н. В.В. Горев), ГБУЗ МО «НИКИ детства Минздрава Московской области» (директор – д.м.н., доцент Н.Д. Одинаева).

Во всех этапах исследования участвовало 970 детей, больных БА, в возрасте от 2 до 18 лет с установленным диагнозом «Бронхиальная астма, атопическая форма, персистирующего течения» (J45.0). Тяжесть оценивалась на основании жалоб, данных анамнеза, клинической картины, лабораторно-инструментального обследования в соответствии Клиническими рекомендациями Минздрава России «Бронхиальная астма» (2024) [44]. В Клинике детских болезней Сеченовского центра материнства и детства ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) были разработан дизайн и организация исследования, проводили контроль, сбор и анализ данных. Проспективные этапы исследования были рандомизированными.

Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (протокол № 23-25 от 13.11.2025 г.). Законными представителями несовершеннолетних в возрасте до 15 лет и несовершеннолетними участниками исследования в возрасте 15 лет и старше подписано добровольное информированное согласие на участие.

Всем пациентам проводили комплексное обследование, включавшее общеклиническое (определение массы и длины тела, клинический и биохимический анализы крови, оценка ФВД), аллергологическое (сбор аллергоанамнеза, постановка кожных скарификационных проб, определение уровня общего и специфических IgE). ФВД оценивали при помощи спирометрии (Таблица 2)

Таблица 2 – Этапы исследования, группы изучаемых пациентов, методы

Этап исследования	Материалы	Методы
1. Изучение профиля пациента с БА г. Москвы и Московской области	970 случаев БА у детей 2–17 лет с БА	Опрос родителей, изучение амбулаторных карт, оценка параметров контроля БА (количество обострений, объем терапии и т. д.), изучение спектра сенсibilизации, уровня общего IgE, оксида азота в выдыхаемом воздухе, концентрации витамина D
2. Метаболомный профиль пациентов с БА различной степени тяжести в фазе ремиссии и обострения	120 детей 12–18 лет с БА	Изучение более 100 показателей углеводного, белкового, жирового обмена (органические кислоты в моче, аминокислоты в плазме крови, глутатион свободный в крови)
Уровень FeNO	400 детей с БА с 6 до 17 лет	Сравнительное исследование показателей FeNO у пациентов с различными режимами терапии
Витамин D у пациентов с БА различной степени тяжести	130 детей и подростков от 4 до 17 лет	Сравнительное исследование уровня витамина D у 90 пациентов с БА тяжелой и средней степени тяжести, 40 пациентов без БА составили группу контроля
ВСП у пациентов с тяжелой БА на фоне различных режимов терапии	202 ребенка в возрасте 6–18 лет с БА	Сравнительное исследование ВСП у детей с БА, получающих омализумаб и 100 здоровых детей, без аллергических заболеваний
3. Изучение эффективности антител к IgE (омализумаб)	170 детей 6–18 лет со среднетяжелой и тяжелой БА	Осмотр, ФВД, параметры контроля (количество обострений, маркеры воспаления, объем терапии и т. д.)
4. Изучение эффективности антител к IL-5 (мепализумаб)	25 детей 6–18 лет с тяжелой БА	Осмотр, ФВД, параметры контроля (количество обострений, маркеры воспаления, объем терапии и т. д.)
5. Изучение эффективности антител к IL-4, IL-13 (дупилумаб)	56 детей 6–18 лет с тяжелой БА	Осмотр, ФВД, параметры контроля (количество обострений, маркеры воспаления, объем терапии и т. д.)
6. Оценка эффективности АГ в профилактике обострений у детей с легкой БА	110 детей 3–7 лет с легкой БА	Осмотр, оценка симптомов, физической активности, ФВД, объема терапии ингаляционных ГКС и КДБА, удовлетворенность от лечения

2.2. Методы исследования

В исследовании использован комплекс клинических, лабораторных, инструментальных и аналитических методов.

2.2.1. Клинические и лабораторные методы исследования

Для изучения профиля пациента, существующей практики лечения и оказания медицинской помощи детям с БА на первом этапе исследования применяли **ретроспективный анализ медицинской документации и анкетирование родителей пациентов**. Анкетирование включало оценку:

- длительности и тяжести заболевания;
- уровня контроля БА;
- объема и характера проводимой терапии;
- наличия наследственной отягощенности;
- коморбидной патологии;
- удовлетворенности качеством медицинской помощи.

Проводили анализ амбулаторных карт с оценкой:

- спектра аллергической сенсibilизации;
- структуры фармакотерапии;
- частоты обострений.

Для комплексной оценки состояния здоровья детей, включенных в исследование, использовали общепринятые критерии. Проводили анализ результатов общеклинического осмотра, информации о состоянии здоровья и особенностях развития ребенка, полученные в ходе фиксированной выкопировки из учетной формы № 112/у: об острой заболеваемости, сведениях клинического и лабораторно-инструментального обследований, наличии хронических заболеваний и морфо-функциональных отклонений. Клиническое и лабораторно-инструментальное обследования осуществляли по общепринятым методикам.

Антропометрические показатели (рост и ИМТ) были представлены в виде числа стандартных отклонений от среднего (standard deviation, SD) — SD роста, SD ИМТ. Наличие ожирения у детей выявляли на основании ИМТ [80] (Таблица 3).

Таблица 3 – Классификация ожирения у детей и подростков [80]

Степень ожирения	Избыток массы тела	Ожирение I степени	Ожирение II степени	Ожирение III степени	Морбидное ожирение
SD ИМТ	1,0–1,9	2,0–2,5	2,6–3,0	3,1–3,9	$\geq 4,0$

Оценка показателей общего анализа крови. Пациентам выполняли общий (клинический) анализ крови с целью выявления возможного повышения эозинофилов или выявления маркеров бактериального воспаления с целью дифференциальной диагностики с другой патологией или выявления осложнений для определения тактики терапии. Взятие крови осуществляли натощак, в утренние часы, после 15-минутного отдыха. За 2 дня до взятия анализа был исключен прием медикаментов, влияющих на эозинофилию (прием антигистаминных средств системного действия, АЛТР и ГКС системного действия).

Проведение кожных исследований реакции на аллергены (кожное тестирование с небактериальными аллергенами). Аллергологическое обследование ребенка на первом этапе проводится методом кожного тестирования с небактериальными аллергенами (накожные исследования реакции на аллергены: бытовые, эпидермальные, грибковые, пыльцевые, пищевые). Кожные пробы проводились prick-тестами в условиях аллергологического кабинета. Результаты тестирования с аллергенами соотносились с результатами отрицательного и положительного тест-контроля. Всем пациентам за 5 дней до проведения prick-тестов отменяли прием ГКС (системного действия), антигистаминных средств системного действия, психотропных препаратов.

Оценка концентрации общего IgE и специфических IgE. Определение общего IgE и специфических IgE осуществляли твердофазным хемилюминесцентным иммуноферментным методом («сэндвич»-метод)

с диапазоном определения от 0,1 до 50000 МЕ/мл. Забор крови осуществляли натощак, с 8 до 11 часов утра.

Уровень общего и специфических IgE определяли методом количественного иммуноферментного анализа (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, ELISA) (реактивы АОЗТ «ДИА-плюс», Россия) с использованием двух моноклональных антител с различной этиотропной специфичностью. Одно из них иммобилизовано на твердой фазе. Второе конъюгировано с пероксидазой. Результаты были отражены в % от нормы. Референтные значения IgE в сыворотке крови детей от 1 до 6 лет составили до 60 МЕ/мл, от 7 до 18 лет до 150 МЕ/мл.

Концентрация IgE (МЕ/мл) к пищевым и респираторным аллергенам учитывалась по классам: 0 класс (0–0,34), I класс (0,35–0,69), II класс (0,7–3,49), III класс (3,5–17,4), IV класс (17,5–52,4), V класс (52,5–99,0), VI класс (> 100).

Спирометрию проводили на аппарате «Spiro USB» (CareFusion Ltd., США). Оценка результатов проводилась согласно границам норм и градации патологических отклонений показателей кривой «поток-объем»: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), ОФВ₁, пиковая скорость выдоха (ПСВ), мгновенные объемные скорости (МОС) – скорость воздушного потока в момент выдоха определенной доли ФЖЕЛ (75%, 50%, 25% ФЖЕЛ). Полученные результаты выражались в процентах от должных величин. Проводили ингаляционную пробу с бронхолитиком (сальбутамол 200–400 мкг в зависимости от возраста). Прирост ОФВ₁ и/или ФЖЕЛ на 12% и более считается существенным.

2.2.2. Метаболомный анализ

Изучение **метаболомного профиля** проводили в лаборатории хроматографических исследований – ООО «ХРОМОЛАБ» (руководитель научно-клинического отдела – к. м. н. И.В. Кулес). Анализы проводили однократно (для пациентов с БА вне обострения) или двукратно с интервалом в 10 дней (для пациентов с БА в стадии обострения) (Приложение А).

Уровни аминокислот (48 показателей) определяли в плазме методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemной масс-спектрометрией (ВЭЖХ – МС/МС) на приборе Shimadzu-8050 в комплексе с жидкостным хроматографом Shimadzu LC-20AD (Shimadzu Corporation, Япония). Хроматографическое разделение осуществляли на колонке Chromsystems (Chromsystems Instruments & Chemicals GmbH, Германия) при температуре 25 °С и скорости потока 0,8 мл/мин. Элюентом А служит 2% уксусная кислота в ацетонитриле, элюентом В – 2% уксусная кислота в смеси ацетонитрил – вода 1/9. Режим элюирования градиентный (Таблица 4).

Таблица 4 – Методика режима элюирования при ВЭЖХ – МС/МС

Время, с	Модуль	Команда	Значение
0,50	Pumps	B.Conc	11
5,00	Pumps	B.Conc	11
12,00	Pumps	B.Conc	17
13,00	Pumps	B.Conc	27
13,50	Pumps	B.Conc	100
14,90	Pumps	T.Flow	0,8
15,00	Pumps	T.Flow	0,3
15,80	Pumps	T.Flow	0,3
15,90	Pumps	T.Flow	0,8
16,50	Pumps	B.Conc	100
16,50	Pumps	T.Flow	0,8
16,60	Pumps	B.Conc	0
17,40	Pumps	B.Conc	0
18,20	Pumps	T.Flow	1,8
18,70	Pumps	T.Flow	1,8
18,90	Pumps	T.Flow	0,8
20,00	Controller	Stop	

Примечание: Масс-спектрометрические условия: источник ионизации – электрораспылительная (electrospray ionization); газ ионного источника (nebulizing gas flow) – 2,9 л/мин; поток греющего газа (heating gas flow) – 10 л/мин; температура поверхности раздела (interface temperature) – 300°C; температура десольвации (desolvation temperature) – 526°C; температура линии десольвации (desolvation line temperature) – 250°C; температура источника (heat block temperature) – 400°C; очищающий газ (drying gas flow) – 10 л/мин. Масс-спектрометрическое детектирование осуществляли в режиме мониторинга множественных реакций (Multiple Reaction Monitoring)

В качестве пробоподготовки биоматериала для извлечения целевых аналитов применяли смесь ацетонитрила с 1,5% уксусной кислотой.

Органические кислоты в моче определялись методом газовой хроматографии с масс-спектрометрией для выявления функциональных метаболических изменений (60 показателей):

- маркеры уровня окислительного стресса;
- маркеры метаболизма в цикле трикарбоновых кислот (в цикле Кребса), энергообеспечения клеток, митохондриальной дисфункции;
- маркеры кетогенеза, дисрегуляции обмена углеводов и бета-окисления жирных кислот;
- маркеры метаболизма разветвленных аминокислот;
- маркеры метаболизма триптофана;
- маркеры метаболизма щавелевой кислоты (оксалатов);
- маркеры достаточности витаминов;
- маркеры кофакторного метилирования;
- маркеры детоксикации и эндогенной интоксикации;
- маркеры интоксикации производными бензола.

Порцию разовой мочи объемом не менее 5 мл собирали в пластиковый контейнер с крышкой и для хранения помещали в морозильную камеру с температурой -20°C . Пробоподготовка состояла из прогрева биоматериала до $36,6^{\circ}\text{C}$, экстракции, упаривания в вакууме и последующей дериватизации. Исследование проводили на газовом хроматографе Agilent 7820A (Agilent Technologies, США) с одноквадрупольным масс-спектрометром 5975, на газовом хроматографе Thermo Trace 1310 (Thermo Fisher Scientific, США) с пламенно-ионизационным детектором. Хроматографическое разделение определяемых веществ осуществляли на колонках HP-5MS (15 м×0,32 мм×2,5 мкм), HP-5MS (30 м×0,32 мм×2,5 мкм) (Agilent Technologies, США). Использовали оборудование и реактивы: стандарты органических кислот, метоксиламин, этилацетат, пиридин (Acros Organics B.V.B.A., Бельгия), сульфат натрия (ООО «ТД «Химмед», Россия), соляная кислота (ООО «ТД «Химмед», Россия), дериватизирующий реагент N, tert-Butyldimethylsilyl-N-methyl-trifluoroacetamide with 1% tert-Butyldimethylchlorosilane (TBDMA) (Sigma-Aldrich,

Германия), водяная баня (Mettler, Германия), концентратор (Eppendorf, Германия), мультипланшетный шейкер (BioSan, Латвия), центрифуга (Eppendorf, Германия), термостат электрический суховоздушный (Binder GmbH, Германия). Расчет полученных результатов выполняли с помощью программного обеспечения MassHunter (Agilent Technologies, США), Thermo Xcalibur (Thermo Fisher Scientific, США).

Количественную оценку аналитов в образцах мочи человека проводили по калибровочным кривым. При этом использовали отношение площадей пиков аналитов к площадям пиков их внутренних стандартов.

Определение глутатиона в сыворотке проводили методом ВЭЖХ – МС/МС на приборе Shimadzu-8040 с ионизацией электрораспылением в комплексе с жидкостным хроматографом Nexera X2 (Shimadzu Corporation, Япония). Хроматографическое разделение осуществляли на колонке ProntoSIL 120-5-C18 AQ (ООО ИХ «ЭкоНова», Россия), 2×75 мм, размер частиц 5 мкм при температуре 40°C и скорости потока 0,35 мл/мин. Элюент А: 0,1% водный раствор муравьиной кислоты; Элюент В: метанол. Условия градиента представлены в Таблице 5.

Таблица 5 – Методика хроматографического разделения глутатиона

Время, мин	Фаза А, %	Фаза В, %
1,50	99	1
1,51	5	95
2,50	5	95
2,51	99	1
4,75	99	1

Примечание: Масс-спектрометрические условия: источник ионизации – электрораспылительная (electrospray ionization); полярность: положительная (+); напряжение источника (ion spray voltage) – 3500 В; газ в ячейке соударений (collision-induced dissociation gas) – 230 кПа; температура линии десольвации (desolvation line temperature) – 250°C; температура источника (heat block temperature) – 400°C; газ ионного источника (nebulizing gas flow) – 3 л/мин; очищающий газ (drying gas flow) – 15 л/мин. Тип сканирования – режим мониторинга множественных реакций (Multiple Reaction Monitoring)

2.2.3. Оксид азота в выдыхаемом воздухе

Определение оксида азота выдыхаемого воздуха (FeNO) проводили при помощи портативного ручного прибора измерения окиси азота в выдыхаемом

воздухе Circassia NIOX VERO (Circassia, Великобритания) (Регистрационное удостоверение РЗН 2022/16866).

Измерение оксида азота проводится при спокойном выдохе с постоянной скоростью. Проведение данной методики исследования возможно у детей старше 4 лет.

На основании последних рекомендаций American Thoracic Society, уровень нормальных значений FeNO принимался как < 20 ppb.

2.2.4. Витамин D

Для оценки статуса витамина D у каждого ребенка, определяли уровень 25(OH)D. Применяли иммуноферментный анализ (с раствором конъюгата Horseradish peroxidase). Все заборы крови проводили в конце периода минимальной подверженности инсоляции, в апреле — мае 2019 г. У пациентов также измеряли рост и вес. Уровень 25(OH)D расценивали как достаточный, недостаточный или дефицит витамина D (Таблица 6) [214].

Таблица 6 – Критерии диагностики недостаточности и дефицита витамина D [214]

Состояние	Достаточное количество	Недостаточность	Дефицит
Уровень 25(OH)D	> 50 нмоль/л (> 20 нг/мл)	$30-50$ нмоль/л ($12-20$ нг/мл)	< 30 нмоль/л (< 12 нг/мл)

2.2.5. Оценка показателей variability сердечного ритма

Для определения функционального состояния ВНС осуществляли оценку ВСР с использованием кардиоритмографического комплекса «Кардиовизор-6С» (ООО «Медицинские компьютерные системы», Россия). Исследование проводили в спокойном состоянии в течение 3 минут в положении сидя.

При проведении исследования ВСР вычисляли следующие показатели: SDNN, RMSSD, индекс напряжения регуляторных систем (Stress Index, SI, индекс Баевского), индекс централизации (Index Centralization, IC), pNN50, число значений

интервалов, соответствующих наиболее часто встречающимся значениям (амплитуда моды – AMo), два частотных диапазона – HF и LF, их соотношение LF/HF (Приложение Б).

2.3. Статистические методы исследования

Статистическую обработку данных выполняли на персональном компьютере с помощью электронных таблиц «Microsoft Excel» и пакета статистических программ «SPSS Statistics V17» (США), программы StatTech v. 4.6.3 (разработчик – ООО «Статтех», Россия).

Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка.

Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывали 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 [$Q1$; $Q3$].

Сравнение трех и более групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, выполняли с помощью однофакторного дисперсионного анализа, апостериорные сравнения проводили с помощью критерия Тьюки (при условии равенства дисперсий), критерия Геймса-Хауэлла (при неравных дисперсиях).

Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполняли с помощью критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма.

Для оценки попарных взаимосвязей между непрерывными и порядковыми переменными (возраст, FeNO, витамин D, IgE, тяжесть БА, контроль БА, количество коморбидных заболеваний) использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена (ρ). Для сравнения уровней FeNO и витамина D между

группами с полисенсibilизацией и без нее, а также между группами с разной степенью коморбидности, применяли U-критерий Манна–Уитни. Для выявления независимых предикторов плохого контроля БА проведен многофакторный логистический регрессионный анализ с включением в модель возраста, FeNO, витамина D, IgE, коморбидности и полисенсibilизации.

Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЗНАЧИМОСТИ ФЕНОТИПИЧЕСКИХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ В ВЕДЕНИИ ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

3.1. Фенотипические особенности и спектр сенсibilизации детей с бронхиальной астмой

Проведено одномоментное популяционное исследование спектра аллергической сенсibilизации БА 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.

Анализ медицинской документации показал, что из включенных 970 детей с БА, преобладают мальчики (73,6%) во всех возрастных периодах. Средний возраст детей с БА составил 11,1 [1,0; 17,2] лет.

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 – у 84 детей (8,66%) (Рисунок 3).

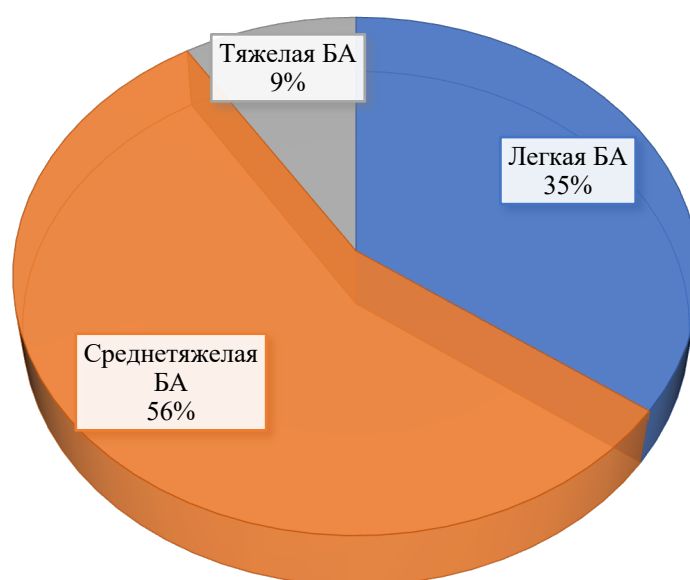


Рисунок 3 – Распределение детей в зависимости от тяжести БА

При анализе возраста постановки диагноза БА медиана составила 4 [2; 8] года. Возраст дебюта бронхиальной обструкции 2 [1;5] года.

При анализе данных анамнеза было установлено, что наследственная отягощенность по аллергическим заболеваниям (таким как АР, АтД, БА) выявлена у 92,9% пациентов, из них по линии матери у 41,9% детей, по линии отца – у 18%, по линии обоих родителей – у 33,1%. У 7% наследственность по аллергическим заболеваниям была не отягощена (Рисунок 4).

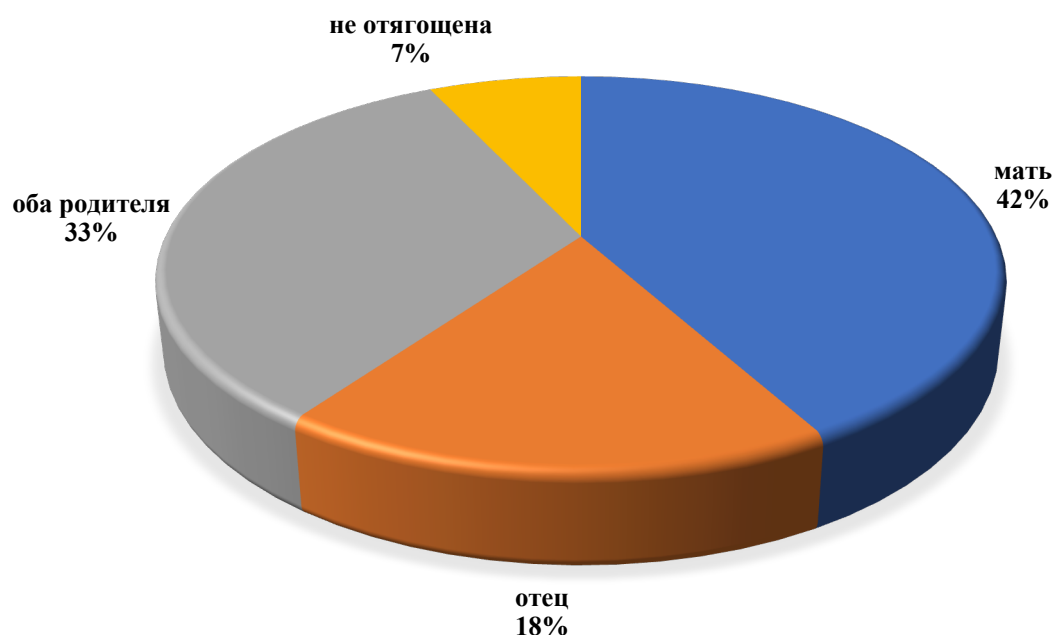


Рисунок 4 – Наследственная отягощенность по аллергическим заболеваниям (БА, АР, АтД) у обследуемых детей с БА

Пациенты, страдающие БА, подвержены риску развития сопутствующих заболеваний со схожим воспалительным процессом. Так, в возрасте до 4-х лет БА сочетается с АР и АтД, с 5 до 9 лет – АтД становится меньше, но появляется поллиноз и далее эта тенденция сохраняется до 18 лет. По данным статистического учета, чаще пациент находится под наблюдением лишь с одним диагнозом, с этим связана низкая выявляемость коморбидных заболеваний (Таблица 7).

Таблица 7 – Частота диагностированных коморбидных заболеваний у наблюдаемых детей по данным форм учета

Показатель	Все дети ¹	Женский пол, N = 256 ¹	Мужской пол, N = 714 ¹	p-value ²
АтД				0,018
наличие	34 / 970 (3,5%)	3 / 256 (1,2%)	31 / 714 (4,3%)	
отсутствие	936 / 970 (96%)	253 / 256 (99%)	683 / 714 (96%)	
АР				0,043
наличие	173 / 970 (18%)	35 / 256 (14%)	138 / 714 (19%)	
отсутствие	797 / 970 (82%)	221 / 256 (86%)	576 / 714 (81%)	
Поллиноз				0,379
наличие	89 / 970 (9,2%)	20 / 256 (7,8%)	69 / 714 (9,7%)	
отсутствие	881 / 970 (91%)	236 / 256 (92%)	645 / 714 (90%)	
Крапивница				0,578
наличие	4 / 970 (0,4%)	0 / 256 (0%)	4 / 714 (0,6%)	
отсутствие	966 / 970 (100%)	256 / 256 (100%)	710 / 714 (99%)	
Примечание: ¹ n / N (%); ² Pearson's Chi-squared test; Fisher's exact test				

При проведении анкетирования АР выявлен у 89,2% пациентов (n=865), АтД – у 24% (n=233) пациентов, проявления поллиноза (аллергический ринокоъюнктивит на фоне поллинации растений) – у 31,6% (n=307), крапивницы – у 5% (n=49) пациентов с БА. При этом частота выявляемости АР 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 общего уровня IgE проведена лишь у 37,11% пациентов. Наименьшее количество обследованных наблюдается в раннем возрасте (1–4 года), существенно возрастает после 5 лет, что связано, по-видимому, с малой информативностью исследования общего IgE у детей до 4-летнего возраста (Таблица 8). Повышенный уровень IgE выявлен у большинства пациентов (81%), что свидетельствует о преобладании фенотипа атопической БА в детском возрасте над неатопической и согласуется с данными литературы [215]. Установление фенотипа БА является ключевым для выбора оптимальной терапии, позволяет обеспечить дифференцированный подход к лечению и определяет прогноз заболевания [142].

Таблица 8 – Распределение детей по полу, возрасту и уровню общего IgE

Показатель	Все дети ¹	1–4 года, N = 22	5–9 лет, N = 226	10–14 лет, N = 420	15–18 лет, N = 302	p-value ²	q-value ³
Пол						0,526	0,567
женский	256/970 (26,3%)	6/22 (27%)	67/226 (30%)	102/420 (24%)	81 / 302 (27%)		
мужской	714/ 970 (73,6%)	16 / 22 (73%)	159/226 (70%)	318/420 (76%)	221/302 (73%)		
Возраст						<0,001	<0,001
N	970	22	226	420	302		
Me [Q1; Q3]	12,9 [9,8; 15,4]	4,0 [2,2; 4,4]	8,0 [7,0; 9,0]	12,4 [11,0; 13,8]	16,2 [15,6; 17,0]		
Range	1,0; 18,0	1,0; 4,8	5,0; 10,0	10,0; 15,0	15,0; 18,0		
Уровень Ig E						0,567	0,567
норма	68 / 360 (19%)	1 / 5 (0%)	19 / 104 (18%)	27 / 156 (17%)	22 / 95 (23%)		
повышен	292 / 360 (81%)	5 / 5 (100%)	85 / 104 (82%)	129 / 156 (83%)	73 / 95 (77%)		
Пропущенные значения	610	17	122	264	207		
Примечание: ¹ n / N (%); c ("N", "Me [Q1; Q3]", "Range"); ² Pearson's Chi-squared test; Kruskal-Wallis rank sum test; Fisher's exact test; ³ False discovery rate correction for multiple testing							

При оценке спектра сенсibilизации группы аллергенов были распределены по профилям:

- профиль А: бытовые аэроаллергены;
- профиль В: пыльца деревьев и трав;
- профиль С: аллергены животных;
- профиль D: грибковые аллергены и «молекулы наиболее распространенных пищевых аллергенов»;
- профиль Е: молекулы наиболее распространенных пищевых аллергенов.

В исследуемой когорте детей с БА распространенность сенсibilизации увеличивается в детском и до подросткового возраста (Рисунок 5). Кроме того, паттерны сенсibilизации различались в зависимости от возрастной группы.

Бытовая сенсibilизация подтверждена у 41% пациентов, при этом отмечено постепенное нарастание показателей до 14 лет. Среди причинных аллергенов преобладают аллергены домашней пыли (32%) и клещей домашней пыли (28%) (Рисунок 5, Таблица 9).

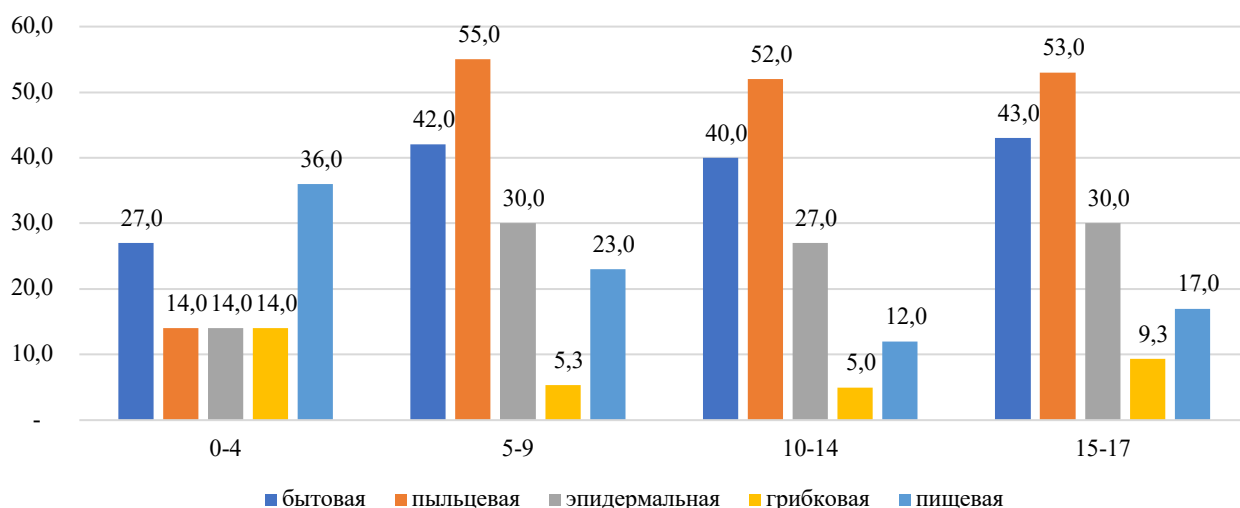


Рисунок 5 – Спектр сенсibilизации у детей с БА в зависимости от возраста

Таблица 9 – Спектр бытовой сенсibilизации в зависимости от пола

Показатель	Все дети ¹	Женский пол, N = 256 ¹	Мужской пол, N = 714 ¹	p-value ²
Сенсibilизация бытовая				0,191
наличие	401 / 970 (41%)	97 / 256 (38%)	304 / 714 (43%)	
отсутствие	569 / 970 (59%)	159 / 256 (62%)	410 / 714 (57%)	
Клещи домашней пыли				0,393
наличие	270 / 970 (28%)	66 / 256 (26%)	204 / 714 (29%)	
отсутствие	700 / 970 (72%)	190 / 256 (74%)	510 / 714 (71%)	
Домашняя пыль				0,323
наличие	312 / 970 (32%)	76 / 256 (30%)	236 / 714 (33%)	
отсутствие	658 / 970 (68%)	180 / 256 (70%)	478 / 714 (67%)	
Библиотечная пыль				0,558
наличие	15 / 970 (1,5%)	5 / 256 (2,0%)	10 / 714 (1,4%)	
отсутствие	955 / 970 (98%)	251 / 256 (98%)	704 / 714 (99%)	
Пух/перо				0,172
наличие	3 / 970 (0,3%)	2 / 256 (0,8%)	1 / 714 (0,1%)	
отсутствие	967 / 970 (100%)	254 / 256 (99%)	713 / 714 (100%)	

Примечание: ¹ n / N (%); ² Pearson's Chi-squared test; Fisher's exact test

Пыльцевая сенсibilизация выявлена у 52%, при этом также отмечено увеличение с возрастом. Среди причинных аллергенов преобладают аллергены пыльцы деревьев (32%) и луговых трав (21%).

Эпидермальная сенсibilизация подтверждена у 28%, при этом постепенное нарастание показателей отмечается до 9 лет, далее отмечена стагнация. Среди

причинных аллергенов превалируют аллергены домашних животных (кошки и собаки).

Грибковая сенсibilизация выявлена у 6,6%. Среди причинных аллергенов превалируют аллергены смеси плесени, и из них альтернативы. Сенсibilизация к плесени была низкой во всех возрастных группах.

Пищевая сенсibilизация подтверждена у 17%, при этом наибольшее количество составили дети в возрасте до 4-х лет. Среди причинных аллергенов превалируют аллергены белка коровьего молока. Перекрестная сенсibilизация к пыльцевым аллергенам составила 4,7% и увеличивалась по мере взросления ребенка.

Следует отметить, что поливалентная (к нескольким группам аллергенов) сенсibilизация отмечена у большинства пациентов (41%).

Частота обострений за последние 12 месяцев 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. Также триггером обострения зачастую являлась физическая нагрузка (45%). Эпидермальные аллергены были причиной обострений у 24% пациентов, эмоции – у 15%, холод – у 22% пациентов с БА.

Проводимая терапия: 37,8% (n=367) пациентов постоянно терапию 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 $13 \pm 1,6$ ppb; при 2–3 обострениях — $33,2 \pm 2,9$ ppb; при более 3 обострениях — $51,8 \pm 4,2$ ppb (Рисунок 6).

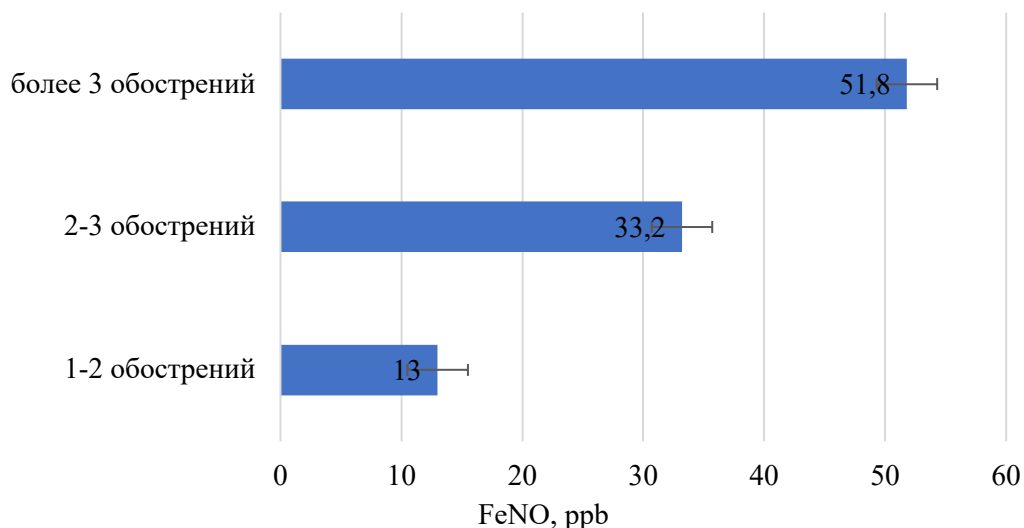


Рисунок 6 – Показатель FeNO и частоты обострений БА

Исходные данные продемонстрировали прямую корреляцию между частотой обострений и выраженностью эозинофильного воспаления, отражаемого уровнем FeNO (Рисунок 6).

3.2. Оценка значимости витамина D при бронхиальной астме в зависимости от тяжести заболевания

В исследовании приняли участие 140 детей и подростков от 4 до 17 лет: 100 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 [206]. Все заборы крови проводили в конце периода минимальной подверженности инсоляции, в апреле – мае 2019 г. У пациентов также измеряли рост и вес.

При анализе результатов лабораторного исследования было выявлено, что уровень витамина D 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(OH)D находился в пределах нормы, в то время как в группе контроля достаточный уровень витамина D 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 D (Таблица 10).

Таблица 10 – Уровень 25(ОН)D у пациентов с БА и без нее

25(ОН)D	Уровень 25(ОН)D, нмоль/л, M±SD (95% ДИ)	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 11). 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 11 – Антропометрические характеристики группы пациентов с БА и группы контроля

	Пациенты с БА	Группа контроля
Количество пациентов	100	40
Возраст, лет, M±SD (95% ДИ)	12,1 ± 3,4 (4,69–16,99)	12,7 ± 3,1 (6,3–18,0)
Рост, м, M±SD (95% ДИ)	0,2±1 (–1,5–3,0)	0,6± 1,2 (–1,2–2,0)
ИМТ, кг/м ² , M±SD (95% ДИ)	-0,3±1 (–1,0–3,2)	0,7± 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%)

Было выявлено, что средний уровень витамина D был значительно ниже у детей с БА по сравнению с детьми без БА. Результаты нашей работы согласуются с данными других исследований. У обследованных нами пациентов с БА чаще выявлялись низкие показатели 25(ОН)D. Еще одним фактором, ассоциированным

как с БА, так и с дефицитом витамина D, является ожирение. Роль ожирения в патогенезе БА широко известна [277]. Актуальность данной проблемы связана, в частности, с ухудшением контроля над БА у лиц с избыточной массой тела, а именно — необходимостью повышения дозы препаратов ингаляционных ГКС ввиду резистентности [215, 277]. На сегодняшний день имеется множество публикаций, в которых в качестве связующего звена данных состояний выступают: провоспалительные и противовоспалительные адипокины (лептин, адипонектин) [61], генетические факторы [88, 215], коморбидные состояния, а также дополнительные внешние факторы. Одним из подобных факторов, является дефицит витамина D. В нашем исследовании в группе пациентов с БА избыток массы тела и ожирение встречались чаще, чем в группе контроля, и уровень 25(OH)D у данных пациентов был ниже, что также подчеркивает связь дефицита и недостаточности витамина D с ожирением и избытком массы тела.

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 [53].

Проведенное исследование выявило комплекс статистически значимых взаимосвязей между возрастом, иммунологическими маркерами (FeNO, IgE, витамин D), коморбидностью и контролем БА у детей.

Установлена прямая корреляционная связь средней силы между возрастом и степенью полисенсibilизации ($\rho = 0,44$; $p = 0,009$). Это указывает на то, что с возрастом у детей с БА происходит накопление сенсibilизации к множественным аллергенам, что согласуется с концепцией «атопического марша» и 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

проведен корреляционный анализ с расчетом коэффициента ранговой корреляции Спирмена (ρ). Выявлена статистически значимая обратная корреляционная связь средней силы между уровнем витамина D и тяжестью заболевания: $\rho = -0,49$; $p = 0,006$. Это указывает на то, что низкие значения витамина D ассоциируются с более тяжелым течением болезни (более высокая степень обструкции, частота обострений). Таким образом, низкий уровень витамина D может рассматриваться как маркер (но не обязательно причина) более тяжелого течения заболевания, что требует дальнейших проспективных исследований.

У детей с наличием коморбидных заболеваний (АР, АтД, 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 Т2-воспалением и дефицитом витамина D.

При анализе подгрупп по уровню контроля заболевания (по АСТ/С-АСТ) получены следующие результаты (Таблица 12).

Таблица 12 – 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), Me [Q1; Q3]	22 [15; 31]	58 [41; 79]	< 0,001
Витамин D (нг/мл), Me [Q1; Q3]	28 [24; 34]	16 [12; 20]	< 0,001

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

- повышенный FeNO (отношение шансов (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 2 и более 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.

Исследования спектра сенсibilизации позволяют более подробно изучить механизмы, участвующие в развитии аллергических заболеваний и, в частности, БА. Известно, что моносенсibilизированных лиц следует анализировать иначе, чем полисенсibilизированных лиц, поскольку полисенсibilизация, по-видимому, связана с сохранением и тяжестью аллергических заболеваний [44, 215].

Наше исследование выявило несколько ограничений. Хотя БА и АР, поллиноз имеют много общего и относятся к респираторным заболеваниям, дифференциальная диагностика могла привести к недооценке определенной информации. Еще одним ограничением было измерение только тех компонентов аллергенов, которые доступны для диагностики в амбулаторной практике.

Проведенное исследование позволило установить, что БА у детей характеризуется выраженной гетерогенностью клинико-иммунологических фенотипов, формирующихся под влиянием возраста, генетической предрасположенности и спектра аллергической сенсibilизации.

Преобладание атопического фенотипа, выявление высокой частоты полисенсibilизации, а также ее увеличение с возрастом подтверждают концепцию эволюции атопического процесса («атопический марш»). При этом в нашем исследовании выявлено, что коморбидные заболевания диагностируются реже, что может негативно влиять на контроль заболевания.

Иммунологические маркеры (IgE, FeNO, витамин D) тесно связаны с тяжестью и контролем БА. Значимым является выявление дефицита витамина D

как фактора, связанного с более тяжелым и неконтролируемым течением заболевания.

Комплексная оценка клинических и лабораторных показателей позволила определить ключевые факторы неблагоприятного течения БА, что повышает возможности для персонифицированного подхода к диагностике и терапии.

3.3. 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.

1. Метаболизм аминокислот у детей с бронхиальной астмой.

Аминокислоты представляют собой ключевые метаболиты, выполняющие структурную, энергетическую и регуляторную функции. Они участвуют в синтезе белков, регуляции иммунного ответа, антиоксидантной защите и межклеточной сигнализации. В исследовании проанализированы 48 аминокислот, включая как незаменимые (триптофан, валин, треонин, изолейцин, лейцин, лизин, метионин, фенилаланин и др.), так и заменимые (глутамин, глутамат, аспартат, серин, цистеин и др.).

Сравнительный анализ проводили с учетом степени тяжести заболевания и фазы (обострение/ремиссия), что позволило выявить метаболические паттерны, ассоциированные с активностью воспалительного процесса.

В целом полученные данные свидетельствуют о выраженной перестройке аминокислотного обмена при БА.

Треонин – незаменимая аминокислота, участвующая в синтезе белков, формировании иммунного ответа и метаболизме муцинов. Его роль в патогенезе БА связана с влиянием на воспаление, гиперреактивность бронхов и мукоцилиарный клиренс.

При анализе концентрации треонина выявлены статистически значимые различия между группами ($p = 0,032$, критерий Фишера). Наибольшие значения зафиксированы в группе пациентов со среднетяжелым течением в фазе обострения ($133,618 \pm 34,698$), что достоверно выше, чем в группе среднетяжелого/тяжелого течения вне обострения ($105,416 \pm 26,367$; $p = 0,026$). Показатели группы легкого течения вне обострения занимали промежуточное положение ($114,740 \pm 33,372$) (Таблица 13, Рисунок 7).

Таблица 13 – Треонин в крови у детей с БА в зависимости от тяжести и периода заболевания

Показатель	Категории	Треонин		
		M ± SD	95% ДИ	p
Группа	Среднетяжелое/ тяжелое течение (обострение)	133,618 ± 34,698	115,778 – 151,458	0,032* Р _{Ср обостр} – Ср/тяж вне обостр = 0,026
	Среднетяжелое/ тяжелое течение (вне обострения)	105,416 ± 26,367	92,707 – 118,124	
	Легкое течение вне обострения	114,740 ± 33,372	96,259 – 133,221	
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)				

Повышение уровня треонина в период обострения ($133,6 \pm 34,7$ против $105,4 \pm 26,4$; $p = 0,026$) можно объяснить несколькими взаимосвязанными механизмами. С одной стороны, на фоне воспаления усиливаются катаболические процессы: под влиянием провоспалительных цитокинов, таких как IL-6 и TNF- α , увеличивается распад мышечных белков, что сопровождается высвобождением аминокислот, включая треонин. С другой, возможно нарушение его использования. Треонин является предшественником аминокислот глицина и серина, которые

участвуют в синтезе глутатиона (основного антиоксиданта). При персистирующем воспалении и окислительном стрессе возрастает потребность в глутатионе, что может привести к истощению данных метаболических путей и относительному накоплению треонина.

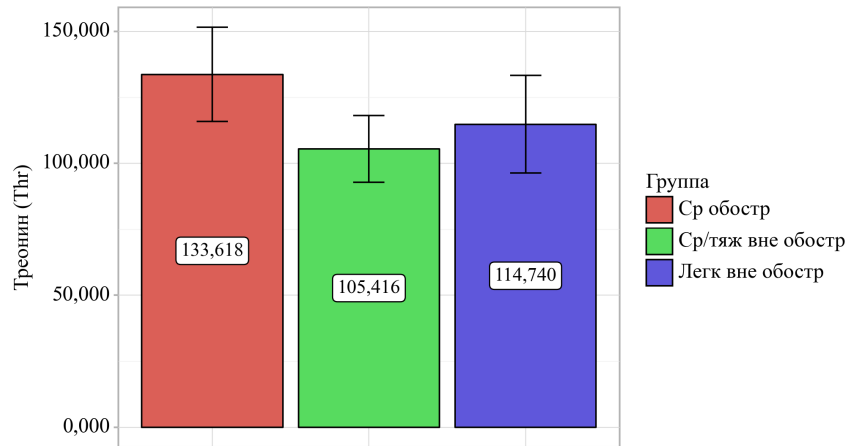


Рисунок 7 – Анализ уровня треонина в крови у детей с БА в зависимости от тяжести и периода заболевания

Также треонин участвует в синтезе муцинов, которые являются основой бронхиальной слизи. При БА происходит гиперплазия бокаловидных клеток и повышенная продукция муцинов (в частности, MUC5AC, MUC5B), что приводит к обструкции дыхательных путей. Изменения в обмене треонина могут способствовать усиленному образованию слизи и как следствие – более тяжелому течению. На метаболизм аминокислот, включая треонин, может влиять кишечная микробиота. Известно, что она участвует в метаболизме аминокислот, включая треонин. Дисбиотические изменения, часто наблюдаемые при БА, могут изменять уровень треонина и его производных, тем самым влияя на системное воспаление и иммунный ответ.

Триптофан является ключевой незаменимой аминокислотой, участвующей в иммунной регуляции, процессах воспаления и окислительного стресса. Сравнение концентраций триптофана показало статистически значимую разницу между группами ($p = 0,012$ по Фишеру). Самые высокие значения выявлены в фазе среднетяжелого обострения: $68,224 \pm 15,151$, что достоверно отличалось от уровня

в группе пациентов со среднетяжелым/тяжелым течением вне обострения. В данной группе средний показатель составил $54,579 \pm 11,217$ ($p = 0,019$). Интересно, что группа легкого течения вне обострения ($66,860 \pm 17,282$) тоже имела значимые отличия от среднетяжелой/тяжелой группы в ремиссии ($p = 0,047$). Результаты сведены в Таблице 14 и представлены на Рисунке 8. Полученные данные согласуются с литературными данными о роли триптофана в патогенезе астмы, включая его связь с воспалением, окислительным стрессом и иммунным ответом [344, 345]. Повышенные уровни могут отражать компенсаторные механизмы при обострении.

Таблица 14 – Триптофан в крови у детей с БА в зависимости от тяжести и периода заболевания

Показатель	Категории	Триптофан		
		M $\pm$ SD	95% ДИ	p
Группа	Среднетяжелое/тяжелое течение (обострение)	$68,224 \pm 15,151$	$60,433 - 76,014$	$0,012^*$
	Среднетяжелое/тяжелое течение (вне обострения)	$54,579 \pm 11,217$	$49,172 - 59,986$	$p_{\text{Легк вне обостр} - \text{Ср/тяж вне обостр}} = 0,047$
	Легкое течение вне обострения	$66,860 \pm 17,282$	$57,289 - 76,431$	$p_{\text{Ср обостр} - \text{Ср/тяж вне обостр}} = 0,019$
Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)				

У пациентов в стадии обострения БА анализ на метаболиты проводили повторно через 10 суток, когда наблюдалось улучшение как по клиническим данным (исчезновение симптомов, таких как одышка, кашель, свистящие хрипы в легких), так и по данным спирометрии – нормализация показателей ОФВ₁, индекса Генслера, ПСВ $>80\%$ от должных показателей. Уровень триптофана на 10 сутки составил $71,3 \pm 13,5$ мкмоль/л (различия с уровнем триптофана исходно статистически не значимы, $p=0,22$). По данным исследований S. Carraro et al. (2018) у детей дошкольного возраста с ранним началом БА были отмечены высокие уровни веществ, связанных с метаболизмом триптофана (5-гидрокси-L-триптофан, индол-3-ацетамид, 3-индолуксусная кислота, индол, глутаровая кислота, 5-гидрокси-1-триптофан, кинуренин) [366].

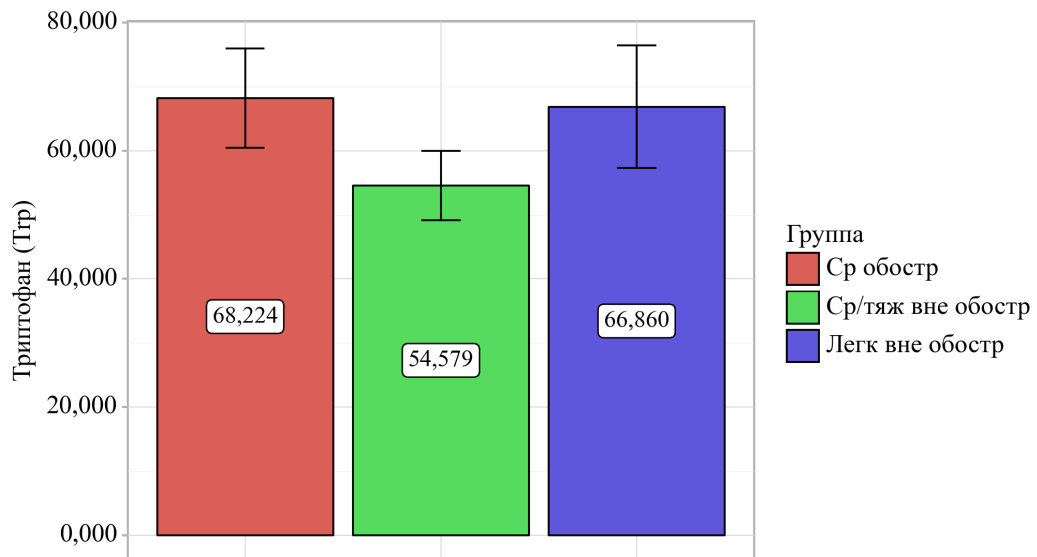


Рисунок 8 – Анализ уровня триптофана в крови у детей с БА в зависимости от тяжести и периода заболевания

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. В нашем исследовании выявлен существенно более высокий уровень триптофана в плазме крови у пациентов с обострением БА по сравнению с пациентами, у которых БА была вне обострения. Этот высокий уровень триптофана не снижается в короткие сроки (в течение 10 суток), когда клинически и по данным спирометрии уже отмечается улучшение. Длительное сохранение повышенного уровня триптофана после купирования симптомов подчеркивает необходимость продолжительной противовоспалительной терапии, даже при клиническом улучшении.

Квинолиновая кислота – метаболит триптофана. Триптофан метаболизируется до кинуреновой и ксантуреновой кислот, а затем до квинолиновой кислоты. Кинуреновая кислота образуется при распаде триптофана при участии фермента индоламин-2,3-диоксигеназы и является предшественником для синтеза NAD. Кинурениновый путь – основной путь метаболизма триптофана, который активируется в ответ на воспаление и стресс. Дисрегуляция или избыточная активация кинуренинового пути может привести

к активации иммунного ответа. Известно, что для БА характерен высокий уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе. Одной из причин высокого уровня триптофана у пациентов с БА может быть то, что оксид азота ингибирует фермент индоламин-2,3-диоксигеназу-1 (ИДО-1), который участвует в катаболизме (разрушении) триптофана. В результате уровень триптофана возрастает. Уровень триптофана и его метаболитов в крови может служить биомаркером для ранней диагностики обострения БА [324]. Требуются дальнейшие исследования для определения метаболомного профиля у пациентов с разной степенью тяжести БА, что в дальнейшем можно использовать для дифференциальной диагностики. Для внедрения такого подхода в клиническую практику необходимо четкое определение референсных значений, соответствующих легкой и тяжелой БА, стадии обострения и ремиссии, что требует проведения более крупных метаболомных исследований в данной популяции.

Метионин — незаменимая серосодержащая аминокислота, которая играет важную роль в организме: это и процессы метилирования, и синтез белков, и антиоксидантная защита, и контроль воспаления. При БА вклад метионина в патогенез может осуществляться по нескольким направлениям: через оксидативный стресс, напушения иммунной регуляции и ремоделирование дыхательных путей. Мы получили статистически значимые отличия между группами ($p = 0,029$ по Краскелу-Уоллису), причем самый высокий уровень метионина отмечен при легком течении вне обострения ($Me = 27,910$). Различия с группой со среднетяжелым/тяжелым течением вне обострения ($Me = 23,680$) оказался значимым ($p = 0,045$). Возможно, это отражает компенсаторную активацию антиоксидантных резервов, в частности выработку S-аденозилметионина. У пациентов в обострении значения были промежуточными ($Me = 25,720$) (Таблица 15, Рисунок 9).

Таблица 15 – Метионин в крови у детей с БА в зависимости от тяжести и периода заболевания

Показатель	Категории	Метионин		
		Ме	Q1; Q3	p
Группа	Среднетяжелое/ тяжелое течение (обострение)	25,720	24,060; 29,150	$p_{\text{Легк вне обостр}} -$ $\text{Ср/тяж вне обостр} =$ 0,045
	Среднетяжелое/ тяжелое течение (вне обострения)	23680	21,635; 25,875	
	Легкое течение вне обострения	27,910	26,055; 29,955	

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

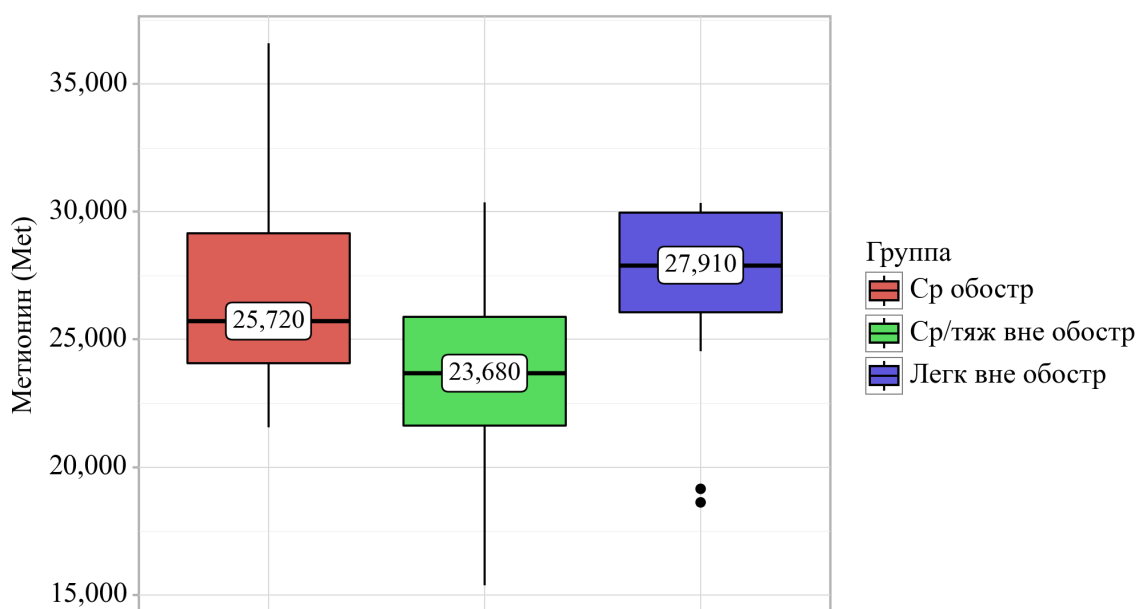


Рисунок 9 – Анализ уровня метионина в зависимости от тяжести БА и периода заболевания

Метионин является предшественником глутатиона, одного из главных внутренних антиоксидантов организма. При БА активация воспалительных клеток (эозинофилов, нейтрофилов, макрофагов) сопровождается повышенным образованием активных форм кислорода, которые повреждают эпителий бронхов и повышают чувствительность дыхательных путей. У детей с легкой формой астмы отмечается более высокий уровень метионина по сравнению со средне-тяжелой вне обострения (27,9 против 23,7; $p = 0,045$), что может быть связано с компенсаторной реакцией организма: метионин участвует в процессе синтеза S-аденозилметионина,

участвующего в реакциях детоксикации как донор метильных групп. S-аденозилметионин способен снижать интенсивность воспаления за счет подавления активности макрофагов и нейтрофилов.

Избыток метионина может способствовать накоплению гомоцистеина (токсичного промежуточного метаболита), который усиливает воспаление (в том числе через активацию ядерного пути κB и увеличение продукции провоспалительных цитокинов – $\text{TNF-}\alpha$, IL-6, IL-8), ухудшает функцию эндотелия, что также может утяжелять течение астмы. Метионин участвует в реакциях метилирования, которые катализируются ферментом метионин-аденозилтрансферазой, необходимые для регуляции работы генов и клеточных функций. Так, метилирование ДНК влияет на экспрессию генов, связанных с аллергическим воспалением (например, цитокинов T2-воспаления – IL-4, IL-5, IL-13), а также необходимо для синтеза основных компонентов сурфактанта (фосфатидилхолинов). Нарушения в этих механизмах могут способствовать повышенной реактивности бронхов.

Дисбаланс метионина и связанные с ним изменения метилирования могут приводить к усилению выработки провоспалительных медиаторов и снижению активности регуляторных T-клеток, что усиливает аллергическое воспаление. Таким образом, роль метионина неоднозначна: с одной стороны, он участвует в защитных механизмах, с другой, при избытке может способствовать развитию воспаления.

Хроническое воспаление при астме приводит к структурным изменениям в дыхательных путях (гипертрофия гладких мышц, фиброз). Метионин влияет на этот процесс через синтез коллагена и внеклеточного матрикса (через превращение в цистеин и таурин), регуляцию активности матриксных металлопротеиназ, участвующих в деградации соединительной ткани. Избыток метионина может стимулировать фиброзные изменения.

Аспарагиновая кислота — заменимая аминокислота, выполняющая ключевые функции в метаболизме, иммунной регуляции и клеточной сигнализации. При бронхиальной астме ее влияние может быть связано

с нейромедиаторной активностью, синтезом оксида азота, участием в цикле мочевины и модуляцией воспалительных процессов.

Выявлены статистически значимые различия между группами ($p=0,023$) (Таблица 16, Рисунок 10). Максимальные значения в группе среднетяжелого течения в фазе обострения ($Me=8,870-12,240$), достоверно выше, чем в группе среднетяжелого/тяжелого течения вне обострения ($p=0,019$).

Таблица 16 – Аспаргиновая кислота в крови у детей с БА в зависимости от тяжести и периода заболевания

Показатель	Категории	Аспаргиновая кислота		
		Me	Q1; Q3	p
Группа	Среднетяжелое/ тяжелое течение (обострение)	8,870	8,870; 12,240	0,023* $p_{\text{Ср/тяж вне обостр} - \text{Ср обостр}} = 0,019$
	Среднетяжелое/ тяжелое течение (вне обострения)	8,870	8,870; 8,870	
	Легкое течение вне обострения	8,870	8,870; 9,715	

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

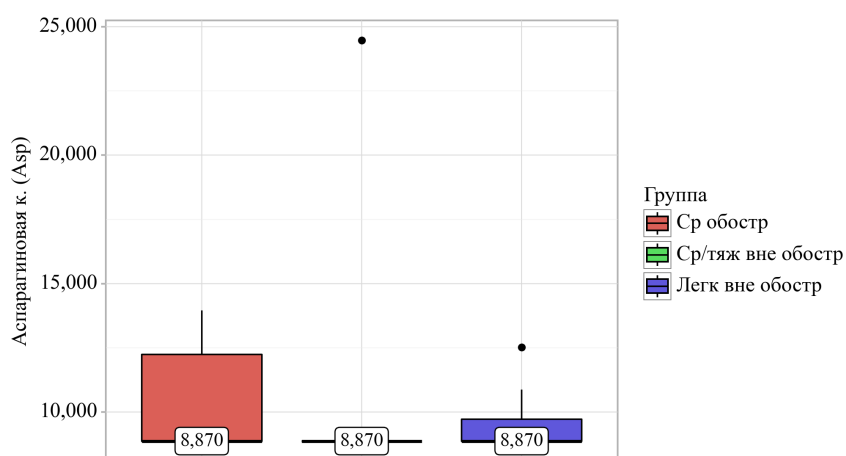


Рисунок 10 – Анализ уровня аспаргиновой кислоты в зависимости от тяжести БА и периода заболевания

Выявленные изменения аспарагиновой кислоты могут отражать активацию метаболических путей при воспалении.

Аспарагиновая кислота — возбуждающий нейромедиатор, действующий через NMDA-рецепторы (связывающие N-метил-D-аспартат, N-methyl-D-aspartate)

→ усиливает выделение субстанции Р и кальцитонин-ген-связанного пептида (Calcitonin Gene-Related Peptide), которые:

- повышают сосудистую проницаемость → отек бронхов;
- активируют тучные клетки → выброс гистамина и лейкотриенов.

Гиперактивация NMDA-рецепторов (например, при стрессе) может усугублять бронхоконстрикцию у пациентов с астмой.

Дисбиоз кишечника может нарушать баланс аспарагиновой кислоты, способствуя системному воспалению, которое ухудшает течение астмы.

Глутамин является важным субстратом для иммунных клеток. Выявлены значимые межгрупповые различия ($p=0,014$). При этом наибольшая концентрация глутамина выявлена при легком течении вне обострения ($Me=710,7$). Также определено снижение на 10,2% при среднетяжелом/тяжелом течении вне обострения ($p=0,011$) (Таблица 17, Рисунок 11). Снижение глутамина при более тяжелом течении может свидетельствовать об истощении метаболических резервов.

Изменения глутамина могут свидетельствовать о нарушении функции иммунных клеток (лимфоцитов, нейтрофилов). Снижение на 10,2% после обострения подтверждает гипотезу R.S. Kelly et al. (2017) об истощении глутамина при респираторном дистресс-синдроме [140].

Таблица 17 – Глутамин в крови у детей с БА в зависимости от тяжести и периода заболевания

Показатель	Категории	Глутамин		
		Me	Q1; Q3	p
Группа	Среднетяжелое/ тяжелое течение (обострение)	693,000	623,300; 714,800	0,014* pЛегк вне обостр – Ср/тяж вне обостр = 0,011
	Среднетяжелое/ тяжелое течение (вне обострения)	638,600	600,450; 693,050	
	Легкое течение вне обострения	710,700	674,600; 789,250	
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)				

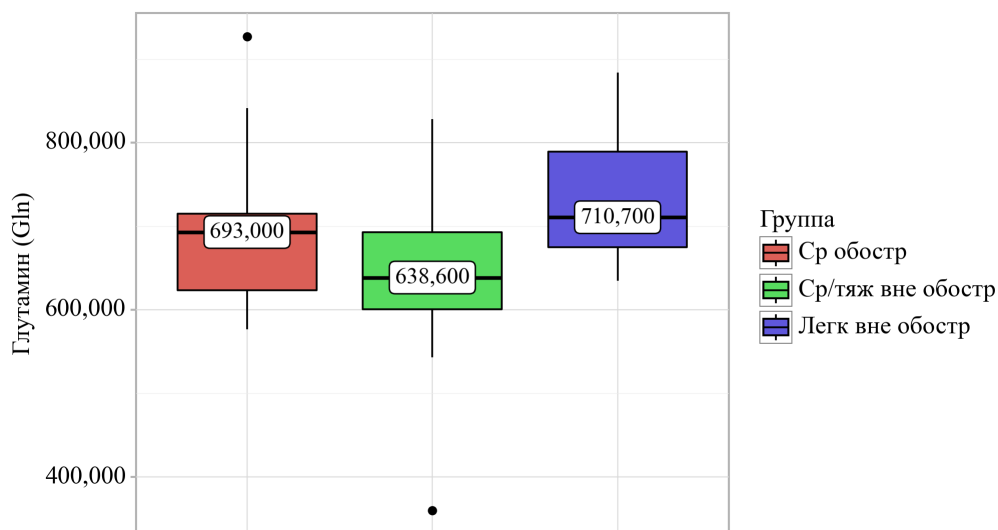


Рисунок 11 – Анализ уровня глутамина в зависимости от тяжести БА и периода заболевания

Глутаминовая кислота не показала значимых различий ($p=0,369$) между группами (Таблица 18, Рисунок 12). Однако, у 81% пациентов уровень был ниже референсных значений, что может указывать на истощение антиоксидантных резервов.

Глутамин и глутаминовая кислота — два активных метаболита, связанных с третьим метаболитом — α -кетоглутаровой кислотой. Они выполняют множество функций: нейротрансмиссерную и антиоксидантную роли. Глутаминовая кислота была снижена у 81% пациентов, глутамин – у 24%.

Таблица 18 – Глутаминовая кислота в крови у детей с БА в зависимости от тяжести и периода заболевания

Показатель	Категории	Глутаминовая кислота		
		Me	Q1; Q3	p
Группа	Среднетяжелое/ тяжелое течение (обострение)	38,300	38,300; 38,300	0,3691
	Среднетяжелое/ тяжелое течение (вне обострения)	38,300	38,300; 39,300	
	Легкое течение вне обострения	38,300	38,300; 38,300	
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)				

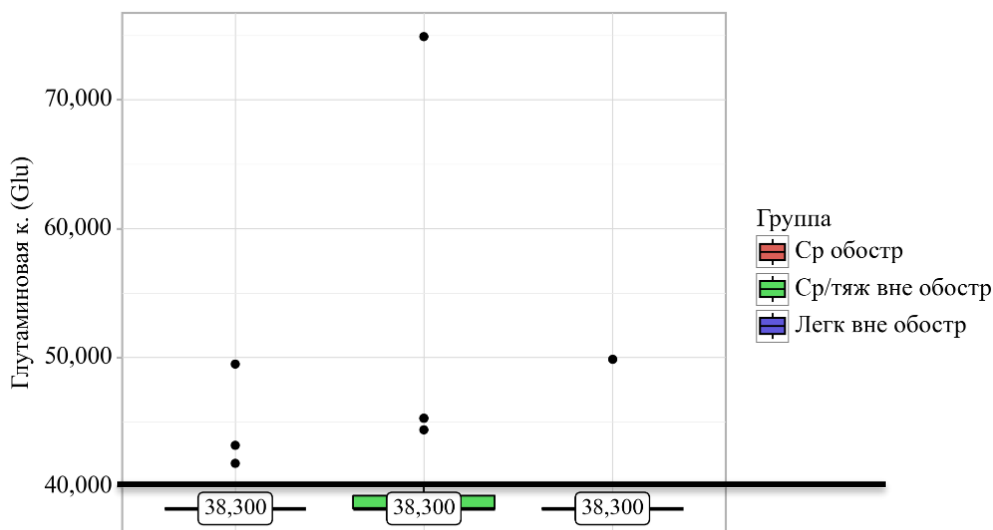


Рисунок 12 – Анализ уровня глутаминовой кислоты в зависимости от тяжести БА и периода заболевания

Глутаминовая кислота, несмотря на отсутствие статистически значимых различий, была снижена у большинства пациентов, что указывает на истощение антиоксидантной системы, в частности глутатионового звена.

Пролин повышен при обострении ($Me=247,1$) по сравнению с группой вне обострения ($Me=194,0$, $p = 0,031$), что может свидетельствовать о повышенном коллагеновом обмене. Выявлены статистически значимые различия ($p=0,037$) между группами (Таблица 19, Рисунок 13).

Таблица 19 – Пролин в крови у детей с БА в зависимости от тяжести и периода заболевания

Показатель	Категории	Пролин		
		Me	Q1; Q3	p
Группа	Среднетяжелое/ тяжелое течение (обострение)	247,100	211,200; 257,900	0,037* p _{Ср/тяж вне обостр – Ср обостр} = 0,031
	Среднетяжелое/ тяжелое течение (вне обострения)	194,000	165,500; 201,800	
	Легкое течение вне обострения	209,400	166,100; 249,100	
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)				

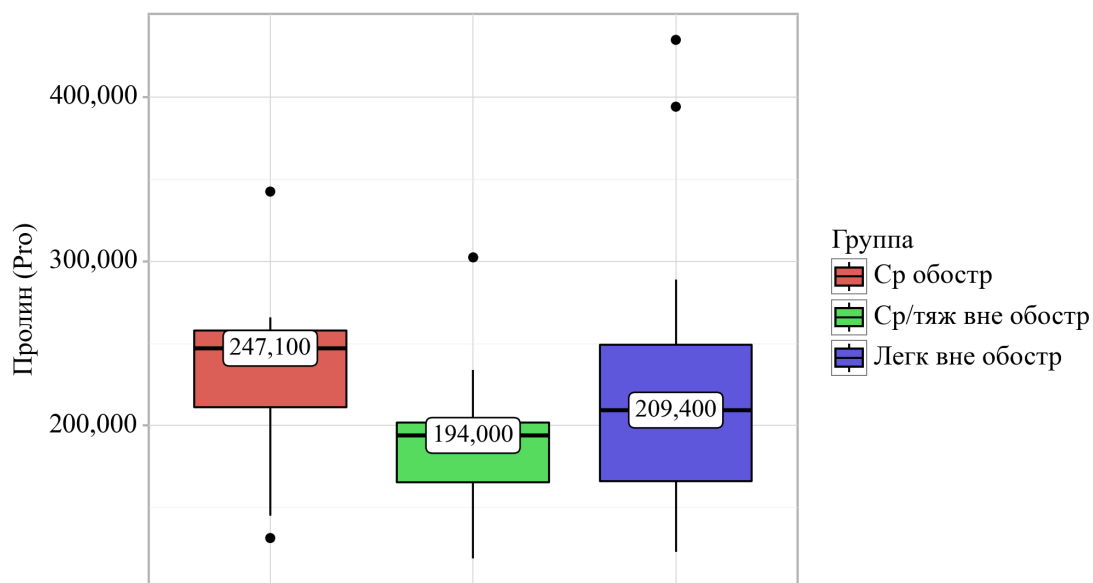


Рисунок 13 – Анализ уровня пролина в зависимости от тяжести БА и периода заболевания

Повышение пролина на 27,4% при обострении БА ($Me=247,100$) по сравнению с ремиссией может свидетельствовать об активации процессов ремоделирования дыхательных путей и активацией фиброза (пролин является ключевым компонентом коллагена, и его накопление может указывать на ремоделирование дыхательных путей). Нарушением деградации при гипоксии (характерной для обострения астмы) снижается активность пролингидроксилазы, что ведет к накоплению пролина.

Цистеин. Выявлены значимые различия ($p = 0,042$, критерий Краскела–Уоллиса) между группами. В группе пациентов со среднетяжелым течением в стадии обострения уровень цистеина составил 20,180 [17,860; 30,160], что выше, чем в группе пациентов со среднетяжелым/тяжелым течением вне обострения (11,880 [7,295; 19,130]) (Таблица 20, Рисунок 14). У пациентов группы с легким течением БА вне обострения также выявлены повышенные показатели цистина.

Повышение на 69,8% ($p=0,042$) цистеина при обострении БА согласуется с концепцией А.М. Fitzpatrick et al. (2011) о компенсаторной активации глутатионовой системы и повышении окислительно-восстановительных процессов [205]. Повышение цистеина при обострении (20,2 vs. 11,9, $p = 0,042$) говорит

об активации окислительного стресса: цистеин – предшественник глутатиона, и его повышение может быть попыткой компенсировать дефицит антиоксидантной защиты. Одновременно снижение глутаминовой кислоты (у 81% пациентов) подтверждает истощение глутатионовой системы.

Таблица 20 – Цистеин в крови у детей с БА в зависимости от тяжести и периода заболевания

Показатель	Категории	Цистеин		
		Ме	Q1; Q3	p
Группа	Среднетяжелое/ тяжелое течение (обострение)	20,180	17,860; 30,160	0,042*
	Среднетяжелое/ тяжелое течение (вне обострения)	11,880	7,295; 19,130	
	Легкое течение вне обострения	20,880	13,630; 24,685	

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

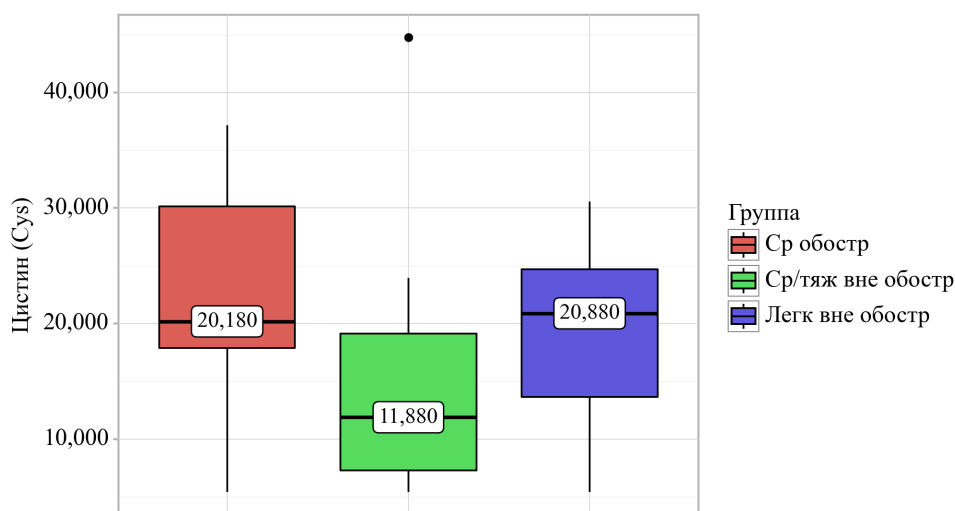


Рисунок 14 – Анализ уровня цистеина в зависимости от тяжести БА и периода заболевания

Алло-изолейцин. Обнаружены статистически значимые различия ($p = 0,003$, критерий Краскела–Уоллиса) между группами. Наибольшие значения зафиксированы в группе легкого течения вне обострения (2,260 [1,745; 2,540]), что достоверно выше ($p = 0,005$), чем в группе среднетяжелого/тяжелого течения

вне обострения (1,550 [1,550; 1,575]). Повышение алло-изолейцина на 36,1% при обострении по сравнению с группой пациентов вне обострения может отражать нарушения метаболизма разветвленных аминокислот (Таблица 21, Рисунок 15).

Таблица 21 – Алло-изолейцин в крови у детей с БА в зависимости от тяжести и периода заболевания

Показатель	Категории	Алло-изолейцин		
		Ме	Q1; Q3	p
Группа	Среднетяжелое/тяжелое течение (обострение)	2,110	1,550; 2,380	$p_{\text{Ср/тяж вне обостр} - \text{Ср обостр}} = 0,018$ $p_{\text{Легк вне обостр} - \text{Ср/тяж вне обостр}} = 0,005$
	Среднетяжелое/тяжелое течение (вне обострения)	1,550	1,550; 1,575	
	Легкое течение вне обострения	2,260	1,745; 2,540	

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

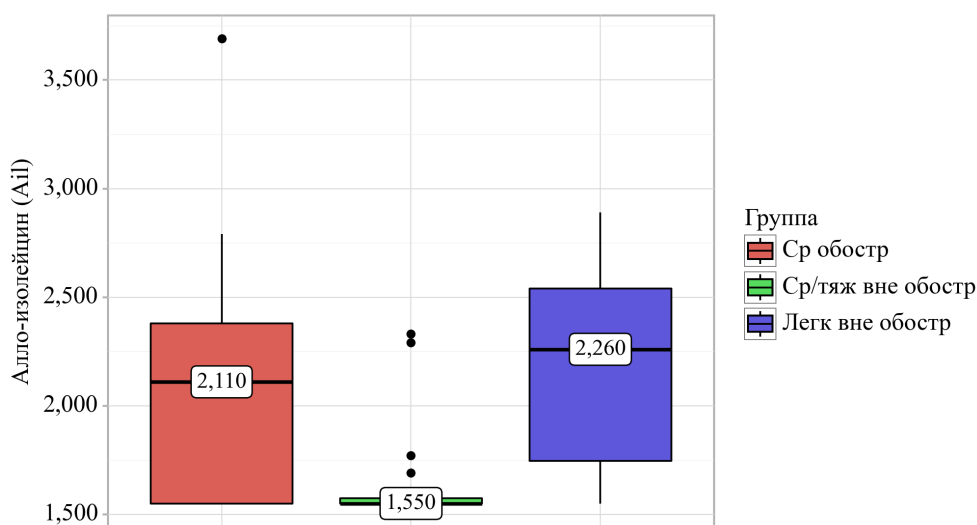


Рисунок 15 – Анализ уровня алло-изолейцина в зависимости от тяжести БА и периода заболевания

2. Анализ органических кислот и метаболитов аминокислот в моче.

Пировиноградная кислота (пируват). Выявлены значимые различия ($p = 0,038$, критерий Краскела–Уоллиса): в группе пациентов со среднетяжелым течением в обострении уровень пирувата был выше (16,683 [13,423; 22,290]),

чем в группе пациентов со среднетяжелым течением вне обострения (10,908 [8,857; 15,636], $p = 0,031$) (Таблица 22, Рисунок 16).

Таблица 22 – Пировиноградная кислота в моче у детей с БА в зависимости от тяжести и периода заболевания

Показатель	Категории	Пировиноградная кислота		
		Me	Q1; Q3	p
Группа	Среднетяжелое/тяжелое течение (обострение)	16,683	13,423; 22,290	0,038* $p_{\text{Ср/тяж вне обостр} - \text{Ср обостр}} = 0,031$
	Среднетяжелое/тяжелое течение (вне обострения)	10,908	8,857; 15,636	
	Легкое течение вне обострения	14,525	11,256; 19,218	

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

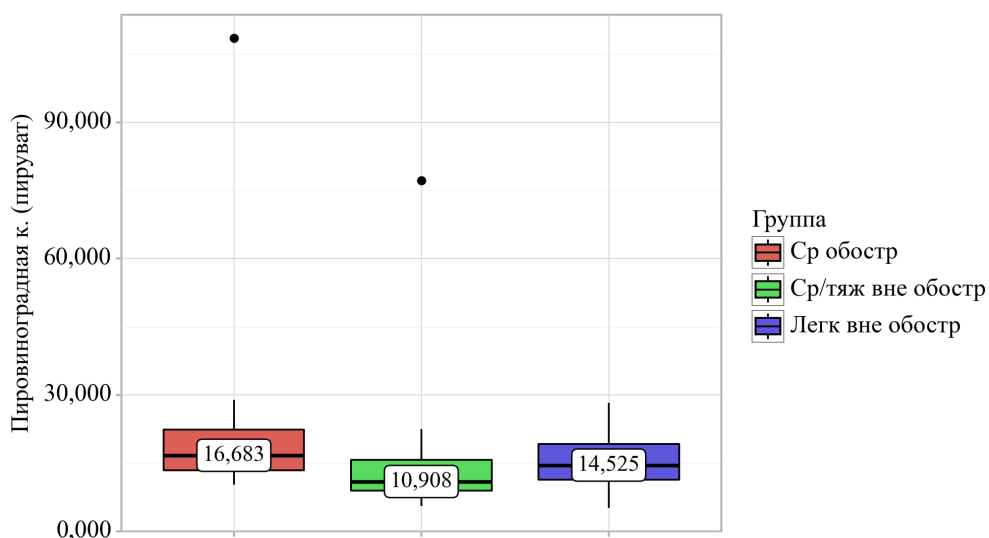


Рисунок 16 – Анализ уровня пировиноградной кислоты в зависимости от тяжести БА и периода заболевания

Повышение пирувата при обострении (16,7 vs. 10,9, $p = 0,031$) может указывать на анаэробный гликолиз (из-за гипоксии и воспаления клетки переключаются на менее эффективный путь получения энергии, что ведет к накоплению пирувата). Также возможно нарушение работы пируватдегидрогеназы – этот фермент превращает пируват в ацетил-КоА, но при астме его активность может подавляться провоспалительными цитокинами.

4-метил-2-оксовалериановая кислота (метаболит лейцина). Обнаружены статистически значимые различия ($p = 0,029$, критерий Краскела–Уоллиса). В группе пациентов со среднетяжелым течением в стадии обострения уровень данного метаболита был выше на 65,3% (0,496 [0,375; 0,709]), чем в группе пациентов со среднетяжелым/тяжелым течением вне обострения (0,300 [0,221; 0,427], $p = 0,026$) (Таблица 23, Рисунок 17).

Таблица 23 – 4-метил-2-оксовалериановая кислота в моче у детей с БА в зависимости от тяжести и периода заболевания

Показатель	Категории	4-метил-2-оксовалериановая кислота		
		Ме	Q1; Q3	p
Группа	Среднетяжелое/тяжелое течение (обострение)	0,496	0,375; 0,709	0,029* $p_{\text{Ср/тяж вне обостр} - \text{Ср обостр}} = 0,026$
	Среднетяжелое/тяжелое течение (вне обострения)	0,300	0,221; 0,427	
	Легкое течение вне обострения	0,392	0,270; 0,490	

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

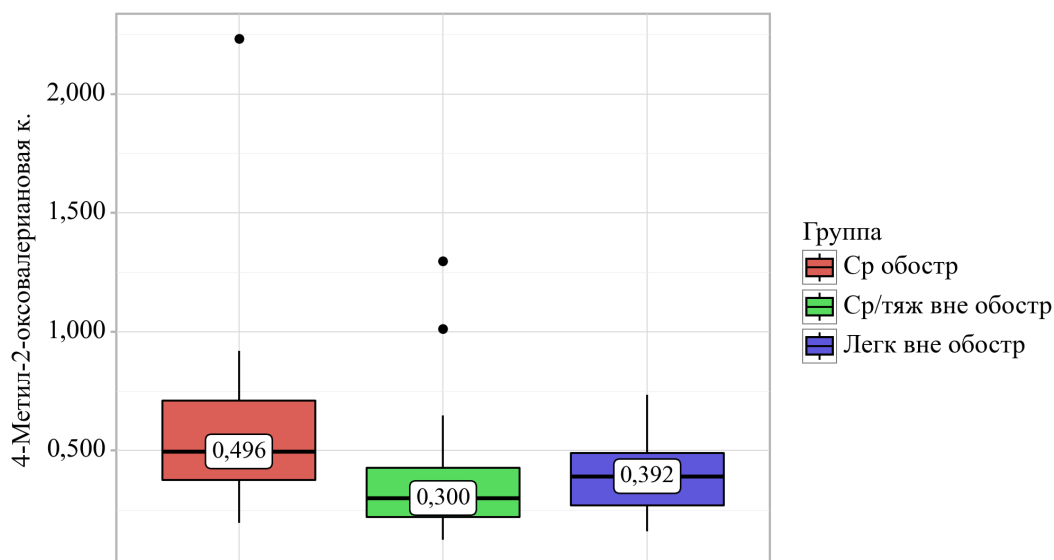


Рисунок 17 – Анализ уровня 4-метил-2-оксовалериановой кислоты в зависимости от тяжести БА и периода заболевания

3-гидроксиизовалериановая кислота (метаболит лейцина). Выявлены значимые различия ($p = 0,031$, критерий Краскела–Уоллиса). В группе пациентов

со среднетяжелым течением в стадии обострения уровень данного метаболита был выше (4,594 [2,959; 6,942]), чем в группе пациентов со среднетяжелым/тяжелым течением вне обострения (2,873 [1,562; 3,713], $p = 0,027$) (Таблица 24, Рисунок 18).

Таблица 24 – 3-гидроксиизовалериановая кислота в моче у детей с БА в зависимости от тяжести и периода заболевания

Показатель	Категории	3-гидроксиизовалериановая кислота		
		Me	Q1; Q3	p
Группа	Среднетяжелое/тяжелое течение (обострение)	4,594	2,959; 6,942	0,031* $p_{\text{Ср/тяж вне обостр} - \text{Ср обостр}} = 0,027$
	Среднетяжелое/тяжелое течение (вне обострения)	2,873	1,562; 3,713	
	Легкое течение вне обострения	3,472	2,544; 5,252	

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

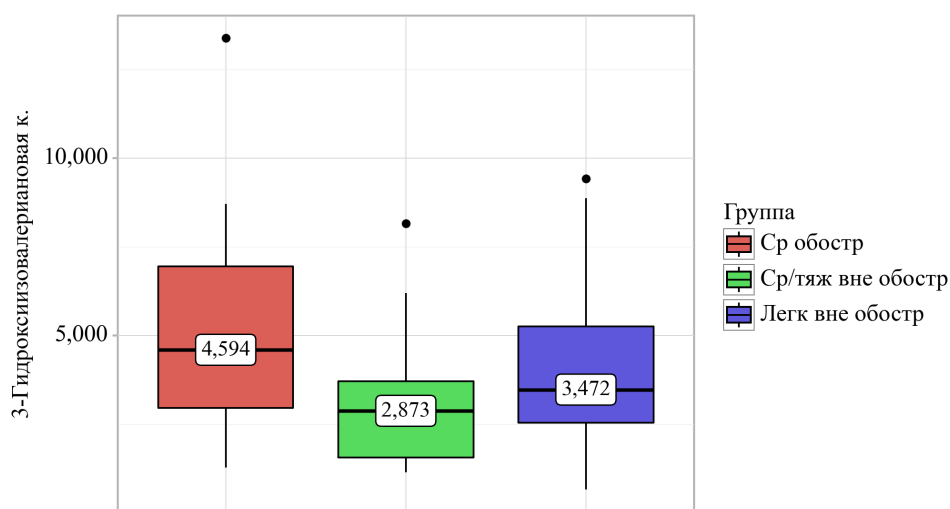


Рисунок 18 – Анализ уровня 3-гидроксиизовалериановой кислоты в зависимости от тяжести БА и периода заболевания

Повышение метаболитов лейцина при обострении свидетельствует о нарушении катаболизма разветвленных аминокислот – лейцина, изолейцина и валина, которые важны для синтеза белков и энергетического обмена. Их накопление или недостаточное расщепление может быть связано с митохондриальной дисфункцией, а также свидетельствует о дефиците витаминов

группы В (особенно В1, В2, В3), которые являются кофакторами ферментов, участвующих в метаболизме разветвленных аминокислот.

3-гидрокси-3-метилглутаровая кислота (меглутол, маркер митохондриальной дисфункции). Обнаружены статистически значимые различия ($p = 0,030$, критерий Краскела–Уоллиса). В группе пациентов с легким течением вне обострения уровень меглутола был выше (5,846 [4,979; 7,081]), чем в группе пациентов со среднетяжелым/тяжелым течением вне обострения (4,640 [3,656; 5,162], $p = 0,024$) (Таблица 25, Рисунок 19).

Таблица 25 – 3-гидрокси-3-метилглутаровая кислота в моче у детей с БА в зависимости от тяжести и периода заболевания

Показатель	Категории	3-гидрокси-3-метилглутаровая кислота		
		Ме	Q1; Q3	p
Группа	Среднетяжелое/тяжелое течение (обострение)	4,981	3,717; 5,578	0,030* pЛегк вне обостр – Ср/тяж вне обостр = 0,024
	Среднетяжелое/тяжелое течение (вне обострения)	4,640	3,656; 5,162	
	Легкое течение вне обострения	5,846	4,979; 7,081	

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

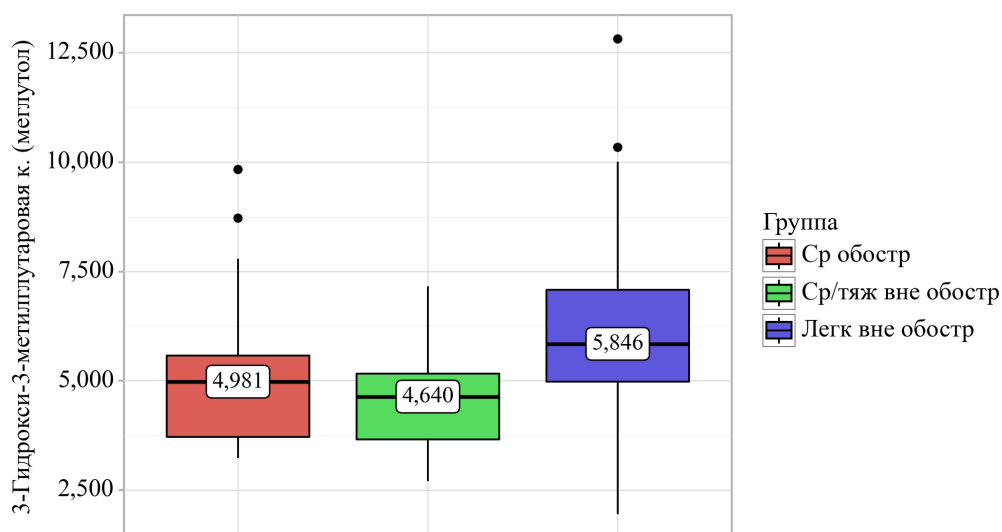


Рисунок 19 – Анализ уровня 3-гидрокси-3-метилглутаровой кислоты в зависимости от тяжести БА и периода заболевания

Повышение у детей с легкой астмой (5,8 vs. 4,6, $p = 0,024$) может отражать активацию кетогенеза – меглутол является промежуточным продуктом синтеза кетоновых тел, что может указывать на усиленный липолиз (возможно, из-за хронического воспаления), на митохондриальную дисфункцию – при нарушении β -окисления жирных кислот 3-гидрокси-3-метилглутаровая кислота может накапливаться.

Субериновая (пробковая) кислота. При анализе данного показателя выявлены значимые различия ($p = 0,004$, критерий Краскела–Уоллиса). В группе пациентов со среднетяжелым течением в стадии обострения уровень субериновой кислоты был выше (0,680 [0,501; 0,898]), чем в группе пациентов со среднетяжелым/тяжелым течением вне обострения (0,410 [0,240; 0,492], $p = 0,002$) (Таблица 26, Рисунок 20).

Таблица 26 – Субериновая кислота в моче у детей с БА в зависимости от тяжести и периода заболевания

Показатель	Категории	Субериновая кислота		
		Me	Q1; Q3	p
Группа	Среднетяжелое/ тяжелое течение (обострение)	0,680	0,501; 0,898	0,004* p _{Ср/тяж вне обостр} – Ср обостр = 0,002
	Среднетяжелое/ тяжелое течение (вне обострения)	0,410	0,240; 0,492	
	Легкое течение вне обострения	0,471	0,416; 0,545	
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)				

Изменения уровня субериновой кислоты при БА в период обострения могут свидетельствовать о нескольких важных патофизиологических процессах: нарушения микробиома кишечника – субериновая кислота является маркером бактериального метаболизма в кишечнике, ее повышение (на 65,9% при обострении, $p=0,004$) отражает дисбиотические изменения кишечной микробиоты и активацию специфических бактериальных метаболических путей. Субериновая кислота участвует в β -окислении жирных кислот, энергетическом метаболизме и процессах клеточного дыхания. Также повышение уровня в период

обострения может указывать на активацию перекисного окисления липидов, нарушение антиоксидантной защиты и митохондриальную дисфункцию. Изменения субериновой кислоты коррелируют с активностью заболевания и тяжестью течения (минимальные значения при тяжелой форме вне обострения).

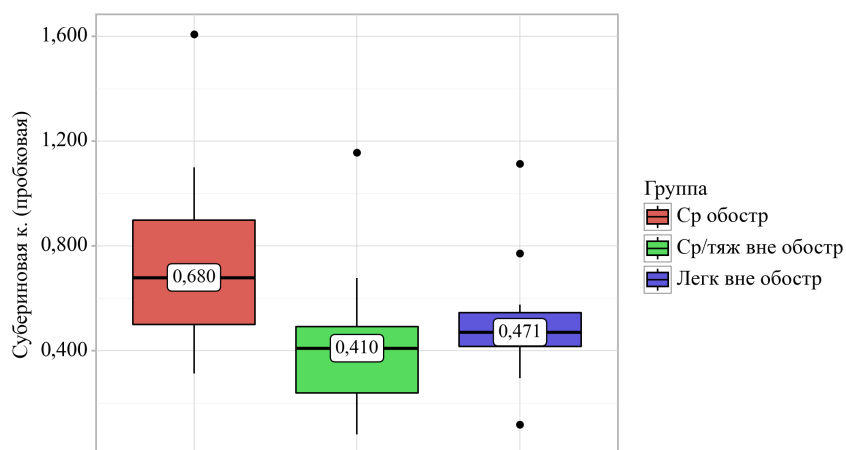


Рисунок 20 – Анализ уровня субериновой кислоты в зависимости от тяжести БА и периода заболевания

Глицериновая кислота (маркер метаболизма оксалатов). Обнаружены статистически значимые различия ($p = 0,028$, критерий Краскела–Уоллиса). В группе пациентов со среднетяжелым течением в стадии обострения уровень глицериновой кислоты был выше (2,510 [1,955; 3,656]), чем в группе пациентов со среднетяжелым/тяжелым течением вне обострения (1,361 [1,016; 2,736]) (Таблица 27, Рисунок 21).

Таблица 27 – Глицериновая кислота в моче у детей с БА в зависимости от тяжести и периода заболевания

Показатель	Категории	Глицериновая кислота		
		Me	Q1; Q3	p
Группа	Среднетяжелое/ тяжелое течение (обострение)	2,510	1,955; 3,656	0,028*
	Среднетяжелое/ тяжелое течение (вне обострения)	1,361	1,016; 2,736	
	Легкое течение вне обострения	2,824	1,714; 3,669	
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)				

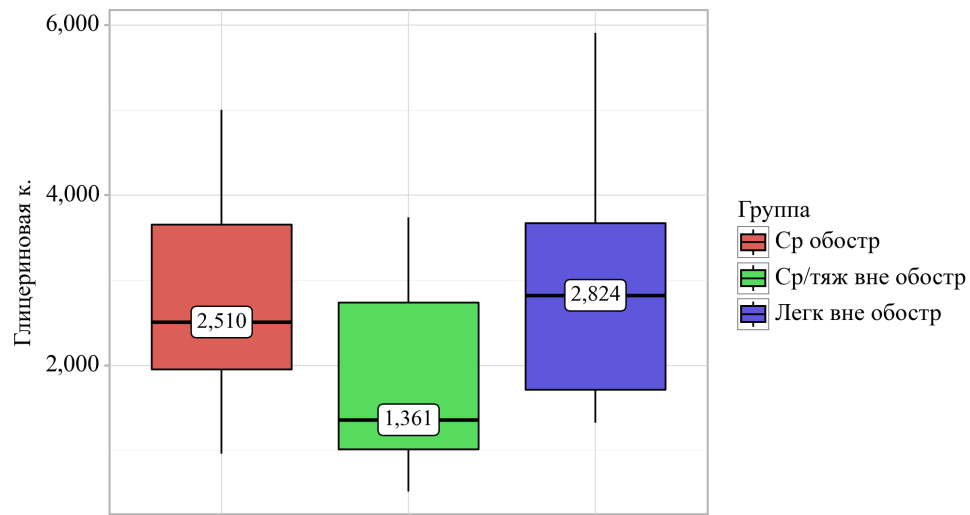


Рисунок 21 – Анализ уровня глицериновой кислоты в зависимости от тяжести БА и периода заболевания

Изменения глицериновой кислоты при астме указывают на комплексные нарушения метаболизма, связанные с воспалением, окислительным стрессом и дисбиозом. Ее уровень может служить **новым маркером активности болезни** и потенциальной мишенью для метаболически направленной терапии.

Квинолиновая кислота. Уровень квинолиновой кислоты в моче не отличался существенно у пациентов с БА в стадии обострения и вне обострения (соответственно 1,9 [1,4; 2,4] ммоль/моль креатинина и 1,4 [1,2; 1,9] ммоль/моль креатинина, $p=0,085$). Однако в динамике у пациентов с обострением БА этот показатель существенно снижался (исходно $2,0 \pm 0,7$ ммоль/моль креатинина, через 10 дней – $1,4 \pm 0,6$ ммоль/моль креатинина; $p = 0,01$) (Рисунок 22).

Такая же динамика в течение 10 суток была отмечена и в отношении **пиколиновой кислоты**, которая также является метаболитом триптофана (исходно 0,6 [0,4; 0,9] ммоль/моль креатинина, через 10 суток – 0,4 [0,3; 0,6] ммоль/моль креатинина, $p=0,012$).

Квинолиновая кислота – метаболит триптофана. Триптофан метаболизируется до кинуреновой и ксантуреновой кислот, а затем до квинолиновой кислоты. Кинуреновая кислота образуется при распаде триптофана при участии фермента индоламин-2,3-диоксигеназы и является предшественником для синтеза NAD. Кинурениновый путь – основной путь

метаболизма триптофана, который активируется в ответ на воспаление и стресс. Дизрегуляция или избыточная активация кинуренинового пути может привести к активации иммунного ответа. Известно, что для БА характерен высокий уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе. Повышенный уровень квинолиновой кислоты может указывать на активацию провоспалительных цитокинов (IL-6, интерферон γ), характерных для Th1/Th17-ответа, что может усугублять воспаление при БА. Одновременно снижение активности ИДО-1 из-за влияния оксида азота может способствовать дисбалансу в сторону Th2-иммунного ответа (IL-4, IL-5, IL-13), что характерно для аллергической БА [274, 276].

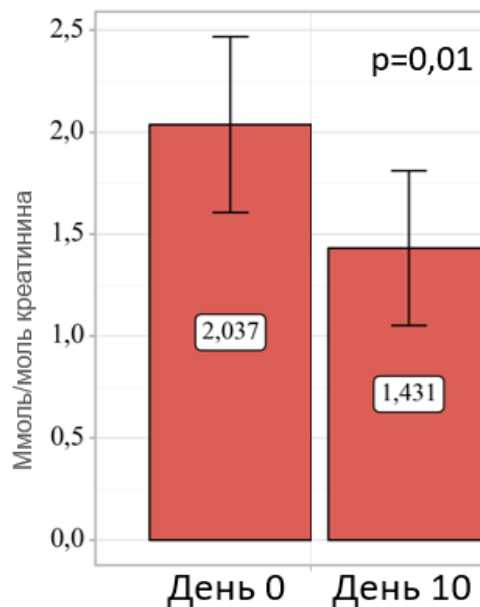


Рисунок 22 – Концентрация квинолиновой кислоты в моче у детей с БА в стадии обострения исходно и на 10 суток

Накопление триптофановых метаболитов (например, 3-гидроксикинуренина) может усиливать оксидативный стресс за счет генерации реактивных форм кислорода. Это может способствовать повреждению эпителия дыхательных путей, гиперреактивности бронхов и прогрессированию ремоделирования [282]. Избыток кинурениновых метаболитов (например, квинолиновой кислоты) обладает нейротоксичностью и может влиять на центральные механизмы контроля дыхания, потенциально усиливая бронхоспазм [280, 316].

3. Маркеры дисбиоза кишечника и их влияние на системное воспаление.

Пара-гидроксифенилпировиноградная и гомогентизиновая кислоты.

Повышение при обострении (1,97 vs. 1,21, $p = 0,010$ и 0,34 vs. 0,13, $p = 0,023$) указывает на избыточный рост бактерий, метаболизирующих тирозин (например, *Clostridium spp.*, *Bacteroides spp.*), нарушение детоксикации фенольных соединений в печени, что может усугублять воспаление (Таблицы 28, 29).

Таблица 28 – Пара-гидроксифенилпировиноградная кислота в моче у детей с БА в зависимости от тяжести и периода заболевания

Показатель	Категории	Пара-гидроксифенилпировиноградная кислота		
		Me	Q1; Q3	p
Группа	Среднетяжелое/ тяжелое течение (обострение)	1,966	1,705; 2,818	0,011* p _{Ср/тяж вне обостр} – Ср обостр = 0,010
	Среднетяжелое/ тяжелое течение (вне обострения)	1,209	0,816; 1,920	
	Легкое течение вне обострения	1,771	1,449; 2,103	
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)				

Таблица 29 – Гомогентизиновая кислота в моче у детей с БА в зависимости от тяжести и периода заболевания

Показатель	Категории	Гомогентизиновая кислота		
		Me	Q1; Q3	p
Группа	Среднетяжелое/ тяжелое течение (обострение)	0,337	0,068; 0,570	0,014* p _{Ср/тяж вне обостр – Ср обостр} = 0,023 p _{Легк вне обостр – Ср/тяж вне обостр} = 0,048
	Среднетяжелое/ тяжелое течение (вне обострения)	0,129	0,055; 0,196	
	Легкое течение вне обострения	0,227	0,129; 0,456	
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)				

3-индолилуксусная кислота (гетероауксин). Низкие уровни 3-индолилуксусной кислоты (продукта метаболизма триптофана микробиотой) во всех группах (без статистической значимости) может говорить о дисбиозе с уменьшением бактерий, продуцирующих индолы (например, *Lactobacillus*,

Bifidobacterium), нарушении противовоспалительных механизмов, так как индолы активируют рецептор AhR, снижающий воспаление в легких (Таблица 30).

Таблица 30 – 3-индолилуксусная кислота в моче у детей с БА в зависимости от тяжести и периода заболевания

Показатель	Категории	Гомогентизиновая кислота		
		Me	Q1; Q3	p
Группа	Среднетяжелое/ тяжелое течение (обострение)	0,878	0,545; 1,412	0,543
	Среднетяжелое/ тяжелое течение (вне обострения)	0,656	0,480; 1,292	
	Легкое течение вне обострения	0,637	0,482; 0,769	
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)				

4. Окислительный стресс и детоксикация.

Глицериновая кислота. Повышение ее уровня при обострении (2,51 vs. 1,36, $p = 0,028$) может отражать нарушение метаболизма оксалатов. Один из возможных механизмов – недостаточность витамина B6, который выступает кофактором глицин-трансаминазы. При его дефиците промежуточные продукты обмена перерабатываются менее эффективно, и глицериновая кислота начинает накапливаться. Дополнительно это может быть связано с усилением окислительного стресса. Оксалаты способны образовывать кристаллы, которые механически повреждают ткани и усиливают воспалительный ответ. В контексте БА это выглядит особенно значимо: даже небольшое дополнительное повреждение эпителия дыхательных путей может поддерживать хроническое воспаление и повышать их реактивность. Не исключено, что повышение глицериновой кислоты — это не только маркер метаболических нарушений, но и косвенное отражение более глубоких сбоев в антиоксидантной защите.

2-гидроксимасляная кислота (маркер катаболизма ксенобиотиков). Отсутствие значимых различий ($p = 0,786$) может говорить о том, что системы детоксикации, по крайней мере на базовом уровне, остаются относительно стабильными. В частности, это касается путей, связанных

с глутатион-S-трансферазами. Однако такой результат не обязательно означает полное отсутствие изменений. Возможно, эти системы работают на пределе своих возможностей и компенсируют нагрузку без явного изменения уровня метаболита. Также нельзя исключать, что чувствительность выбранного маркера недостаточна для выявления более тонких сдвигов. В этом смысле отсутствие различий — скорее повод для более детального анализа, чем окончательный вывод о норме.

В целом наблюдаемые изменения метаболомного профиля у детей с БА указывают на многокомпонентные нарушения обмена веществ. Они затрагивают аминокислотный и энергетический метаболизм, а также могут быть связаны с изменениями микробиоты. Эти процессы тесно переплетаются с воспалением, окислительным стрессом и структурными изменениями дыхательных путей. Судя по всему, речь идет не об изолированных сдвигах, а о комплексной перестройке метаболических путей, где компенсаторные механизмы могут одновременно играть как защитную, так и потенциально повреждающую роль. Полученные данные подтверждают перспективность использования метаболомных маркеров для оценки активности заболевания, мониторинга терапии и разработки персонализированных подходов к лечению.

Клинический пример 1.

Мальчик М., 14 лет. Жалобы при поступлении на сухой кашель, заложенность носа, эпизоды затрудненного дыхания, одышку при физической нагрузке.

Анамнез жизни. Ребенок от беременности, протекавшей с угрозой прерывания и преждевременным излитием околоплодных вод. Роды вторые, на 33 неделе гестации, экстренное кесарево сечение по поводу ягодичного предлежания. Оценка по Апгар 7/8 баллов. Масса тела при рождении 2050 г, рост 45 см.

В раннем неонатальном периоде находился на втором этапе выхаживания недоношенных с диагнозами: морфофункциональная незрелость, церебральная ишемия II ст., неонатальная желтуха, ангиопатия сетчатки. Грудное вскармливание до 1 месяца, далее — искусственное.

С первого года жизни — частые ОРВИ (практически ежемесячно). В 1 год — оперативное лечение паховой грыжи. Перенес ветряную оспу (двукратно), скарлатину. Вакцинация по индивидуальному графику, без осложнений.

Аллергоанамнез отягощен: пищевая аллергия на яйца, рыбу (крапивница, эпизод удушья), соленые огурцы, куриное мясо. Частые проявления аллергического конъюнктивита (солнце, ветер, пыльца).

Наследственность отягощена: у тети по материнской линии — БА и поллиноз, у сестры — АтД. Родители курят. Проживание в частном деревянном доме, приусадебный участок с плодовыми деревьями.

Анамнез заболевания. С первого года жизни — проявления бронхообструктивного синдрома. В возрасте 1 года 4 месяцев в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России установлен диагноз: БА, атопическая форма, среднетяжелое течение, АР. Назначена базисная терапия ингаляционными ГКС через небулайзер.

С 3 лет присоединился аллергический конъюнктивит. Общий IgE — до 368 МЕ/мл. Рекомендованы сезонные курсы монтелукаста.

С 5 лет (2016 г.) получал комбинированную терапию ингаляционными ГКС / ДДБА (салметерол / флутиказон), в дальнейшем дозы увеличены, подключен тиотропий. Для купирования обострений регулярно применялись небулайзерные ингаляции будесонида и сальбутамола.

С 7 лет — постоянная назальная обструкция. Течение астмы постепенно приобретало тяжелый, трудноконтролируемый характер.

С 2020 г. ребенок неоднократно получал таргетную терапию омализумабом («Ксолар») в различных режимах в рамках клинической апробации, затем терапия прерывалась. Проводился курс аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ). На фоне отмены биологической терапии отмечено учащение обострений, требующих небулайзерной терапии и эпизодического применения системных ГКС.

В 2022–2024 гг. отмечаены частые обострения на фоне респираторных инфекций и сезонного пыления, несмотря на высокие дозы базисной терапии (ингаляционные ГКС / ДДБА + тиотропий + монтелукаст).

В июле 2024 г. вновь инициирована терапия омализумабом 150 мг п/к 1 раз в 4 недели, на фоне чего тяжелых обострений не отмечалось.

В сентябре – октябре 2025 г. произведена эскалация дозы омализумаба до 300 мг п/к 1 раз в 4 недели, переносимость хорошая.

Объективно при поступлении. Состояние средней степени тяжести. Температура нормальная. ЧСС 71/мин, частота дыхательных движений (ЧДД) 19–20/мин, артериальное давление (АД) 110 / 60 мм рт. ст.

Кожные покровы бледные, сухие, периорбитальные тени, цианоз носогубного треугольника. Носовое дыхание затруднено, слизистое отделяемое.

В легких дыхание жесткое, выслушиваются сухие рассеянные хрипы. Тоны сердца звучные, дыхательная аритмия, систолический шум на верхушке. Живот мягкий, безболезненный.

Лабораторно. Общий анализ крови без значимых отклонений. Эозинофилы 5,2% (абс. $0,29 \times 10^9/\text{л}$).

ФВД. Спирометрия: легкие признаки обструкции. После сальбутамола — нормализация показателей. ОФВ₁ 102→110% (+9%), МОС₅₀: +35%. Признаки обратимой бронхиальной обструкции.

Обследован метаболомный профиль: повышены цитрат, 2-кетоглутаровая кислота, малоновая кислота, пара-гидроксифенилпировиноградная кислота, миндальная кислота, формиминоглутаминовая кислота, метилмалоновая кислота, гипшуровая кислота, лейцин, аспарагиновая кислота.

Через 10 дней после купирования обострения. При повторном обследовании метаболомного профиля выявлено повышение фумаровой кислоты, малоновой кислоты, адипиновой кислоты, формиминоглутаминовой кислоты, 2-гидроксимасляной кислоты, снижены орто-гидроксифенилуксусная кислота, пара-гидроксibenзойная кислота, 3-индолилуксусная кислота, винная кислота, снижены глицин и глутаминовая кислота.

Клинический диагноз. Основной: J45.0 БА, аллергическая форма, тяжелое течение, частично контролируемая. Сопутствующие: J30.3 Аллергический риносинусит, персистирующее течение. L20.8 АтД вне обострения.

Проводимая терапия. Базисная терапия: ингаляционные ГКС / ДДБА (сальмекорт), тиотропий, монтелукаст. Таргетная терапия: омализумаб («Ксолар») 300 мг подкожно 1 раз в 4 недели.

Динамика на фоне терапии. На фоне возобновления и последующей повышении дозы омализумаба отмечено снижение частоты и тяжести обострений, уменьшение потребности в небулайзерной терапии, стабилизация респираторных симптомов и улучшение носового дыхания. Госпитализации стали носить плановый характер для введения препарата.

Заключение. Клинический случай демонстрирует формирование тяжелого атопического фенотипа БА у глубоко недоношенного ребенка с ранним дебютом бронхообструкции, выраженной поливалентной сенсибилизацией и коморбидной аллергической патологией.

Несмотря на проведение терапии в соответствии с рекомендациями GINA (высокие дозы ингаляционные ГКС / ДДБА, тиотропий, монтелукаст, АСИТ), контроль заболевания оставался недостаточным. Прерывание таргетной терапии сопровождалось учащением обострений.

Очень показательный метаболомный профиль для ребенка с тяжелой атопической астмой в фазе обострения и последующим переходом к относительной стабилизации (Таблица 31).

Метаболомный профиль показывает, что во время обострения у ребенка развивается митохондриальная энергетическая недостаточность на фоне IgE-опосредованного воспаления, а после купирования — начинается восстановление, но сохраняются признаки дефицита коферментов и антиоксидантной системы.

Назначение и последующая оптимизация дозы омализумаба позволили достичь клинической стабилизации, что подтверждает IgE-опосредованный механизм заболевания и необходимость длительной биологической терапии у пациентов с тяжелой атопической астмой.

Таблица 31 – Метаболомный профиль пациента М., 14 лет

Обострение	Стабилизация
↑ цитрат, ↑ 2-кетоглутарат Это ключевые метаболиты цикла Кребса. Их накопление говорит не об «активации», а о блоке цикла Кребса на уровне митохондрий. Причина — гипоксия тканей при бронхообструкции + выраженный оксидативный стресс при аллергическом воспалении. Клетка не может нормально «сжигать» субстраты → переходит в неэффективный режим энергообмена.	↑ фумарат Цикл Кребса «запускается», но еще работает в аварийном режиме.
↑ малоновая кислота Маркер ингибирования сукцинатдегидрогеназы (комплекс II дыхательной цепи). Это один из самых точных признаков митохондриального торможения.	↑ адипиновая кислота Маркер активации β-окисления жирных кислот. Организм переходит с «углеводного аварийного» обмена на более физиологичный жировой. Это признак восстановления.
↑ парагидроксифенилпировиноградная кислота, ↑ миндальная кислота, ↑ гиппуровая кислота Это продукты распада тирозина и фенилаланина + печеночная детоксикация ароматических соединений. Говорит о: перегрузке печеночных путей детоксикации, активном распаде катехоламинов и медиаторов воспаления, выраженной токсической нагрузке при обострении.	↑ 2-гидроксимасляная кислота Маркер активного синтеза глутатиона. То есть включилась антиоксидантная система. ↓ индолилуксусная кислота, ↓ пара-гидроксibenзойная кислота Нормализация кишечной микробиоты и уменьшение токсической нагрузки.
↑ формиминоглутаминовая кислота Классический маркер дефицита фолатов (B9). ↑ метилмалоновая кислота Классический маркер дефицита витамина B12. B12 и фолаты — ключевые коферменты для: детоксикации, синтеза глутатиона, нормальной работы митохондрий, контроля воспаления. Их дефицит утяжеляет течение астмы.	Сохраняется ↑ малоновой кислоты и ↑ формиминоглутаминовой кислоты. Значит, митохондрии еще не восстановились полностью, дефицит фолатов остается.
↑ лейцин, ↑ аспарагиновая кислота Признак активного катаболизма мышечного белка и стрессового метаболизма. Организм «сжигает» себя, чтобы поддерживать энергию.	↓ глицин и ↓ глутаминовая кислота Это ключевые аминокислоты для синтеза глутатиона. Они активно расходуются → организм «тушит» оксидативный пожар.

В данном случае эффективность омализумаба, скорее всего, связана с тем, что он воздействует на ключевое звено заболевания — IgE-зависимое воспаление. При повышенном уровне IgE активируются тучные клетки и базофилы, что запускает и поддерживает воспалительную реакцию. У этого пациента длительное воспаление сопровождалось развитием оксидативного стресса — состояния, при котором образование свободных радикалов превышает возможности антиоксидантной защиты. Это, в свою очередь, могло приводить к повреждению митохондрий: нарушалась работа дыхательной цепи и снижалась выработка аденозинтрифосфата. В результате клетки испытывали энергетический дефицит и не могли полноценно выполнять свои функции. Вероятно, именно это и лежало в основе выраженных клинических проявлений со стороны дыхательной системы, кожи и желудочно-кишечного тракта. Омализумаб, связывая свободный IgE и снижая его концентрацию в сыворотке крови, обрывает этот порочный круг на самом начальном этапе. В результате уменьшается высвобождение провоспалительных медиаторов (гистамина, лейкотриенов, цитокинов), снижается продукция активных форм кислорода, восстанавливается работа митохондрий и постепенно возвращается нормальный энергетический метаболизм тканей. Именно поэтому у ребенка исчезают или значительно ослабевают проявления болезни, связанные с энергетическим дефицитом и хроническим воспалением.

Клинический пример 2.

Мальчик М., 16 лет.

Клинический диагноз. Основной: J45.0 БА, аллергическая форма, легкое персистирующее течение, частично контролируемая. Сопутствующие: АР, круглогодичный, персистирующий, сезонное обострение; аллергический конъюнктивит.

Жалобы при поступлении. Кашель, заложенность носа, гиперемия конъюнктив, эпизоды затрудненного дыхания, снижение толерантности к физической нагрузке.

Анамнез жизни. Мальчик от первой беременности, протекавшей на фоне артериальной гипертензии и отеков у матери. Роды срочные, самостоятельные.

Масса тела при рождении 3750 г, рост 53 см. Грудное вскармливание до 1 месяца. Раннее развитие соответствовало возрасту, до года наблюдался неврологом по поводу мышечного гипертонуса.

Из перенесенных заболеваний: инфекционный мононуклеоз (2013 г.), ветряная оспа. В 2023 г. выполнена аденотомия.

Аллергологический анамнез отягощен: реакции на пыльцу березы, яблоки, морковь, шерсть кошек и собак в виде риноконъюнктивального синдрома и эпизодов затрудненного дыхания.

Наследственность отягощена по атопии: у отца — поллиноз и аллергия на шерсть животных, у матери — сезонный поллиноз.

Проживает в квартире, бытовые условия относительно благоприятные: животных нет, постель гипоаллергенная, используется очиститель воздуха.

Анамнез заболевания. Первый эпизод бронхообструкции возник в возрасте 2 лет после контакта с кошкой и сопровождался тяжелым приступом затрудненного дыхания, потребовавшим экстренной помощи, ингаляционной терапии и системных ГКС.

В дальнейшем эпизоды бронхообструкции повторялись преимущественно весной, а также после контакта с аллергенами и пищевыми триггерами. Ребенок длительно наблюдался с диагнозом «обструктивный бронхит», позднее — «угроза формирования БА».

С 5-летнего возраста проводилась АСИТ пыльцевыми аллергенами. Несмотря на это, сохранялись: сезонные обострения, бронхиальная гиперреактивность, снижение переносимости физической нагрузки, эпизоды ночной одышки.

В 2020 г. впервые выявлен высокий уровень общего IgE более 1100 МЕ/мл, подтверждена множественная сенсibilизация к эпидермальным, пыльцевым и пищевым аллергенам.

В 2023 г. после тяжелого обострения и госпитализации диагноз БА был окончательно подтвержден. Назначена комбинированная базисная терапия — ингаляционные ГКС / ДДБА. Однако пациент и семья неоднократно

самостоятельно снижали дозировку терапии, что сопровождалось сохранением симптомов и повторными обострениями.

Весной 2025 г. обострение было спровоцировано сезоном поллинозиса. Перед госпитализацией подтверждена выраженная сенсibilизация к: кошке, березе, домашней пыли, морской свинке, луговым травам, орехам и перекрестным пищевым аллергенам.

Объективно при поступлении. Состояние средней степени тяжести. Рост 186 см, масса тела 109 кг, ИМТ 31,5 кг/м² (ожирение I степени). ЧДД 26–27/мин, сатурация 97%. При осмотре: непродуктивный приступообразный кашель, периодические дистанционные хрипы, затруднение носового дыхания, периорбитальные тени, незначительный периоральный цианоз, мраморность кожного рисунка, повышенная потливость ладоней и стоп, стойкий смешанный дермографизм. Аускультативно: дыхание жесткое, хрипов на момент осмотра не выслушивалось.

Лабораторные и инструментальные данные.

Иммунологические показатели. Общий IgE — 1448 МЕ/мл. Эозинофилия: относительная — до 8,3%, абсолютная — до $0,59 \times 10^9$ /л. Картина соответствует выраженному атопическому IgE-опосредованному воспалению.

ФВД. ОФВ₁ — 85–101%, МОС₅₀ — 46–71%. Соответствует обратимой бронхиальной обструкции с преимущественным поражением бронхов малого калибра.

Компьютерная томография органов грудной клетки — патологических очаговых и инфильтративных изменений не выявлено.

Метаболомное обследование. У пациента выявлены выраженные изменения метаболического профиля. Выявлено снижение органических кислот (изоцитрата, янтарной кислоты, 2-метилглутаровой кислоты, 2-гидроксиизовалериановой кислоты, 3-метилкротонилглицина, субериновой кислоты, этилмалоновой кислоты, метилянтарной кислоты, кинуреновой кислоты, глутаминовой кислоты, гиппуровой кислоты, орто-гидроксифенилуксусной кислоты, 3-индолилуксусной кислоты, миндальной кислоты).

Интерпретация метаболомного профиля. Метаболомная картина у данного пациента отражает не просто наличие аллергического воспаления, а формирование **хронической метаболической дезадаптации при длительно существующей атопической БА.**

1. Митохондриальная энергетическая недостаточность. Снижение изоцитрата, янтарной кислоты, метилянтарной кислоты указывает на угнетение цикла Кребса и снижение активности митохондриального энергообмена. Это свидетельствует о хроническом энергетическом дефиците, тканевой гипоксии, снижении аэробного окисления. Подобные изменения характерны для хронического аллергического воспаления, бронхиальной гипоксии, длительной активации иммунной системы. Клинически это хорошо коррелирует со снижением толерантности к физической нагрузке у пациента.

2. Нарушение β -окисления жирных кислот. Снижение субериновой, этилмалоновой кислот свидетельствует о нарушении митохондриального окисления жирных кислот. Может указывать на функциональную перегрузку митохондрий, снижение резервов энергетического обмена, нарушении адаптации к физической нагрузке.

3. Нарушение обмена аминокислот. Снижение: 2-гидроксиизовалериановой кислоты, 3-метилкротонилглицина отражает изменение метаболизма лейцина и разветвленных аминокислот. Это характерно для хронического воспалительного катаболизма, повышенного расхода белка, метаболического стресса.

4. Истощение антиоксидантной системы. Снижение глутаминовой кислоты особенно значимо. Глутамат является ключевым субстратом для синтеза глутатиона — главного внутриклеточного антиоксиданта. Данные изменения указывают на выраженный оксидативный стресс, активное потребление антиоксидантных резервов, хроническое воспалительное повреждение дыхательных путей.

5. Нарушение кишечного микробиома и детоксикации. Снижение: гиппуровой кислоты, индолилуксусной кислоты, орто-гидроксифенилуксусной кислоты отражает изменение метаболической активности кишечной микробиоты.

Это может свидетельствовать о снижении разнообразия микробиома, хроническом аллергическом воспалении. Современные исследования показали, что дисбиотические изменения напрямую связаны с тяжестью атопической астмы.

6. Снижение кинуреновой кислоты. Кинуреновая кислота обладает противовоспалительным, нейропротективным, иммуномодулирующим действием. Ее снижение может отражать: истощение компенсаторных противовоспалительных механизмов, хроническую активацию T2-воспаления, повышенную нейровегетативную реактивность. У данного ребенка это согласуется с элементами дисфункции ВНС (повышенной потливостью, ощущением «кома в горле», дермографизмом).

Заключение по метаболомному обследованию. Метаболомный профиль пациента демонстрирует хроническое IgE-опосредованное воспаление, митохондриальную дисфункцию, нарушение энергетического обмена, выраженный оксидативный стресс, истощение антиоксидантной системы, дисфункцию кишечно-легочной оси, метаболическую дезадаптацию на фоне длительной атопии. Несмотря на клинически относительно «легкое» течение астмы по объему бронхиальной обструкции, метаболомный профиль указывает на системный характер заболевания и высокую биологическую активность атопического воспаления.

Заключение. Данный клинический случай демонстрирует фенотип IgE-опосредованной атопической БА с ранним дебютом, выраженной полисенсibilизацией, сезонной зависимостью обострений и сочетанием респираторных и нейровегетативных проявлений.

Несмотря на формально легкое течение по спирометрическим показателям, у пациента сохраняется высокая иммунологическая активность заболевания (IgE 1448 МЕ/мл, эозинофилия, множественная сенсibilизация), а метаболомный профиль подтверждает наличие хронического метаболического и оксидативного стресса. Своевременное назначение адекватной противовоспалительной терапии, контроль аллергенной нагрузки, коррекция массы тела и поддержание высокой приверженности лечению являются ключевыми факторами предупреждения

ремоделирования дыхательных путей и прогрессирования заболевания у данного пациента.

3.4. 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 БА. Диагноз установлен на основании Клинических рекомендаций Минздрава России «Бронхиальная астма» (2024) [44]. Критерии исключения: обострение БА менее чем за 4 недели до включения, респираторная инфекция, курение (активное или пассивное), врожденные пороки развития легких, муковисцидоз, первичные иммунодефициты.

3.4.1. Фракция оксида азота в выдыхаемом воздухе и частота обострений в зависимости от тяжести бронхиальной астмы

Мы проанализировали взаимосвязь частоты обострений БА за последние 12 месяцев с исходными показателями уровня FeNO в зависимости от степени тяжести пациентов (Рисунок 23).

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 обострениях — 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 ($p_{\text{corr}} < 0,001$).

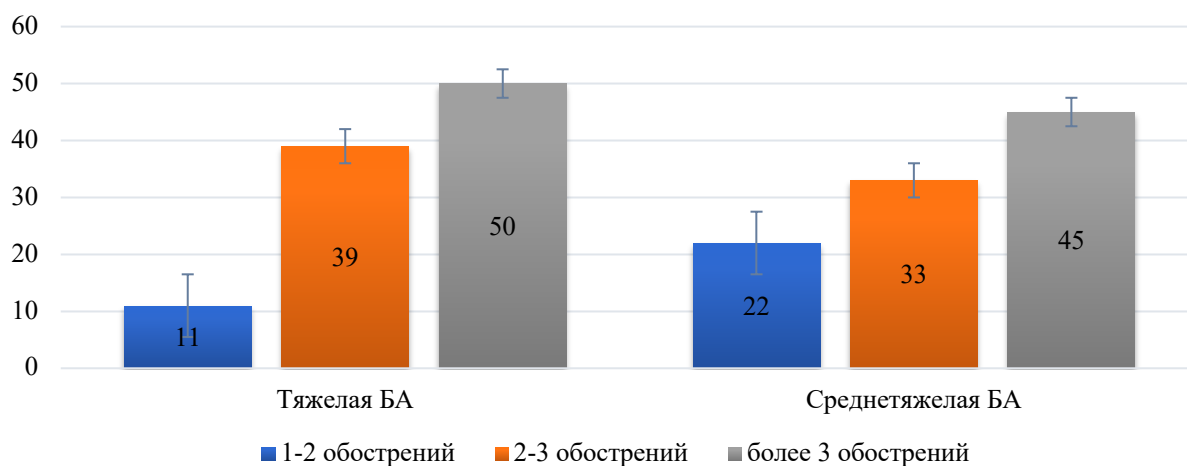


Рисунок 23 – Показатель FeNO и частоты обострений БА в зависимости от степени тяжести БА

Полученные данные подтверждают, что повышение FeNO ассоциировано с большей частотой обострений, независимо от степени тяжести. Однако обращает на себя внимание факт: при тяжелой БА с редкими обострениями (1–2 раза) уровень FeNO был даже ниже (11,2 ppb), чем при среднетяжелой БА с той же частотой (22 ppb). Это может объясняться:

- проявлением скрытого воспалительного процесса у части пациентов с тяжелой БА на фоне неоптимальной терапии (низкие дозы ингаляционных ГКС);
- неэозинофильной формой тяжелой БА (включая нейтрофильный, пауцигранулоцитарный варианты), характеризующийся низким уровнем FeNO на фоне частых обострений;
- недостаточной приверженностью к лечению среди пациентов с редкими эпизодами обострениями.

Таким образом, низкий уровень FeNO при тяжелой БА не исключает высокого риска обострений, что важно для клинической практики. Рекомендуется проводить дополнительную оценку фенотипа (индуцированная мокрота, общий IgE, эозинофилы крови).

3.4.2. Фракция оксида азота в выдыхаемом воздухе и контроль бронхиальной астмы

При неконтролируемом течении БА повышение FeNO (> 20 ppb) выявлено у 96% детей, при контролируемом — только у 4% ($\chi^2 = 118,4$, $p_{\text{corr}} < 0,001$) (Рисунок 24). Чувствительность повышенного FeNO для выявления неконтролируемого течения составила 96%, специфичность — 92% (при пороге 35 ppb). Положительная прогностическая ценность — 94%, отрицательная — 95%.

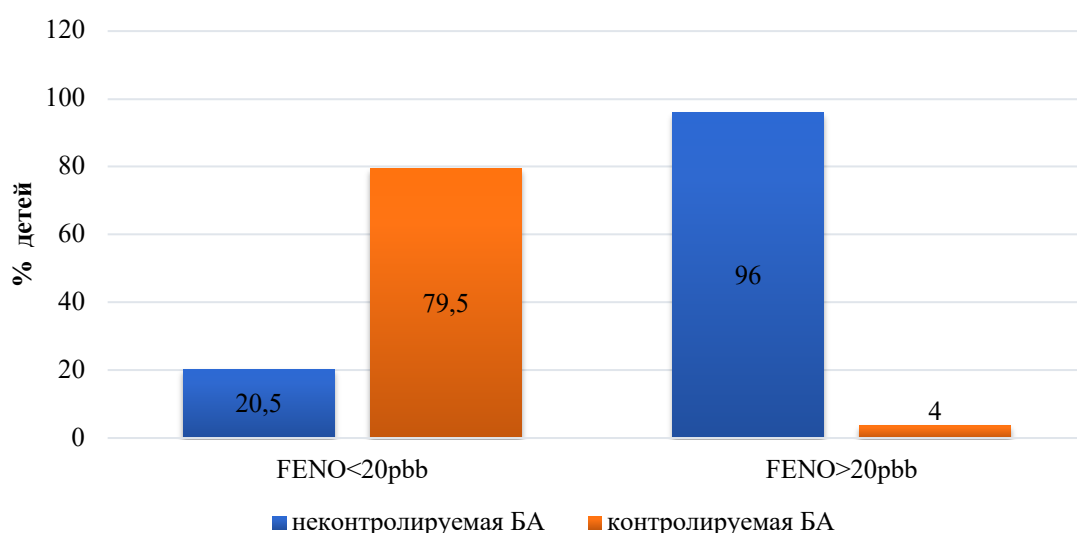


Рисунок 24 – Распределение детей по уровню контроля заболевания в зависимости от уровня FeNO (%)

Это ожидаемый и хорошо воспроизводимый результат, соответствующий данным GINA 2024 [215] и American Thoracic Society [124]. Высокий FeNO (> 35 – 50 ppb) является предиктором потери контроля в ближайшие 2–4 недели. Однако следует подчеркнуть, что нормальный FeNO не всегда означает полный контроль: у части пациентов с неэозинофильным воспалением контроль может быть плохим при нормальном FeNO. В данном исследовании такой феномен составил около 4% — что является низким показателем и может свидетельствовать о преобладании эозинофильного фенотипа в выборке.

3.4.3. Влияние терапии на фракцию оксида азота в выдыхаемом воздухе

Пациенты были разделены на две группы:

- группа А (n=150): ингаляционные ГКС + ДДБА (средняя суточная доза ингаляционных ГКС в эквиваленте беклометазона 400–800 мкг);
- группа Б (n=250): ингаляционные ГКС + ДДБА + ГИБП (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 ГИБП) повышенный FeNO у 45% (Me = 22,4 ppb [17,8; 28,9]), $p_{\text{corr}} < 0,01$, что отражает более выраженный противовоспалительный эффект ГИБТ уже к началу наблюдения (отбор пациентов с более тяжелым, но контролируемым течением).

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 ГИБП (группа Б) (Рисунок 25). При сравнении данных FeNO у детей в зависимости от лечения ингаляционные ГКС + β_2 -ДД (группа А) или ингаляционные ГКС + ДДБА + ГИБП (группа Б) было выявлено, что у детей в группе Б показатели FeNO были в норме более чем в половине случаев (55%). В группе А нормальные показатели наблюдались лишь у 20% детей, что, вероятно, связано с большим количеством детей с неконтролируемым течением БА (Рисунок 25).

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

После проведения 6-месячного курса лечения в группе А и в группе Б, уровень FeNO был измерен повторно. При анализе данного показателя до и после

лечения было выявлено значительное снижение уровня FeNO в обеих группах при отсутствии обострений БА:

- группа А: нормализация у 66,6% (Ме = 16,5 ppb [14,1; 19,2]), повышенный — у 33,4% (Ме = 32,0 ppb [27,5; 38,2]);
- группа Б: нормализация FeNO у 76,6% (Ме = 10,5 ppb [8,9; 12,4]), повышенный уровень сохранен у 23,4% (Ме = 28,6 ppb [24,1; 33,7]) (Таблица 32).

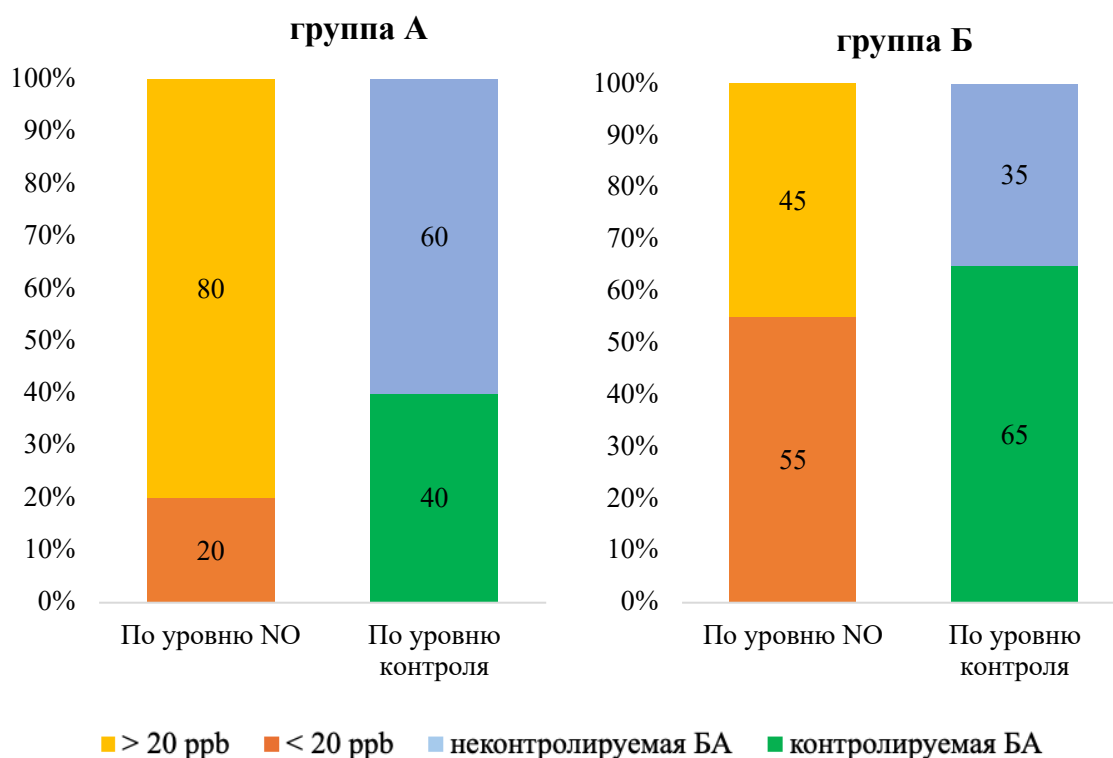


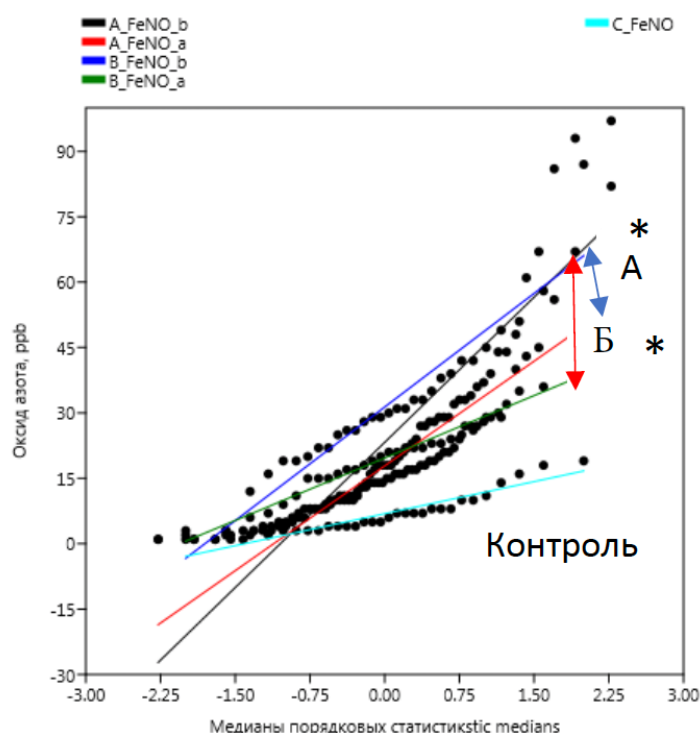
Рисунок 25 – Распределение пациентов в подгруппах А и В по уровню контроля заболевания и уровню NO

Таблица 32 – Динамика FeNO у детей, получавших 3-месячный курс лечения ингаляционными ГКС + ДДБА и ингаляционными ГКС + ДДБА + ГИБП

	Норма после лечения		Повышен после лечения	
	X (Me)+/- SD	%	X (Me)+/-s	%
Ингаляционные ГКС + ДДБА + ГИБП	11,19 (10,5) +/-6,2*	76,6	29,8 (28,6) +/-4,7*	23,4
Ингаляционные ГКС + ДДБА	14,95 (16,5) +/-6,33*	66,6	37,7 (32) +/-6,5*	33,4
Примечание: * – достоверное различие по сравнению с значениями оксида азота до лечения (p < 0,05)				

Динамика FeNO в группе Б статистически значимо превосходит таковую в группе А (критерий Манна–Уитни для разности Δ FeNO: $p_{\text{corr}} = 0,008$).

При анализе данных уровня FeNO до и после лечения ингаляционными ГКС + ДДБА и ингаляционными ГКС + ДДБА + ГИБП было отмечено, что уровень FeNO имеет более выраженную тенденцию к снижению в группе детей, получавших ГИБТ, по сравнению с группой детей получавших терапию только комбинацией ингаляционных ГКС + ДДБА (Рисунок 26).



Примечание: * – достоверное различие по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$)

Рисунок 26 – Динамика уровня FeNO исходно (b) и через 6 месяцев (a) в группе А и группе Б

Применение ГИБТ обеспечивает стабильное и выраженное уменьшение FeNO, способствуя снижению риска обострений и улучшению контроля. Несмотря на используемую терапию, у 23,4% детей на ГИБТ FeNO оставался повышенным. Возможными причинами могут быть:

- неадекватная доза или малая длительность терапии (6 месяцев – относительно короткий срок для достижения ремиссии);
- частичное снижение чувствительности к ГИБТ;
- наличие коморбидных заболеваний (АР или АтД), поддерживающих воспаление;

- плохая приверженность или ошибки при использовании ингалятора базисной терапии.

У 33,4% детей в группе А FeNO оставался повышенным, что свидетельствует о необходимости усиления терапии или добавления ГИБП.

3.4.4. Корреляционный анализ с коррекцией на множественные сравнения

При помощи линейных коэффициентов корреляции Спирмена и Пирсона у детей со среднетяжелой и тяжелой БА ($n = 250$), получающих ГИБТ, был проведен анализ между такими параметрами активности воспалительного процесса как FeNO, эозинофилы крови, IgE и ФВД (ОФВ₁, ОФВ₁/ФЖЕЛ). Корреляционный анализ проводили исходно для группы пациентов, получавших ингаляционные ГКС + ДДБА или ингаляционные ГКС + ДДБА + ГИБП, и через 6 месяца наблюдения.

Исходно у детей в группе 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 ($r > 0,317$, $p < 0,005$) (Таблица 33).

Таблица 33 – Корреляционные взаимосвязи FeNO исходно в группе пациентов, получающих ингаляционные ГКС + ДДБА + ГИБП

Параметр 1	Параметр 2	r_s (Spearman)	p (исходный)	p_corr (Холм–Бонферрони)
FeNO	ОФВ ₁ %	-0,378	0,003	0,009
FeNO	Индекс Тиффно	-0,589	< 0,001	< 0,001
FeNO	Эозинофилы %	0,317	0,005	0,015
FeNO	IgE общий	0,477	0,008	0,024

После коррекции все четыре корреляции сохранили статистическую значимость ($p_corr < 0,05$). Коэффициенты интерпретируются как умеренные (0,3–0,5) и сильные (0,5–0,7).

Через 6 месяцев выявлена 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 (Таблица 34).

Таблица 34 – Корреляционные взаимосвязи FeNO через 6 месяцев в группе пациентов, получающих ингаляционные ГКС + ДДБА + ГИБП

Параметр 1	Параметр 2	r_s (Spearman)	p (исходный)	p_corr (Холм–Бонферрони)
FeNO	ОФВ ₁ %	-0,509	0,004	0,012
FeNO	Индекс Тиффно	0,378	0,003	0,009
FeNO	Эозинофилы %	0,617	0,003	0,015
FeNO	IgE общий	0,515	0,002	0,006

Обнаружена обратная связь средней выраженности между уровнем FeNO и показателем ОФВ₁%. Коэффициент -0,509 означает, что при увеличении содержания оксида азота в выдыхаемом воздухе, как правило, снижается ОФВ₁. Выявленная зависимость сохраняет свою статистическую значимость и после введения поправки на множественные сравнения ($p_corr = 0,012$). Полученные нами данные свидетельствуют о том, что сохраняющееся эозинофильное воспаление дыхательных путей (оцениваемое по уровню FeNO) связано с объективными проявлениями бронхиальной обструкции даже через полгода терапии ГИБП. Сила данной связи умеренная: примерно 26% вариабельности показателя ОФВ₁ может объясняться изменениями FeNO. В практике это делает FeNO полезным маркером для оценки функционального состояния дыхательных путей.

В динамике, по сравнению с исходными данными ($r_s = -0,378$; $p_corr = 0,009$), через полгода корреляция стала более выраженной (-0,509) (Таблица 32). Рост этого показателя объясняется разной чувствительностью пациентов к терапии: у одних отмечалась положительная динамика (снизился FeNO и улучшились показатели функции легких), а у других воспаление и обструкция сохранялись. В результате

различия между этими группами стали заметнее, что усилило связь между анализируемыми параметрами.

Нами выявлена сильная прямая связь между уровнем FeNO и относительным количеством эозинофилов в периферической крови. Коэффициент 0,617 остается значимым после коррекции ($p_{\text{corr}} = 0,015$), что демонстрирует взаимосвязь данных маркеров. Такая зависимость отражает согласованность местного в дыхательных путях и системного воспаления через полгода терапии. При этом около 38–40% вариабельности FeNO можно объяснить уровнем эозинофилов.

Также обнаружена умеренная положительная корреляция между FeNO и концентрацией общего IgE (коэффициент 0,515; $p_{\text{corr}} = 0,006$), что подтверждает участие IgE-зависимых механизмов в поддержании воспалительного процесса, учитывая роль IgE в запуске аллергического воспаления, в том числе активацию тучных клеток, эозинофилов и стимуляцию продукции оксида азота. Умеренная положительная связь ($r_s = 0,515$) показывает, что атопический фенотип сохраняется на фоне ГИБТ у большинства пациентов. Однако связь не является сильной ($r_s < 0,7$), что указывает на то, что уровень FeNO определяется не только IgE-опосредованными механизмами, но и другими факторами (например, местная продукция IL-13, генетические полиморфизмы, сопутствующий АР).

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 (ОШ, 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.

Добавление ГИБТ к комбинации ингаляционные ГКС + ДДБА привело к увеличению доли пациентов с нормализацией FeNO с 66,6% до 76,6% (NNT = 10); более выраженному снижению медианы FeNO (с 35 до 10,5 ppb против с 35 до 16,5 ppb в группе А); улучшению корреляции между FeNO и ФВД. Тем не менее,

у 23,4% детей на ГИБТ FeNO оставался повышенным. Возможные причины: неполная блокада IL-4/IL-5/IL-13 (в зависимости от типа ГИБП); сопутствующий АР (повышает FeNO независимо от БА); низкая доза или преждевременное прекращение терапии; фенотип с высоким уровнем FeNO, резистентный к данному виду ГИБТ.

ГЛАВА 4. ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД К НАЗНАЧЕНИЮ ТЕРАПИИ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ

4.1. Эффективность генно-инженерной биологической терапии омализумабом при средне-тяжелой и тяжелой бронхиальной астме

В 2019–2024 гг. на базе Клиники детских болезней Сеченовского центра материнства и детства ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) 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 АР. Частота обострений до начала терапии составляла в среднем $5,5 \pm 1,2$ раз в год. Общий уровень IgE в сыворотке от 30 до 1500 МЕ/мл ($724,6 \pm 92,5$ МЕ/мл).

Анализ эффективности омализумаба через 12 месяцев непрерывного приема показал, что частота обострений БА достоверное снизилась на 67% (с 5,5 до 1,8 раз в год) (Рисунок 27).

При этом существенно снизилось число обострений, требующих назначения системных ГКС – с 3,6 обострений/год до 0,9 (на 75% от исходного уровня, $p < 0,001$) (Рисунок 28).

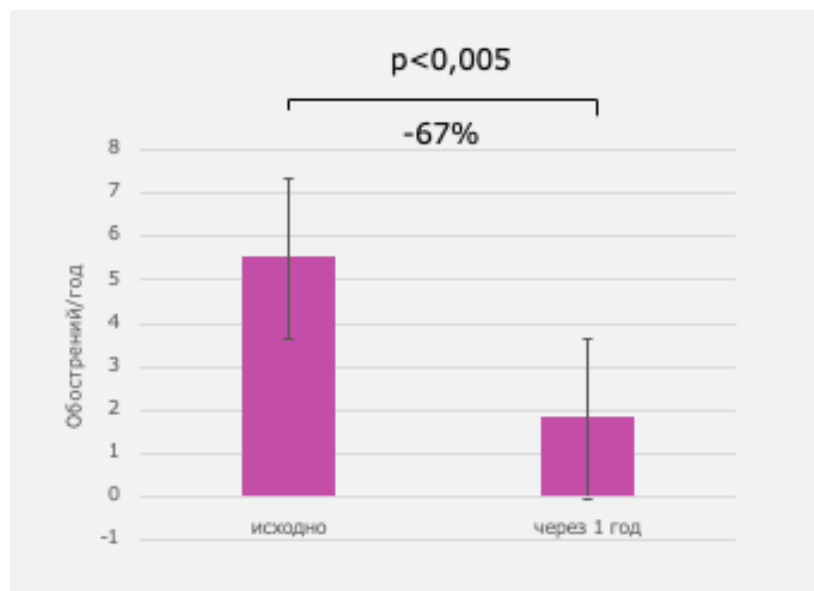


Рисунок 27 – Частота обострений на фоне приема омализумаба (обострений/год)

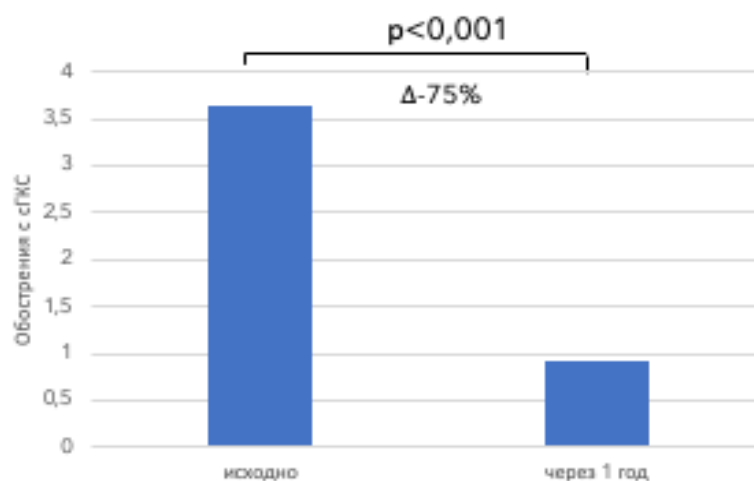


Рисунок 28 – Динамика обострений с применением системных ГКС при применении омализумаба

Анализ базисной терапии показал, что через 12 месяцев у 48% пациентов уменьшился объем базисной терапии (% пациентов, у которых удалось снизить суточную дозу ингаляционных ГКС 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 комплаенса терапии). Кроме того, на фоне терапии омализумабом

отмечалось уменьшение использования КДБА по потребности, что также свидетельствует об улучшении контроля заболевания.

Терапия омализумабом привела к достоверному уменьшению базисной терапии (суточной дозы ингаляционных ГКС) (Рисунок 29): % пациентов, перешедших на ступень вниз (step down) – у 48% через 52 недели и у 82% через 3 года.

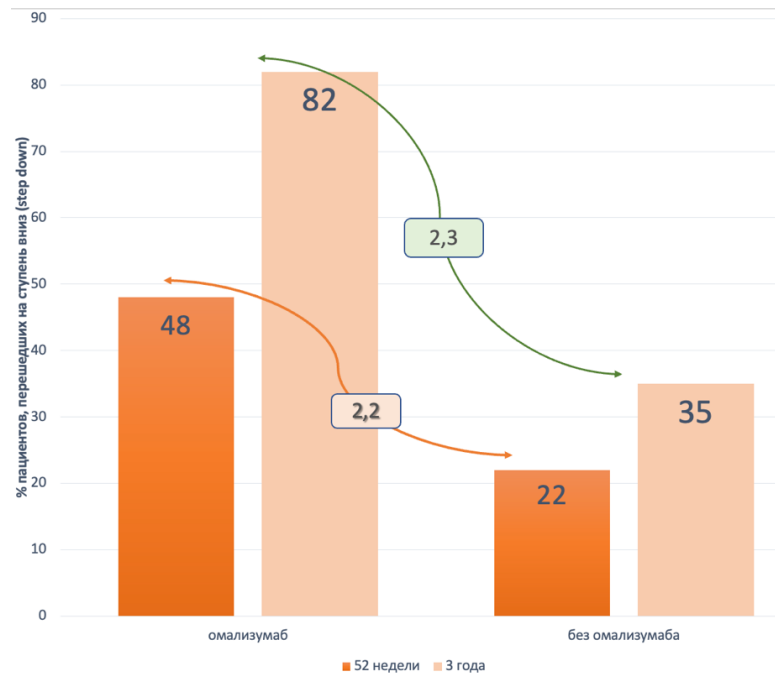
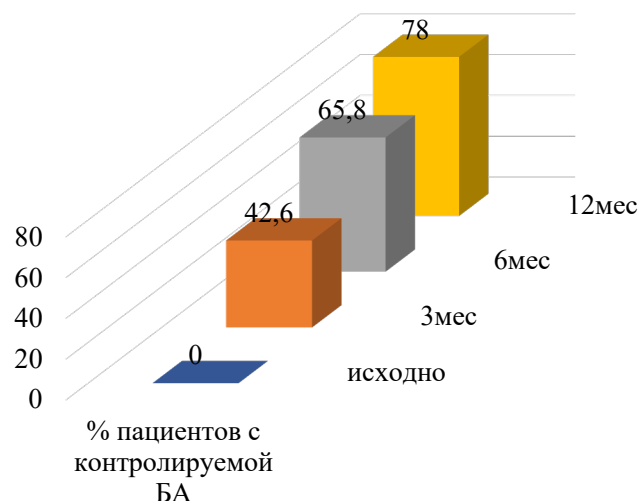


Рисунок 29 – Изменение объема базисной терапии у пациентов на терапии омализумабом

Согласно результатам АСТ на фоне лечения омализумабом уже через 3 и 6 месяцев отмечалось существенное улучшение контроля (% пациентов с контролируемой БА) (Рисунок 30).

Определение уровней общего IgE и эозинофилии крови позволяет использовать их для решения вопроса о продолжении или отмене ГИБТ, а также оценке ее эффективности. Мониторинг данных показателей до начала анти-IgE терапии и спустя 12 месяцев выявил их статистически достоверное снижение. Необходимо обратить внимание, что существуют группы пациентов, у которых сохраняются высокий уровень общего IgE и эозинофилии даже несмотря на проводимую биологическую терапию и исключение контакта с аллергенами.



Примечание: * – достоверное различие по сравнению исходных показателей и через 3 месяца терапии ($p < 0,05$)

Рисунок 30 – Оценка контроля БА по данным АСТ

Для оценки взаимосвязи ФВД и FeNO у детей с БА был проведен корреляционный анализ. Выявлена умеренная достоверная отрицательная корреляционная между показателем FeNO и ОФВ₁ и ОФВ₁/ФЖЕЛ (индекс Тиффно) ($p < 0,05$) (Таблица 35).

Таблица 35 – Корреляционные взаимосвязи FeNO с основными параметрами, отражающими течение БА через 6 месяцев лечением омализумабом

Параметр 1	Параметр 2	r_s (Spearman)	p	p_corr (Холм–Бонферрони)
FeNO	ОФВ ₁ %	-0,509	0,004	0,012
FeNO	Индекс Тиффно	0,378	0,003	0,009
FeNO	Эозинофилы %	0,217	0,21	0,015
FeNO	IgE общий	0,515	0,002	0,006

Особый интерес представляет сохранение достоверной, хотя и слабой положительной связи между уровнем FeNO и относительным количеством эозинофилов крови ($r_s = 0,217$; $p_corr = 0,015$). Полученные данные частично перекликаются с результатами M. Sabbe et al. (2025) [309], где сопряженность FeNO с эозинофилами (но в индуцированной мокроте) была более выраженной ($r = 0,39$). То, что в нашем исследовании корреляция ослабла, а фокус сместился на системные показатели (эозинофилы крови), вполне закономерно и объясняется самим механизмом действия анти-IgE терапии. Омализумаб блокирует свободный

IgE и таргетно прерывает T2-воспаление. В результате уровень оксида азота в бронхах и количество эозинофилов в крови снижаются неравномерно, из-за чего их изначальная жесткая связь частично разрушается.

Проведенный анализ выявил, что наиболее сильная и достоверная прямая корреляционная связь параметра FeNO через 6 месяцев терапии омализумабом сохранилась с уровнем общего IgE ($r_s = 0,515$; $p_{\text{corr}} = 0,006$). Наши результаты согласуются с данными других исследователей, подтвердивших прямую и прочную связь между общим IgE в крови и выработкой оксида азота (FeNO) клетками дыхательных путей [129]. Это еще раз доказывает, что оба маркера развиваются в рамках одного и того же аллергического процесса.

Через 3 года терапии омализумабом эффективность была выше и в отношении частоты обострений (Рисунок 31) и применения системных ГКС для купирования обострений (Рисунок 32).

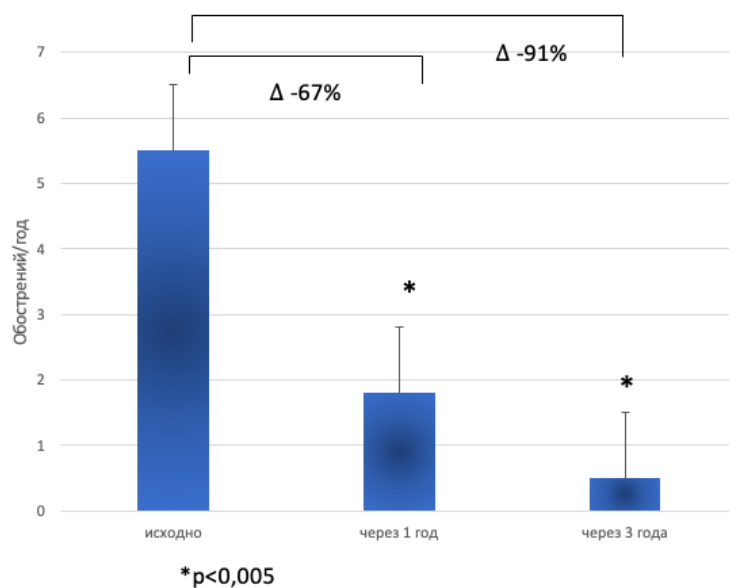


Рисунок 31 – Частота обострений БА на фоне терапии омализумабом через 3 года терапии

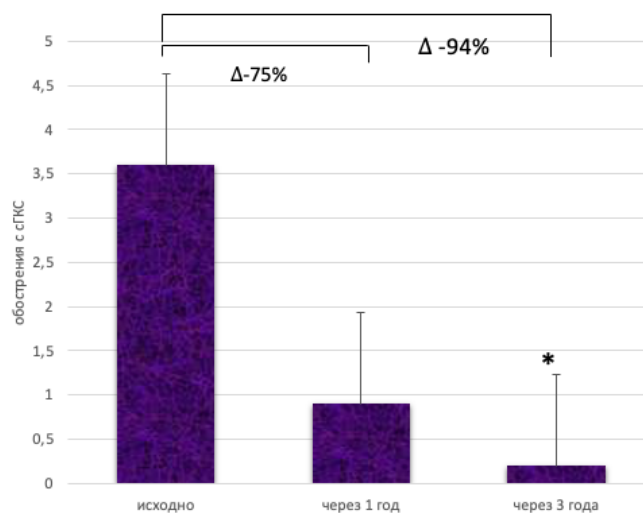


Рисунок 32 – Применение системных ГКС при обострениях на фоне терапии омализумабом через 1 и 3 года

При назначении омализумаба потребность в использовании КДБА была ниже, чем в группе сравнения, получавшей только базисную терапию.

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

4.2. Эффективность генно-инженерной биологической терапии дупилумабом и меполизумабом при тяжелой бронхиальной астме

В последние годы перспективным направлением стала таргетная терапия моноклональными антителами, блокирующими ключевые цитокины патогенеза БА – IL-4 и IL-13 (дупилумаб), IL-5 (меполизумаб). В 2022–2025 гг. на базе Клиники детских болезней Сеченовского центра материнства и детства ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) проведено проспективное исследование, которое оценило эффективность и безопасность этих препаратов у детей с неконтролируемой тяжелой БА в реальной клинической практике.

В исследование включен 81 ребенок (6–18 лет, средний возраст 11,5 [6; 17] лет) с тяжелой неконтролируемой БА, соответствующие Клиническим рекомендациям Минздрава России «Бронхиальная астма» (2024) [44] (Таблица 36).

Наследственная отягощенность по аллергическим заболеваниям выявлена у 56 пациентов (69,1%), из них по материнской линии – у 25 (30,9%) детей, по отцовской линии – у 21 (25,9%), по линии обоих родителей – у 10 (12,3%) детей. У 25 (31,9%) обследованных детей родственники аллергией не страдали. 57 пациентов (70,4%) имели проявления аллергии на уже 1-м году жизни, в основном в виде пищевой аллергии и АтД.

Таблица 36 – Демографические и клинические параметры больных с тяжелой БА

Параметр		Дети от 6 до 11 лет	Подростки с 12 до 18 лет	Всего
Число больных (n)		30	51	81
Средний возраст, годы (M ± SD)		8,9 ± 2,3	14,0 ± 1,5	11,5 ± 2,7
Доля мальчики / девочки (%)		74/26	67/33	57/24 (абс.)
Средняя продолжительность заболевания, годы (M ± SD)		4,2 ± 1,5	6,7 ± 2,1	5,45 ± 1,25
контроль БА, % к числу больных:	Контроль (25 баллов по АСТ)	36,7%	37,3%	29/35,8% (абс. / %)
	Частично контролируемая (20–24 балла по АСТ)	33,3%	31,3%	33/38,3% (абс. / %)
	Неконтролируемая (<19 баллов по АСТ)	30%	31,4%	25/30,9% (абс. / %)
Сопутствующие заболевания	АР (n)	15	19	34 (41,9%)
	АтД (n)	17	8	25 (30,9%)
	Мультиморбидность (n)	8	14	22 (27,2%)
Поливалентная сенсibilизация		29	42	71 (87,7%)

При постановке кожных скарификационных аллергопроб с бытовыми, пыльцевыми и эпидермальными аллергенами в межприступном периоде у 3 (5%) детей провоцирующий фактор не был установлен. У 71 (87,7%) ребенка была обнаружена поливалентная сенсibilизация. Чаще всего отмечали сенсibilизацию к бытовым аллергенам. Моновалентная сенсibilизация выявлена у 8 (9,9%) больных. Отмечается расширение спектра сенсibilизации у детей по мере взросления. Показано, что

в 6–11 лет положительные тесты к аллергенам жилища имели 26,7% , а в подростковом возрасте (от 12 до 18 лет) – 45% ($p < 0,05$); частота сенсibilизации к пылевым аллергенам соответственно 16,7% и 37,3% ($p < 0,05$).

Все дети с тяжелой БА, которые в дальнейшем были включены в исследование (81 ребенок), получали следующую базисную терапию: 26 детей (32,1%) ингаляционные ГКС в высоких дозах, адекватных степени тяжести заболевания в сочетании с ДДБА и тиотропиум бромид; 55 детей (67,9%) ингаляционные ГКС в дозировках, неадекватных степени тяжести заболевания в сочетании с ДДБА на протяжении не менее 3-х месяцев до начала исследования. 46 детей (56,7%), из них больше половины составляли подростки ($n=27$), – ранее получали антитела к IgE (омализумаб) с недостаточной эффективностью.

Все дети, включенные в исследование, имели симптомы БА не реже 2 раз в неделю на фоне проводимой базисной терапии, и их состояние до начала исследования было не стабильным. Наличие симптомов сопровождалось ухудшением переносимости физических нагрузок и качества жизни. Частота госпитализации детей с обострениями БА за последние 6 месяцев составляла $2,4 \pm 0,6$ раза. Причинами обострения заболевания были: в 80,2% случаях респираторно-вирусная инфекция, в 14,8% – отмена или уменьшение базисной терапии (стероидофобия родителей или несистематичное лечение детей в подростковом возрасте), в 46,9% – воздействие аллергенов и/или триггеров изолированно или в сочетании с ОРВИ.

Общий уровень IgE в сыворотке от 30 до 2500 МЕ/мл ($1056,2 \pm 86,3$ МЕ/мл).

Уровень эозинофилов в крови составил: у 37 (45,7%) пациентов – > 300 клеток/мкл; у 32 (39,5%) пациентов – ≥ 150 –300 клеток/мкл; у 12 (14,8%) пациентов – < 150 клеток/мкл.

Средний уровень FeNO – $37,2 \pm 5,7$ ppb.

У всех детей состояние до начала наблюдения оставалось не стабильным, ОФВ₁ составлял от 65 до 85% от должного, ПСВ составляла 60–80% от должного и обратимость ОФВ₁ $> 15\%$ ($15,3 \pm 2,7$). Частота приема КДБА составляла $2,6 \pm 0,44$ ингаляций / неделю.

Пациенты были разделены на две группы (Рисунок 33):

- I группа (n=56) – дупилумаб подкожно 200/300 мг (в зависимости от массы тела) каждые 2 недели;
- II группа (n=25) – меполизумаб 40 мг подкожно 1 раз в 4 недели.

Критерии включения: недостаточный контроль БА (АСТ < 19) на фоне высокодозных ингаляционных ГКС + ДДБА ± тиотропия бромид; частые обострения (≥ 2 за последние 6 месяцев); эозинофилия крови ≥ 150 клеток/мкл или FeNO ≥ 25 ppb.



Рисунок 33 – Дизайн исследования

На фоне назначенной терапии ГИБП у пациентов I (дупилумаб) и II (меполизумаб) групп уже через 12 недель были отмечены следующие изменения в клиническом течении болезни: у большинства пациентов отмечена стабилизация течения БА; достоверное снижение частоты приступов и частоты использования КДБА сходно в I-й группе и во II-й группах (Таблица 37). При исследовании ФВД у всех детей была отмечена положительная динамика, однако сохранялись нарушения проходимости бронхов.

Таблица 37 – Динамика изменений показателей ФВД (ОФВ₁, МОС₅₀), потребности в КДБА, частоты приступов у детей I-й и II-й групп через 12 недель терапии ГИБП (M ± SD)

Показатель	Исходно		Через 4 недели		Через 12 недель	
	I группа n=56	II группа n=25	I группа n=56	II группа n=25	I группа n=56	II группа n=25
Частота приступов/нед	2,8 ± 0,18	2,5 ± 0,2	1,35 ± 0,16	1,27 ± 0,12	0,23 ± 0,14	0,25 ± 0,09
Потребность в КДБА /неделю	2,75 ± 0,3	2,5 ± 0,2	1,61 ± 0,21	1,54 ± 0,15	0,37 ± 0,19	0,5 ± 0,09
ОФВ ₁ , % от должного	72,73 ± 1,6	73,64 ± 1,3	79,5 ± 2,5	81,1 ± 1,9	94,4 ± 1,7	93,3 ± 1,3
МОС ₅₀ , % от должного	49,37 ± 2,21	50,03 ± 2,49	59,77 ± 1,21	60,08 ± 2,19	86,5 ± 2,51	84,4 ± 2,49
ПСВ, утро % от должного	69,3 ± 3,8	74,2 ± 3,2	89,9 ± 2,8	90,6 ± 2,5	92,7 ± 2,5	91,6 ± 2,7
ПСВ, вечер % от должного	75,27 ± 3,79	78,4 ± 3,34	92,5 ± 2,5	91,0 ± 1,9	96,7 ± 1,7	93,8 ± 1,3

Все пациенты наблюдались нами в течение последующих 6 и 12 месяцев (24 и 52 недель). В I-й группе детей, получавших дупилумаб, часть детей (30 человек – 53,6%) продолжала получать ту же терапию будесонид/формотерол, фиксированные дозы (160/4,5 мкг по 1 ингаляции 2 раза в день), а часть детей (26 человек – 46,4%) через 6 месяцев в связи со стабилизацией состояния перешли на гибкое дозирование этого же препарата (160/4,5 мкг по 1 ингаляции 1 раз в день с возможностью временного увеличения дозы при необходимости). Критерии отбора пациентов в группу с режимом гибкого дозирования: хороший контроль над астмой, адекватная оценка и самооценка первоначальных симптомов, корректное выполнение базисной терапии.

Во II-й группе (меполизумаб) через 6 месяцев снижение дозы ингаляционных ГКС было у 12 детей (48%) в связи со стабильностью состояния, остальным детям терапия не менялась.

Через 6 месяцев лечения у 73,2% (n=41) пациентов I-й группы сохранялся контроль над заболеванием. У этих детей отмечалось минимальное количество симптомов БА, минимальной была потребность в КДБА – $0,26 \pm 0,07$ ингаляций / неделю ($p < 0,02$), у всех пациентов отсутствовали ночные симптомы. Сохранялись достигнутые значения показателей утренней и вечерней ПСВ. Показатели ФВД

сохранялись в пределах нормы – ОФВ₁ превышал 85% и составлял $91,3 \pm 1,42$ (Таблица 38). У 2-х (3,6%) подростков течение астмы было не стабильным. За прошедшие 6 месяцев они нуждались в скорой медицинской помощи (в/м введение ГКС однократно), но никто не был госпитализирован из-за обострения заболевания. Доза будесонид/формотерола была повышена до 2 ингаляций 2 раза в день от 7 до 10 дней с последующим возвратом к минимальной поддерживающей.

Таблица 38 – Основные показатели контроля БА у пациентов I и II групп

Показатель	Период наблюдения	Группа I (n=56)	Группа II (n=30)
Симптомы астмы (кол-во/мес, баллы), Me (Q1; Q3)	Исходно	14,5 (12; 20)	15,0 (12; 22)
	Через 12 недель	6,0 (3; 9)**	4,5 (2; 8) **
	Через 24 недели	3,5 (0; 2)**	3,7 (0; 3) **
	Через 52 недели	1,7 (0; 2)**	1,81(0; 2)**
Ночные симптомы (кол-во/мес, баллы), Me (Q1; Q3)	Исходно	10,0 (8; 13)	9,6 (8; 12)
	Через 12 недель	5 (6; 9)**	5,6 (2; 6) **
	Через 24 недели	2 (1; 3)**	3,0 (2; 5) **
	Через 52 недели	0,8 (0; 2)**	0,9 (0; 3)**
Число госпитализаций из-за обострений, Me (Q1; Q3)	Исходно	2,5 (1; 3)	2,4 (0; 3)
	Через 24 недели	0**	0**
	Через 52 недели	0**	0**
Необходимость в скорой и неотложной помощи за последние 24 недели, Me (Q1; Q3)	Исходно	6,0 (5; 6)	5,5 (5; 6)
	Через 24 недели	1**	1**
	Через 52 недели	0**	0**
Достижение контроля, % пациентов	Исходно	36,7	37,9
	Через 12 недель	65	64
	Через 24 недели	83,3	77,5
	Через 52 недели	98	95
Нежелательные явления, % пациентов		2,7	3,3
Примечание: * p<0,05; ** p<0,001 по сравнению с исходными данными			

Через 6 месяцев лечения у 68% пациентов II-й группы, получавших меполизумаб, сохранялся контроль над заболеванием. У 10 пациентов симптомы отсутствовали (полный контроль), у 7 детей отмечалось минимальное количество симптомов БА (хороший контроль), минимальной была потребность в КДБА ($0,49 \pm 0,07$ ингаляций / неделю), у всех пациентов отсутствовали ночные симптомы.

Показатели ФВД сохранялись в пределах нормы (ОФВ₁ составляла $90,4 \pm 2,17\%$ от должного). За прошедшие 6 месяцев ни один пациент не нуждался в скорой и неотложной помощи, никто не был госпитализирован из-за обострения заболевания. Однако части пациентов (10 детей – 40%) за время наблюдения на фоне ОРВИ или при воздействии триггерных факторов потребовалось временное увеличение дозы будесонид/формотерола до двух ингаляций в сутки в течение 5–7 дней с последующим возвратом к 1 ингаляции в сутки.

У остальных пациентов отмечались симптомы БА, в том числе ночные симптомы. Также отмечалось увеличение потребности в КДБА в неделю до $1,82 \pm 0,15$ ингаляций / неделю.

Однако следует отметить, что у всех детей была значимая положительная динамика по сравнению с исходными данными ($p < 0,001$). Сохранялись достигнутые значения показателей утренней и вечерней ПСВ.

Также следует отметить, что на фоне терапии ГИБП отмечалось улучшение течения коморбидных заболеваний (АР, АтД, поллиноза), особенно значимые результаты были у пациентов с сочетанием БА и АтД на фоне терапии дупилумабом. Через 12 недель терапии отмечалось значительное улучшение, к 24 неделе практически у всех пациентов отмечена клиническая ремиссия.

При оценке биологических маркеров (уровня эозинофилов, FeNO) также отмечены положительные результаты (Рисунки 34, 35).

Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности терапии ГИБП при терапии тяжелой БА у детей. Через 12 недель терапии отмечено снижение частоты приступов в 2 раза ($p < 0,05$): с $2,8 \pm 0,18$ до $0,23 \pm 0,14$ (дупилумаб) и с $2,5 \pm 0,2$ до $0,25 \pm 0,09$ (меполизумаб); уменьшение потребности в КДБА с $2,75 \pm 0,3$ до $0,37 \pm 0,19$ ингаляций / неделю (I группа) и с $2,5 \pm 0,2$ до $0,5 \pm 0,09$ (II группа); улучшение ОФВ₁ до $94,4 \pm 1,7\%$ (дупилумаб) и $93,3 \pm 1,3\%$ (меполизумаб).

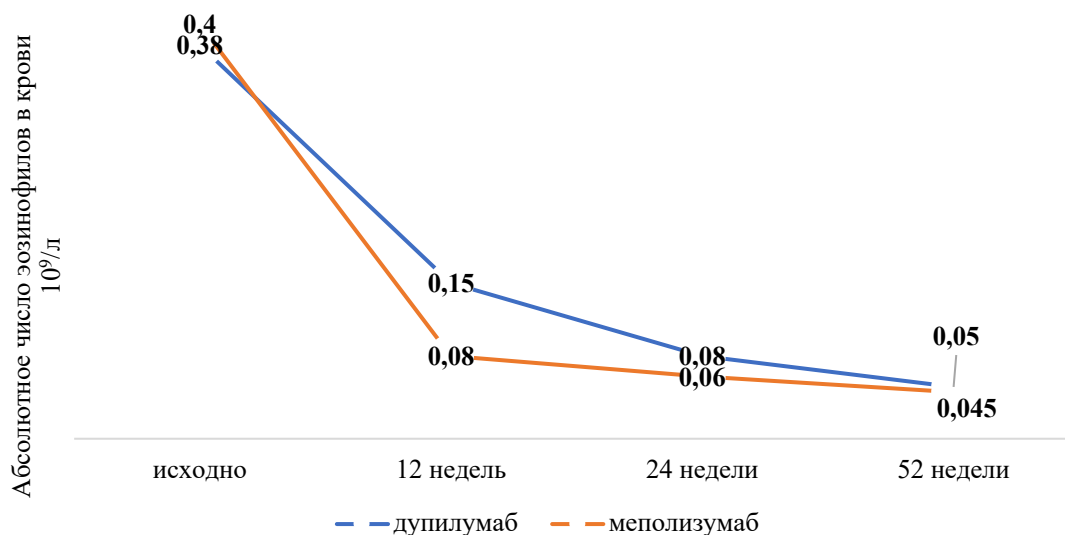


Рисунок 34 – Изменение числа эозинофилов в крови у детей, получающих ГИБТ, в динамике

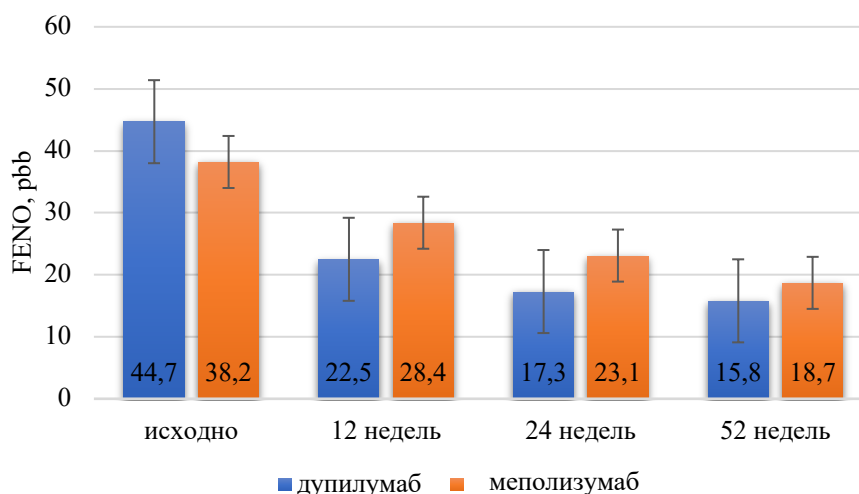


Рисунок 35 – Показатели FeNO на фоне терапии

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 АтД 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).

Полученные данные согласуются с международными исследованиями, в которых дупилумаб и меполизумаб демонстрировали снижение частоты обострений на 50–70% [254]; улучшение ОФВ₁ на 15–20% [261].

Ключевыми преимуществами дупилумаба можно выделить более выраженный эффект при коморбидном АТД; возможность гибкого дозирования ингаляционных ГКС у 46,4% пациентов [11].

Меполизумаб эффективен у пациентов с эозинофилией ≥ 150 клеток/мкл, что подтверждается метаанализом I.D. Pavord et al. (2023) [172].

4.3. Особенности показателей variability сердечного ритма у детей с бронхиальной астмой, получающих генно-инженерную биологическую терапию

ВНС играет ключевую роль в адаптационных процессах у пациентов с аллергическими заболеваниями респираторного тракта, в частности при БА. Настоящее исследование посвящено анализу изменений показателей ВСР как маркеру активности различных звеньев вегетативной регуляции у детей с БА. При анализе ВСР выявлено, что у детей с БА отмечается выраженный дефицит или истощение регуляторных систем.

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

- I группа: дети с БА на базисной терапии ингаляционными ГКС + ДДБА + ГИБП (n=102);
- контрольная группа (К группа): здоровые дети без аллергических заболеваний (n=100).

Группы были сопоставимы по возрасту и полу. Оценка ВСР 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 ВСР (Таблица 39).

Таблица 39 – Показатели вариабельности ритма сердца у детей в группах наблюдения ($M \pm SD$)

Показатель ВСР	I группа (n=102)	К группа (n=100)	p
SDNN, мс	$49,4 \pm 3,1$	$30,7 \pm 2,3$	$p < 0,05$
RMSSD, мс	$42,8 \pm 3,7$	$27,9 \pm 4,5$	$p < 0,05$
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.	$0,33 \pm 0,03$	$0,28 \pm 0,05$	$p < 0,05$
АМо, %	$52,4 \pm 6,9$	$63,3 \pm 4,3$	$p < 0,05$
Примечание: MxDMn – Max-Min difference of RR-intervals, вариационный размах интервалов R-R			

У пациентов из I группы с БА выявлены достоверные изменения показателей ВСР, в частности показателя, отражающего долговременные компоненты и циркадные ритмы (SDNN), который был выше – $49,4 \pm 3,1$ (К группа – $30,7 \pm 2,3$; $p < 0,05$), 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 АМо до $52,4 \pm 6,9\%$ и незначительное увеличение среднего значения MxDMn до $0,33 \pm 0,03$ сек. в I группе по сравнению с К группе (АМо – $63,3 \pm 4,3\%$ и MxDMn – $0,29 \pm 0,06$ сек.) свидетельствует об увеличении парасимпатического влияния ВНС на регуляторные процессы в организме детей с БА ($p < 0,05$).

У всех детей с БА отмечалось незначительное снижение спектра LF и повышение HF компонентов ($p > 0,05$) при сравнении с К группой, 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 группа – $36,3 \pm 1,2$, К группа – $26,1 \pm 1,5$, $p < 0,05$). 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. На Рисунке 36 представлена кардиоинтервалограмма, отражающая частотные характеристики ВСР и собирательный показатель активности регуляторных систем у пациентов с БА и здоровых детей.

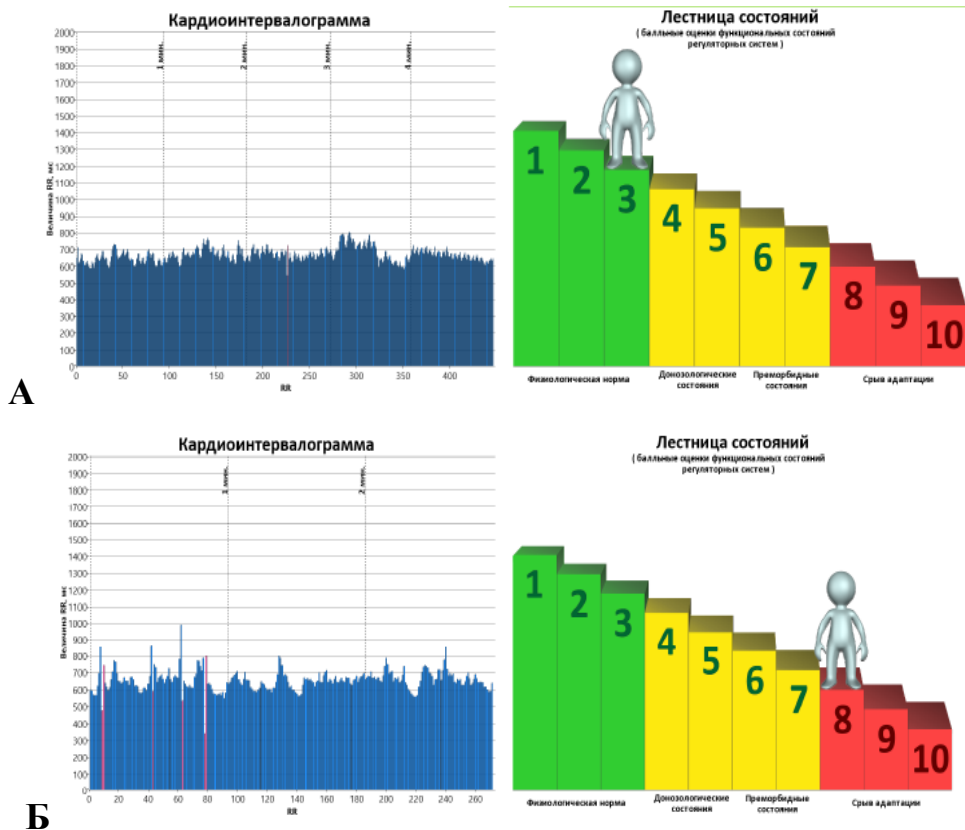


Рисунок 36 – Показатели кардиоинтервалограмм и показатель активности регуляторных систем при оценке ВСР у здоровых детей (А) и пациентов с БА (Б)

SI определяет степень доминирования центральных механизмов регуляции над автономными. 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 $303,4 \pm 20,5$ ($p < 0,05$).

IS, 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 БА $6,2 \pm 2,6$, чем в К группе $1,8 \pm 0,9$ ($p < 0,05$).

При анализе результатов ВСП у детей на ГИБТ и лабораторных показателей 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.

Современные данные исследований также подтверждают, что ВНС играет существенную роль в регуляции воспаления при БА. Нарушение равновесия между симпатическим и парасимпатическим отделами способствует поддержанию хронического воспаления в бронхах за счет сложных взаимодействий между нервной и иммунной системами. У детей с БА выявляется выраженный вегетативный дисбаланс, при котором доминирует парасимпатическое влияние и одновременно нарушается центральный контроль. Эти изменения, по всей видимости, тесно связаны с нейровоспалительными механизмами. В такой ситуации стандартной терапии может быть недостаточно, и возникает необходимость в более комплексном подходе, включающем методы, направленные на коррекцию вегетативной регуляции.

Выявленное повышение HF и RMSSD свидетельствует об усилении парасимпатического влияния на сердечный ритм. Известно, что блуждающий нерв участвует в регуляции иммунного ответа посредством холинергических

механизмов и воспалительного рефлекса. Взаимодействие нервной и иммунной систем рассматривается как один из факторов, способных влиять на выраженность аллергического воспаления при БА.

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 [229]. Имеются данные о том, что автономная нервная система участвует в рефлекторной регуляции воспаления и продукции цитокинов, включая TNF- α и IL-6, через механизмы нейроиммунного взаимодействия [257].

Клинический пример 3.

Мальчик Д., 16 лет.

Жалобы на момент госпитализации на сухой приступообразный кашель, эпизоды затрудненного дыхания, свистящее дыхание при физической нагрузке, периодическую заложенность носа.

Анамнез жизни. Мальчик от 1 физиологически протекавшей беременности, самостоятельных родов в сроке 39–40 недель. Масса при рождении 3440 г, рост 49 см. Грудное вскармливание до 2 лет 2 месяцев. Профилактические прививки по индивидуальному календарю, без патологических реакций. На первом году жизни — АтД. С 2,5 лет частые ОРВИ, обструктивные бронхиты.

Наследственность отягощена: у матери и отца в детстве отмечались клинические проявления БА, у матери — экзема.

Аллергоанамнез: пищевая и медикаментозная аллергия не выявлены. Дома проживает кошка.

Анамнез заболевания. С раннего возраста (с 2 лет) ребенок подвержен частым респираторным инфекциям, протекающим с бронхообструктивным синдромом, ночным сухим кашлем и дистанционными хрипами. До 6 лет наблюдался с диагнозами «обструктивный бронхит», «ларинготрахеит», получал симптоматическую терапию (беродуал, антигистаминные).

В 3 года перенес острый пиелонефрит, впервые выявлена выраженная эозинофилия. В последующие годы неоднократно регистрировались эпизоды значительного повышения уровня эозинофилов (до 72%) и общего IgE (до 412 МЕ/мл), на фоне чего проводился широкий диагностический поиск (исключены паразитарные инвазии, онкогематологические заболевания).

В 2012 г. установлен диагноз БА легкого персистирующего течения, назначена базисная терапия ингаляционными ГКС. В дальнейшем течение заболевания осложнялось эпизодами эозинофильной пневмонии, выраженными лейкомоидными реакциями эозинофильного типа, артралгиями, кожными проявлениями, что послужило поводом для постановки диагноза синдрома Чарга–Стросса и назначения системной гормональной терапии.

Однако при последующих многократных обследованиях (компьютерная томография органов грудной клетки, бронхоскопия, консилиумы специалистов) признаки системного васкулита подтверждены не были. Изменения в легких расценены как проявления интерстициальной пневмонии эозинофильного типа на фоне тяжелого атопического процесса.

На протяжении нескольких лет мальчик получал системные ГКС с выраженными побочными эффектами (прибавка массы тела до 20 кг), при попытках снижения дозы отмечались рецидивы бронхообструкции. Параллельно проводилась терапия высокими дозами ингаляционными ГКС / ДДБА. Диагностирована БА тяжелого течения.

С 2019–2020 гг. сохранялись рецидивы бронхообструктивного синдрома, потребность в повышении доз пероральных ГКС, колебания уровня эозинофилов от 6 до 60%.

С апреля 2023 г., учитывая тяжелое течение заболевания, эозинофильный фенотип и стероидозависимость, инициирована ГИБТ меполизумабом 100 мг подкожно 1 раз в 4 недели, которую ребенок получает по настоящее время с выраженным положительным эффектом. На фоне терапии удалось отказаться от системных ГКС и снизить объем ингаляционной терапии.

Объективно при поступлении через год от начала терапии меполизумабом:

Состояние удовлетворительно. Температура тела нормальная. ЧДД 20–21/мин, ЧСС 88/мин, АД 117/60 мм рт. ст. Кожные покровы бледные, сухие, периорбитальные тени, цианоз носогубного треугольника. Носовое дыхание умеренно затруднено, слизистое отделяемое. В легких дыхание жесткое, в легких хрипов нет. Тоны сердца звучные, дыхательная аритмия, систолический шум на верхушке. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены.

Лабораторно. Общий анализ крови без значимых отклонений, эозинофилы 4,9%. Общий IgE — 59,2 МЕ/мл.

Спирометрия — в пределах нормы, проба с сальбутамолом положительная: прирост ОФВ₁ +12%, что свидетельствует о сохраняющейся обратимой бронхиальной обструкции.

Клинический диагноз: J45.0 БА, аллергическая, тяжелого течения.

Сопутствующий диагноз: J30.3 Аллергический риносинусит, персистирующего течения.

Проводимая терапия: базисная терапия будесонид / формотерол 320 / 9 мкг / сут., тиотропий бромид 5 мкг/сут., симптоматическая небулайзерная терапия при обострениях. Продолжена таргетная терапия меполизумабом 100 мг подкожно 1 раз в 4 недели.

Динамика на фоне терапии: на фоне ГИБТ меполизумабом отмечается стабилизация течения заболевания: значительное снижение частоты обострений, отсутствие потребности в системных ГКС, уменьшение выраженности бронхообструкции, нормализация лабораторных показателей эозинофилии и IgE. Госпитализации требуются значительно реже, эпизоды бронхообструкции купируются ингаляционной терапией.

Заключение. Данный клинический случай демонстрирует эозинофильный фенотип тяжелой атопической БА с длительным ошибочным трактованием системных проявлений как васкулита. Проведение углубленной диагностики и маршрутизация пациента на специализированный уровень позволили уточнить характер заболевания. Назначение таргетной терапии меполизумабом, в соответствии с современными клиническими рекомендациями, позволило добиться контроля над заболеванием, отказаться от системных ГКС и существенно улучшить качество жизни пациента.

ГЛАВА 5. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ (В ТОМ ЧИСЛЕ SARS-COV2) ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ, ВЛИЯНИЕ НА ТЯЖЕСТЬ И ПУТИ КОРРЕКЦИИ

В пульмонологическом отделении Клиники детских болезней Сеченовского центра материнства и детства ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) с января 2020 г. по январь 2021 г. наблюдалось 500 детей с БА различной степени тяжести. По данным опроса, в течение года COVID-19 перенесли 15 пациентов (лабораторно подтвержденные случаи), что составило 3%. Также мы проанализировали клиническую картину течения подтвержденной COVID-19 у 75 детей 7–17 лет с интермиттирующей и персистирующей БА (средний возраст – $11,2 \pm 1,5$ года) и у 53 детей, не страдающих БА (средний возраст – $10,6 \pm 1,3$ года), наблюдающихся амбулаторно в поликлиниках г. Москвы и ГБУЗ «ДС № 15 ДЗМ» (главный врач – И.И. Калиновская). Нами проведена ретроспективная оценка проявлений и влияния COVID-19 у детей с БА различной степени тяжести по данным амбулаторных карт, историй болезни, по результатам опроса детей и их родителей. В большинстве случаев коронавирусная инфекция выявлялась при обследовании в связи с контактом в семье или в школе (78%).

У всех детей течение заболевания было легким и не сопровождалось клинически значимым обострением БА. Все дети выполняли рекомендации по базисной терапии с назначением ингаляционных ГКС или повышением их дозы при присоединении вирусной инфекции. У детей дошкольного возраста это были будесонид суспензия через небулайзер, с 6 лет и старше – комбинация ингаляционных ГКС (будесонид или флутиказон) и ДДБА (формотерол и сальмотерол).

Начальные симптомы COVID-19 развивались подостро: с субфебрилитета у 49,3% детей с БА и у 79,2% у детей без БА, и протекали как острые респираторные инфекции. У детей с БА значительно чаще отмечались сухой навязчивый кашель (76,0%), блокада носового дыхания (73,3%) и ринорея (69,3%)

(Таблица 40). Большая частота указанных симптомов у детей с БА может быть связана с гиперреактивностью дыхательных путей и наличием АР (67% детей с БА имеют сопутствующий АР). Частым проявлением было слизистое или слизисто-серозное отделяемое из носовых ходов, а также эпизоды чихания (38,6%). В группе детей без БА отмечались блокада носового дыхания, слизисто-гнойное отделяемое затяжного течения. Жалобы на anosmia, являющуюся одним из частых признаков у взрослых пациентов с COVID-19, были у около 5% пациентов в обеих группах, что, возможно, связано с возрастными особенностями и ощущениями.

У 18,9% детей без БА и 13,3% с БА отмечалась цефалгия преимущественно лобно-височной локализации. Проявления со стороны желудочно-кишечного тракта в виде диспептических явлений и умеренно выраженных болей в животе наблюдались у 15,0% детей без БА и существенно реже в группе детей с БА (5,3%). Также у трети детей отмечались симптомы астенизации: слабость, эпизоды головокружения, усиливающиеся или возникающие при смене положения тела из горизонтального в вертикальное, быстрая утомляемость, снижение концентрации внимания разной степени выраженности. Полученные данные подтверждают наблюдения исследователей из других стран о более мягком течении COVID-19 у детей с аллергическими заболеваниями [136]. Обращает на себя внимание тот факт, что выявленное практически у всех пациентов снижение толерантности к физической и эмоциональной нагрузке (93,7%) сохранялось спустя 3 месяца после перенесенной инфекции. Эти данные подтверждают необходимость наблюдения, обследования и пролонгированной реабилитации детей с БА, перенесших коронавирусную инфекцию.

Проявления бронхиальной обструкции в период COVID-19 в виде приступов удушья, одышки, дистанционных хрипов без предшествующего выраженного обострения основного заболевания отмечалось лишь у 17,3% пациентов, что может свидетельствовать об обострении БА на фоне инфекции SARS-CoV-2. Причиной такого обострения являлось отсутствие контроля и адекватной базисной терапии. Ухудшение показателей ФВД по данным пикфлоуметрии в этот период отмечено у 25% пациентов.

В период заболевания всем назначалась базисная терапия: ингаляционные ГКС + бронхолитики. Часть симптомов сохранялась после ликвидации основных проявлений COVID-19, что расценивается как частичный контроль; чаще всего оно наблюдалось у детей со среднетяжелой БА и требовало пролонгированной терапии. Полученные данные совпадают с опубликованными результатами других исследований из разных стран, свидетельствующих о редком обострении БА на фоне COVID-19 [162]. У остальных детей наблюдался только сухой кашель без изменений в легких. Трудности диагностики COVID-19 у детей с астмой связаны со схожестью клинической картины с респираторными инфекциями различной этиологии. При анализе основных проявлений COVID-19 у детей с БА мы не выявили специфических симптомов. Тяжелое течение коронавирусной инфекции отмечено у 2 пациентов с БА средней тяжести, не получавших базисную терапию на момент заболевания. Тяжесть течения была обусловлена двусторонним поражением легких, дыхательной недостаточностью 0–I степени. Важно отметить, что детям базисная ингаляционная терапия не возобновлялась. Были назначены системные ГКС.

Таблица 40 – Клинические симптомы COVID-19

Клинические симптомы	БА + COVID-19 (n=75)	COVID-19 (n=53)
Лихорадка	37 (49,3%)	42 (79,2%)
Цефалгия	56 (13,3%)	10 (18,9%)
Боль в горле	-	-
Миалгия	-	-
Артралгия	-	-
Боль в грудной клетке	-	-
Слабость	17 (22,7%)	15 (28,3%)
Чихание	29 (38,6%)	21 (39,6%)
Блокада носового дыхания	55(73,3%)	34 (64,1%)
Ринорея	52 (69,3%)	23 (43,3%)
Аносмия	4 (5,3%)	3 (5,6%)
Кашель	57 (76,0%)	26 (49,1%)
Тошнота/рвота	4 (5,3%)	8 (15,0%)
Диарея/запор	-	2 (3,7%)
Боли в животе	2 (2,7%)	4 (7,5%)
Сатурация <95%	-	-
Тахипное	-	-
Бессимптомное течение	3 (4,0%)	3 (5,7%)

Выздоровление наблюдали через 12–14 дней. В группе детей без БА у 4 детей после перенесенной инфекции SARS-CoV-2 длительно сохранялись проявления бронхиальной обструкции. На фоне приема симбикорта у 2 детей симптомы ликвидированы через 2 недели. У 2 подростков диагностирована БА. Таким образом, у детей с БА можно выделить следующие варианты течения коронавирусной инфекции: бессимптомное – у 4%, легкое – у 80%, средней тяжести – 12% и тяжелое у 2,7%. Анализ терапии у детей с БА показал, что большинство в анамнезе получали АЛТР, ингаляционные ГКС курсами по 2–3–6 месяца и короткодействующие бронхолитики по необходимости. При присоединении коронавирусной инфекции 61,3% находились на терапии АЛТР, 33,4% получали ингаляционные ГКС, 5,3% не получали никакого лечения [111].

По данным нашего исследования, у детей с БА COVID-19 в большинстве случаев протекает относительно легко. Как правило, клиническая картина ограничивается симптомами поражения верхних дыхательных путей и сопровождается умеренно выраженными проявлениями интоксикации. В целом полученные данные согласуются с результатами международных исследований [160]. В ряде современных работ также показана связь между респираторной аллергией и снижением экспрессии рецептора ACE2, который играет ключевую роль в проникновении вируса в клетки. При этом минимальные значения экспрессии рецептора ACE2 выявлены у пациентов с выраженной аллергической сенсibilизацией и БА, что может частично объяснять легкое течение инфекции у данной группы пациентов и возможное влияние аллергического воспаления на механизмы взаимодействия вируса с организмом. Следует отметить, что при неатопической БА снижение экспрессии ACE2 не выявлено. Поскольку ACE2 служит рецептором для SARS-CoV-2, результаты исследования предполагают потенциальный механизм снижения тяжести COVID-19 у пациентов с респираторной аллергией. Следует отметить, что помимо экспрессии ACE2, модулировать реакцию на COVID-19 у пациентов с аллергией могут

дополнительные факторы, и выяснение этих факторов также может дать важную информацию о патогенезе заболевания COVID-19 [132].

Как продемонстрировано в нашем исследовании, трудность диагностики COVID-19 у детей с астмой связана со схожестью симптомов с обострением БА и неотличима от обострения на фоне вирусной инфекции другой этиологии. При этом проявления бронхиальной обструкции наблюдались у детей с неполным контролем заболевания или с неадекватной тяжести БА базисной терапией.

Также активно обсуждается вопрос о роли эозинофилов в течении коронавирусной инфекции. Как известно, эозинофилы участвуют в организации иммунного ответа на респираторный вирус, высвобождая цитотоксические белки, увеличивающие продукцию оксида азота, а также продуцирующие цитокины, в основном IL-12 и интерферон γ . У пациентов с аллергией эозинофилия обычно проявляется как механизм защиты от инфекционных агентов [161]. С другой стороны, известно, что дети, страдающие БА, являющейся атопическим заболеванием, более восприимчивыми к вирусам. В то же время существует предположение, что эозинопения является предиктором плохого прогноза COVID-19 [169]. Низкий уровень эозинофилов в периферической крови может быть связан непосредственно с самой SARS-CoV-2 инфекцией. В недавних исследованиях из Китая и Италии не сообщается об эозинопении у пациентов с тяжелой формой COVID-19.

Следует отметить, что большинство детей с легким течением получали базисную терапию ингаляционными ГКС, что, возможно, и определило тяжесть течения COVID-19. В рекомендациях GINA 2019–2020 подчеркивается необходимость продолжения базисной терапии в период пандемии COVID-19, в том числе ГКС [217]. Исследования *in vitro* показали, что ингаляционные ГКС могут существенно подавлять репликацию коронавируса и продукцию цитокинов [170, 240].

Пациентам с тяжелой формой астмы рекомендуется продолжать терапию биологическими препаратами и оценить возможность применения их на дому. У пациентов с тяжелой или неконтролируемой астмой, имеющих повышенный

риск развития тяжелой формы COVID-19, особенно в эпидемический сезон, необходимо продолжение терапии ингаляционными ГКС или комбинированными препаратами [136].

Возможности профилактики обострений легкой БА в сезон ОРИ.

В наблюдательной программе в условиях Клиники детских болезней Сеченовского центра материнства и детства ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) приняли участие 110 детей в возрасте от 3 до 7 лет, которые на момент включения имели клинику бронхообструкции (кашель, свистящие хрипы в легких при аускультации, затруднение дыхания) и в анамнезе за предшествующие 6 месяцев не менее 2-х эпизодов бронхообструкции (Рисунок 37). Все включенные в исследование дети были случайным образом распределены на 2 группы: основная группа (с назначением АГ) и группа сравнения.



Рисунок 37 – Схема назначения АГ

В основную группу (АГ) вошло 80 пациентов, которые в качестве терапии настоящей бронхообструкции получали ингаляции небулизированного будесонида курсом до 1 месяца и КДБА по требованию, дополнительно им был назначен АГ

(Реглисам) в форме гранул в возрастной дозировке, ежедневно перорально в течение 24 недель. В группе сравнения (n=30) проводилась аналогичная фармакотерапия за исключением исследуемого препарата.

Длительность наблюдения за пациентами обеих групп составило 24 недели. За этот период выполнено пять очных визитов в клинику (1-й день, 1-я неделя, 4-я неделя, 12-я неделя, 24-я неделя) и два телефонных контакта (8-я и 16-я недели). На протяжении всего периода наблюдения пациенты ежедневно заполняли дневники, где отражались наличие симптомов бронхообструкции (кашель, свистящие хрипы, мокрота, затруднение дыхания), случаи внепланового дополнительного применения препаратов (КДБА, ипратропия бромида, ингаляционные ГКС). Также в дневниках указывались сроки начала и окончания эпизодов ОРИ, дозировки и длительность потребовавшейся терапии.

На визитах проводили физикальный осмотр, оценку показателей компьютерной бронхофонографии (КБФГ), оценку кашля по шестибальной визуально-аналоговой шкале, оценку переносимости исследуемого препарата по визуально-аналоговой шкале от 0 до 4 баллов (4 балла – отсутствие любых нежелательных явлений, а 0 баллов – потребность в отмене препарата и назначении дополнительной терапии).

Под наблюдением находилось 110 детей в возрасте от 3 лет до 7 лет (средний возраст $4,7 \pm 0,6$ лет) с клинической картиной бронхообструкции. Большинство пациентов были взяты под наблюдение на 1–3 день от начала заболевания. Досрочного завершения исследования не зарегистрировано.

При включении в исследование сравниваемые группы были сопоставимы по исходным характеристикам (Таблица 41). Исходно у всех детей заболевание в течение первых дней протекало с симптомами приступообразного кашля с дистанционными свистящими хрипами, нарастания частоты дыхания более чем на 30% (для пациентов рассматриваемой возрастной группы более 40–45 в минуту), ночного пробуждения от кашля/нехватки воздуха, которые требовали назначения ингаляционных КДБА.

Таблица 41 – Исходная характеристика пациентов наблюдаемых групп

Характеристика	Основная группа (АГ)	Группа сравнения
Количество пациентов (n)	80	30
Пол (мальчики/девочки) (%)	65/35	67/33
Средний возраст, годы (M ± SD)	4,6±0,3	4,8±0,5
Количество эпизодов БО за последние 12 месяцев до включения, эпизодов/год (M ± SD)	2,8±0,4	2,5±0,6
Основные симптомы		
Лихорадка (> 38,0°), % пациентов с симптомом	44	43
Кашель дневной, балл (M ± SD)	4,8±0,3	4,7±0,4
Кашель ночной, балл (M ± SD)	3,9±0,8	3,8±0,6
Дистанционные свистящие хрипы, % пациентов с симптомом	94	90
КБФГ (M ± SD)	0,31±0,05 мкДж	0,28±0,01 мкДж

Анализ динамики симптомов и объема терапии в первые 7 дней лечения бронхообструкции. При анализе динамики респираторных симптомов уже к 3-му дню лечения в группе пациентов, принимавших АГ, выраженность дневного кашля значительно снизилась и составила 1,92±0,05 балла, ночного кашля – 1,8 ± 0,04 балла, в группе сравнения аналогичные показатели были выше на 30% и составляли 2,74 ± 0,03 и 2,6 ± 0,04 баллов, соответственно, получены достоверные статистически значимые межгрупповые различия ($p < 0,05$) (Рисунок 38).

Тенденция к более значимому снижению выраженности дневного и ночного кашля в основной группе (АГ) относительно группы сравнения стойко сохранялась в дальнейшем до 7-го дня наблюдения. Так, начиная с 4-го дня для дневного и с 5-го дня для ночного кашля, балльная оценка интенсивности в основной группе (АГ) была минимальной и не превышала 1-го балла, в то время как в группе сравнения подобные показатели были достигнуты лишь к 6–7 дням. Достоверные статистически значимые межгрупповые различия в отношении ночного кашля получены на 5-й и 7-й дни наблюдения ($p < 0,05$).

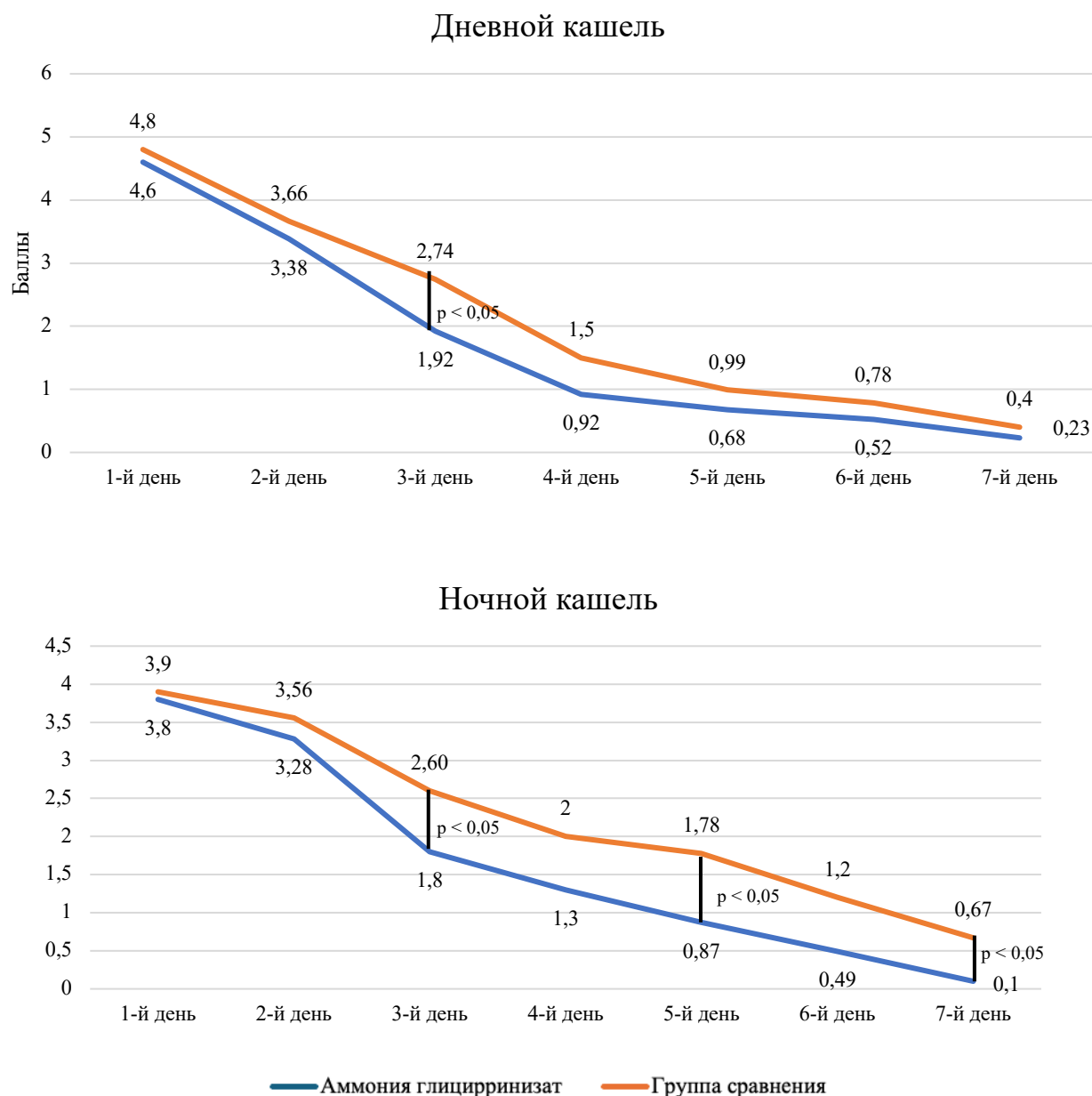


Рисунок 38 – Динамика выраженности дневного и ночного кашля в первые 7 дней лечения бронхообструкции

По данным КБФГ исходно у всех пациентов наблюдаемых групп было выявлено повышение акустического компонента работы дыхания (АКРД) в высокочастотном диапазоне, что являлось признаком бронхообструкции. АКРД был повышен в среднечастотном диапазоне у 90% процентов детей каждой группы.

В динамике к 3-му дню лечения в высокочастотном диапазоне у всех пациентов, участвовавших в исследовании, отмечен достоверный положительный эффект со снижением АКРД до нормализации показателей. Так в основной группе (АГ) АКРД снизился с $0,31 \pm 0,05$ мкДж до $0,21 \pm 0,006$ мкДж ($p < 0,05$) и

в группе сравнения с $0,28 \pm 0,01$ мкДж до $0,23 \pm 0,004$ мкДж ($p < 0,05$), что свидетельствует об обратимости и улучшении бронхиальной проходимости на фоне проводимого (в том числе бронхолитического) лечения. Однако на 3-й день лечения доля пациентов с нормальными/незначительно повышенными показателями КБФГ в основной группе (АГ) была выше и составляла 70% ($n=56$), в группе сравнения лишь 50% ($n=15$). К 7-му дню наблюдения нормализация показателей КБФГ (купирование бронхообструкции) отмечено у всех пациентов основной группы Реглисам и у 90% ($n=27$) группы сравнения.

Средняя продолжительность эпизода бронхообструкции в основной группе (АГ) составила $6,9 \pm 0,2$ дней, и была на 38% меньше относительно группы сравнения ($11,2 \pm 0,8$ дней), получены статистически значимые достоверные различия ($p < 0,05$) (Рисунок 39).

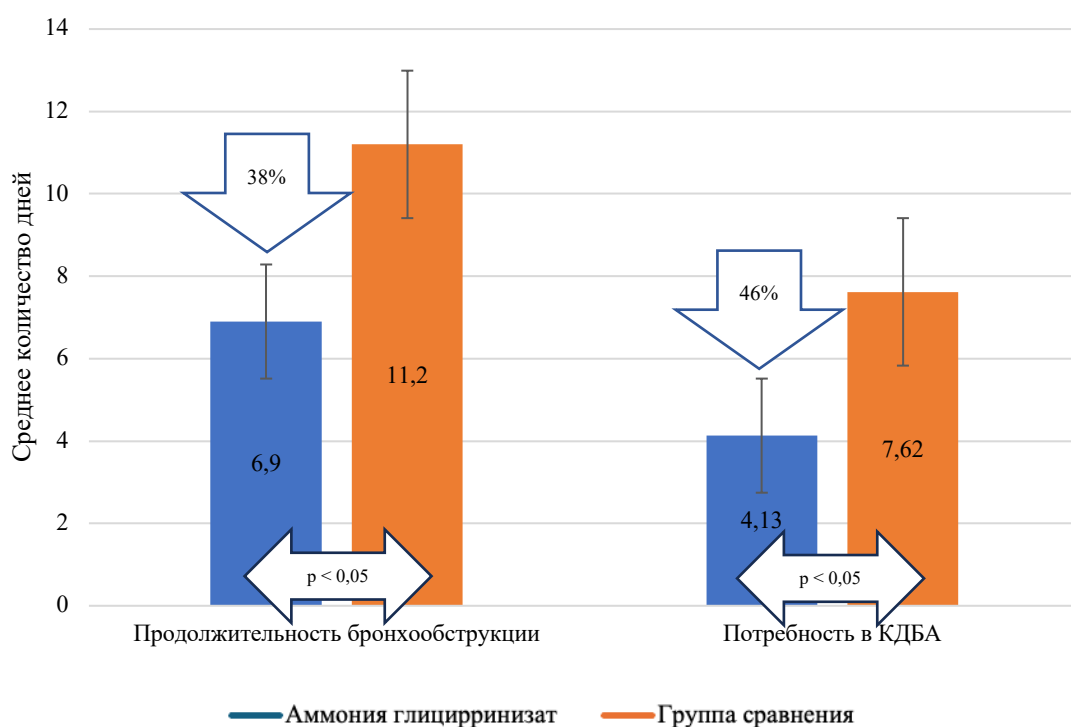


Рисунок 39 – Средняя длительность бронхообструкции и потребность в КДБА в группах

Исходно с целью терапии БО были назначены КДБА через небулайзер. Средняя продолжительность приема бронхолитиков в основной группе (АГ) составила $4,13 \pm 0,7$ дней и была на 46% меньше относительно группы сравнения

($7,62 \pm 0,8$ дней, $p < 0,05$) (Рисунок 39). Терапия ингаляционными ГКС (небулизированный будесонид) исходно была назначена 77% пациентам обеих групп, после 7-го дня наблюдения продолжили прием ингаляционных ГКС 12% ($n=9$) пациентов основной группы и 33% ($n=10$) детей группы сравнения.

Анализ динамики частоты ОРИ и рецидивов бронхообструкции при последующем наблюдении в течение 23 недель. На фоне приема препарата Реглисам отмечено существенное уменьшение количества ОРИ и рецидивов бронхообструкции на фоне ОРИ, по сравнению с группой сравнения. Так за последующие 23 недели наблюдения в основной группе (АГ) среднее количество ОРИ на человека составило $1,3 \pm 0,05$ случая, бронхообструкции – $0,3 \pm 0,001$, что на 41% и 83% реже относительно группы сравнения ($2,2 \pm 0,1$ и $1,8 \pm 0,21$ соответственно) ($p < 0,05$) (Рисунок 40).

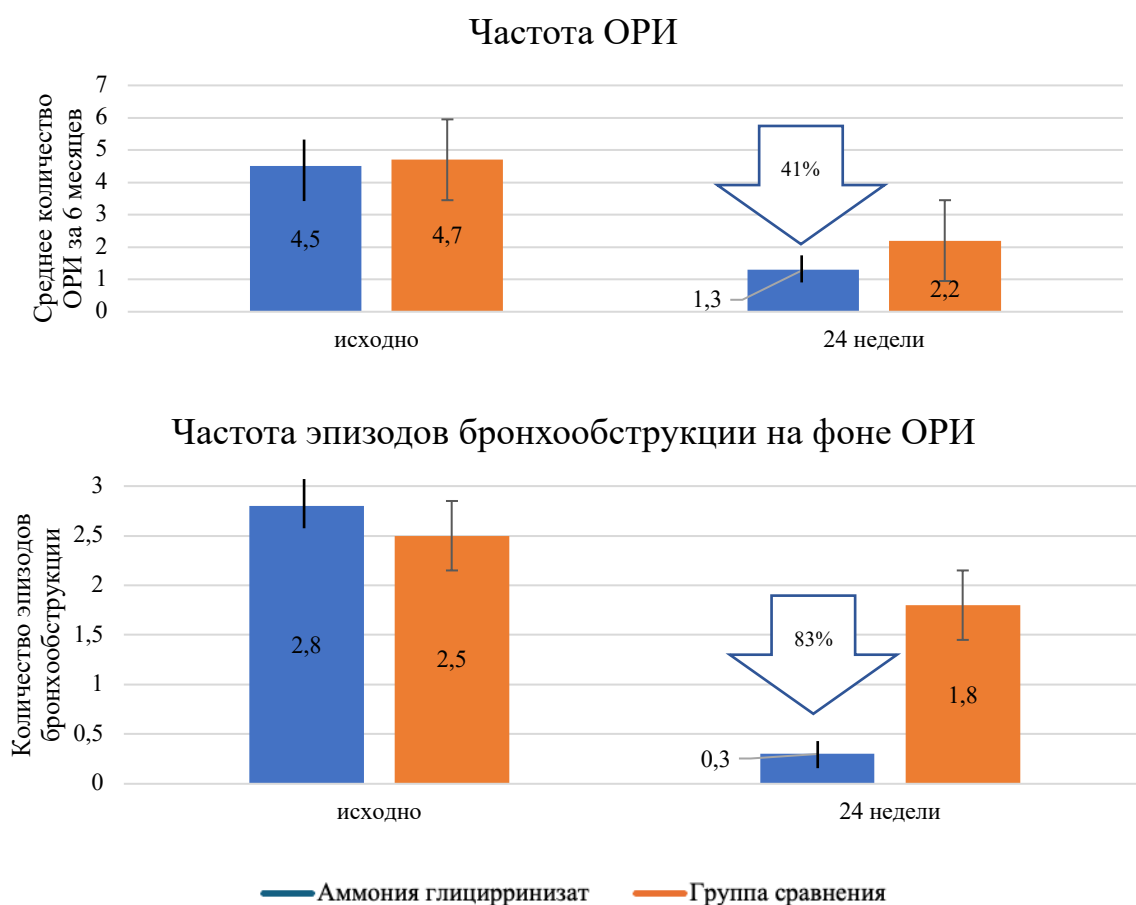


Рисунок 40 – Среднее количество ОРИ и эпизодов бронхообструкции в группах на человека за 24 недели

В основной группе (АГ) средняя продолжительность случаев ОРИ не превышала $6,6 \pm 0,2$ дней, в группе сравнения она была на 40% больше и составляла $10,9 \pm 0,4$ дней ($p < 0,05$).

Анализ терапии перенесенных эпизодов ОРИ за период наблюдения показал, что в основной группе (АГ) КДБА назначались только в 50% случаев, а ингаляционные ГКС – в 35%, что связано со снижением количества бронхообструкции на фоне ОРИ. В группе сравнения частота назначения терапии бронхолитиками и ингаляционными ГКС не изменилась (бронхолитики в 100% случаев, ингаляционные ГКС – 77%) ($p < 0,05$) (Рисунок 41).

За весь период наблюдения нежелательных явлений в связи с приемом препарата Реглисам, потребовавших досрочного прекращения лечения, зарегистрировано не было. В основной группе зафиксирована хорошая переносимость исследуемого препарата ($3,9 \pm 0,05$ баллов).

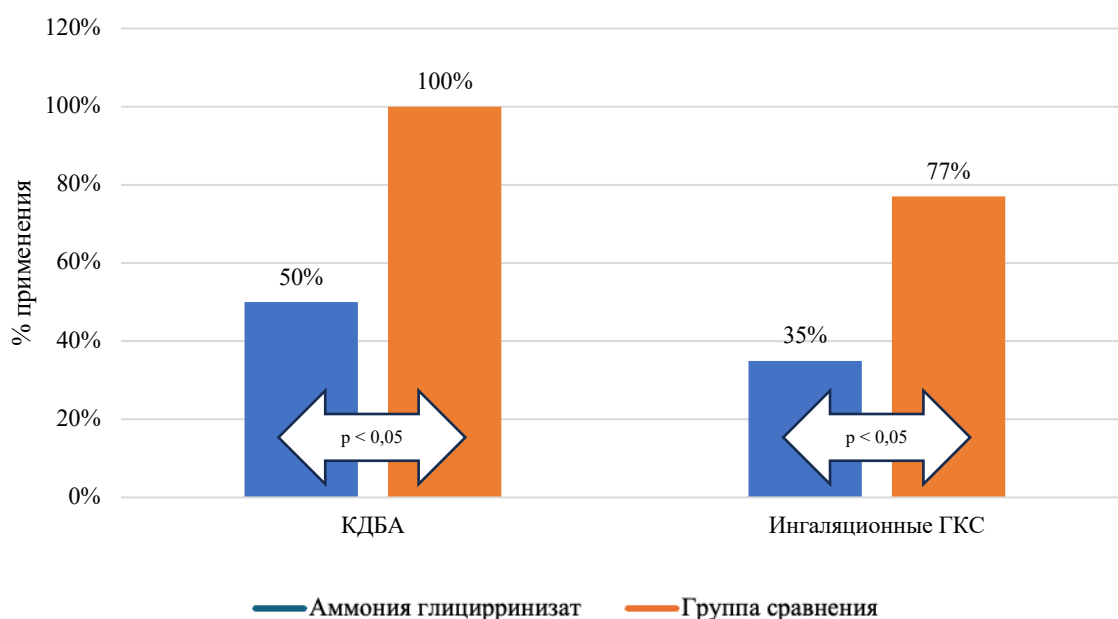


Рисунок 41 – Анализ терапии перенесенных эпизодов ОРИ в группах за 24 недели

Таким образом, в ходе проведенного исследования было продемонстрировано, что включение препарата Реглисам в комплексную терапию эпизода обструктивного бронхита относительно группы сравнения способствовало:

- снижению на 30% интенсивности дневного и ночного кашля и нормализации у 70% пациентов показателей КБФГ уже к 3-му дню заболевания;
- сокращению на 38% продолжительности эпизода бронхообструкции и на 46% длительности использования КДБА;
- уменьшению потребности в пролонгации использования ингаляционных ГКС.

В динамике на фоне курсового профилактического приема Реглисама (24 недели) у пациентов с рецидивами обструктивного бронхита на фоне ОРИ отмечалось:

- уменьшение более чем на 40% частоты и длительности эпизодов ОРИ;
- сокращение на 83% случаев обструктивного бронхита, индуцированных ОРИ;
- в 2 раза снижение потребности в использовании ингаляционных ГКС и КДБА в терапии ОРИ.

Полученные результаты абсолютно перекликаются и подкрепляются данными предшествующих исследований, изучавших эффективность и возможности применения противовоспалительного действия АГ в различных клинических ситуациях [37, 73, 87]. Так, показана эффективность профилактического применения противовоспалительного препарата АГ у детей с аллергическими заболеваниями органов дыхания.

В этой связи результаты настоящего исследования и данные ранее полученных работ обосновывают целесообразность и подтверждают эффективность назначения препарата Реглисам как коротким курсом 10–14 дней в острый период обструктивного бронхита с целью быстрого купирования симптомов и сокращения периода заболевания, так и пролонгированным курсом до 6 месяцев с целью профилактики вирус-индуцированных рецидивов обструктивного бронхита в эпидемиологический сезон ОРИ [22].

ГЛАВА 6. ЦИФРОВАЯ СИСТЕМА ПОДДЕРЖКИ КЛИНИЧЕСКИХ РЕШЕНИЙ ДЛЯ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОГО ВЕДЕНИЯ ПЕДИАТРИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Несмотря на существование авторитетных международных и национальных рекомендаций, включающих GINA, Клинические рекомендации Минздрава России «Бронхиальная астма», а также Национальную программу «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика», их практическое внедрение сталкивается с существенными организационными и клиническими барьерами. Ключевыми проблемами, препятствующими эффективной реализации этих руководств в повседневной клинической практике, являются неспецифичность симптоматики у педиатрических пациентов, сложности дифференциальной диагностики, хронический дефицит времени у врачей первичного звена, а также необходимость индивидуального подхода к терапии с учетом множества клинически значимых факторов. В данном контексте создание цифровой системы поддержки клинических решений, способной интегрировать актуальные научно обоснованные рекомендации с алгоритмами персонализированного ведения пациентов, представляет собой стратегически важное направление для оптимизации диагностических и терапевтических подходов в детской пульмонологии.

В связи с этим разработка цифровой системы поддержки клинических решений, интегрирующей актуальные рекомендации с алгоритмами персонализированного ведения пациентов, представляется перспективным направлением для оптимизации диагностики и лечения астмы у детей. Такой инструмент должен не только предоставлять врачу структурированные клинические рекомендации, но и учитывать индивидуальные особенности пациента, включая возраст, тяжесть заболевания, сопутствующую патологию и ответ на предыдущую терапию.

6.1. Обоснование необходимости разработки цифровой системы поддержки клинических решений

1. Анализ проблем диагностики бронхиальной астмы в педиатрической практике. Современные исследования, в том числе работа J.A. Castro-Rodriguez et al. (2000) [113], указывают на наличие системных трудностей в диагностике БА у детей. По их данным, гипердиагностика достигает примерно 30%: в этих случаях за астму принимают повторяющиеся эпизоды обструктивного бронхита. Одновременно сохраняется и проблема гиподиагностики заболевания. По разным оценкам, от 15 до 25%, особенно среди пациентов с легким, интермиттирующим течением, астма не диагностируется вовремя. Существенную роль здесь играет зависимость диагностики от субъективной интерпретации симптомов, что снижает согласованность клинических решений в разных медицинских учреждениях.

Диагностика БА у детей, особенно в раннем возрасте, действительно представляет собой непростую задачу. Это связано с тем, что клиническая картина часто бывает разнородной и неспецифичной. Такие симптомы, как кашель, свистящее дыхание и эпизоды одышки, нередко встречаются и при острых респираторных вирусных инфекциях или обструктивных бронхитах. В результате возможны как избыточные диагнозы, так и, наоборот, пропуск заболевания. На практике нередко бывает, что диагноз БА формируется лишь спустя время, после повторяющихся эпизодов бронхообструкции. Это, в свою очередь, откладывает начало базисной контролирующей терапии и может негативно сказываться на дальнейшем течении заболевания.

Отдельную сложность представляет дифференциальная диагностика. В педиатрии приходится учитывать широкий круг состояний, которые могут проявляться сходными симптомами бронхиальной обструкции. Среди них повторные эпизоды обструктивного бронхита (особенно у детей первых лет жизни), муковисцидоз, аспирация инородного тела, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, а также различные варианты первичных иммунодефицитов.

При этом отсутствие четко унифицированных алгоритмов и единых подходов к дифференциальной диагностике увеличивает риск ошибок. Высокая нагрузка на врачей первичного звена также может дополнительно влиять на ситуацию, поскольку в реальных условиях у них не всегда есть возможность анализировать клинические рекомендации и последние научные данные, что также влияет на качество диагностических решений. В результате тактика лечения нередко основывается на основе дефицита информации или устаревших протоколов, которые расходятся с современными требованиями доказательной медицины.

2. Проблемы терапевтического ведения педиатрических пациентов с бронхиальной астмой. Современная стратегия ведения пациентов с БА базируется на ступенчатом подходе, разработанном экспертами GINA. Однако, как показывают исследования, на практике выявляется значительное несоответствие между врачебными заключениями и стандартизированными критериями контроля заболевания [138, 242, 295]. Особенно остро эта проблема стоит в педиатрии, где реальная доля детей с неконтролируемой БА (по GINA) существенно превышает цифры, фиксируемые врачами. Основными причинами диагностических ошибок при оценке тяжести заболевания и выборе ступени терапии остаются низкий комплаенс самих врачей в отношении клинических протоколов и пренебрежение валидизированными инструментами контроля.

В основе современной терапии БА лежит ступенчатый подход, который предложен в рекомендациях GINA. Это означает, что врачу нужно регулярно оценивать, насколько хорошо удается контролировать заболевание, и в зависимости от этого менять лечение. Но в педиатрической практике это сделать сложнее. При выборе оптимальной фармакотерапии приходится учитывать не только степень тяжести заболевания, но и возрастные ограничения, касающиеся применения отдельных лекарственных средств, что особенно важно у пациентов младших возрастных групп. Существенное значение имеют также индивидуальные особенности ответа на лечение, а также различия в фармакокинетике и фармакодинамике препаратов, характерные для детского организма.

Несмотря на то, что рекомендации GINA регулярно пересматриваются и дополняются с учетом новых научных данных, их внедрение в повседневную клиническую практику происходит неравномерно и зачастую с заметной задержкой. Подобная ситуация обусловлена рядом причин. В их числе недостаточная распространенность систематических образовательных программ для врачей, сохраняющаяся ориентация части специалистов на ранее принятые схемы лечения, а также ограниченные возможности быстрого доступа к актуальной информации в условиях высокой нагрузки на практическое здравоохранение. В результате даже при наличии современных рекомендаций их применение не всегда соответствует текущему уровню доказательной базы.

Отдельного внимания заслуживает вопрос подбора доз ингаляционных ГКС и других базисных препаратов. В педиатрической практике он остается одним из наиболее сложных, поскольку требует учета как клинической эффективности, так и безопасности терапии, с минимизацией риска нежелательных эффектов при длительном применении.

3. Анализ существующих инструментов поддержки клинических решений. Классические клинические рекомендации, представленные в виде печатных изданий, обладают рядом существенных ограничений, снижающих их практическую полезность в условиях современного клинического процесса. К наиболее значимым недостаткам следует отнести неудобство оперативного поиска необходимой информации, быстрое моральное устаревание содержащихся данных, а также отсутствие интерактивных функций, таких как автоматизированный расчет лекарственных дозировок или возможность персонализированного подбора терапии.

Несмотря на появление в последние годы различных медицинских приложений, предназначенных для поддержки клинических решений, большинство из них не удовлетворяют ключевым потребностям педиатрической практики. Основные недостатки существующих цифровых продуктов включают отсутствие должного учета возрастных особенностей пациентов, наличие устаревшей или неполной информации, а также недостаточную интеграцию

с электронными медицинскими картами и другими компонентами цифровой инфраструктуры здравоохранения.

Учитывая имеющиеся проблемы целью работы было создать интуитивное, оффлайн-доступное приложение, которое упрощает диагностику БА у детей раннего возраста, предоставляет пошаговые алгоритмы лечения на основе национальных рекомендаций, снижает количество врачебных ошибок.

6.2. Основные этапы разработки цифровой системы поддержки клинических решений

1 этап: анализ международного опыта цифровых решений. Проведенная сравнительная оценка функциональных характеристик существующих медицинских приложений (AsthmaMD (Mobile Breeze, США), AsthmaTracker (Adam Cziko, Великобритания), PediaAsthma (Канада)) выявила их ограниченную применимость в российской педиатрической практике (Таблица 42).

Таблица 42 – Сравнительная таблица функциональности медицинских приложений

Приложение	Страна	Дифференциальная диагностика	Детские дозировки	Оффлайн-доступ	Доказательная база
AsthmaMD	США	Нет	частично	да	GINA 2019
AsthmaTracker	Великобритания	Да	Нет	Нет	BTS 2020
PediaAsthma	Канада	Да	Да	Да	GINA + CTS 2022
Примечание: BTS – British Thoracic Society; CTS – Canadian Thoracic Society					

Как демонстрирует исследование P. Tinschert et al. (2017) [336], ни одно из анализируемых решений не обеспечивает комплексного подхода, учитывающего все ключевые аспекты ведения педиатрических пациентов, включая возрастную стратификацию алгоритмов, интеграцию с национальными клиническими протоколами и наличие интерактивных диагностических деревьев решений.

2 этап: анализ требований и проектирование системы. Разработка системы осуществлялась поэтапно и началась с анализа современных клинических рекомендаций, включая документы GINA и национальные руководства, с последующей их адаптацией к особенностям педиатрической практики. В ходе проведенного обзора были выделены основные структурные компоненты будущей системы, включающие блоки диагностики, подбора терапии и динамического наблюдения. Отдельное внимание уделялось формированию алгоритмов принятия клинических решений, в которых учитывались возрастные особенности пациентов, а также различные варианты клинического течения заболевания (Приложение В).

Для повышения клинической обоснованности и надежности разработанных алгоритмов была сформирована экспертная группа, в состав которой вошли 7 педиатров-пульмонологов с практическим опытом ведения пациентов с БА. В ходе работы применялся модифицированный Delphi-метод, предусматривающий поэтапную оценку предложенных решений. Процесс включал три последовательных этапа — клиническую, техническую и пользовательскую экспертизу, что позволило учесть не только медицинские аспекты, но и организационные особенности внедрения системы в реальную практику.

3 этап: разработка пользовательского интерфейса системы. При его создании основной акцент делался на удобстве и скорости работы, что особенно важно в условиях повседневной клинической деятельности, характеризующейся ограниченным временем приема и высокой нагрузкой на специалистов. Особое внимание уделялось интуитивной понятности навигации, скорости доступа к ключевым функциям и визуальной ясности представления информации (Рисунок 42).

Дополнительно были реализованы справочные разделы, содержащие актуальную научную информацию и новости о проводимых профессиональных мероприятиях (Рисунок 43).

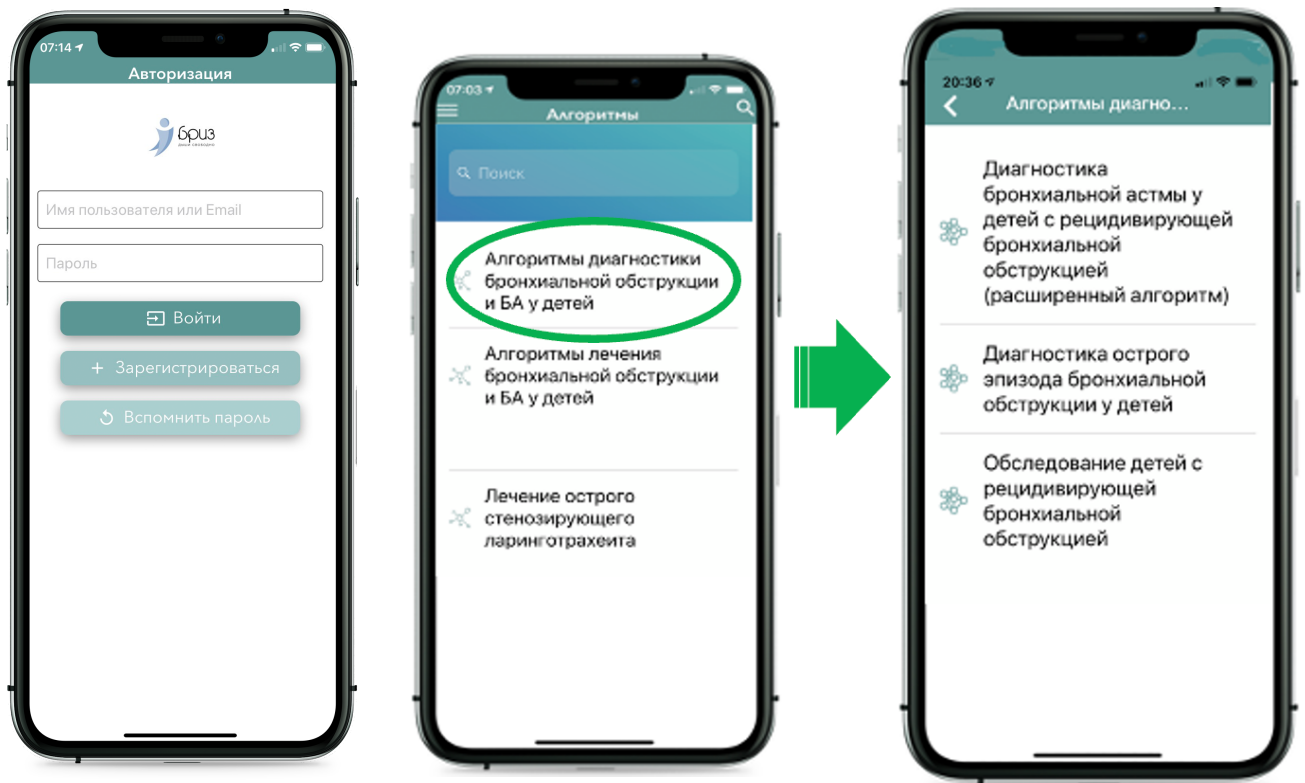


Рисунок 42 – Интерфейс приложения (основные разделы)

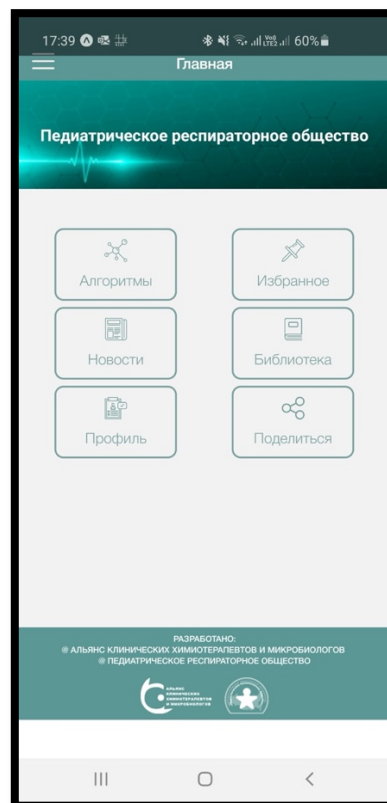


Рисунок 43 – Интерфейс приложения (раздел справочных материалов)

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 43).

Таблица 43 – Оценка эффективности использования мобильного приложения врачами

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

Результаты тестирования продемонстрировали статистически значимое улучшение всех оцениваемых параметров.

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 цифровой системы поддержки клинических решений, основанной на современных рекомендациях и адаптированной для педиатрической практики, способна существенно улучшить диагностику и лечение БА у детей. Такой инструмент позволит снизить количество диагностических ошибок, оптимизировать терапию и повысить приверженность врачей актуальным клиническим руководствам. Дальнейшие исследования должны быть направлены на оценку эффективности внедрения системы в реальной клинической практике.

ГЛАВА 7. РАЗРАБОТКА И ОБОСНОВАНИЕ МОДЕЛИ СТРАТИФИКАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ НА ОСНОВЕ СОВОКУПНОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ, ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И МЕТАБОЛОМНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

Выявленные закономерности между метаболическими нарушениями и течением БА позволили сформировать модель стратификации пациентов по метаболическому профилю. Главная цель этой модели — с помощью метаболомных маркеров уточнить диагноз, оценить активность воспаления и прогнозировать течение заболевания, чтобы выбрать оптимальную терапевтическую тактику. Динамическая оценка метаболомного профиля дает возможность предсказывать обострения и оценивать эффективность терапии. Важно, что в ряде случаев нормализация метаболических показателей наступает раньше клинического улучшения и снижения уровня FeNO, что подтверждает высокую прогностическую ценность метаболомных маркеров.

Шаг 1. Первичная клинико-фенотипическая оценка. На первом этапе обязательно у всех детей с подозрением на БА проводят стандартное клинико-аллергологическое обследование. Оно включает:

- сбор аллергологического и семейного анамнеза с оценкой концепции «атопического марша» (последовательное развитие АтД, пищевой аллергии, АР и БА);
- 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 сенсibilизации);
- степень Т2-воспаления (по уровню FeNO и эозинофилов);
- риск персистирующего и тяжелого течения астмы.

Шаг 2. Оценка воспалительной активности (FeNO + эозинофилы крови).

На данном этапе необходимо сопоставить показатели уровня FeNO с эозинофилами периферической крови:

- **FeNO ниже 20 ppb.** Это свидетельствует о низкой активности Т2-воспаления. В такой ситуации назначается базисная терапия строго по ступенчатому подходу, который описан в Клинических рекомендациях «Бронхиальная астма». Никакого дополнительного усиления противовоспалительной терапии здесь не требуется.
- **FeNO находится в диапазоне 20–35 ppb.** Это свидетельствует об умеренной активности Т2-воспаления. При данной ситуации врачу необходимо удостовериться в приверженности пациента лечению (неправильная техника ингаляций или пропуск доз). и в случае соблюдения всех рекомендаций, увеличить дозу ингаляционных ГКС.
- **FeNO поднимается выше 35 ppb.** Это указывает на высокую Т2-активность и высокий риск неконтролируемой БА. В таких ситуациях рекомендуется провести углубленную оценку (в том числе и диагноза) и дополнительное обследование, включая метаболомное профилирование.

На что следует обратить внимание: если клиническая картина (например, частые обострения) не соответствует стандартным маркерам (FeNO и эозинофилы остаются в норме или умеренно повышены), то переходят к шагу 3.

Шаг 3. Метаболомное профилирование. Метаболомное исследование проводится строго по показаниям, а не всем подряд. 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 ингаляционных ГКС);

- 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 гидроксифенилпировиноградная 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.

Компенсированный профиль. Характеризуется легкой БА, отсутствием выраженного Т2-воспаления и метаболической компенсацией (нормальные метаболиты). Тактика: стандартная базисная терапия по GINA с плановым мониторингом.

Воспалительный профиль. Отмечаются высокий FeNO и эозинофилия крови, но метаболические нарушения минимальны. Тактика: усиление противовоспалительной терапии (повышение дозы ингаляционных ГКС, добавление АЛТР).

Метаболически декомпенсированный профиль. Преобладают окислительный стресс и митохондриальная дисфункция, даже при умеренном FeNO. Тактика: коррекция метаболических нарушений (антиоксиданты,

L-карнитин, витамины группы В, пробиотики) в сочетании с усилением базисной противовоспалительной терапии.

Терапевтически резистентный профиль. Одновременно присутствуют высокие маркеры воспаления, выраженные метаболические нарушения и тяжелая клиника (частые обострения, низкий контроль). Тактика: рассмотрение назначения ГИБТ без промедления.

Шаг 5. Выбор терапии. На этом этапе базисная терапия назначается в соответствии с международными рекомендациями GINA и Клиническими рекомендациями Минздрава России «Бронхиальная астма», но с элементами персонализации:

- доза ингаляционных ГКС 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 ингаляционных ГКС + ДДБА;
- два и более обострений за последние 6 месяцев, требующих назначения системных ГКС;
- уровень эозинофилов крови ≥ 150 клеток/мкл или FeNO ≥ 25 ppb (несмотря на терапию).

Выбор конкретного биопрепарата зависит от клинической ситуации:

- при сочетании БА + АтД 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 T2-воспаления;
- спирометрия (ОФВ₁, индекс обратимости);
- потребность в КДБА для купирования симптомов;
- возможность постепенного снижения дозы ингаляционных ГКС при достижении контроля;
- по показаниям — повторная динамическая оценка метаболических маркеров (особенно у пациентов с метаболически декомпенсированным или резистентным профилем).

Разработанная клинико-метаболическая модель стратификации детей с БА имеет прочное патогенетическое обоснование и полностью согласуется с современными представлениями о механизмах развития заболевания. Использование метаболических маркеров в комплексе с традиционными клинико-лабораторными показателями позволяет:

- более точно оценивать активность воспаления, особенно при несоответствии FeNO и клиники;
- прогнозировать риск обострений на доклиническом этапе;
- персонализировать терапию — усиливать противовоспалительный компонент или корректировать метаболические нарушения;
- обосновывать раннее назначение ГИБТ у пациентов с терапевтической резистентностью;
- осуществлять эффективный мониторинг течения заболевания с помощью метаболических маркеров.

Таким образом, предложенный подход является практическим шагом к внедрению принципов персонализированной медицины в педиатрической пульмонологии и открывает новые возможности для оптимизации ведения детей с БА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное комплексное исследование «Биомаркеры воспаления и метаболомный профиль пациента в оценке эффективности терапии и алгоритмах персонализированного подхода при бронхиальной астме у детей» позволило существенно расширить современные представления о клинико-патогенетических особенностях БА у детей и сформировать целостный взгляд на персонализированный подход к диагностике, мониторингу и терапии заболевания. Полученные нами результаты углубляют понимание, что БА в педиатрической практике представляет собой не только хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, но и сложный мультифакторный процесс, формирование и прогрессирование которого определяется взаимодействием генетических, иммунологических, метаболических, нейровегетативных и внешнесредовых факторов.

Анализ клинико-анамнестических характеристик БА у 970 детей подтвердил преобладание раннего дебюта заболевания – первые 5 лет жизни, высокую частоту наследственной отягощенности (у 92,9% пациентов) и позволил детально охарактеризовать спектр сенсибилизации и роль иммунологических маркеров. Полученные нами данные соответствуют современным международным представлениям о течении астмы у детей: заболевание чаще развивается в раннем возрасте, преобладает у мальчиков в детской популяции и сопровождается выраженной атопической предрасположенностью [275, 319]. Медианный возраст обследованных пациентов составил 11,1 [1,0; 17,2] года. При этом первые эпизоды бронхиальной обструкции чаще возникали уже в возрасте около двух лет, а диагноз БА устанавливался в среднем через 4–5 лет. Результаты отражают раннее начало заболевания и подтверждают сохраняющуюся проблему поздней верификации диагноза в реальной клинической практике, что сопоставимо с данными международного исследования ISAAC, где средняя задержка установки диагноза варьирует от 1,5 до 3 лет [334]. По степени тяжести преобладала среднетяжелая форма БА (55,6%), легкое течение встречалось у 35,8% пациентов, а тяжелое —

у 8,7%. Высокая частота наследственной отягощенности (92,9%) подтверждает значимую роль генетических факторов в развитии заболевания, что также подкрепляется мета-анализами полногеномных ассоциативных исследований, выявившими локусы ORMDL3/GSDMB как ключевые для раннего дебюта астмы [115].

Выявленные особенности сенсibilизации, возрастные изменения аллергического профиля и высокая частота поливалентной сенсibilизации свидетельствуют о постепенном расширении иммунопатологического процесса по мере прогрессирования заболевания. Нами установлена недостаточная диагностика сопутствующей аллергической патологии по данным медицинской документации, что подчеркивает необходимость более активного поиска АР, АтД и других коморбидных состояний у детей с БА. При анкетировании в нашей работе выявлена значительно более высокая распространенность АР (89,2%), АтД (24%) и поллиноза (31,6%), что указывает на гиподиагностику данных заболеваний в рутинной клинической практике и подтверждает необходимость детального и внимательного комплексного обследования пациентов с БА уже на ранних этапах наблюдения не только педиатрами, но и узкими специалистами. Иммунологическая характеристика обследованных детей показала преобладание атопического фенотипа заболевания: уровень общего IgE был повышен у 81%. Фенотип атопической БА определяется по повышению IgE и специфическим IgE, однако по нашим данным обращает на себя внимание недостаточная частота определения IgE в повседневной клинической практике, особенно у детей младшего возраста, что ограничивает возможности ранней фенотипической характеристики и персонализации терапии. Проведенный нами анализ сенсibilизации выявил возраст-зависимое расширение спектра аллергенов. Наиболее значимой оказалась пылевая (52%) и бытовая (41%) сенсibilизация с преобладанием аллергенов клещей домашней пыли и пыльцы деревьев. Эпидермальная сенсibilизация (28%) чаще формировалась в раннем возрасте, тогда как пищевая (17%) была характерна преимущественно для детей первых лет жизни. Поливалентная сенсibilизация выявлена у значительной части пациентов (41%) и нарастала с возрастом, что

отражает прогрессирование аллергического процесса [47], что аналогично тенденциям, выявленным в исследовании С. Dharma et al. (2018) [284]. Все эти данные крайне важны для профилактики обострений и работы с родителями.

Частота обострений за последние 12 месяцев у наблюдаемых пациентов была 2,4 раз/год [0; 5]. Средняя частота обострений составила 2,4 эпизода в год. Основными триггерами являлись респираторные инфекции, аэроаллергены и физическая нагрузка. Нами установлена прямая связь между уровнем FeNO и частотой обострений, что подтверждает клиническую значимость данного показателя как маркера эозинофильного воспаления и согласуется с рекомендациями European Respiratory Society (2021) [195]. Нами показано, что значительная доля пациентов (37,8%) не получала регулярного базисного лечения, что способствовало плохому контролю заболевания. Низкий комплаенс пациентов является международной проблемой, что отражено в глобальном исследовании SABINA [310]. Полученные данные подчеркивают необходимость активного внедрения современных клинических рекомендаций в практическое здравоохранение для повышения приверженности терапии.

Особую значимость в проведенном нами исследовании имеют результаты в отношении роли витамина D в патогенезе БА у детей. Установленная взаимосвязь между дефицитом витамина D, тяжестью заболевания, мультиморбидностью, уровнем FeNO и степенью контроля БА подтверждает, что нарушение иммунорегуляции, связанной с витамином D, является важным компонентом хронического T2-воспаления.

Уровень 25(OH)D у обследованных нами детей с БА был статистически значимо ниже, чем в контрольной группе, причем дефицит или недостаточность витамина D выявлены у подавляющего большинства пациентов (88,9%). Установлена статистически значимая обратная корреляция средней силы ($\rho = -0,49$; $p = 0,006$) между уровнем витамина D и тяжестью заболевания, что позволяет рассматривать недостаточность/дефицит витамина D как потенциальный маркер неблагоприятного течения БА. Также выявлена связь дефицита витамина D с ожирением, которое встречалось у пациентов с БА и

ассоциировалось с более низкими уровнями витамина D. Полученные результаты позволяют рассматривать недостаточность/дефицит витамина D не только как сопутствующее состояние, но и как возможно фактор риска неблагоприятного течения заболевания. Полученные данные убедительно показывают, что недостаточный контроль БА связан не только с выраженностью воспалительного процесса, но и с поздним установлением фенотипа заболевания и ограниченным использованием объективных маркеров воспаления.

Также важное значение имеет выявленная связь между мультиморбидностью и выраженностью воспаления [3]. У детей с коморбидной патологией выявлены высокие уровни FeNO в сочетании с низким уровнем витамина D, что указывает на выраженный T2-воспалительный профиль у данной группы пациентов. Анализ контроля БА показал, что неконтролируемое течение заболевания связано с высокими значениями FeNO и низкими уровнями витамина D. Построенная логистическая модель (ROC-AUC = 0,86) позволила выделить независимые предикторы неконтролируемого течения: повышенный FeNO, сниженный уровень витамина D и наличие двух и более коморбидных заболеваний, что подтверждает высокую клиническую значимость данного показателя как инструмента раннего прогнозирования неблагоприятного течения заболевания и мониторинга эффективности терапии.

Наше исследование выявило у детей с БА выраженные нарушения в метаболизме незаменимых и заменимых аминокислот (треонина, триптофана, метионина, пролина, цистина и др.), органических кислот и метаболитов аминокислот (пирувата, 3-гидроксиизовалериановой, субериновой) и маркерах дисбиоза кишечника (пара-гидроксифенилпировиноградной, гомогентизиновой кислотах). 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).

Наиболее выраженные отклонения наблюдаются в фазе обострения, что подтверждает их связь с активностью патологического процесса. Существенные различия в уровне триптофана между группами ($p = 0,012$) свидетельствуют о вовлечении иммунометаболических механизмов и смещении метаболизма триптофана в сторону кинуренинового пути (активируемого при воспалении через интерферон γ и IDO-фермент). Это приводит к снижению синтеза серотонина и может влиять на бронхиальную гиперреактивность, а также накоплению нейротоксичных метаболитов (кинуреновой кислоты), усугубляющих воспаление. Повышение уровня триптофана, ключевого в иммунометаболизме, наблюдается как у детей с легкими формами ($p = 0,012$), так и у тяжелых пациентов, что является отражением раннего ответа на астматическое воспаление, независимо от степени его выраженности. Полученные нами данные подтверждает концепцию S.J. Van Dyken et al. (2016) о «метаболическом переключении» и метаболическом репрограммировании ключевых иммунных клеток, участвующих в аллергии [119, 263], поэтому метаболические изменения могут быть выявлены до появления клинических симптомов.

Не менее показательны сходные изменения, которые нами получены в микробиомных маркерах. Повышение гомогентизиновой ($p = 0,014$) и субериновой ($p = 0,004$) кислот у пациентов в обострении и вне обострения БА подтверждает концепцию о «кишечно-легочной оси» при астме. Мы выявили дисбиотические изменения уже на самых ранних стадиях болезни, задолго до появления выраженных клинических симптомов. Этот феномен также описан в проспективном исследовании канадских ученых, где изменения в метаболитах кишечной микробиоты предшествовали первому эпизоду свистящего дыхания [179].

Однако найдены и существенные различия в метаболомных маркерах в зависимости от фазы течения. У пациентов с тяжелыми обострениями отмечается выраженный катаболизм с повышением уровня пирувата на 52,9% ($p = 0,038$) и значительным дефицитом глутамина ($p = 0,014$). Эти изменения отражают состояние метаболического истощения, возможно связанные

с декомпенсированной формой заболевания. В отличие от этих данных, у детей с легкой астмой сохраняются компенсаторные механизмы: нормальный уровень 3-гидрокси-3-метилглутарата ($p = 0,030$) и меньшая степень снижения антиоксидантов (разница в уровнях цистина составляет -12,4% против -28,7% при тяжелой форме). R.S. Kelly et al. (2022) связывают эту особенность с компенсаторными возможностями организма на ранних стадиях заболевания [262]. Легкая БА представляет собой компенсированное состояние с активацией альтернативных метаболических путей, тогда как при тяжелой БА отмечается полная декомпенсация с преобладанием катаболических процессов.

Установленные изменения аминокислотного, энергетического и микробиомного метаболизма свидетельствуют о том, что метаболические изменения появляются уже на ранних этапах заболевания и сохраняются даже вне обострения.

Значительный вклад в характер патологического процесса вносят возрастные особенности. Детский организм эффективнее удерживает метаболическое равновесие за счет активного образования глутатиона ($p = 0,028$) и менее выраженных процессов окисления. Это обуславливает более мягкое течение БА в детском возрасте, на что также указывают S. Carraro et al. (2018) [366].

Собственные результаты исследования показывают, что респираторное воспаление при БА тесно связано с митохондриальной дисфункцией, оксидативным стрессом и качественным изменением микробиома кишечника. Выявленные метаболические взаимосвязи имеют важное клиническое значение. С одной стороны, они раскрывают механизмы прогрессирования легкой астмы, описанные S. Hansen et al. (2026) [209], а с другой указывают на единые терапевтические мишени для всех этапов заболевания. Коррекция триптофанового метаболизма и нормализация микробиома могут стать ключевыми направлениями в профилактике прогрессирования астмы.

На основании полученных данных и литературных источников нами предложены следующие модели метаболических нарушений:

- Компенсированный профиль. Характеризуется легкой БА, отсутствием

выраженного T2-воспаления и метаболической компенсацией (нормальные метаболиты). Тактика: стандартная базисная терапия по GINA с плановым мониторингом.

- Воспалительный профиль. Отмечаются высокий FeNO и эозинофилия крови, но метаболические нарушения минимальны. Тактика: усиление противовоспалительной терапии (повышение дозы ингаляционных ГКС, добавление АЛТР).
- Метаболически декомпенсированный профиль. Преобладают окислительный стресс и митохондриальная дисфункция, даже при умеренном FeNO. Тактика: коррекция метаболических нарушений (антиоксиданты, L-карнитин, витамины группы В, пробиотики) в сочетании с усилением базисной противовоспалительной терапии.
- Терапевтически резистентный профиль. Одновременно присутствуют высокие маркеры воспаления, выраженные метаболические нарушения и тяжелая клиника (частые обострения, низкий контроль). Тактика: рассмотрение назначения ГИБТ без промедления.

Ранние метаболические вмешательства, направленные на поддержание компенсаторных механизмов, могут стать новым стратегическим направлением в профилактике тяжелых форм заболевания. Эти выводы открывают возможности для разработки персонализированных подходов к терапии астмы, основанных на глубоком понимании ее метаболических механизмов.

Выявленные метаболомные особенности подтверждают необходимость включения метаболомных маркеров в систему стратификации риска и мониторинга течения БА, особенно у пациентов с недостаточным контролем заболевания и сниженной эффективностью стандартной терапии.

Оценка эффективности таргетной биологической терапии продемонстрировала высокую клиническую значимость применения омализумаба, дупилумаба и меполизумаба у детей с тяжелой БА. Результаты исследования свидетельствуют о том, что использование ГИБП способствует существенному улучшению контроля заболевания, снижению частоты обострений и выраженности

хронического воспаления, что согласуется с данными крупных международных клинических исследований. Зафиксированное в настоящем исследовании снижение частоты обострений на 67% через 12 месяцев и на 84% спустя три года лечения не только подтверждает результаты ранее опубликованных работ, но и указывает на накопительный эффект длительного применения омализумаба. Данный эффект имеет особое значение в педиатрической практике, поскольку способствует долгосрочной стабилизации течения заболевания.

Одним из наиболее важных результатов исследования стала выраженная стероид-сберегающая эффективность омализумаба. Через три года терапии у 82% пациентов появилась возможность уменьшить объем базисной терапии без потери контроля заболевания. Это имеет принципиальное значение для педиатрии, поскольку позволяет снизить риск системных нежелательных эффектов, связанных с длительным применением ГКС и одновременно поддерживать стабильное течение заболевания. Следует подчеркнуть, что уменьшение дозы ингаляционных ГКС не сопровождалось ухудшением клинического состояния пациентов, а, напротив, ассоциировалось с улучшением показателей АСТ. Сопоставимые результаты были продемонстрированы и в международных исследованиях, где снижение дозы ингаляционных ГКС достигало в среднем 75–77% [301, 329].

Анализ лабораторных показателей выявил снижение концентрации общего IgE и количества эозинофилов периферической крови, что подтверждает влияние омализумаба на ключевые патогенетические механизмы аллергического воспаления. Вместе с тем у части пациентов сохранялись повышенные уровни воспалительных маркеров (повышенный уровень FeNO – 23,4% пациентов (Me=28,6 ppb [24,1; 33,7]), несмотря на выраженное клиническое улучшение. Данный факт указывает на гетерогенность воспалительного процесса и подчеркивает необходимость дальнейшего изучения индивидуальных особенностей ответа на биологическую терапию.

Положительная динамика показателей ФВД, включая увеличение ОФВ₁ и индекса Тиффно, а также снижение уровня FeNO, подтверждают не только

клиническую, но и патогенетическую эффективность биологической терапии. Выявленная связь между изменениями FeNO и спирометрическими показателями подчеркивает важность комплексной оценки как воспалительных, так и функциональных параметров при мониторинге эффективности лечения.

Отдельного внимания заслуживает благоприятный профиль безопасности омализумаба. Нежелательные явления регистрировались редко (2,3% пациентов) и носили преимущественно легкий характер, не требовали госпитализации или отмены терапии. Это подтверждает возможность длительного применения омализумаба у детей. Аналогичные результаты были получены в eXpeRience, двухлетнем международном наблюдательном регистре, который оценивал эффективность, безопасность и реальное применение омализумаба у 943 пациентов с тяжелой БА [330]. Однако необходимо учитывать, что развитие у отдельных пациентов таких побочных эффектов, как тромбоцитопения и лейкопения, требует тщательного гематологического мониторинга, особенно в первые месяцы терапии.

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.

Проведенное проспективное исследование эффективности дупилумаба и меполизумаба у 81 ребенка с тяжелой неконтролируемой БА также продемонстрировало высокую клиническую эффективность обоих препаратов. Уже в первые месяцы терапии отмечалось значительное уменьшение частоты приступов удушья и снижение потребности в КДБА, что сопровождалось выраженным улучшением общего состояния пациентов и повышением уровня контроля над заболеванием. Наши данные согласуются с результатами реальной клинической практики в Европе и США (A.G. Fiocchi et al. (2023) для дупилумаба [177] и D.J. Jackson et al. (2022) для меполизумаба [260]). На фоне терапии ГИБП

уже через 12 недель наблюдения достигнута клинически значимая положительная динамика. Отмечено достоверное снижение частоты приступов удушья более чем в 10 раз в группе дупилумаба (с $2,8 \pm 0,18$ до $0,23 \pm 0,14$ в неделю) и в группе меполизумаба (с $2,5 \pm 0,2$ до $0,25 \pm 0,09$; $p < 0,05$). Потребность в КДБА достоверно снизилась с $2,75 \pm 0,3$ до $0,37 \pm 0,19$ ингаляций в неделю в I группе и с $2,5 \pm 0,2$ до $0,5 \pm 0,09$ во II группе ($p < 0,01$). Терапия привела к значительному улучшению показателей ФВД. ОФВ₁ увеличился с исходных 72,7–73,6% до $94,4 \pm 1,7\%$ на дупилумабе и $93,3 \pm 1,3\%$ на меполизумабе ($p < 0,001$). Аналогичная положительная динамика зафиксирована для показателя МОС₅₀ и ПСВ, что подтверждает уменьшение обструкции как на уровне крупных, так и мелких бронхов. Через 52 недели наблюдения контроль над БА был достигнут у подавляющего большинства пациентов (у 98% пациентов, получавших дупилумаб, и у 95% – на меполизумабе; $p < 0,001$ по сравнению с исходными 36–37%). Следует подчеркнуть, что на фоне терапии тяжелые обострения, требующие госпитализации или экстренной медицинской помощи, практически полностью отсутствовали. Данный факт подтверждает высокую эффективность современных таргетных препаратов в профилактике жизнеугрожающих состояний у детей с тяжелой БА.

Также отмечено положительное влияние ГИБТ на течение сопутствующих аллергических заболеваний. При применении дупилумаба у пациентов с сочетанием БА и АтД клиническая ремиссия АтД достигнута у 92% детей уже на 24-й неделе терапии. Кроме того, наблюдалось улучшение течения АР и поллиноза, что подтверждает системный характер противовоспалительного действия изучаемых препаратов. Полученные результаты полностью согласуются с выводами исследования LIBERTY ASTHMA VOYAGE [176], в котором показана мультиморбидная эффективность дупилумаба.

Также терапия дупилумабом сопровождалась нормализацией ключевых биомаркеров Т2-воспаления, включая снижение уровня FeNO и эозинофилов периферической крови. Нами выявлено достоверное снижение уровня FeNO с $37,2 \pm 5,7$ до $18,1 \pm 3,2$ ppb ($p < 0,01$). У 89% пациентов достигнута нормализация

уровня эозинофилов в периферической крови (< 150 клеток/мкл), что подтверждает патогенетическую направленность терапии и ее влияние на основные механизмы формирования хронического аллергического воспаления.

Необходимость персонализированного подхода к выбору ГИБТ у детей с тяжелой БА подтверждается выявленными различиями в действии препаратов. Дупилумаб был более эффективен при сопутствующем АТД, а меполизумаб – при выраженной эозинофилии.

Полученные данные демонстрируют, что включение таргетной терапии в лечение детей с тяжелой БА обеспечивает устойчивый контроль, улучшает функцию дыхания и качество жизни, а также снижает риск обострений и госпитализаций. Применение омализумаба, дупилумаба и меполизумаба следует рассматривать как одно из наиболее перспективных направлений современной персонализированной терапии БА у детей и подростков.

Выявленные изменения вегетативной регуляции у детей с БА существенно расширяют современные представления о патогенезе заболевания. По нашим данным у обследованных пациентов с тяжелой БА с использованием кардиоритмографического комплекса «Кардиовизор-6С» (ООО «Медицинские компьютерные системы», Россия) выявлено преобладание парасимпатической активности и нарушение симпато-вагального баланса, что подтверждает участие нейроиммунных механизмов в хроническом воспалении и бронхиальной гиперреактивности. Полученные данные свидетельствуют о выраженных изменениях автономной регуляции у детей с БА, проявляющихся усилением вагусного влияния и относительной недостаточностью симпатической активности. Подобные изменения могут способствовать развитию бронхоконстрикции, повышению реактивности дыхательных путей и формированию нестабильного течения заболевания. Выявленные корреляции между показателями ВСР и иммунологическими маркерами (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 ($r = -0,55$; $p < 0,05$) подтверждают существование тесной взаимосвязи между нервной и иммунной

системами при БА. Нами установлено, что выраженность вегетативных нарушений ассоциировалась с недостаточным контролем заболевания и высокой частотой обострений. Благодаря этому показатели ВСП могут служить дополнительным средством для оценки степени тяжести состояния, резервных возможностей организма у детей с БА, а также для проведения целенаправленной коррекции.

Наши данные подчеркивают целесообразность включения оценки вегетативного статуса в комплексное обследование пациентов, особенно при тяжелом и неконтролируемом течении заболевания. Коррекция выявленных нарушений может рассматриваться как дополнительное направление терапии, направленной на улучшение адаптационных механизмов и повышение эффективности лечения. При доминировании парасимпатки (высокий HF, низкий LF/HF) необходимо рассмотреть использование М-холинолитиков (ипратропия бромид) в комбинации с базисной терапией. При сниженном SI и высоком IC показано включение адаптогенов (например, препаратов магния) для коррекции стрессовой нагрузки [90]. Также возможно использование различных дыхательных методик, занятия спортом.

Исследование особенностей течения респираторных инфекций у пациентов с БА, в том числе COVID-19, показало, что при сохранении адекватной базисной противовоспалительной терапии большинство детей с БА переносят вирусные инфекции относительно благоприятно. Наши результаты подтверждают необходимость непрерывного применения ингаляционной противовоспалительной терапии в период острых респираторных заболеваний, поскольку это существенно снижает риск тяжелых вирус-индуцированных обострений. Также необходима комплексная оценка клинической картины и динамического наблюдения пациентов. Полученные данные свидетельствуют о необходимости диспансерного наблюдения и проведения реабилитационных мероприятий у детей с БА после перенесенных вирусных инфекций. Установлено, что при присоединении ОРВИ следует продолжить базисную терапию ингаляционными ГКС, а пациентам, которые не получают терапию – назначить курс ингаляционных ГКС, что предотвратит тяжелое течение респираторной инфекции.

Для оптимизации терапии респираторных инфекций у детей с БА с обострениями на фоне ОРИ была изучена эффективность включения АГ в комплексное лечение пациентов. Показано положительное влияние препарата на течение заболевания и скорость купирования клинических симптомов. Включение препарата в стандартную терапию способствовало быстрому снижению выраженности симптомов, улучшению бронхиальной проходимости и сокращению продолжительности эпизода бронхообструкции. Одновременно уменьшалась потребность в бронхолитической терапии и отмечено более быстрое восстановление функционального состояния дыхательных путей.

Курсовое применение АГ в течение 3-х месяцев продемонстрировало снижение частоты ОРИ, уменьшение числа вирус-индуцированных рецидивов бронхиальной обструкции, а также снижение потребности в ингаляционных ГКС и бронхолитиках для купирования обострения. Это позволяет рассматривать препарат как перспективный компонент комплексной терапии детей с БА с частыми вирус-индуцированными обострениями. По данным литературы, АГ оказывает противовоспалительное, иммунорегуляторное, противовирусное, противомикробное, отхаркивающее и мукорегуляторное действия. По нашим данным добавление препарата к стандартной терапии (будесонид + КДБА) позволило снизить интенсивность кашля на 30% и достичь нормализации показателей бронхиальной проходимости у 70% пациентов уже к 3-му дню; сократить продолжительность эпизода бронхообструкции на 38%, а длительность применения бронхолитиков — на 46%; при 24-недельном курсовом приеме уменьшить частоту эпизодов ОРИ на 41%, а частоту вирус-индуцированных рецидивов бронхообструкции — на 83%, а также вдвое снизить потребность в ингаляционных ГКС и короткодействующих бронхолитиках.

Полученные результаты подчеркивают необходимость персонализированного подхода к ведению детей с БА в период респираторных заболеваний. Такой подход должен включать обязательное продолжение базисной противовоспалительной терапии, регулярный мониторинг ФВД, оценку уровня

контроля заболевания и своевременное проведение реабилитационных мероприятий после перенесенных инфекций.

Важным практическим итогом исследования стало создание мобильного приложения для врачей «Бриз», размещенного на основных площадках AppStore и GoogleStore, направленной на повышение точности диагностики, оптимизацию выбора терапии и улучшение соответствия клинической практики современным рекомендациям. Анализ существующих приложений показал, что зарубежные цифровые платформы имеют ограниченную применимость в отечественной педиатрической практике в связи с недостаточным учетом возрастных особенностей пациентов, национальных клинических рекомендаций и алгоритмов персонализированного ведения детей с БА.

Разработанное нами мобильное приложение имеет оффлайн-доступ, понятный интерфейс, модули дифференциальной диагностики и персонализированного подбора терапии с учетом возраста пациента и степени тяжести заболевания. Важным этапом разработки стала экспертная оценка алгоритмов с участием специалистов в области педиатрии, аллергологии и пульмонологии. Результаты тестирования приложения с участием 87 специалистов продемонстрировали статистически значимое улучшение основных показателей: время диагностики БА сократилось с 12,5 до 6,8 минуты ($p < 0,001$), точность определения степени тяжести возросла с 64% до 89% ($p = 0,003$), а соответствие терапии рекомендациям — с 58% до 92% ($p < 0,001$). Большинство врачей (90%) отметили повышение уверенности при принятии клинических решений и удобство использования системы в условиях реальной практики. Особенно важным оказалось применение цифровой платформы на уровне первичного звена здравоохранения, где наиболее часто наблюдается недостаточная приверженность современным стандартам диагностики и лечения БА. Использование подобных технологий позволяет повысить качество оказания медицинской помощи и снизить вероятность диагностических и терапевтических ошибок.

Разработанный алгоритм ведения детей с БА, основанный на интеграции клинических, функциональных, воспалительных и метаболомных маркеров,

обеспечивает принципиально новый уровень персонализации терапии (Приложение Г). Последовательная оценка фенотипических особенностей заболевания, биомаркеров воспаления, метаболических нарушений и функционального состояния дыхательной системы позволяет более точно стратифицировать пациентов и своевременно корректировать терапию.

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-гидроксифенилпировиноградной, гомогентизиновой кислот), отражающие нарушение микробиоты кишечника, коррелирующие с периодом обострения / 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 β_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 β_2 -агонистов ($p_{\text{corr}} = 0,008$).
У 23,4% детей на генно-инжереной 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 > 25 ppb, или метаболомных признаков персистирующего воспаления. Контроль уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе, 25(OH)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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

95% ДИ – 95% доверительный интервал

АГ – аммония глицирризинат

АД – артериальное давление

АКРД – акустический компонент работы дыхания

АЛТР – антилейкотриеновые препараты

АР – аллергический ринит

АСИТ – аллерген-специфическая иммунотерапия

АтД – атопический дерматит

БА – бронхиальная астма

ВНС – вегетативная нервная система

ВСП – вариабельность сердечного ритма

ВЭЖХ – метод высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией

ГИБП – генно-инженерный биологический препарат

ГИБТ – генно-инженерная биологическая терапия

ГКС – глюкокортикостероиды

ДДБА – β_2 -агонисты длительного действия

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИДО-1 – индоламин-2,3-диоксигеназа-1

ИМТ – индекс массы тела

КБФГ – компьютерная бронхофонография

КДБА – β_2 -агонист короткого действия

ЛОС – летучие органические соединения

МОС – мгновенные объемные скорости

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция

ОРИ – острая респираторная инфекция

ОФВ₁ – 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

ACE2 – Angiotensin-converting enzyme 2, ангиотензинпревращающий фермент 2

ACT – Asthma Control Test

АМо – амплитуда моды

API – Asthma Predictive Index

BTS – British Thoracic Society

COVID-19 – COronaVIrus Disease 2019, новая коронавирусная инфекция 2019 года

CTS – Canadian Thoracic Society

ECP – Eosinophil Cationic Protein, эозинофильный катионный белок

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

ILC2 – Type 2 Innate Lymphoid Cells, врожденные лимфоидные клетки 2 типа

iNOS – inducible Nitric Oxide Synthase, индуцируемая форма синтазы оксида азота

ISAAC – International Study of Asthma and Allergy in Childhood

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

NOS – Nitric Oxide Synthase, синтаза оксида азота

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

SARS-CoV-2 – Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2

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- α – Tumor necrosis factor alpha, фактор некроза опухоли альфа

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аммония глицирризинат в лечении воспалительных заболеваний респираторного тракта у детей / Н.А. Геппе, Н.Г. Колосова, В.Д. Денисова, М.В. Морозова // Вопросы практической педиатрии. – 2025. – Т. 20. – № 1. – С. 100–109.
2. Апашева, Ш.А. Распространенность аллергических заболеваний у подростков по данным эпидемиологического исследования / Ш.А. Апашева, Б.С. Абдуллаева // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2019. – № 11. – С. 139–142.
3. Асеева, Е.В. Комбинированная терапия неконтролируемой среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмы у детей: дис. ... канд. мед. наук: 3.1.21. Педиатрия / Асеева Елизавета Витальевна; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – Москва, 2024. – 126 с.
4. Астма. Информационный бюллетень / Всемирная организация здравоохранения. – URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/asthma> – Текст: электронный. (Дата обращения: 01.06.2026)
5. Афоничева, К.В. Распространенность аллельных вариантов генов *ADAM33* (rs2280090) и *ADRB2* (rs1042714) в популяциях Сибири / К.В. Афоничева, С.Ю. Терещенко, М.В. Смольникова // Генетика. – 2025. – Т. 61. – № 7. – С. 100–105.
6. Балаболкин, И.И. Аллергическая заболеваемость детского населения в современных экологических условиях / И.И. Балаболкин, Р.Н. Терлецкая // Общественное здоровье и здравоохранение. – 2013. – № 3 (39). – С. 40–45.
7. Баранов, А.А. Изучение качества жизни в медицине и педиатрии / А.А. Баранов, В.Ю. Альбицкий, И.В. Винярская // Вопросы современной педиатрии. – 2005. – Т. 4. – № 2. – С. 7–12.
8. Батожаргалова, Б.Ц. Метаанализ распространенности астмоподобных симптомов и бронхиальной астмы в России (по результатам программы ISAAC) /

Б.Ц. Батожаргалова, Ю.Л. Мизерницкий, М.А. Подольная // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – Т. 61. – № 4. – С. 59–69.

9. Бережанский, П.В. Эпидемиология, эволюция и контроль аллергического воспаления верхних дыхательных путей у детей: дис. ... док. мед. наук: 3.1.21. Педиатрия; 3.2.7. Иммунология / Бережанский Павел Вячеславович; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – Москва, 2024. – 310 с.

10. Биологическая терапия тяжелой формы бронхиальной астмы у ребенка / О.Е. Семерник, А.А. Лебеденко, Е.Б. Тюрина [и др.] // Медицинский совет. – 2024. – Т. 18. – № 1. – С. 312–317.

11. 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 // Педиатрия. Consilium Medicum. – 2021. – № 2. – С. 129–136.

12. Бродская, О.Н. Факторы достижения контроля бронхиальной астмы: глобальный и персонифицированный подход / О.Н. Бродская, А.С. Белевский // Практическая пульмонология. – 2016. – № 4. – С. 3–8.

13. Бронхиальная астма у детей / Н.А. Геппе, Н.Г. Колосова, И.В. Озерская // 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. – Текст : непосредственный.

14. Бронхиальная астма у детей: учебное пособие / Р.М. Файзуллина, Н.А. Геппе, Р.Р. Гафурова, А.В. Санникова, Н.Г. Колосова, А.Б. Малахов, П.В. Бережанский, А.В. Полянская, Н.В. Самигуллина, М.Д. Шаханазарова, С.Н. Чебышева, С.И. Шаталина, З.А. Шангаереева, Е.А. Яблокова. – Уфа: Башкирский государственный медицинский университет, 2025. – 92 с. – Текст : непосредственный.

15. Бронхиальная обструкция на фоне острой респираторной инфекции у детей дошкольного возраста: диагностика, дифференциальная диагностика, терапия и профилактика: согласованные рекомендации экспертов / Н.А. Геппе, Н.А. Иванова,

А.В. Камаев [и др.]. – Москва:МедКом-Про, 2019. – 77 с. – ISBN: 978-5-9500978-4-3. – Текст: непосредственный.

16. Быстрицкая, Е.В. Изменение показателей смертности и госпитальной летальности населения Российской Федерации от бронхиальной астмы (2014–2018) / Е.В. Быстрицкая, Т.Н. Биличенко // Пульмонология. – 2023. – Т. 33. – № 4. – С. 454–460.

17. Быстрицкая, Е.В. Обзор общей заболеваемости населения Российской Федерации бронхиальной астмой / Е.В. Быстрицкая, Т.Н. Биличенко // Пульмонология. – 2022. – Т. 32. – № 5. – С. 651–660.

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

19. 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.

20. Влияние полиморфизмов гена VDR на течение муковисцидоза, бронхиальной астмы, ювенильного идиопатического артрита у детей Российской Федерации / Е.В. Лошкова, Е.И. Кондратьева, Л.Я. Климов [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2023. – Т. 68. – № S4. – С. 295.

21. Влияние экзогенных и генетических факторов на уровень витамина D у детей с бронхиальной астмой в трех регионах Российской Федерации / Е.В. Лошкова, Е.И. Кондратьева, Л.Я. Климов [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2024. – Т. 19. – № 2. – С. 104–114.

22. Возможности профилактики рецидивов обструктивного бронхита у детей в сезон острых респираторных инфекций / Н.А. Геппе, Н.Г. Колосова, В.Д. Денисова, И.В. Гребенева // Вопросы практической педиатрии. – 2024. – Т. 19. – № 2. – С. 115–122.

23. Геппе, Н.А. Бронхолитическая терапия синдрома бронхиальной обструкции у детей / Н.А. Геппе, Н.Г. Колосова, С.И. Шаталина // Вопросы практической педиатрии. – 2017. – Т. 12. – № 2. – С. 58–64.
24. Геппе, Н.А. Рациональная терапия ингаляционными кортикостероидами при бронхиальной астме у детей / Н.А. Геппе, Н.Г. Колосова, С.И. Шаталина // Медицинский совет. – 2016. – № 1. – С. 63–67.
25. Глухова, М.В. Маркеры воспаления в диагностике легкой бронхиальной астмы у детей: дис. ... канд. мед. наук : 14.01.08 – Педиатрия / Глухова Мария Вячеславовна; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – Москва, 2022. – 102 с.
26. Глушко, Е.В. Эпидемиология аллергических заболеваний у детей Ставропольского края: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09 – Педиатрия / Глушко Елена Викторовна; ГОУ ВПО «Ставропольская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России. – Ставрополь, 2009. – 115 с.
27. Головкин, В.А. Возрастные клиничко-функциональные особенности бронхиальной астмы у детей / В.А. Головкин, В.В. Мещеряков, Ю.Л. Мизерницкий // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2023. – Т. 68. – № S4. – С. 286–287.
28. Денисова, А.Р. Инновационная модель информационно-аналитической системы для диагностики и персонализированного наблюдения детей с аллергическими заболеваниями: дис. ... док. мед. наук: 3.1.21. Педиатрия; 3.2.7. Иммунология / Денисова Анита Робертовна; ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – Москва, 2025. – 278 с.
29. Денисова, А.Р. Оптимизация комбинированной терапии среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмы у детей: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09 – Педиатрия / Денисова Анита Робертовна; ГОУ ВПО «ММА им. И.М. Сеченова». – Москва, 2007. – 112 с.
30. Детская пульмонология: национальное руководство / Б.М. Блохин, Е.В. Бойцова, В.В. Бояринцев [и др.]; под редакцией профессора Б.М. Блохина. –

Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2025. – 733 с. – ISBN: 978-5-9704-8802-7. – Текст: непосредственный.

31. Динамика распространенности бронхиальной астмы у детей в г. Новосибирске / Е.Г. Кондюрина, Т.Н. Ёлкина, А.В. Лиханов, Т.В. Карцев // Пульмонология. – 2003. – № 6. – С. 51.

32. Застрожина, А.К. Влияние приверженности медицинским рекомендациям на контроль симптомов бронхиальной астмы у детей / А.К. Застрожина, И.Н. Захарова, Д.А. Сычев // Медицинский совет. – 2019. – № 11. – С. 160–165.

33. Здравоохранение в России. 2023 // Федеральная служба государственной статистики Российской Федерации. – URL: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravooxran_2023.htm – Текст: электронный. (Дата обращения: 01.06.2026)

34. Зырянов, С.К. Моделирование влияния иммунобиологических препаратов на экономическое бремя тяжёлой бронхиальной астмы // С.К. Зырянов, И.Н. Дьяков, О.И. Карпов // Качественная клиническая практика. – 2019. – № 3. – С. 4–12.

35. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата РЕГЛИСАМ®. – URL: <https://reglisam.ru/download/instrukciya-Reglisam-granuly.pdf> – Текст: электронный. (Дата обращения: 01.06.2026)

36. 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.

37. Исследование клинической эффективности аммония глицирризината у детей дошкольного возраста из группы высокого риска формирования бронхиальной астмы / А.В. Камаев, О.В. Трусова, И.В. Макарова, Д.С. Коростовцев // Вопросы практической педиатрии. – 2018. – Т. 13. – № 4. – С. 104–111.

38. Камаев, А.В. Возрастная эволюция течения, клинико-лабораторных характеристик бронхиальной астмы и эффективности базисной терапии в зависимости от фенотипических маркеров: дис. ... док. мед. наук: 3.1.29.

- Пульмонология; 3.1.21. Педиатрия / Камаев Андрей Вячеславович; ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. – Санкт-Петербург, 2023. – 215 с.
39. Камаев, А.В. Возрастная эволюция фенотипических маркеров у пациентов с бронхиальной астмой (результаты десятилетнего наблюдения) / А.В. Камаев, Ю.Л. Мизерницкий, Н.Л. Шапорова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2023. – Т. 68. – № 2. – С. 60–68.
40. Камалтынова, Е.М. Распространенность, клинико-аллергологическая характеристика аллергических заболеваний у детей г. Томска и Томской области: дис. ... док. мед. наук: 14.01.08 – Педиатрия / Камалтынова Елена Михайловна; ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. – Томск, 2013. – 340 с.
41. Клинико-эпидемиологическая характеристика заболеваемости бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких в России до и во время эпидемии COVID-19 / П.Г. Свист, Н.В. Торчинский, С.Н. Авдеев, Н.И. Брико // Профилактическая медицина. – 2024. – Т. 27. – № 6. – С. 42–49.
42. Клиническая метабомика: Учебное пособие / Под ред. И.В. Кукеса. — Москва: Тинкомаркетинг, 2024. – 602 с. – ISBN: 978-5-6052525-2-8. – Текст: непосредственный.
43. Клиническая фармакология для педиатров: учебник / Е.И. Алексеева, Т.Б. Андрушишина, Г.С. Аникин, ... Н.Г. Колосова [и др.]. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 1006 с. – ISBN 978-5-9704-6196-9. – Текст : непосредственный.
44. Клинические рекомендации. Бронхиальная астма / Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов; Российское респираторное общество; Союз педиатров России; Ассоциация врачей и специалистов медицины труда. – Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2024. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/359_3. – Текст: электронный. (Дата обращения: 01.06.2026)

45. Колосова, Н.Г. 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.
46. Колосова, Н.Г. Место антихолинергических препаратов длительного действия в терапии бронхиальной астмы у детей / Н.Г. Колосова, Н.А. Геппе, М.Д. Шахназарова // Вопросы практической педиатрии. – 2019. – Т. 14. – № 3. – С. 68–72.
47. Колосова, Н.Г. Оценка спектра сенсibilизации детей с бронхиальной астмой в Москве и Московской области. / Н.Г. Колосова, А.Р. Денисова, В.Д. Денисова // Медицинский совет. – 2024. – Т. 18. – № 20. – С. 100–105.
48. Колосова, Н.Г. Подходы к терапии бронхиальной астмы у детей: антагонисты лейкотриеновых рецепторов / Н.Г. Колосова, В.Д. Денисова // Медицинский совет. – 2023. – Т. 17. – № 17. – С. 102–107.
49. Колосова, Н.Г. 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.
50. Колосова, Н.Г. Тактика выбора мукоактивных препаратов при кашле у детей / Н.Г. Колосова, В.Д. Денисова, Д.А. Сазанова // Медицинский совет. – 2023. – Т. 17. – № 17. – С. 42–48.
51. Колосова, Н.Г. Тиотропий: эффективность и безопасность при бронхиальной астме у детей / Н.Г. Колосова, И.В. Гребенева, В.Д. Денисова // Медицинский совет. – 2021. – Т. 16. – № 1. – С. 175–180.
52. Кузьмичева, К.П. Современный взгляд на проблему распространенности аллергических заболеваний у детей / К.П. Кузьмичева, Е.И. Малинина, О.А. Рычкова // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2021. – № 2 (65). – С. 4–10.
53. Кулиева, Б.П. 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.

54. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке микроциркуляции у детей с бронхиальной астмой / Н.Г. Колосова, Н.А. Геппе, Н.И. Лозко, В.Д. Денисова, А.Н. Герасимов, В.В. Сидоров // Доктор.Ру. – 2018. – № 5 (149). – С. 37–41.
55. Лебеденко, А.А. Особенности вегетативного реагирования у детей с бронхиальной астмой в периоде обострения заболевания / А.А. Лебеденко, О.Е. Семерник // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2015. – Т. 70. – № 2. – С. 222–226.
56. Мачарадзе, Д.Ш. Некоторые особенности распространенности респираторной аллергии на юге России / Д.Ш. Мачарадзе // Российский аллергологический журнал. – 2019. – Т. 16. – № 1–1. – С. 23–28.
57. Метаболизм триптофана у подростков с бронхиальной астмой / Н.Г. Колосова, И.В. Озерская, И.В. Кулес, Т.Д. Лунегов, А.Д. Козлова, Н.А. Геппе // Вопросы практической педиатрии. – 2025. – Т. 20. – № 5. – С. 64–69.
58. Метаболиты, ассоциированные с бронхиальной астмой у детей: систематический обзор / Т.С. Соколова, И.Ю. Шевелев, Д.С. Собакин, О.С. Федорова // Вопросы современной педиатрии. – 2025. – Т. 24. – № 6. – С. 418–430.
59. Методические рекомендации. Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей. Версия 2 (03.07.2020) / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/914/original/03062020_%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8_COVID-19_v2.pdf – Текст: электронный. (Дата обращения: 01.06.2026)
60. Мизерницкий, Ю.Л. Проблема бронхиальной астмы в раннем детском возрасте: диагностика, подходы к лечению и наблюдению, прогноз / Ю.Л. Мизерницкий // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. – 2021. – Т. 21. – № 9. – С. 83–87.
61. Минеев, В.Н. Бронхиальная астма и ожирение: общие механизмы / В.Н. Минеев, Т.М. Лалаева, В.И. Трофимов // Клиническая медицина. – 2012. – Т. 90. – № 4. – С. 4–9.

62. Миронова, Т.Ф. Вариабельность сердечного ритма при бронхиальной астме / Т.Ф. Миронова, О.Г. Шмони́на, Е.Ю. Мордас // Медицина труда и промышленная экология. – 2017. – № 9. – С. 132–133.
63. Молостова, Т.Н. Гормонозависимая бронхиальная астма: прошлое и настоящее / Т.Н. Молостова // Практическая пульмонология. – 2020. – № 3. – С. 3–11.
64. Национальная программа. Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика / коорд. Н.А. Геппе, Н.Г. Колосова, Е.Г. Кондюрина, А.Б. Малахов, В.А. Ревякина. – 6-е изд., перераб. и доп. – Москва: МедКом-Про, 2022. – 228 с. – ISBN: 978-5-6047563-1-7. – Текст: непосредственный.
65. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» / Руководитель программы А.Г. Чучалин; ред. Н.А. Геппе, Н.Г. Колосова, Е.Г. Кондрина, А.Б. Малахов, Ю.Л. Мизерницкий, В.А. Ревякина. – 5-е изд., перераб. и доп. – Москва: Оригинал-макет, 2017. – 160 с. – ISBN: 978-5-9909505-3-5. – Текст: непосредственный.
66. Национальная программа. «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» / коорд. Н.А. Геппе, Н.Г. Колосова, Е.Г. Кондюрина, А.Б. Малахов, Ю.Л. Мизерницкий, В.А. Ревякина. – 7-е изд., перераб. и доп. – Москва: МедКом-Про, 2025. – 294 с. – ISBN: 978-5-6054342-0-7. – Текст: непосредственный.
67. Ненашева, Н.М. Т2-астма: характеристика эндотипа и биомаркеры / Н.М. Ненашева // Пульмонология. – 2019. – Т. 29. – № 2. – С. 216–228.
68. Новые возможности достижения контроля над течением тяжелой бронхиальной астмы / Н.В. Овсянников, О.А. Билевич, Л.М. Зинченко, Е.А. Козлова // Вестник современной клинической медицины. – 2019. – Т. 12. – № 4. – С. 63–68.
69. Новые возможности ирригационной терапии для профилактики респираторных заболеваний у детей / Н.А. Геппе, И.В. Озерская, М.Д. Великорецкая, Н.Г. Колосова, С.И. Валиева, А.Д. Шитова, Ю.С. Тимофеев, Н.А. Крылова // Доктор.Ру. – 2022. – Т. 21. – № 3. – С. 12–16.
70. Оксид азота выдыхаемого воздуха у детей с легкой бронхиальной астмой в мониторинге противовоспалительной терапии / Н.А. Геппе, М.В. Глухова,

Н.Г. Колосова, С.К. Соодаева, И.А. Климанов, И.В. Гребенева // Доктор.Ру. – 2020. – Т. 19. – № 10. – С. 37–41.

71. Оптимизация терапии у детей с бронхиальной астмой легкого течения для улучшения контроля в период эпидемического подъема острых респираторных инфекций / А.В. Камаев, О.В. Труслова, И.А. Камаева, Н.Л. Ляшенко // Вопросы практической педиатрии. – 2020. – Т. 15. – № 5. – С. 102–109.

72. Опыт применения метода гипоксического кондиционирования в комплексной реабилитации детей с бронхиальной астмой, перенесших коронавирусную инфекцию / Н.А. Геппе, О.С. Глазачев, Ю.С. Тимофеев, М.Д. Шахназарова, Н.Г. Колосова, В.Г. Самарцева, Е.Н. Дудник, И.И. Калиновская // Вопросы практической педиатрии. – 2021. – Т. 16. – № 4. – С. 7–15.

73. Опыт реабилитации детей с поражением легких, ассоциированным с COVID-19, в постковидном периоде / Т.А. Гутырчик, А.Б. Малахов, А.Ю. Седова, П.В. Бережанский, Н.Г. Колосова, Т.И. Юшина // Вопросы практической педиатрии. – 2023. – Т. 18. – № 1. – С. 28–35.

74. Организация помощи пациентам с тяжелой бронхиальной астмой в различных субъектах Российской Федерации. От эндотипов и фенотипов бронхиальной астмы к персонализированному выбору терапии / С.Н. Авдеев, О.А. Волкова, И.В. Демко [и др.] // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92. – № 2. – С. 119–123.

75. Особенности вегетативной устойчивости и вариабельности сердечного ритма у детей школьного возраста / Е.А. Чернышева, Ж.А. Асанбекова, Т.М. Бектурсунов [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2023. – № 8. – С. 18–23.

76. Особенности гипоксической устойчивости у детей с бронхиальной астмой, перенесших новую коронавирусную инфекцию / О.С. Глазачев, Н.А. Геппе, Ю.С. Тимофеев, М.Д. Шахназарова, Н.Г. Колосова, В.Г. Самарцева, Е.Н. Дудник, А.Б. Малахов, Е.В. Фролкова, И.И. Калиновская // Педиатрия. Consilium Medicum. – 2021. – № 2. – С. 152–157.

77. Оценка масс-спектрометрических показателей обмена органических кислот у детей с саркопенией на фоне белково-энергетической недостаточности. Пилотное

исследование / В.П. Новикова, А.Н. Завьялова, М.Н. Яковлева [и др.] // *Acta Biomedica Scientifica*. – 2025. – Т. 10. – № 2. – С. 119–129.

78. Патент на изобретение № 2841229, Российская Федерация, С1, МПК G01N 33/50; A61B 5/02; A61B 5/145. Способ диагностики бронхиальной астмы у детей до 5 лет, перенесших в раннем возрасте острый бронхолит и/или эпизод бронхиальной обструкции / П.В. Бережанский, Н.А. Геппе, А.Б. Малахов, Н.Г. Колосова. Патентообладатель: ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – 2024128350, заявл. 25.09.2024; опубл. 04.06.2025, Бюл. № 16.

79. Патогенетические аспекты фенотипирования бронхиальной астмы / Ю.Ю. Бяловский, С.И. Глотов, И.С. Ракитина, А.Н. Ермаčkова // *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. – 2024. – Т. 32. – № 1. – С. 145–158.

80. Петеркова, В.А. К вопросу о новой классификации ожирения / В.А. Петеркова, О.В. Васюкова // *Проблемы эндокринологии*. – 2015. – Т. 61. – № 2. – С. 39–44.

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

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

83. Применение Омализумаба в лечении тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмы у детей / И.А. Федоров, С.Э. Мицкевич, А.И. Чупрынина, О.Г. Рыбакова // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. – 2020. – Т. 65. – № 4. – С. 311–312.

84. Применение тиотропия в базисной терапии бронхиальной астмы у детей. Заключение совета экспертов педиатрического респираторного общества /

Н.А. Геппе, Н.Г. Колосова, В.В. Архипов, Ю.Л. Мизерницкий, Б.М. Блохин, О.А. Башкина, О.В. Зайцева, А.Н. Галустян, Т.Н. Кожевникова, А.Б. Малахов, И.М. Мельникова, Д.Ю. Овсянников, Н.Д. Сорока, О.В. Усачёва, Р.М. Файзуллина // Вопросы практической педиатрии. – 2017. – Т. 12. – № 4. – С. 77–84.

85. Распространенность аллергической и неаллергической бронхиальной астмы и спектр сенсibilизации среди детей дошкольного возраста, проживающих в городских условиях Алтайского края: популяционное одномоментное исследование / Н.В. Шахова, Е.М. Камалтынова, Ю.Ф. Лобанов, Т.С. Кашинская // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2019. – Т. 64. – № 1. – С. 88–93.

86. Распространенность симптомов аллергии у школьников Чеченской Республики (по результатам опросника ISAAC) / А.Х. Ибишева, А.А. Идрисов, К.С. Межидов, Л.С. Намазова-Баранова // Педиатрическая фармакология. – 2021. – Т. 18. – № 6. – С. 483–491.

87. Ревякина, В.А. Возможности превентивной противовоспалительной терапии у детей в острый период ОРВИ на фоне бронхиальной астмой легкого и среднетяжелого течения / В.А. Ревякина, И.А. Ларькова, Е.Д. Кувшинова // Вопросы практической педиатрии. – 2020. – Т. 15. – № 6. – С. 35–41.

88. Роль гена VDR в формировании клинических проявлений, осложнений и ответа на терапию при бронхиальной астме / Е.И. Кондратьева, Е.В. Лошкова, Н.А. Ильенкова [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2023. – Т. 18. – № 1. – С. 43–54.

89. Самигуллина, Н.В. Опыт применения омализумаба в терапии атопической неконтролируемой бронхиальной астмы средней и тяжелой степени у детей в Республике Башкортостан / Н.В. Самигуллина, Р.М. Файзуллина, Р.Р. Гафурова // Медицинский вестник Башкортостана. – 2022. – Т. 17. – № 2 (98). – С. 5–13.

90. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 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 / А.В. Кузнецова, П.В. Бережанский, Н.А. Геппе, Н.Г. Колосова. Правообладатель: ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени

И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – 2024625621, заявл. 27.11.2024; опублик. 04.12.2024, Бюл. № 12.

91. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2024688804, Российская Федерация. Мобильное приложение для подростков с бронхиальной астмой «Астма под контролем» / П.В. Бережанский, И.В. Озерская, Е.А. Чернов, Д.Е. Новичков, Н.Г. Колосова, Н.А. Геппе, Т.А. Демина, О.К. Заостровцева. Правообладатель: ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – 2024688467, заявл. 26.11.2024; опублик. 02.12.2024, Бюл. № 12.

92. Семерник, О.Е. Показатели спектрального анализа variability сердечного ритма у детей с бронхиальной астмой в период обострения и ремиссии заболевания / О.Е. Семерник // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 2-1. – С. 157–161.

93. Современные возможности интернет-технологий и телемедицины в кооперации врача и пациента / Е.А. Вишнева, Л.С. Намазова-Баранова, В.И. Смирнов [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2015. – Т. 14. – № S1. – С. 31.

94. Современные международные и российские рекомендации по мониторингованию и лечению бронхиальной астмы у детей / Н.А. Геппе, Н.Г. Колосова, Е.Г. Кондюрина, А.Б. Малахов, В.А. Ревякина // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2022. – Т. 101. – № 3. – С. 51–57.

95. Современные подходы к оптимизации терапии бронхиальной астмы у детей / А.Р. Денисова, Н.А. Геппе, Н.Г. Колосова, В.Д. Денисова, И.В. Гребенева, Т.А. Кривенко, А.А. Гончарова // Вопросы практической педиатрии. – 2021. – Т. 16. – № 4. – С. 158–165.

96. Современные рекомендации по ведению пациентов с бронхиальной астмой / С.Н. Авдеев, З.Р. Айсанов, В.В. Архипов [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2025. – Т. 22. – № 4. – С. 432–494.

97. Стабильность фенотипических маркеров в ходе длительного наблюдения детей и подростков с бронхиальной астмой / А.В. Камаев, Ю.Л. Мизерницкий,

О.В. Трусова, Д.С. Коростовцев // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2022. – Т. 67. – № 4. – С. 303–304.

98. Татаурщикова, Н.С. Микроциркуляторные и вегетативные изменения у детей с разными фенотипами аллергического ринита / Н.С. Татаурщикова, П.В. Бережанский // Медицинский алфавит. – 2020. – № 24. – С. 91–93.

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

100. Терещенко, С.Ю. Фенотипы и эндотипы бронхиальной астмы у детей / С.Ю. Терещенко, М.В. Смольникова // Пульмонология. – 2025. – Т. 35. – № 5. – С. 623–634.

101. Траектория кашля. Комплекс алгоритмов лекарственной терапии заболеваний дыхательных путей / Н.А. Геппе, Н.Г. Колосова, А.Б. Малахов [и др.]. – 6-е изд., доп. – Москва, 2026. – ISBN: 978-5-6055436-1-9. – Текст: непосредственный.

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

103. 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. – № S1. – С. 14–25.

104. Уровень тимического стромального лимфопоэтина у пациентов разных возрастных групп с бронхиальной астмой: связь с другими маркерами, показателями функции легких и контролем заболевания / А.В. Камаев, С.А. Кривская, Н.Л. Ляшенко [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2021. – Т. 66. – № 4. – С. 286–287.

105. Фенотипирование бронхиальной астмы у детей: проблемы и пути решения / Т.Р. Стройкова, Н.А. Геппе, О.А. Башкина [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2022. – Т. 17. – № 4. – С. 104–109.
106. Фенотипы бронхиальной астмы у детей: от диагностики к лечению / С.В. Зайцева, А.К. Застрожина, О.В. Зайцева, С.Ю. Снитко // Практическая пульмонология. – 2018. – № 3. – С. 76–87.
107. Фурман, Е.Г. Современные представления о бронхиальной астме с низким уровнем Т2-воспаления у детей / Е.Г. Фурман, Ю.С. Алиева, Е.А. Хузина // Педиатрия. – 2024. – Т. 15. – № 2. – С. 53–62.
108. Цитокины как биомаркеры эозинофильного воспаления при Т2-эндотипе бронхиальной астмы / О.В. Скороходкина, М.Р. Хакимова, Г.А. Тимербулатова, Л.М. Фатхутдинова // Вестник современной клинической медицины. – 2021. – Т. 14. – № 6. – С. 68–75.
109. Эффективность комбинированной терапии будесонидом/формотеролом при среднетяжелой бронхиальной астме у детей / Н.А. Геппе, А.Р. Денисова, Н.Г. Колосова, С.И. Шаталина, В.Д. Денисова // Вопросы практической педиатрии. – 2017. – Т. 12. – № 1. – С. 53–58.
110. Эффективность коррекции гиповитаминоза D на фоне стандартной ступенчатой терапии бронхиальной астмы у детей / С.В. Долбня, В.Р. Понамарева, И.Н. Захарова [и др.] // Медицинский совет. – 2025. – Т. 19. – № 11. – С. 188–196.
111. COVID-19 у детей с бронхиальной астмой: клинические проявления, варианты течения, подходы к терапии / Н.А. Геппе, Н.Г. Колосова, М.Д. Шахназарова, А.Б. Малахов, Ю.С. Тимофеев, В.Г. Самарцева, О.С. Глазачев, И.В. Гребенева, Е.В. Романцева, И.И. Калиновская, Н.Д. Одинаева // Иммунология. – 2021. – Т. 42. – № 3. – С. 254–260.
112. 4-6 Years experience of targeted therapy with omalizumab in children with uncontrolled severe persistent asthma / E. Vishneva, L. Namazova-Baranova, E. Dobrynina [et al.] // Allergy. – 2018. – Vol. 73. – № S105. – P. 536.

113. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing / J.A. Castro-Rodriguez, C.J. Holberg, A.L. Wright, F.D. Martinez // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2000. – Vol. 162. – № 4, Pt. 1. – P. 1403–1406.
114. A European Respiratory Society technical standard: exhaled biomarkers in lung disease / I. Horváth, P.J. Barnes, S. Loukides [et al.] // *Eur Respir J.* – 2017. – Vol. 49. – № 4. – P. 1600965.
115. A large-scale, consortium-based genomewide association study of asthma / M.F. Moffatt, I.G. Gut, F. Demenais [et al.]; GABRIEL Consortium // *N Engl J Med.* – 2010. – Vol. 363. – № 13. – P. 1211–1221.
116. A review of metabolomics approaches and their application in identifying causal pathways of childhood asthma / K.N. Turi, L. Romick-Rosendale, K.K. Ryckman, T.V. Hartert // *J Allergy Clin Immunol.* – 2018. – Vol. 141. – № 4. – P. 1191–1201.
117. A systematic review and meta-analysis of the association of all types of beverages high in fructose with asthma in children and adolescents / F. Keshavarz, M. Zeinalabedini, S. Ebrahimpour-Koujan, L. Azadbakht // *BMC Nutri.* – 2024. – Vol. 10. – № 1. – P. 123.
118. A telemedicine care protocol for pediatric and adolescent patients with asthma after the COVID-19 pandemic / T. Garriga-Baraut, P. Méndez-Brea, O. Álvarez-García [et al.] // *Explor Asthma Allergy.* – 2025. – Vol. 3. – P. 100981.
119. A tissue checkpoint regulates type 2 immunity / S.J. Van Dyken, J.C. Nussbaum, J. Lee [et al.] // *Nat Immunol.* – 2016. – Vol. 17. – № 12. – P. 1381–1387.
120. Advancing precision medicine for asthma by focusing on type 2 cytokines and alarmins / R. Poto, A. Portacci, R. Chan [et al.] // *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* – 2025. – Vol. 25. – № 4. – P. 269–276.
121. Agache, I. Precision medicine and phenotypes, endotypes, genotypes, regiotypes, and theratypes of allergic diseases / I. Agache, C.A. Akdis // *J Clin Invest.* – 2019. – Vol. 129. – № 4. – P. 1493–1503.
122. Allergic sensitization pattern of patients in Brazil / C.S. Aranda, R.R. Cocco, F.F. Pierotti [et al.] // *J Pediatr (Rio J).* – 2021. – Vol. 97. – № 4. – P. 387–395.

123. Allergy testing in children with persistent asthma: comparison of four diagnostic methods / A. Önell, A. Whiteman, B. Nordlund [et al.] // *Allergy*. – 2017. – Vol. 72. – № 4. – P. 590–597.
124. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FeNO) for clinical applications / R.A. Dweik, P.B. Boggs, S.C. Erzurum [et al.]; American Thoracic Society Committee on Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (FENO) for Clinical Applications // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2011. – Vol. 184. – № 5. – P. 602–615.
125. Anti-allergic activity of glycyrrhizic acid on IgE-mediated allergic reaction by regulation of allergy-related immune cells / S. Han, L. Sun, F. He, H. Che // *Sci Rep*. – 2017. – Vol. 7. – № 1. – P. 7222.
126. Application of Metabolomics in Pediatric Asthma: Prediction, Diagnosis and Personalized Treatment / M.M. Papamichael, C. Katsardis, E. Sarandi [et al.] // *Metabolites*. – 2021. – Vol. 11. – № 4. – P. 251.
127. Are allergic multimorbidities and IgE polysensitization associated with the persistence or re-occurrence of fetal type 2 signaling? The MeDALL hypothesis / J. Bousquet, J.M. Anto, M. Wickman [et al.] // *Allergy*. – 2015. – Vol. 70. – № 9. – P. 1062–1078.
128. Assessment of corticosteroid response in pediatric patients with severe asthma by using a multidomain approach / C.J. Bossley, L. Fleming, N. Ullmann [et al.] // *J Allergy Clin Immunol*. – 2016. – Vol. 138. – № 2. – P. 413–420.e6.
129. Association Between FeNO, Total Blood IgE, Peripheral Blood Eosinophil and Inflammatory Cytokines in Partly Controlled Asthma / A. Badar, A.M. Salem, A.O. Bamosa [et al.] // *J Asthma Allergy*. – 2020. – Vol. 13. – P. 533–543.
130. Association between fractional exhaled nitric oxide and therapeutic adherence to controller management in pediatric asthma patients / D. Cleves, P. Vargas, R. Acuña-Cordero [et al.] // *Pediatr Pulmonol*. – 2024. – Vol. 59. – № 1. – P. 121–128.
131. Association of bacteria and viruses with wheezing episodes in young children: prospective birth cohort study / H. Bisgaard, M.N. Hermansen, K. Bønnelykke [et al.] // *BMJ*. – 2010. – Vol. 341. – P. c4978.

132. Association of respiratory allergy, asthma, and expression of the SARS-CoV-2 receptor ACE2 / D.J. Jackson, W.W. Busse, L.B. Bacharier [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2020. – Vol. 146. – № 1. – P. 203–206.e3.
133. Association of Sputum Eosinophilia With Easily Measured Type-2 Inflammatory Biomarkers in Untreated Mild Persistent Asthma / R. Covar, S.C. Lazarus, J.A. Krishnan [et al.]; National Heart, Lung, and Blood Institute AsthmaNet // *J Allergy Clin Immunol Pract.* – 2024. – Vol. 12. – № 4. – P. 960–969.e6.
134. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with susceptibility to childhood asthma / D.D. Zhao, D.D. Yu, Q.Q. Ren [et al.] // *Pediatr Pulmonol.* – 2017. – Vol. 52. – № 4. – P. 423–429.
135. Asthma / A. Papi, C. Brightling, S.E. Pedersen, H.K. Reddel // *Lancet.* – 2018. – Vol. 391. – № 10122. – P. 783–800.
136. Asthma and the Coronavirus Disease 2019 Pandemic: A Literature Review / M. Morais-Almeida, H. Pité, R. Aguiar [et al.] // *Int Arch Allergy Immunol.* – 2020. – Vol. 181. – № 9. – P. 680–688.
137. Asthma Control According to GINA 2023: Does Changing the Criteria Improve Asthma Control? / E. Arismendi, P. Ribo, A. García [et al.] // *J Clin Med.* – 2024. – Vol. 13. – № 22. – P. 6646.
138. Asthma control assessment in a pediatric population: comparison between GINA/NAEPP guidelines, Childhood Asthma Control Test (C-ACT), and physician's rating/ A. Deschildre, I. Pin, K. El Abd [et al.] // *Allergy.* – 2014. – Vol. 69. – № 6. – P. 784–790.
139. Asthma Management in Children / C.L. Shipp, P.J. Gergen, J.E. Gern [et al.] // *J Allergy Clin Immunol Pract.* – 2023. – Vol. 11. – № 1. – P. 9–18.
140. Asthma Metabolomics and the Potential for Integrative Omics in Research and the Clinic / R.S. Kelly, A. Dahlin, M.J. McGeachie [et al.] // *Chest.* – 2017. – Vol. 151. – № 2. – P. 262–277.
141. Asthma phenotypes and endotypes in childhood / V. Fainardi, S. Esposito, A. Chetta, G. Pisi // *Minerva Med.* – 2022. – Vol. 113. – № 1. – P. 94–105.

142. Asthma phenotypes and IgE responses / A. Froidure, J. Mouthuy, S.R. Durham [et al.] // *Eur Respir J.* – 2016. – Vol. 47. – № 1. – P. 304–319.
143. Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management (BTS, NICE, SIGN) / National Institute for Health and Care Excellence (NICE). – 2024. – 64 p. – URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng245/resources/asthma-diagnosis-monitoring-and-chronic-asthma-management-bts-nice-sign-pdf-66143958279109> – Текст: электронный. (Дата обращения: 01.06.2026)
144. Autonomic nervous system dysfunction and their relationship with disease severity in children with atopic asthma / O. Emin, G. Esra, D. Aysegül [et al.] // *Respir Physiol Neurobiol.* – 2012. – Vol. 183. – № 3. – P. 206–210.
145. Bach, J.F. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases / J.F. Bach // *N Engl J Med.* – 2002. – Vol. 347. – № 12. – P. 911–920.
146. Bacharier, L.B. Biologics in the treatment of asthma in children and adolescents / L.B. Bacharier, D.J. Jackson // *J Allergy Clin Immunol.* – 2023. – Vol. 151. – № 3. – P. 581–589.
147. Baseline asthma burden, comorbidities, and biomarkers in omalizumab-treated patients in PROSPERO / B.E. Chipps, R.S. Zeiger, A.T. Luskin [et al.] // *Ann Allergy Asthma Immunol.* – 2017. – Vol. 119. – № 6. – P. 524–532.e2.
148. Batozhargalova, B. Meta-analysis of the prevalence of asthma and asthma symptoms in Russia / B. Batozhargalova, Y. Mizernitskiy // *Eur Respir J.* – 2020. – Vol. 56. – Suppl. 64. – P. 3499.
149. Beger, R.D. Current Concepts in Pharmacometabolomics, Biomarker Discovery, and Precision Medicine / R.D. Beger, M.A. Schmidt, R. Kaddurah-Daouk // *Metabolites.* – 2020. – Vol. 10. – № 4. – P. 129.
150. Blood eosinophils and fractional exhaled nitric oxide are prognostic and predictive biomarkers in childhood asthma / L.B. Bacharier, I.D. Pavord, J.F. Maspero [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2024. – Vol. 154. – № 1. – P. 101–110.
151. Borici, S. Preschool Wheezing and Progress to Childhood Asthma / S. Borici // *Int J Child Health Nutr.* – 2025. – Vol. 14. – № 2. – P. 81–91.

152. Bronchiolitis needs a revisit: Distinguishing between virus entities and their treatments / T. Jartti, H.H. Smits, K. Bønnelykke [et al.] // *Allergy*. – 2019. – Vol. 74. – № 1. – P. 40–52.
153. Brusselle, G.G. Biologic Therapies for Severe Asthma / G.G. Brusselle, G.H. Koppelman // *N Engl J Med*. – 2022. – Vol. 386. – № 2. – P. 157–171.
154. Cardiac autonomic modulation assessed by heart rate variability in children with asthma / O.S. Franco, A.O.S. Júnior, L.U. Signori [et al.] // *Pediatr Pulmonol*. – 2020. – Vol. 55. – № 6. – P. 1334–1339.
155. Changes in medication adherence among patients with asthma and COPD during the COVID-19 pandemic / L. Kaye, B. Theye, I. Smeenk [et al.] // *J Allergy Clin Immunol Pract*. – 2020. – Vol. 8. – № 7. – P. 2384–2385.
156. Changes in nitric oxide (NO) cycle metabolites in children with mild asthma (BA) receiving STEP-2 therapy / M. Glukhova, N. Geppe, S. Soodaeva, I. Klimanov, N. Kolosova // *Eur Respir J*. – 2020. – Vol. 56. – Suppl. 64. – P. PA1219.
157. Characteristics and Mechanisms of a Sphingolipid-associated Childhood Asthma Endotype / D. Rago, C.T. Pedersen, M. Huang [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2021. – Vol. 203. – № 7. – P. 853–863.
158. Chavasse, R.J. Covid-19: reduced asthma presentations in children / R.J. Chavasse // *BMJ*. – 2020. – Vol. 370. – P. m2806.
159. Cheng, L. The Major Role of Type 2 Inflammation in Asthma: From the Perspective of Immunological Mechanism / L. Cheng, L. Sun // *Biomed Res Int*. – 2026. – Vol. 2026. – P. 5663596.
160. Childhood asthma outcomes during the COVID-19 pandemic: Findings from the PeARL multi-national cohort / N.G. Papadopoulos, A.G. Mathioudakis, A. Custovic [et al.]; PeARL collaborators, on behalf of the PeARL Think Tank // *Allergy*. – 2021. – Vol. 76. – № 6. – P. 1765–1775.
161. Children and adolescents with allergy and/or asthma seem to be protected from coronavirus disease 2019 / G. Ciprandi, A. Licari, G. Filippelli [et al.] // *Ann Allergy Asthma Immunol*. – 2020. – Vol. 125. – № 3. – P. 361–362.

162. Children with Covid-19 in pediatric emergency departments in Italy / N. Parri, M. Lenge, D. Buonsenso; Coronavirus Infection in Pediatric Emergency Departments (CONFIDENCE) Research Group // *N Engl J Med.* – 2020. – Vol. 383. – № 2. – P. 187–190.
163. Children with severe asthma have unique oxidative stress–associated metabolomic profiles / A.M. Fitzpatrick, Y. Park, L.A. Brown, D.P. Jones // *J Allergy Clin Immunol.* – 2014. – Vol. 133. – № 1. – P. 258–261.e8.
164. Chung, K.F. Asthma phenotyping: A necessity for improved therapeutic precision and new targeted therapies / K.F. Chung // *J Intern Med.* – 2016. – Vol. 279. – № 2. – P. 192–204.
165. Clinician views on how clinical decision support systems can help diagnose asthma in primary care: a qualitative study / L. Daines, E. Donaghy, A. Canny [et al.] // *J Asthma.* – 2024. – Vol. 61. – № 4. – P. 377–385.
166. Comorbidity of eczema, rhinitis, and asthma in IgE-sensitised and non-IgE-sensitised children in MeDALL: a population-based cohort study / M. Pinart, M. Benet, I. Annesi-Maesano [et al.] // *Lancet Respir Med.* – 2014. – Vol. 2. – № 2. – P. 131–140.
167. Conrad, L.A. Defining pediatric asthma: phenotypes to endotypes and beyond / L.A. Conrad, M.D. Cabana, D. Rastogi // *Pediatr Res.* – 2021. – Vol. 90. – № 1. – P. 45–51.
168. Coverstone, A.M. Diagnosis and Management of T2-High Asthma / A.M. Coverstone, M.A. Seibold, M.C. Peters // *J Allergy Clin Immunol Pract.* – 2020. – Vol. 8. – № 2. – P. 442–450.
169. COVID-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region: Case Series. / P.K. Bhatraju, B.J. Ghassemieh, M. Nichols [et al.] // *N Engl J Med.* – 2020. – Vol. 382. – № 21. – P. 2012–2022.
170. COVID-19 related Genes in Sputum Cells in Asthma. Relationship to Demographic Features and Corticosteroids / M.C. Peters, S. Sajuthi, P. Deford [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2020. – Vol. 202. – № 1. – P. 83–90.

171. Custovic, A. Does understanding endotypes translate to better asthma management options for all? / A. Custovic, J. Henderson, A. Simpson // *J Allergy Clin Immunol.* – 2019. – Vol. 144. – № 1. – P. 25–33.
172. Diagnosis and Assessment of the Asthmas / I.D. Pavord, P.J. Barnes, C. Lemièrè, P.G. Gibson // *J Allergy Clin Immunol Pract.* – 2023. – Vol. 11. – № 1. – P. 1–8.
173. Donohue, J.F. Exhaled nitric oxide to predict corticosteroid responsiveness and reduce asthma exacerbation rates / J.F. Donohue, N. Jain // *Respir Med.* – 2013. – Vol. 107. – № 7. – P. 943–952.
174. Dose-response association between vitamin D deficiency and atopic dermatitis in children / A. Ahmed Mohamed, E.M. Salah Ahmed, Y.M.K. Farag [et al.] // *J Dermatolog Treat.* – 2021. – Vol. 32. – № 2. – P. 174–179.
175. Dual blockade of IL-4 and IL-13 with dupilumab, an IL-4R α antibody, is required to broadly inhibit type 2 inflammation / A. Le Floc'h, J. Allinne, K. Nagashima [et al.] // *Allergy.* – 2020. – Vol. 75. – № 5. – P. 1188–1204.
176. Dupilumab Efficacy in Children With Type 2 Asthma Receiving High- to Medium-Dose Inhaled Corticosteroids (VOYAGE) / J.F. Maspero, M.A. Antila, A. Deschildre [et al.] // *J Allergy Clin Immunol Pract.* – 2024. – Vol. 12. – № 12. – P. 3303–3312.
177. Dupilumab leads to better-controlled asthma and quality of life in children: the VOYAGE study / A.G. Fiocchi, W. Phipatanakul, R.S. Zeiger [et al.] // *Eur Respir J.* – 2023. – Vol. 62. – № 5. – P. 2300558
178. EAACI Biologicals Guidelines - Recommendations for severe asthma / I. Agache, C.A. Akdis, M. Akdis [et al.] // *Allergy.* – 2021. – Vol. 76. – № 1. – P. 14–44.
179. Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma / M.C. Arrieta, L.T. Stiemsma, P.A. Dimitriu [et al.]; CHILD Study Investigators // *Sci Transl Med.* – 2015. – Vol. 7. – № 307. – P. 307ra152.
180. Early life rhinovirus wheezing, allergic sensitization, and the risk of asthma in adolescence / F.J. Rubner, D.J. Jackson, M.D. Evans [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2017. – Vol. 139. – № 2. – P. 501–507.

181. EBC metabolomics for asthma severity / P. Ntontsi, V. Ntizoumanika, S. Loukides [et al.] // *J Breath Res.* – 2020. – Vol. 14. – № 3. – P. 036007.
182. Effect of the Telemedicine Enhanced Asthma Management-Uniting Providers (TEAM-UP) Program on Asthma Outcomes: A Randomized Clinical Trial / J.S. Halterman, M. Fagnano, P.J. Tremblay [et al.] // *J Pediatr.* – 2026. – Vol. 289. – P. 114872.
183. Effect of vitamin D and inhaled corticosteroid treatment on lung function in children / A.C. Wu, K. Tantisira, L. Li [et al.]; Childhood Asthma Management Program Research Group // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2012. – Vol. 186. – № 6. – P. 508–513.
184. Effectiveness and safety studies of omalizumab in children and adolescents with moderate-to-severe asthma / L. Cheng, T. Yang, X. Ma [et al.] // *J Pharm Pract.* – 2023. – Vol. 36. – № 2. – P. 370–382.
185. Effectiveness of FeNO-guided treatment in adult asthma patients: A systematic review and meta-analysis / D.A. Korevaar, J.A. Damen, P. Heus [et al.] // *Clin Exp Allergy.* – 2023. – Vol. 53. – № 8. – P. 798–808.
186. Effects of omalizumab combined with budesonide formoterol on clinical efficacy, pulmonary function, immune function, and adverse reactions in children with moderate and severe allergic asthma / F. Chen, L. Liang, F.F. Chu [et al.] // *Allergol Immunopathol (Madr).* – 2023. – Vol. 51. – № 4. – P. 182–188.
187. Efficacy and safety of omalizumab in children and adolescents with moderate-to-severe asthma: A systematic literature review / J. Corren, A. Kavati, B. Ortiz [et al.] // *Allergy Asthma Proc.* – 2017. – Vol. 38. – № 4. – P. 250–263.
188. Efficacy of vitamin D supplementation on the severity of atopic dermatitis in children: A systematic review and meta-analysis / A.N. Hidayati, S. Sawitri, D.W. Sari [et al.] // *F1000Res.* – 2022. – Vol. 11. – P. 274.
189. Environmental risk factors and asthma primary prevention: From birth cohort studies to clinical trials / A.A. Eapen, S. Shankhwar, E. von Mutius, C.C. Johnson // *J Allergy Clin Immunol.* – 2025. – Vol. 156. – № 3. – P. 535–545.
190. Epidemiology of COVID-19 among children in China / Y. Dong, X. Mo, Y. Hu [et al.] // *Pediatrics.* – 2020. – Vol. 145. – № 6. – P. e20200702.

191. Epithelial cell derived lumican modulates extracellular matrix dynamics in early-life airways disease / F. Puttur, W.J. Traves, M.G. Martin [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2025. – Vol. 157. – № 1. – P. 176–189.
192. Escamilla-Gil, J.M. Understanding the Cellular Sources of the Fractional Exhaled Nitric Oxide (FeNO) and Its Role as a Biomarker of Type 2 Inflammation in Asthma / J.M. Escamilla-Gil, M. Fernandez-Nieto, N. Acevedo // *Biomed Res Int.* – 2022. – Vol. 2022. – P. 5753524.
193. European birth cohort studies on asthma and atopic diseases: I. Comparison of study designs -- a GALEN initiative / T. Keil, M. Kulig, A. Simpson [et al.]; Working Group of GA(2)LEN-WP 1.5 'Birth Cohorts' // *Allergy.* – 2006. – Vol. 61. – № 2. – P. 221–228.
194. European birth cohort studies on asthma and atopic diseases: II. Comparison of outcomes and exposures--a GA2LEN initiative / T. Keil, M. Kulig, A. Simpson [et al.]; working group of GA2LEN-WP 1.5 Birth Cohorts // *Allergy.* – 2006. – Vol. 61. – № 9. – P. 1104–1111.
195. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of asthma in adults / R. Louis, I. Satia, I. Ojanguren [et al.] // *Eur Respir J.* – 2022. – Vol. 60. – № 3. – P. 2101585.
196. Exhaled nitric oxide and blood eosinophils counts independently associate with wheeze and asthma events in National Health and Nutrition Examination Survey subjects / A. Malinowski, J.A. Fonseca, T. Jacinto [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2013. – Vol. 132. – № 4. – P. 821–827.e1–5.
197. Exhaled nitric oxide in asthma: from diagnosis to management / G. Guida, V. Carriero, F. Bertolini [et al.] // *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* – 2023. – Vol. 23. – № 1. – P. 29–35.
198. Exhaled nitric oxide in children with asthma receiving Xolair (omalizumab), a monoclonal anti-immunoglobulin E antibody / P.E. Silkoff, F.A. Romero, N. Gupta [et al.] // *Pediatrics.* – 2004. – Vol. 113. – № 4. – P. e308–312.
199. Exhaled nitric oxide in pulmonary diseases: a comprehensive review / P.J. Barnes, R.A. Dweik, A.F. Gelb [et al.] // *Chest.* – 2010. – Vol. 138. – № 3. – P. 682–692.

200. Exhaled Volatile Organic Compounds Are Able to Discriminate between Neutrophilic and Eosinophilic Asthma / F.N. Schleich, D. Zanella, P.H. Stefanuto [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2019. – Vol. 200. – № 4. – P. 444–453.
201. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study / N.A. Hanania, S. Wenzel, K. Rosén [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2013. – Vol. 187. – № 8. – P. 804–811.
202. Fahy, J.V. Type 2 inflammation in asthma — present in most, absent in many / J.V. Fahy // *Nat Rev Immunol.* – 2015. – Vol. 15. – № 1. – P. 57–65.
203. FeNO and asthma treatment in children: a systematic review and meta-analysis / M. Lu, B. Wu, D. Che [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2015. – Vol. 94. – № 4. – P. e347.
204. Ferraro, V.A. Metabolomics Applied to Pediatric Asthma: What Have We Learnt in the Past 10 Years? / V.A. Ferraro, S. Zanconato, S. Carraro // *Children (Basel).* – 2023. – Vol. 10. – № 9. – P. 1452.
205. Fitzpatrick, A.M. Glutathione redox control of asthma: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities / A.M. Fitzpatrick, D.P. Jones, L.A. Brown // *Antioxid Redox Signal.* – 2012. – Vol. 17. – № 2. – P. 375–408.
206. Fitzpatrick, T.B. Ultraviolet-induced pigmentary changes: benefits and hazards / T.B. Fitzpatrick // *Curr Probl Dermatol.* – 1986. – Vol. 15. – P. 25–38.
207. Foppiano, F. Childhood asthma phenotypes and endotypes: a glance into the mosaic / F. Foppiano, B. Schaub // *Mol Cell Pediatr.* – 2023. – Vol. 10. – № 1. – P. 9.
208. Fractional nitric oxide measurement in exhaled air (FeNO): perspectives in the management of respiratory diseases / B. Ragnoli, A. Radaeli, P. Pochetti [et al.] // *Ther Adv Chronic Dis.* – 2023. – Vol. 14. – P. 20406223231190480.
209. From mild-to-moderate to severe asthma: Risk factors and patient profiles from the NORDSTAR cohort / S. Hansen, A. von Bülow, A. Cooper [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2026. – Vol. 14. – P. aamag242.
210. Gans, M.D. Understanding the immunology of asthma: Pathophysiology, biomarkers, and treatments for asthma endotypes / M.D. Gans, T. Gavrilova // *Paediatr Respir Rev.* – 2020. – Vol. 36. – P. 118–127.

211. Generoso, A. Prospects for monoclonal antibody therapy in pediatric asthma / A. Generoso, C. Muglia-Chopra, J. Oppenheimer / *Curr Allergy Asthma Rep.* – 2018. – Vol. 18. – № 9. – P. 45.
212. Genetics and epigenetics in asthma / P. Ntontsi, A. Photiades, E. Zervas [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2021. – Vol. 22. – № 5. – P. 2412.
213. Global burden of asthma among children and adolescents with projections to 2050: a comprehensive review and forecasted modeling study / T.H. Kim, H. Kim, J. Oh [et al.] // *Clin Exp Pediatr.* – 2025. – Vol. 68. – № 5. – P. 329–343.
214. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets / C.F. Munns, N. Shaw, M. Kiely [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2016. – Vol. 101. – № 2. – P. 394–415.
215. Global Strategy for Asthma Management and Prevention / Global Initiative for Asthma. – 2024. – URL: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/05/GINA-2024-Strategy-Report-24_05_22_WMS.pdf – Текст: электронный. (Дата обращения: 01.06.2026)
216. Global Strategy for Asthma Management and Prevention / Global Initiative for Asthma. – 2026. – URL: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2026/05/GINA-2026-Strategy-Report-WMS.pdf> – Текст: электронный. (Дата обращения: 01.06.2026)
217. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary / E.D. Bateman, S.S. Hurd, P.J. Barnes [et al.] // *Eur Respir J.* – 2008. – Vol. 31. – № 1. – P. 143–178.
218. Global, regional and national burden of asthma from 1990 to 2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021 / L. Zhang, H. Jiang, G. Yang [et al.] // *BMJ Open Respiratory Research.* – 2025. – Vol. 12. – № 1. – P. e003144.
219. Global, regional and national estimates of the burden of childhood asthma attributable to NO₂ exposure for 204 countries and territories from 1990 to 2023: a Global Burden of Disease study 2023 / K. Burkart, S. Wozniak, S. Anenberg [et al.] // *eClinicalMedicine.* – 2025. – Vol. 90. – P. 103580.
220. Global, regional, and national burden of asthma and atopic dermatitis, 1990–2021, and projections to 2050: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study

- 2021 / J. Oh, S. Kim, M. Kim [et al.]; GBD 2021 Asthma and Allergic Diseases Collaborators // *Lancet Respir Med.* – 2025. – Vol. 13. – № 5. – P. 425–446.
221. Group 2 innate lymphoid cells (ILC2s): The spotlight in asthma pathogenesis and lung tissue injury / S. Sadik, Y. Lu, S. Zhu [et al.] // *Allergol Immunopathol (Madr).* – 2021. – Vol. 49. – № 2. – P. 208–216.
222. Group 2 innate lymphoid cells and asthma / H. Kabata, K. Moro, S. Koyasu, K. Asano // *Allergol Int.* – 2015. – Vol. 64. – № 3. – P. 227–234.
223. Group 2 innate lymphoid cells in human asthma / A. Iwata, Y. Toda, H. Furuya, H. Nakajima // *Allergol Int.* – 2023. – Vol. 7. – № 2. – P. 194–200.
224. Grunwell, J.R. Asthma Phenotypes and Biomarkers / J.R. Grunwell, A.M. Fitzpatrick // *Respir Care.* – 2025. – Vol. 70. – № 6. – P. 649–674.
225. Gupta, A. Asthma in children during the COVID-19 pandemic: lessons from lockdown and future directions for management / A. Gupta, A. Bush, P. Nagakumar // *Lancet Respir Med.* – 2020. – Vol. 8. – № 11. – P. 1070–1071.
226. Habib, N. Current Understanding of Asthma Pathogenesis and Biomarkers / N. Habib, M.A. Pasha, D.D. Tang // *Cells.* – 2022. – Vol. 11. – № 17. – P. 2764.
227. Hammad, H. The basic immunology of asthma / H. Hammad, B.N. Lambrecht // *Cell.* – 2021. – Vol. 184. – № 6. – P. 1469–1485.
228. Han, Y.Y. Vitamin D Insufficiency and Asthma in a US Nationwide Study / Y.Y. Han, E. Forno, J.C. Celedón // *J Allergy Clin Immunol Pract.* – 2017. – Vol. 5. – № 3. – P. 790–796.e1.
229. Hayano, J. Assessment of autonomic function by long-term heart rate variability: beyond the classical framework of LF and HF measurements / J. Hayano, E. Yuda // *J Physiol Anthropol.* – 2021. – Vol. 40. – № 1. – P. 21.
230. Heart rate recovery in asthmatic children and adolescents after clinical field test / É.P. Silva, B.A. Soares, M.M. Reimberg [et al.] // *BMC Pulm Med.* – 2021. – Vol. 21. – № 1. – P. 61.
231. Heart rate variability as a marker of autonomic nervous system activity in young people with eosinophilic and non-eosinophilic asthma / H. Ali, C. Brooks, Y.C. Tzeng [et al.] // *J Asthma.* – 2023. – Vol. 60. – № 3. – P. 534–542.

232. Heart rate variability during 24 hours in asthmatic children / N. Kazuma, K. Otsuka, I. Matsuoka, M. Murata // *Chronobiol Int.* – 1997. – Vol. 14. – № 6. – P. 597–606.
233. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology // *Circulation.* – 1996. – Vol. 93. – № 5. – P. 1043–1065.
234. Hernandez-Pacheco, N. Genomic Predictors of Asthma Phenotypes and Treatment Response / N. Hernandez-Pacheco, M. Pino-Yanes, C. Flores // *Front Pediatr.* – 2019. – Vol. 7. – P. 6.
235. High-resolution metabolomics to identify urine biomarkers in corticosteroid-resistant asthmatic children / Y.H. Park, A.M. Fitzpatrick, C.A. Medriano, D.P. Jones // *J Allergy Clin Immunol.* – 2017. – Vol. 139. – № 5. – P. 1518–1524.e4.
236. Hoque, F. Focused Overview of the 2024 Global Initiative for Asthma Guidelines / F. Hoque, R. Nayak // *APIK Journal of Internal Medicine.* – 2025. – Vol. 13. – № 1. – P. 4–12.
237. Impact of asthma on heart rate variability in children and adolescents: systematic review and meta-analysis / D. Schiwe, F.M. Vendrusculo, N.A. Becker, M.V.F. Donadio // *Pediatr Pulmonol.* – 2023. – Vol. 58. – № 5. – P. 1310–1321.
238. Impact of COVID-19 on Pediatric Asthma: Practice Adjustments and Disease Burden / N.G. Papadopoulos, A. Custovic, A. Deschildre [et al.]; Pediatric Asthma in Real Life Collaborators // *J Allergy Clin Immunol Pract.* – 2020. – Vol. 8. – № 8. – P. 2592–2599.e3.
239. Influence of the gut and airway microbiome on asthma development and disease / T. Smulders, M.P. Van Der Schee, A.H. Maitland-Van Der Zee [et al.] // *Pediatr Allergy Immunol.* – 2024. – Vol. 35. – № 3. – P. e14095.
240. Inhibitory effects of glycopyrronium, formoterol, and budesonide on coronavirus HCoV 229E replication and cytokine production by primary cultures of human nasal and tracheal epithelial cells / M. Yamaya, H. Nishimura, X. Deng [et al.] // *Respir Investig.* – 2020. – Vol. 58. – № 3. – P. 155–168.

241. Integrative genetics-metabolomics analysis of infant bronchiolitis-childhood asthma link: A multicenter prospective study / T. Ooka, Z. Zhu, L. Liang [et al.] // *Front Immunol.* – 2023. – Vol. 13. – P. 1111723.
242. Interventions to modify health care provider adherence to asthma guidelines: a systematic review / S.O. Okelo, A.M. Butz, R. Sharma [et al.] // *Pediatrics.* – 2013. – Vol. 132. – № 3. – P. 517–534.
243. Intravenous methylprednisolone versus intravenous methylprednisolone combined with inhaled budesonide in acute severe pediatric asthma / P. Gummalla, D. Weaver, Y. Ahmed [et al.] // *J Asthma.* – 2021. – Vol. 58. – № 11. – P. 1512–1517.
244. Israel, E. Severe and difficult-to-treat asthma in adults / E. Israel, H.K. Reddel // *N Engl J Med.* – 2017. – Vol. 377. – № 10. – P. 965–976.
245. Johnson, C.H. Metabolomics: beyond biomarkers and towards mechanisms / C.H. Johnson, J. Ivanisevic, G. Siuzdak // *Nat Rev Mol Cell Biol.* – 2016. – Vol. 17. – № 7. – P. 451–459.
246. Kato, A. Group 2 Innate Lymphoid Cells in Airway Diseases / A. Kato // *Chest.* – 2019. – Vol. 156. – № 1. – P. 141–149.
247. Khamis, M.M. Mass spectrometric based approaches in urine metabolomics and biomarker discovery / M.M. Khamis, D.J. Adamko, A. El-Aneed // *Mass Spectrom Rev.* – 2017. – Vol. 36. – № 2. – P. 115–134.
248. Kim, J. Exploring Biomarkers in Asthma: Insights From Serum Metabolomics / J. Kim, H.W. Shin // *Allergy Asthma Immunol Res.* – 2024. – Vol. 16. – № 3. – P. 211–213.
249. Kongnatthasate, K. Identifying the predictive value of fractional exhaled nitric oxide (FeNO) for uncontrolled asthma in 3-7-year-old Thai children / K. Kongnatthasate, C. Phuaksaman, K. Srisingh // *J Thorac Dis.* – 2024. – Vol. 16. – № 9. – P. 5624–5633.
250. Krivec, U. COVID-19 lockdown dropped the rate of paediatric asthma admissions / U. Krivec, A. Kofol Seliger, J. Tursic // *Arch Dis Child.* – 2020. – Vol. 105. – № 8. – P. 809–810.

251. Kuruvilla, M.E. Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease / M.E. Kuruvilla, F.E. Lee, G.B. Lee // *Clin Rev Allergy Immunol.* – 2019. – Vol. 56. – № 2. – P. 219–233.
252. Lambrecht, B.N. The immunology of asthma / B.N. Lambrecht, E. Ahmed, H. Hammad // *Nat Immunol.* – 2025. – Vol. 26. – № 8. – P. 1233–1245.
253. Levels of total IgE versus specific IgE during childhood for defining and predicting T2-high asthma / T. Sultan, F. Skov, N. Brustad [et al.] // *World Allergy Organ J.* – 2024. – Vol. 17. – № 12. – P. 100994.
254. Liberty Asthma QUEST: phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate dupilumab efficacy/safety in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma / W.W. Busse, J.F. Maspero, K.F. Rabe [et al.] // *Adv Ther.* – 2018. – Vol. 35. – № 5. – P. 737–748.
255. Long-Lasting Anti-Inflammatory and Antinociceptive Effects of Acute Ammonium Glycyrrhizinate Administration: Pharmacological, Biochemical, and Docking Studies / F. Maione, P. Minosi, A. Di Giannuario [et al.] // *Molecules.* – 2019. – Vol. 24. – № 13. – P. 2453.
256. Martin Alonso, A. Severe therapy resistant asthma in children: translational approaches to uncover sub-phenotypes / A. Martin Alonso, V. Fainardi, S. Saglani // *Expert Rev Respir Med.* – 2017. – Vol. 11. – № 11. – P. 867–874.
257. McAllen, R.M. Reflex regulation of systemic inflammation by the autonomic nervous system / R.M. McAllen, M.J. McKinley, D. Martelli // *Auton Neurosci.* – 2022. – Vol. 237. – P. 102926.
258. Measures of gene expression in sputum cells can identify TH2-high and TH2-low subtypes of asthma / M.C. Peters, Z.K. Mekonnen, S. Yuan [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2014. – Vol. 133. – № 2. – P. 388–394.
259. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial / I.D. Pavord, S. Korn, P. Howarth [et al.] // *Lancet.* – 2012. – Vol. 380. – № 9842. – P. 651–659.
260. Mepolizumab for urban children with exacerbation-prone eosinophilic asthma in the USA (MUPPITS-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group

trial / D.J. Jackson, L.B. Bacharier, P.J. Gergen [et al.]; US National Institute of Allergy and Infectious Disease's Inner City Asthma Consortium // *Lancet*. – 2022. – Vol. 400. – № 10351. – P. 502–511.

261. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma / H.G. Ortega, M.C. Liu, I.D. Pavord [et al.] // *N Engl J Med*. – 2014. – Vol. 371. – № 13. – P. 1198–1207.

262. Metabo-Endotypes of Asthma Reveal Differences in Lung Function: Discovery and Validation in Two TOPMed Cohorts / R.S. Kelly, K.M. Mendez, M. Huang [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2022. – Vol. 205. – № 3. – P. 288–299.

263. Metabolic adaptations of ILC2 and Th2 cells in type 2 immunity / A.K. Kania, E. Kokkinou, E. Pearce, E. Pearce // *Curr Opin Immunol*. – 2024. – Vol. 91. – P. 102503.

264. Metabolic Contributions to Pathobiology of Asthma / T. Roshan Lal, L.R. Cechinel, R. Freishtat, D. Rastogi // *Metabolites*. – 2023. – Vol. 13. – № 2. – P. 212.

265. Metabolic interactions in asthma / M. Farraia, J. Cavaleiro Rufo, I. Paciência [et al.] // *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. – 2019. – Vol. 51. – № 5. – P. 196–205.

266. Metabolomic Analysis Reveals Distinct Profiles in the Plasma and Urine Associated with IgE Reactions in Childhood Asthma / C.Y. Chiu, M.L. Cheng, M.H. Chiang [et al.] // *J Clin Med*. – 2020. – Vol. 9. – № 3. – P. 887.

267. Metabolomic differences of exhaled breath condensate among children with and without asthma / J. Chang-Chien, H.Y. Huang, H.J. Tsai [et al.] // *Pediatr Allergy Immunol*. – 2021. – Vol. 32. – № 2. – P. 264–272.

268. Metabolomic Endotype of Asthma / S.A. Comhair, J. McDunn, C. Bennett [et al.] // *J Immunol*. – 2015. – Vol. 195. – № 2. – P. 643–650.

269. Metabolomics analysis identifies different metabotypes of asthma severity / S.N. Reinke, H. Gallart-Ayala, C. Gómez [et al.] // *Eur Respir J*. – 2017. – Vol. 49. – № 3. – P. 1601740.

270. Metabolomics and the diagnosis of human diseases--a guide to the markers and pathophysiological pathways affected / S. Medina, R. Dominguez-Perles, J.I. Gil [et al.] // *Curr Med Chem*. – 2014. – Vol. 21. – № 7. – P. 823–848.

271. Metabolomics in Childhood Asthma - a Promising Tool to Meet Various Clinical Needs / N. Rzetecka, J. Matysiak, J. Matysiak [et al.] // *Curr Allergy Asthma Rep.* – 2025. – Vol. 25. – № 1. – P. 24.
272. Metabolomics in the Identification of Biomarkers of Asthma / A. Villaseñor, I. Eguiluz-Gracia, A. Moreira [et al.] // *Metabolites.* – 2021. – Vol. 11. – № 6. – P. 346.
273. Metabotypes are linked to uncontrolled childhood asthma, gut microbiota, and systemic inflammation / M.I. Abdel-Aziz, S. Hashimoto, A.H. Neerincx [et al.]; SysPharmPediA Consortium // *J Allergy Clin Immunol.* – 2025. – Vol. 156. – № 1. – P. 89–98.
274. Munn, D.H. IDO in the Tumor Microenvironment: Inflammation, Counter-Regulation, and Tolerance / D.H. Munn, A.L. Mellor // *Trends Immunol.* – 2016. – Vol. 37. – № 3. – P. 193–207.
275. Naeem, A. Sex Differences in Paediatric and Adult Asthma / A. Naeem, P. Silveyra // *Eur Med J (Chelmsf).* – 2019. – Vol. 4. – № 2. – P. 27–35.
276. Neopterin Levels and Indoleamine 2,3-Dioxygenase Activity as Biomarkers of Immune System Activation and Childhood Allergic Diseases / S. Ünüvar, D. Erge, B. Kılıçarslan [et al.] // *Ann Lab Med.* – 2019. – Vol. 39. – № 3. – P. 284–290
277. Obesity Is Associated with Sustained Symptomatology and Unique Inflammatory Features in Children with Asthma / A.M. Fitzpatrick, A.D. Mutic, A.F. Mohammad [et al.] // *J Allergy Clin Immunol Pract.* – 2022. – Vol. 10. – № 3. – P. 815–826.e2.
278. Omalizumab and mepolizumab in the landscape of biological therapy for severe asthma in children: how to choose? / M. Giovannini, F. Mori, S. Barni [et al.] // *Ital J Pediatr.* – 2019. – Vol. 45. – № 1. – P. 151.
279. Omalizumab in children with uncontrolled allergic asthma: Review of clinical trial and real-world experience / B.E. Chipps, B. Lanier, H. Milgrom [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2017. – Vol. 139. – № 5. – P. 1431–1444.
280. On the antioxidant properties of kynurenic acid: free radical scavenging activity and inhibition of oxidative stress / R. Lugo-Huitrón, T. Blanco-Ayala, P. Ugalde-Muñiz [et al.] // *Neurotoxicol Teratol.* – 2011. – Vol. 33. – № 5. – P. 538–547.

281. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma / E.H. Bel, S.E. Wenzel, P.J. Thompson [et al.]; SIRIUS Investigators // *N Engl J Med.* – 2014. – Vol. 371. – № 13. – P. 1189–1197.
282. Oxenkrug, G.F. Metabolic syndrome, age-associated neuroendocrine disorders, and dysregulation of tryptophan-kynurenine metabolism / G.F. Oxenkrug // *Ann N Y Acad Sci.* – 2010. – Vol. 1199. – P. 1–14.
283. Özçam, M. The gut-airway microbiome axis in health and respiratory diseases / M. Özçam, S.V. Lynch // *Nat Rev Microbiol.* – 2024. – Vol. 22. – № 8. – P. 492–506.
284. Patterns of allergic sensitization and atopic dermatitis from 1 to 3 years: Effects on allergic diseases / C. Dharma, D.L. Lefebvre, M.M. Tran [et al.]; CHILD Study investigators // *Clin Exp Allergy.* – 2018. – Vol. 48. – № 1. – P. 48–59.
285. Perinatal obesity is associated with asthma phenotype in children and with a shift of the epithelial DNA methylation clock towards premature epithelial aging / T. Trojan, S. Buchholz, K.D. Reddy [et al.] // *ERJ Congress 2024 abstracts.* – 2024. – Vol. 64. – Suppl. 68. – P. OA3656.
286. Physiology of nitric oxide in the respiratory system / M. Antosova, D. Mokra, L. Pepucha [et al.] // *Physiol Res.* – 2017. – Vol. 66. – Suppl. 2. – P. S159–S172.
287. Pijnenburg, M.W. Advances in understanding and reducing the burden of severe asthma in children / M.W. Pijnenburg, L. Fleming // *Lancet Respir Med.* – 2020. – Vol. 8. – № 10. – P. 1032–1044.
288. Piloting a Mobile Clinical Decision Support Application for Pediatric Clinical Guidelines / B. Lefchak, K.R. Bergmann, S. Lammers, G.Z. Hester // *Clin Pediatr (Phila).* – 2024. – Vol. 63. – № 6. – P. 822–830.
289. Precision medicine in patients with allergic diseases: Airway diseases and atopic dermatitis-PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology / A. Muraro, R.F. Lemanske Jr., P.W. Hellings [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2016. – Vol. 137. – № 5. – P. 1347–1358.

290. Predicting paediatric asthma exacerbations with machine learning: a systematic review with meta-analysis / M. Votto, A. De Silvestri, L. Postiglione [et al.] // *Eur Respir Rev.* – 2024. – Vol. 33. – № 174. – P. 240118.
291. Prenatal, perinatal, and childhood vitamin D exposure and their association with childhood allergic rhinitis and allergic sensitization / R. Bunyavanich, S.L. Rifas-Shiman, T.A. Platts-Mills [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2016. – Vol. 137. – № 4. – P. 1063–1070.e2.
292. Preseasonal treatment with either omalizumab or an inhaled corticosteroid boost to prevent fall asthma exacerbations / S.J. Teach, M.A. Gill, A. Togias [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2015. – Vol. 136. – № 6. – P. 1476–1485.
293. Prevalence of Allergic Sensitization in Childhood Asthma / B.K. Meher, D.D. Pradhan, J. Mahar, S.K. Sahu // *Cureus.* – 2021. – Vol. 13. – № 5. – P. e15311.
294. Preventing asthma in high risk kids (PARK) with omalizumab: Design, rationale, methods, lessons learned and adaptation / W. Phipatanakul, D.T. Mauger, T.W. Guilbert [et al.] // *Contemp Clin Trials.* – 2021. – Vol. 100. – P. 106228.
295. Primary care clinician adherence with asthma guidelines: the National Asthma Survey of Physicians / L.J. Akinbami, P.M. Salo, M.M. Cloutier [et al.] // *J Asthma.* – 2020. – Vol. 57. – № 5. – P. 543–555.
296. Prioritizing Molecular Biomarkers in Asthma and Respiratory Allergy Using Systems Biology / L. Cremades-Jimeno, M.Á. de Pedro, M. López-Ramos [et al.] // *Front Immunol.* – 2021. – Vol. 12. – P. 640791.
297. Radboud University Medical Center. App halves hospital admissions in children with asthma – URL: <https://www.radboudumc.nl/en/news-items/2025/app-halves-hospital-admissions-in-children-with-asthma> – Текст: электронный. (Дата обращения: 01.06.2026)
298. Ramphul, M. Precision Medicine for Paediatric Severe Asthma: Current Status and Future Direction / M. Ramphul, D.K.H. Lo, E.A. Gaillard // *J Asthma Allergy.* – 2021. – Vol. 14. – P. 525–538.

299. Rao, D.R. An Overview of Fractional Exhaled Nitric Oxide and Children with Asthma / D.R. Rao, W. Phipatanakul // *Expert Rev Clin Immunol.* – 2016. – Vol. 12. – № 5. – P. 521–530.
300. Real-life long-term omalizumab therapy in children with severe allergic asthma / A. Deschildre, C. Marguet, C. Langlois [et al.] // *Eur Respir J.* – 2015. – Vol. 46. – № 3. – P. 856–859.
301. Real-World Effectiveness of Omalizumab in Severe Allergic Asthma: A Meta-Analysis of Observational Studies / J. Bousquet, M. Humbert, P.G. Gibson [et al.] // *J Allergy Clin Immunol Pract.* – 2021. – Vol. 9. – № 7. – P. 2702–2714.
302. Red Star. Air Free app launches to help children and young people stay on top of asthma between appointments – URL: <https://redstar.ai/2026/02/24/air-free-app-launches-to-help-children-and-young-people-stay-on-top-of-asthma-between-appointments/> – Текст: электронный. (Дата обращения: 01.06.2026)
303. Reducing asthma attacks in children using exhaled nitric oxide (RAACENO) as a biomarker to inform treatment strategy: a multicentre, parallel, randomised, controlled, phase 3 trial / S. Turner, S. Cotton, J. Wood [et al.] // *Lancet Respir Med.* – 2022. – Vol. 10. – № 6. – P. 584–592.
304. Relationship between exhaled nitric oxide and biomarkers of atopy in children and adolescents with allergic rhinitis / R.J. Saranz, N.A. Lozano, A. Lozano [et al.] // *Acta Otorrinolaringol Esp (Engl Ed).* – 2022. – Vol. 73. – № 5. – P. 286–291.
305. Responsive Asthma Care for Teens (ReACT): development protocol for an adaptive mobile health intervention for adolescents with asthma / C.C. Cushing, D.A. Fedele, S.R. Patton [et al.] // *BMJ Open.* – 2019. – Vol. 9. – № 8. – P. e030029.
306. Roh, E.J. Comparison and review of international guidelines for treating asthma in children / E.J. Roh // *Clin Exp Pediatr.* – 2024. – Vol. 67. – № 9. – P. 447–455.
307. Role of *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in children with community-acquired lower respiratory tract infections / N. Principi, S. Esposito, F. Blasi, L. Allegra; Mowgli study group // *Clin Infect Dis.* – 2001. – Vol. 32. – № 9. – P. 1281–1289.

308. Rupani, H. Using Fractional Exhaled Nitric Oxide Measurement in Clinical Asthma Management / H. Rupani, B.D. Kent // *Chest*. – 2022. – Vol. 161. – № 4. – P. 906–917.
309. Sabbe, M. Biologics alter the relationship between exhaled nitric oxide fraction and sputum eosinophils in severe T2-high asthma patients / M. Sabbe, F. Schleich, R. Louis // *ERJ Open Res*. – 2025. – Vol. 11. – № 3. – P. 00783-2024.
310. SABINA: An Overview of Short-Acting β 2-Agonist Use in Asthma in European Countries / C. Janson, A. Menzies-Gow, C. Nan [et al.] // *Adv Ther*. – 2020. – Vol. 37. – № 3. – P. 1124–1135.
311. SARS-CoV-2 in children: spectrum of disease, transmission and immunopathological underpinnings / P.C.M. Williams, A.R. Howard-Jones, P. Hsu [et al.] // *Pathology*. – 2020. – Vol. 52. – № 7. – P. 801–808.
312. SARS-CoV-2 Infection in Children / X. Lu, L. Zhang, H. Du [et al.]; Chinese Pediatric Novel Coronavirus Study Team // *N Engl J Med*. – 2020. – Vol. 382. – № 17. – P. 1663–1665.
313. Schjødt, M.S. The Metabolomics of Childhood Atopic Diseases: A Comprehensive Pathway-Specific Review / M.S. Schjødt, G. Gürdeniz, B. Chawes // *Metabolites*. – 2020. – Vol. 10. – № 12. – P. 511.
314. Schoettler, N. Recent advances in severe asthma: from phenotypes to personalized medicine / N. Schoettler, M.E. Streck // *Chest*. – 2020. – Vol. 157. – № 3. – P. 516–528.
315. Schrumpf, J.A. Impact of the Local Inflammatory Environment on Mucosal Vitamin D Metabolism and Signaling in Chronic Inflammatory Lung Diseases / J.A. Schrumpf, A.M. van der Does, P.S. Hiemstra // *Front Immunol*. – 2020. – Vol. 11. – P. 1433.
316. Schwarcz, R. The kynurenine pathway and the brain: Challenges, controversies and promises / R. Schwarcz, T.W. Stone // *Neuropharmacology*. – 2017. – Vol. 112. – Pt. B. – P. 237–247.
317. Seasonal variation in heart rate variability in asthmatic children / N. Kazuma, K. Otsuka, M. Miyakawa [et al.] // *Chronobiol Int*. – 2000. – Vol. 17. – № 4. – P. 503–511.

318. Serum Metabolomics Reveals Metabolomic Profile and Potential Biomarkers in Asthma / T. Zhu, Y. Ma, J. Wang [et al.] // *Allergy Asthma Immunol Res.* – 2024. – Vol. 16. – № 3. – P. 235–252.
319. Sex-Based Differences in Asthma: Pathophysiology, Hormonal Influence, and Genetic Mechanisms / R. Borrelli, L. Brussino, L. Lo Sardo [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2025. – Vol. 26. – № 11. – P. 5288.
320. Sim, S. Potential Metabolic Biomarkers in Adult Asthmatics / S. Sim, Y. Choi, H.S. Park // *Metabolites.* – 2021. – Vol. 11. – № 7. – P. 430.
321. Sol, J.A. Application of a Novel Collection of Exhaled Breath Condensate to Exercise Settings / J.A. Sol, J.C. Quindry // *Int J Environ Res Public Health.* – 2022. – Vol. 19. – № 7. – P. 3948.
322. Sphingolipid classes and the interrelationship with pediatric asthma risk factors and clinical asthma phenotypes / Y. Chen, A. Checa, P. Zhang [et al.] // *Allergy.* – 2024. – Vol. 79. – № 2. – P. 404–418.
323. Summary for Clinicians: Clinical Practice Guideline for the Use of Fractional Exhaled Nitric Oxide to Guide the Treatment of Asthma / R.C. Murphy, P. Zhang, V. Tejwani [et al.] // *Ann Am Thorac Soc.* – 2022. – Vol. 19. – № 10. – P. 1627–1630.
324. Systemic tryptophan and kynurenine catabolite levels relate to severity of rhinovirus-induced asthma exacerbation: A prospective study with a parallel-group design / K.F. Van Der Sluijs, M.A. Van De Pol, W. Kulik [et al.] // *Thorax.* – 2013. – Vol. 68. – № 12. – P. 1122–1130.
325. T2-“Low” Asthma: Overview and Management Strategies / A.M. Fitzpatrick, B.E. Chipps, F. Holguin, P.G. Woodruff // *J Allergy Clin Immunol Pract.* – 2020. – Vol. 8. – № 2. – P. 452–463.
326. Telemedicine for Asthma Follow-up in Children During COVID-19 Pandemic / S. Jain, C. Thakur, P. Kumar [et al.] // *Indian J Pediatr.* – 2021. – Vol. 88. – № 10. – P. 1050.
327. The assessment the quality of life in children with severe persistent uncontrolled asthma, receiving omalizumab, by the health utilities index and standardised paediatric asthma quality of life questionnaire (according to the pediatric registry) / E. Vishneva,

- L. Namazova-Baranova, E. Dobrynina [et al.] // Value in Health. – 2018. – Vol. 21. – № S3. – P. S421.
328. The effects of calcitriol treatment in glucocorticoid-resistant asthma / A.M. Nanzer, E.S. Chambers, K. Ryanna [et al.] // J Allergy Clin Immunol. – 2014. – Vol. 133. – № 6. – P. 1755–1757.e4.
329. The efficacy and safety of omalizumab in the treatment of asthma: an overview of systematic reviews and meta analyses / D. Li, Z. Wang, L. Hou [et al.] // Front Med (Lausanne). – 2026. – Vol. 12. – P. 1755023.
330. The eXpeRience registry: the 'real-world' effectiveness of omalizumab in allergic asthma / G.J. Braunstahl, C.W. Chen, R. Maykut [et al.] // Respir Med. – 2013. – Vol. 107. – № 8. – P. 1141–1451.
331. The heart rate variability analysis in youth and children with bronchial asthma / L. Ostrowska-Nawarycz, W. Wroński, J. Błaszczyk [et al.] // Polski Merkuriusz Lekarski. – 2006. – Vol. 20. – № 118. – P. 399–403.
332. The In Vitro Impact of Glycyrrhizic Acid on CD4+ T Lymphocytes through OX₄₀ Receptor in the Patients with Allergic Rhinitis / S. Fouladi, M. Masjedi, R. Ghasemi [et al.] // Inflammation. – 2018. – Vol. 41. – № 5. – P. 1690–1701.
333. The influence of asthma control on the severity of virus-induced asthma exacerbations / D.J. Jackson, M.B. Trujillo-Torralbo, J. del-Rosario [et al.] // J Allergy Clin Immunol. – 2015. – Vol. 136. – № 2. – P. 497–500.e3.
334. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase three: a global synthesis / J. Mallol, J. Crane, E. von Mutius [et al.]; ISAAC Phase Three Study Group // Allergol Immunopathol (Madr). – 2013. – Vol. 41. – № 2. – P. 73–85.
335. The metabolomics of airway diseases, including COPD, asthma and cystic fibrosis / M. Gh. B.F. Nobakht, R. Aliannejad, M. Rezaei-Tavirani [et al.] // Biomarkers. – 2015. – Vol. 20. – № 1. – P. 5–16.
336. The Potential of Mobile Apps for Improving Asthma Self-Management: A Review of Publicly Available and Well-Adopted Asthma Apps / P. Tinschert, R. Jakob, F. Barata [et al.] // JMIR Mhealth Uhealth. – 2017. – Vol. 5. – № 8. – P. e113.

337. The prevalence of severe refractory asthma / P.W. Hekking, R.R. Wener, M. Amelink [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2015. – Vol. 135. – № 4. – P. 896–902.
338. The relationship between inflammation and remodeling in childhood asthma: A systematic review / J.A. Castro-Rodriguez, S. Saglani, C.E. Rodriguez-Martinez [et al.] // *Pediatr Pulmonol.* – 2018. – Vol. 53. – № 6. – P. 824–835.
339. The Review of in Vitro and in Vivo Studies over the Glycyrrhizic Acid as Natural Remedy Option for Treatment of Allergic Asthma / S. Fouladi, M. Masjedi, M. Ganjalikhani Hakemi, N. Eskandari // *Iran J Allergy Asthma Immunol.* – 2019. – Vol. 18. – № 1. – P. 1–11.
340. The role of the microbiome in childhood asthma / G. Pisi, V. Fainardi, M. Aiello [et al.] // *Immunotherapy.* – 2017. – Vol. 9. – № 15. – P. 1295–1304.
341. Tibble, H. Asthma clinical decision support systems in primary care: an updated scoping review of implementation / H. Tibble, B. Lee, I. Skene // *NPJ Prim Care Respir Med.* – 2026. – Vol. 36. – № 1. – P. 31.
342. Toop, L.J. Cough sound analysis: a new tool for the diagnosis of asthma? / L.J. Toop, C.W. Thorpe, R. Fright // *Fam Pract.* – 1989. – Vol. 6. – № 2. – P. 83–85.
343. Trends in worldwide asthma prevalence / M.I. Asher, L. García-Marcos, N.E. Pearce, D.P. Strachan // *Eur Respir J.* – 2020. – Vol. 56. – № 6. – P. 2002094.
344. Tryptophan metabolic pathway and neopterin in asthmatic children in clinical practice / A. Licari, D. Fuchs, G. Marseglia, G. Ciprandi // *Ital J Pediatr.* – 2019. – Vol. 45. – № 1. – P. 114.
345. Tryptophan Metabolism in Allergic Disorders / J.M. Gostner, K. Becker, H. Kofler [et al.] // *Int Arch Allergy Immunol.* – 2016. – Vol. 169. – № 4. – P. 203–215.
346. Type 2 Inflammation and Asthma in Children: A Narrative Review / N.G. Papadopoulos, L.B. Bacharier, D.J. Jackson [et al.] // *J Allergy Clin Immunol Pract.* – 2024. – Vol. 12. – № 9. – P. 2310–2324.
347. Type 2 inflammation in asthma and other airway diseases / J. Maspero, Y. Adir, M. Al-Ahmad [et al.] // *ERJ Open Res.* – 2022. – Vol. 8. – № 3. – P. 00576-2021

348. Uncontrolled asthma in school-aged children-a nationwide specialist care study / C. Stridsman, Ø. Martinsen, S. Selberg [et al.] // *J Allergy Clin Immunol Glob.* – 2024. – Vol. 3. – № 2. – P. 100227.
349. Uncovering non-invasive biomarkers in paediatric severe acute asthma using targeted exhaled breath analysis / S. van den Berg, A.S. Zaat, I.F. van der Poel [et al.] // *Metabolites.* – 2025. – Vol. 15. – № 4. – P. 247.
350. Understanding asthma phenotypes: the World Asthma Phenotypes (WASP) international collaboration / L. Pembrey, M.L. Barreto, J. Douwes [et al.] // *ERJ Open Res.* – 2018. – Vol. 4. – № 3. – P. 00013-2018.
351. Understanding the key issues in the treatment of uncontrolled persistent asthma with type 2 inflammation / W.W. Busse, M. Kraft, K.F. Rabe [et al.] // *Eur Respir J.* – 2021. – Vol. 58. – № 2. – P. 2003393.
352. Untargeted metabolomics strategies—challenges and emerging directions / A.C. Schrimpe-Rutledge, S.G. Codreanu, S.D. Sherrod, J.A. McLean // *J Am Soc Mass Spectrom.* – 2016. – Vol. 27. – № 12. – P. 1897–1905.
353. Urinary metabolomic profiling of asthmatics can be related to clinical characteristics / C.C. Loureiro, A.S. Oliveira, M. Santos [et al.] // *Allergy.* – 2016. – Vol. 71. – № 9. – P. 1362–1365.
354. Urinary metabotype of severe asthma evidences decreased carnitine metabolism independent of oral corticosteroid treatment in the U-BIOPRED study / S.N. Reinke, S. Naz, R. Chaleckis, [et al.]; U-BIOPRED Study Group // *Eur Respir J.* – 2022. – Vol. 59. – № 6. – P. 2101733.
355. Use of Fractional Exhaled Nitric Oxide to Guide the Treatment of Asthma: An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline / S.B. Khatri, J.M. Iaccarino, A. Barochia [at al.]; American Thoracic Society Assembly on Allergy, Immunology, and Inflammation // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2021. – Vol. 204. – № 10. – P. e97–e109.
356. Vitamin D deficiency induces Th2 skewing and eosinophilia in neonatal allergic airways disease / J.E. Vasiliou, S. Lui, S.A. Walker [et al.] // *Allergy.* – 2014. – Vol. 69. – № 10. – P. 1380–1389.

357. Vitamin D effects on B cell function in autoimmunity / L. Rolf, A.H. Muris, R. Hupperts, J. Damoiseaux // *Ann N Y Acad Sci.* – 2014. – Vol. 1317. – P. 84–91.
358. Vitamin D for the management of asthma / A.R. Martineau, C.J. Cates, M. Urashima [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2016. – Vol. 9. – № 9. – P. CD011511.
359. Vitamin D increases the antiviral activity of bronchial epithelial cells in vitro / A.G. Telcian, M.T. Zdrengeha, M.R. Edwards [et al.] // *Antiviral Res.* – 2017. – Vol. 137. – P. 93–101.
360. Vitamin D levels, lung function, and steroid response in adult asthma / E.R. Sutherland, E. Goleva, L.P. Jackson [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2010. – Vol. 181. – № 7. – P. 699–704.
361. Vitamin D Status Modifies the Response to Indoor Particulate Matter in Obese Urban Children with Asthma / S. Bose, G.B. Diette, H. Woo [et al.] // *J Allergy Clin Immunol Pract.* – 2019. – Vol. 7. – № 6. – P. 1815–1822.e2.
362. Vitamin D supplementation decrease asthma exacerbations in children: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / K. Fedora, R.A. Setyoningrum, Q. Aina [et al.] // *Ann Med.* – 2024. – Vol. 56. – № 1. – P. 2400313.
363. Vitamin D supplementation in childhood asthma: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials / J. Kumar, P. Kumar, J.P. Goyal [et al.] // *ERJ Open Res.* – 2021. – Vol. 8. – № 1. – P. 00662–02021.
364. Vitamin D supplementation to prevent asthma exacerbations: a systematic review and meta-analysis of individual participant data / D.A. Jolliffe, L. Greenberg, R.L. Hooper [et al.] // *Lancet Respir Med.* – 2017. – Vol. 5. – № 11. – P. 881–890.
365. Wang, Y. Epigenetic regulation of airway epithelial barrier dysfunction in pediatric asthma: mechanistic insights and therapeutic potential / Y. Wang, Z. Xiang, J. Zhu // *Front Med (Lausanne).* – 2025. – Vol. 12. – P. 1652746.
366. Wheezing preschool children with early-onset asthma reveal a specific metabolomic profile / S. Carraro, S. Bozzetto, G. Giordano [et al.] // *Pediatr Allergy Immunol.* – 2018. – Vol. 29. – № 4. – P. 375–382.

367. White, J.H. Emerging Roles of Vitamin D-Induced Antimicrobial Peptides in Antiviral Innate Immunity / J.H. White // *Nutrients*. – 2022. – Vol. 14. – № 2. – P. 284.
368. Wishart, D.S. Metabolomics for investigating physiological and pathophysiological processes / D.S. Wishart // *Physiol Rev*. – 2019. – Vol. 99. – № 4. – P. 1819–1875.
369. Wolters, A.A.B. Genetics of preschool wheeze and its progression to childhood asthma / A.A.B. Wolters, E.T.G. Kersten, G.H. Koppelman // *Pediatr Allergy Immunol*. – 2024. – Vol. 35. – № 1. – P. e14067.
370. Xing, Y. From preschool wheezing to asthma: Environmental determinants / Y. Xing, A.S. Leung, G.W. Wong // *Pediatr Allergy Immunol*. – 2023. – Vol. 34. – № 11. – P. e14049.
371. Zhou, W. Prevalence and risk factors for childhood asthma: a systematic review and meta-analysis / W. Zhou, J. Tang // *BMC Pediatr*. – 2025. – Vol. 25. – № 1. – Art. 50.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Бланк обследования метаболомного профиля

Пациент: 39

№ заявки: 2221437337

Возраст: 12 л.

Пол: М

Дата взятия: 27.04.2024 16:31

Дата выполнения: 30.04.2024 15:08

Биоматериал: Моча разовая

Метод: ГХ-МС



Органические кислоты в моче: выявление функциональных метаболитических изменений					
Анализ	Результат	Низкий	Нормальный уровень	Высокий	Ед. изм.
Маркеры углеводного обмена					
Молочная кислота (лактат, E270)	9,755	4,529		30,030	ммоль/моль креатинина
Пировиноградная кислота (пируват)	9,740	4,019		24,000	ммоль/моль креатинина
Маркеры метаболизма в цикле трикарбоновых кислот (в цикле Кребса), энергообеспечения клеток, митохондриальной дисфункции, обмена аминокислот, достаточности витаминов группы В, коэнзима Q и Mg					
Лимонная кислота (цитрат, E330)	132,162	26,610		281,760	ммоль/моль креатинина
цис-Аконитовая кислота (пропилентрикарбоновая кислота)	29,025	13,740		49,160	ммоль/моль креатинина
Изолимонная кислота (изоцитрат)	21,426	15,360		69,530	ммоль/моль креатинина
2-Кетоглутаровая (2-оксoglутаровая)	6,189	0,633		6,308	ммоль/моль креатинина
Янтарная кислота (сукциновая кислота, сукцинат, E363)	2,730	1,293		11,295	ммоль/моль креатинина
Фумаровая кислота (болетовая кислота, E297)	+ 1,083	0,084		0,708	ммоль/моль креатинина
Яблочная кислота (малат, оксиянтарная кислота, E296)	0,924	0,156		1,702	ммоль/моль креатинина
2-Метилглутаровая (2-метилпентандиовая) <i>Побочный метаболит янтарной кислоты.</i>	0,351	0,284		1,499	ммоль/моль креатинина
Маркеры кетогенеза, дисрегуляции обмена углеводов и бета-окисления жирных кислот					
Ацетоуксусная кислота (3-кетомасляная кислота, ацетоацетат)	0,0199	0,0024		0,0482	отн.ед./моль креатинина
3-Гидроксимасляная	8,760	0,403		30,664	ммоль/моль креатинина
Малоновая кислота (пропандиовая кислота)	+ 1,098	0,170		1,052	ммоль/моль креатинина
Маркеры метаболизма разветвленных аминокислот					
2-Гидрокси-3-метилбутановая (2-гидроксиизовалериановая) <i>В т.ч. косвенный маркер митохондриальной дисфункции.</i>	0,239	0,063		0,557	ммоль/моль креатинина

Пациент: 39

№ заявки: 2221437337

Возраст: 12 л.

Пол: М

Дата взятия: 27.04.2024 16:31

Дата выполнения: 30.04.2024 15:08

Биоматериал: Моча разовая

Метод: ГХ-МС



Анализ	Результат	Низкий	Нормальный уровень	Высокий	Ед. изм.
Щавелевая кислота (этандиовая, оксалоновая кислота)	14,130	2,810		36,860	ммоль/моль креатинина
Маркеры достаточности витаминов					
2-Кетоиизовалериановая	0,257	0,166		1,308	ммоль/моль креатинина
В т.ч. метаболит валина.					
3-Метил-2-оксовалериановая кислота (3-метил-2-оксопентановая кислота)	0,959	0,398		3,810	ммоль/моль креатинина
В т.ч. метаболит изолейцина.					
4-Метил-2-оксовалериановая кислота (2 -кетоиизокапроевая кислота)	0,545	0,142		1,830	ммоль/моль креатинина
В т.ч. метаболит лейцина.					
Глутаровая кислота (пентандиовая кислота)	0,188	0,110		0,980	ммоль/моль креатинина
Себаценовая кислота (декандиовая кислота)	0,099	0,013		0,169	ммоль/моль креатинина
Адипиновая кислота (гександиовая кислота, E355)	+ 7,449	0,835		4,751	ммоль/моль креатинина
Субериновая кислота (пробковая, октандиовая кислота)	1,270	0,552		2,916	ммоль/моль креатинина
Этилмалоновая кислота (2-карбоксимасляная кислота)	4,576	1,940		13,720	ммоль/моль креатинина
Метилантарная кислота (пиротартаровая кислота)	1,467	0,817		3,723	ммоль/моль креатинина
Ксантуреновая кислота (8-гидроксикинуреновая кислота)	0,5273	0,1775		1,7895	ммоль/моль креатинина
В т.ч. метаболит триптофана.					
Кинуреновая кислота	1,092	0,647		3,119	ммоль/моль креатинина
В т.ч. метаболит триптофана.					
3-Гидроксиизовалериановая (3-гидрокси-3-метилбутановая)	5,446	3,114		15,740	ммоль/моль креатинина
В т.ч. метаболит лейцина.					
3-Гидрокси-3-метилглутаровая (меглутон)	6,497	3,536		11,338	ммоль/моль креатинина
Маркеры кофакторного метилирования					
Формиминоглутаминовая кислота	+ 1,804	0,107		0,951	ммоль/моль креатинина
В т.ч. маркер недостаточности глицина и B5, метаболит гистидина.					

Анализ	Результат	Низкий	Нормальный уровень	Высокий	Ед. изм.
Метилмалоновая кислота	1,909	0,419		2,884	ммоль/моль креатинина

Маркеры детоксикации и эндогенной интоксикации

2-Гидроксимасляная (2-гидроксибутановая)	+ 0,914	0,123		0,770	ммоль/моль креатинина
<i>Маркер гиперпродукции глутатиона при катаболизме ксенобиотиков.</i>					
Пироглутаминовая кислота (5-оксипролин)	14,309	5,810		31,040	ммоль/моль креатинина
<i>Маркер нарушения синтеза глутатиона и маркер воздействия парацетамола.</i>					
N-Ацетил-L-аспартиковая кислота (N-ацетил-L-аспартат)	- 0,470	1,031		9,850	ммоль/моль креатинина
<i>Маркер токсического метаболизма аспартата.</i>					
Оротовая кислота (пиримидин-4-карбоновая кислота)	0,345	0,182		0,945	ммоль/моль креатинина
<i>Маркер гипераммониемии, в т.ч при нарушении образования мочевины.</i>					

Маркеры интоксикации производными бензола

Гиппуровая кислота (N-бензоилглицин)	2,649	0,472		3,975	ммоль/л
Метилгиппуровые кислоты, сум.	0,0063			10,3600	ммоль/л
Фенилглиоксиловая кислота (бензоилмуравьиная кислота)	0,002			0,018	ммоль/л
Миндальная кислота (фенилгликолевая кислота)	0,004			2,360	ммоль/л

Маркеры дисбиоза кишечника

Бензойная кислота (драциловая кислота, E210)	1,104	0,113		1,178	ммоль/моль креатинина
<i>В т.ч. маркер недостаточности глицина и B5.</i>					
орто-Гидроксифенилуксусная кислота	- 0,293	0,441		3,844	ммоль/моль креатинина
пара-Гидроксибензойная кислота (пара-карбоксифенол)	- 0,349	0,486		8,137	ммоль/моль креатинина
Гиппуровая кислота (N-бензоилглицин)	214,002	63,420		449,110	ммоль/моль креатинина
<i>В т.ч. маркер недостаточности глицина и B5, метаболит толуола (см. «Маркеры интоксикации производными бензола»).</i>					
Метилгиппуровые кислоты, сум.	0,509			1,100	ммоль/моль креатинина
<i>В т.ч. метаболиты ксилола (см. «Маркеры интоксикации производными бензола»).</i>					
орто-Метилгиппуровая кислота	0,110	0,016		0,202	ммоль/моль креатинина

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Бланк результата исследования variability сердечного ритма

Н., 11 лет

Анализ микроальтернаций Кардиовизор TM по записи ЭКГ 3 мин.					
00:00 - 00:30 Миокард: 14% Ритм: 13% Пульс: 85 уд/мин L-0-S-S-S-S-0-5	00:30 - 01:00 Миокард: 17% Ритм: 16% Пульс: 91 уд/мин 0-L-S-S-S-1-S-0-9	01:00 - 01:30 Миокард: 15% Ритм: 25% Пульс: 88 уд/мин 13-2-S-S-S-S-S-5	01:30 - 02:00 Миокард: 15% Ритм: 23% Пульс: 101 уд/мин 0-L-S-S-S-1-S-0-9	02:00 - 02:30 Миокард: 14% Ритм: 36% Пульс: 96 уд/мин 0-S-0-0-1-S-S-S-9	02:30 - 03:00 Миокард: 15% Ритм: 27% Пульс: 96 уд/мин 0-S-S-S-S-S-S-9
ОБЩЕЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ					
15%: Если эти отклонения в данный момент стабильно повторяются на последовательных портретах сердца - необходим контроль динамики. Возможна негативная динамика. Умеренные неспецифические ИЗМЕНЕНИЯ миокарда желудочков. Признаки гипоксии. ИЗМЕНЕНИЯ миокарда желудочков, похожие на ИШЕМИЧЕСКИЕ изменения. Умеренные отклонения в предсердиях. ВЫРАЖЕННОЕ УВЕЛИЧЕНИЕ длительности Q-T.					
РИТМ					
Умеренная ТАХИКАРДИЯ. Вариабельность ритма в норме.					
ЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ ОСЬ					
НОРМАЛЬНОЕ положение электрической оси сердца. Позиционная особенность: возможен умеренный поворот сердца вокруг поперечной оси ВЕРХУШКОЙ КЗАДИ.					
ПРЕДСЕРДИЯ					
Умеренные отклонения в предсердиях.					
ЖЕЛУДОЧКИ					
Изменения в миокарде желудочков могут быть обусловлены умеренной гипоксией. Контролируйте динамику. КОМПЕНСАТОРНАЯ РЕАКЦИЯ миокарда. Небольшая асимметрия депольаризации ЛЖ в сравнении с нормой. Возможны признаки перегрузки или начальные признаки гипертрофии ЛЖ.					
G1-Депольаризация прав. предсердия					
Значимых отклонений по данной группе НЕТ.					
G2-Депольаризация лев. предсердия					
Граница нормы. Небольшие изменения около нормы.					
G3-Депольаризация прав. желудочка (конец депольаризации)					
Граница нормы. Небольшие изменения около нормы.					
G4-Депольаризация лев. желудочка (конец депольаризации)					
Граница нормы. Небольшие изменения около нормы.					
G5-Репольаризация прав. желудочка					
Граница нормы. Небольшие изменения около нормы.					
G6-Репольаризация лев. желудочка					
Граница нормы. Небольшие изменения около нормы.					

G7-Электрическая симметрия желудочков

Граница нормы. Небольшие изменения около нормы.

G8-Внутрижелудочковые блокады

Граница нормы. Небольшие изменения около нормы.

G9-Компенсаторная реакция миокарда желудочков (начало деполяризации)

Наиболее вероятно:

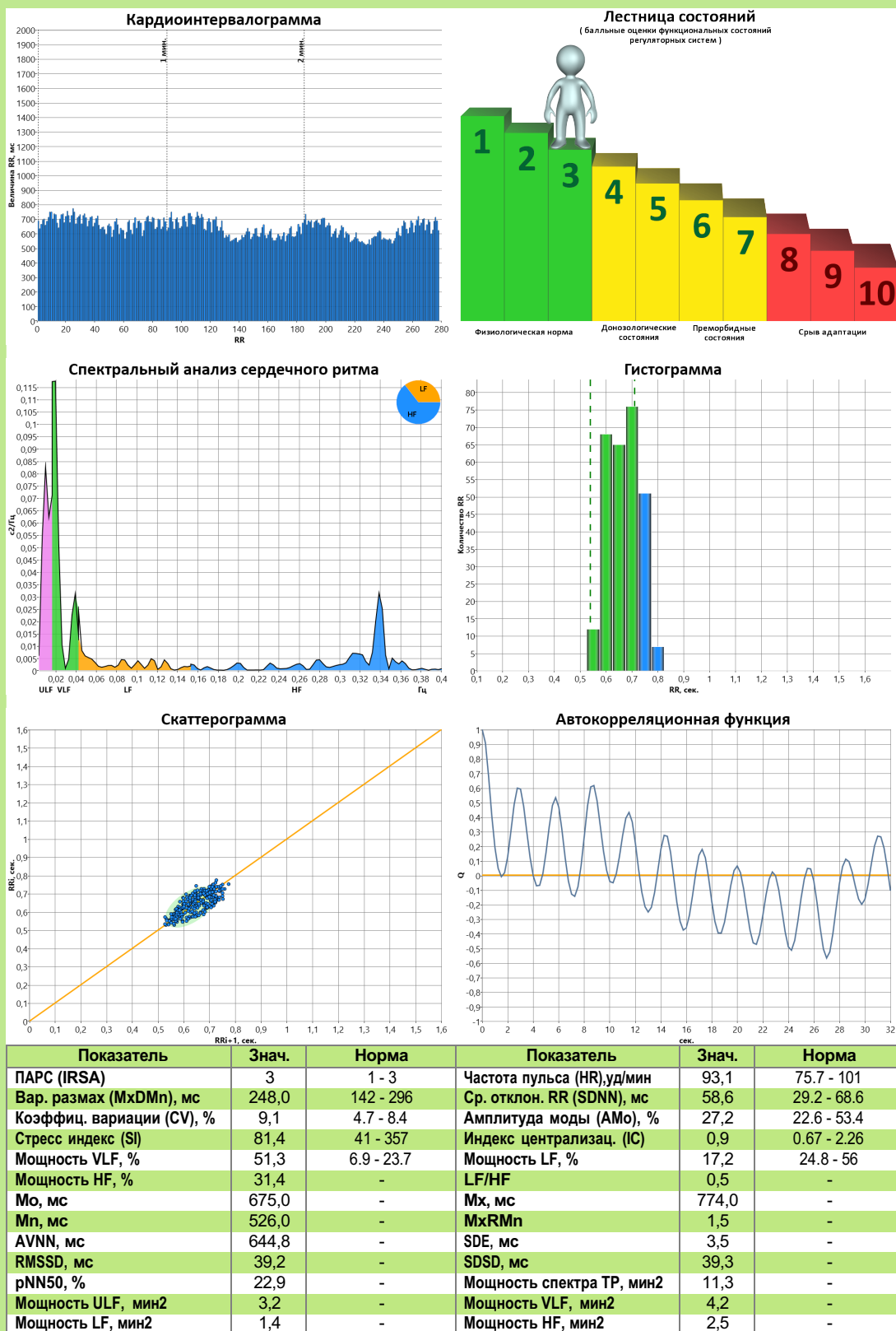
Выраженная асимметрия возбуждения желудочков. Преобладание электрической активности левого желудочка.

Выраженная асимметрия возбуждения желудочков. Преобладание электрической активности левого желудочка.

Выраженная асимметрия возбуждения желудочков. Преобладание электрической активности левого желудочка.

Показатель	Текущ. знач.	Норма	Показатель	Текущ. знач.	Норма
Длит. P-Q, мсек	118	120 - 200	QT/QTc	374/350	-
Длит. P, мсек	96	10 - 100	Длит. QRS, мсек	74	60 - 100
Угол QRS, град	51	-	Угол T, град	3	-
Угол P, град	60	30 - 60	Тип ритма	Умеренная тахикардия	-
Нарушения BCP	Значимых отклонений нет	-			-

Анализ variability сердечного ритма по записи ЭКГ 3 мин.



Общее заключение:

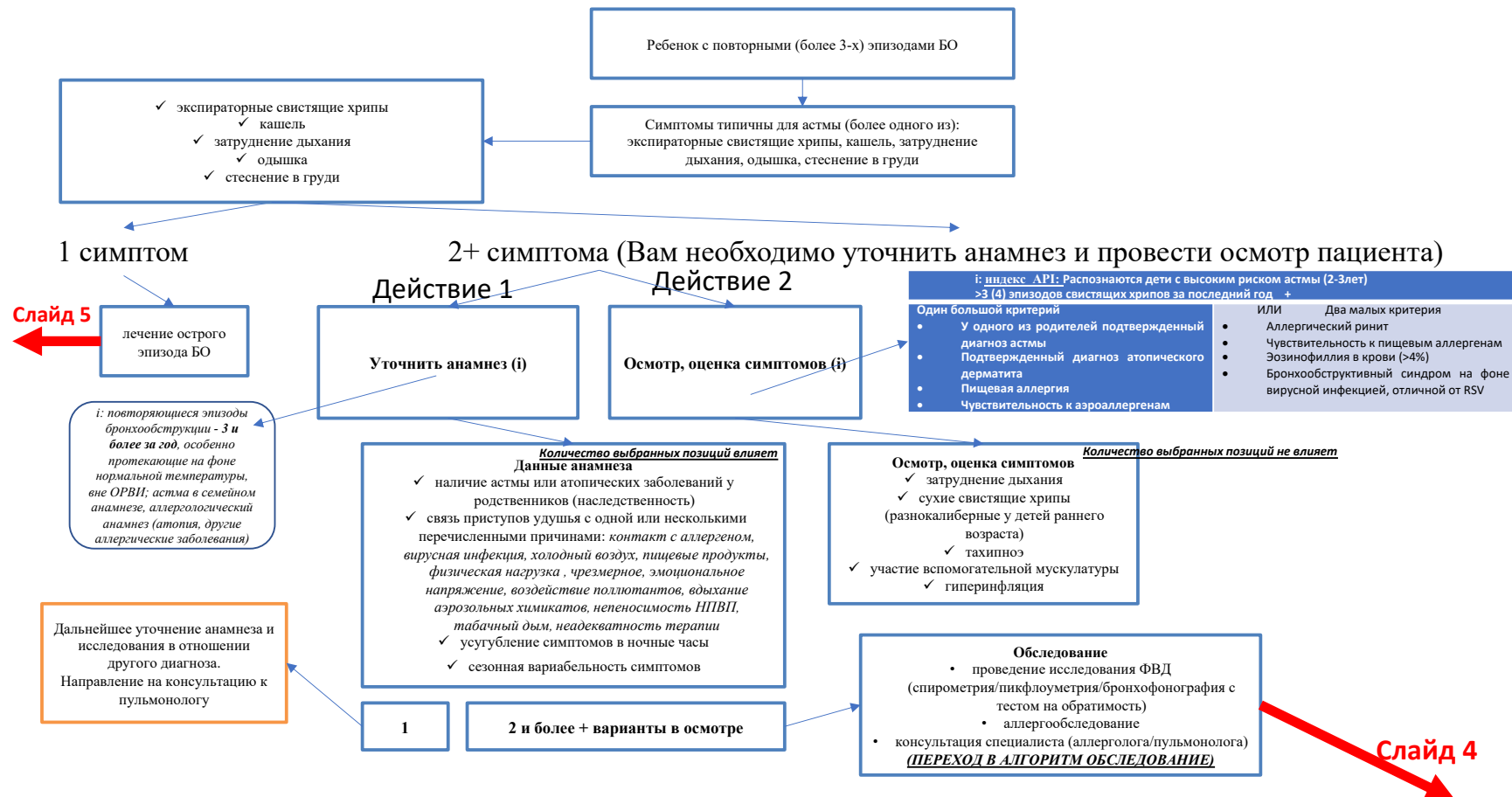
3 балла: Ваше состояние характеризуется умеренным напряжением регуляторных систем, когда для адаптации к условиям окружающей среды организму требуются дополнительные функциональные резервы. Такие состояния возникают в процессе адаптации к трудовой деятельности, при эмоциональном стрессе или при воздействии неблагоприятных экологических факторов.

ЭКГ 02:30 - 03:00

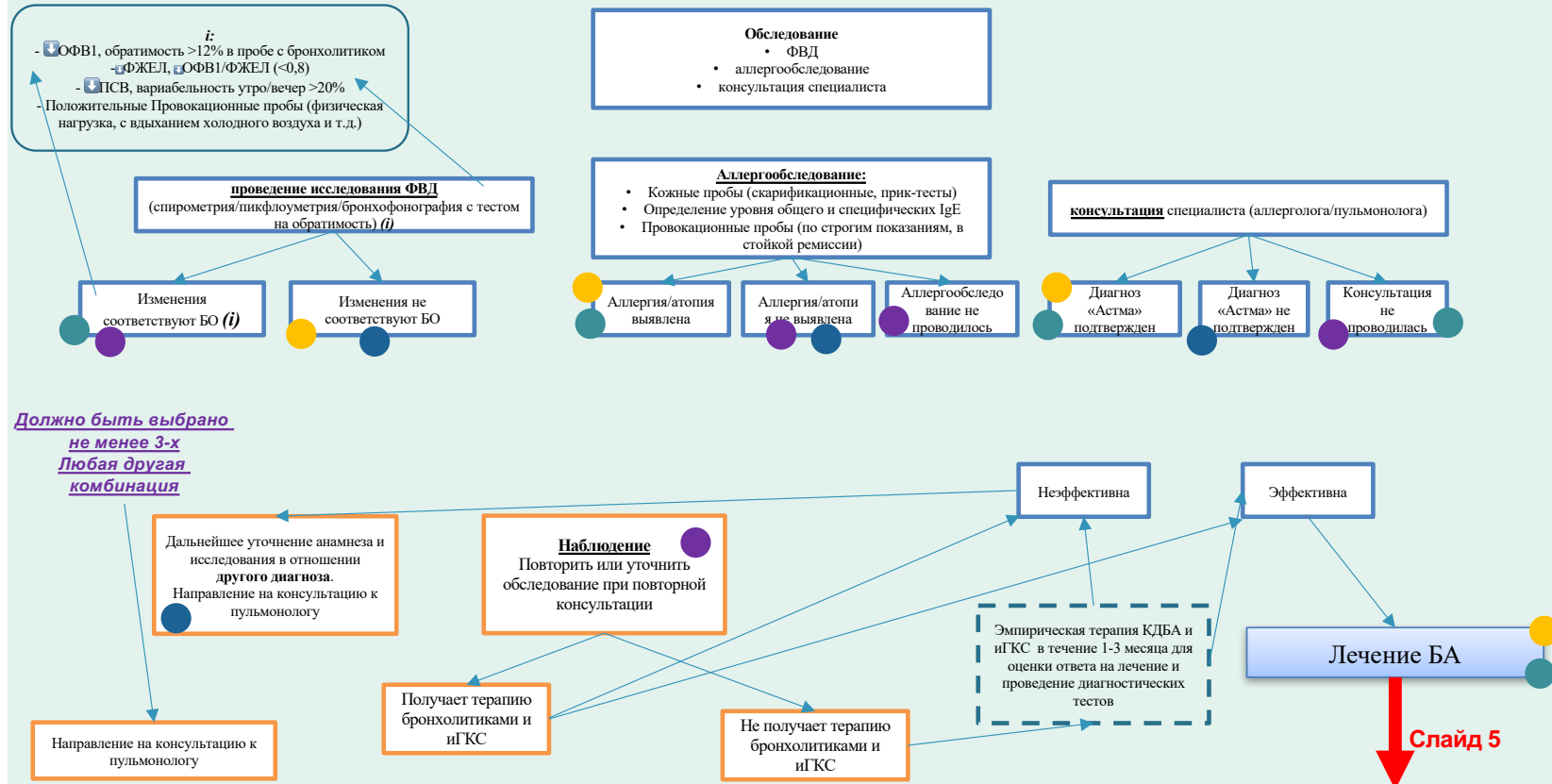
ПРИЛОЖЕНИЕ В

Схема разработки алгоритмов принятия решения для мобильного приложения

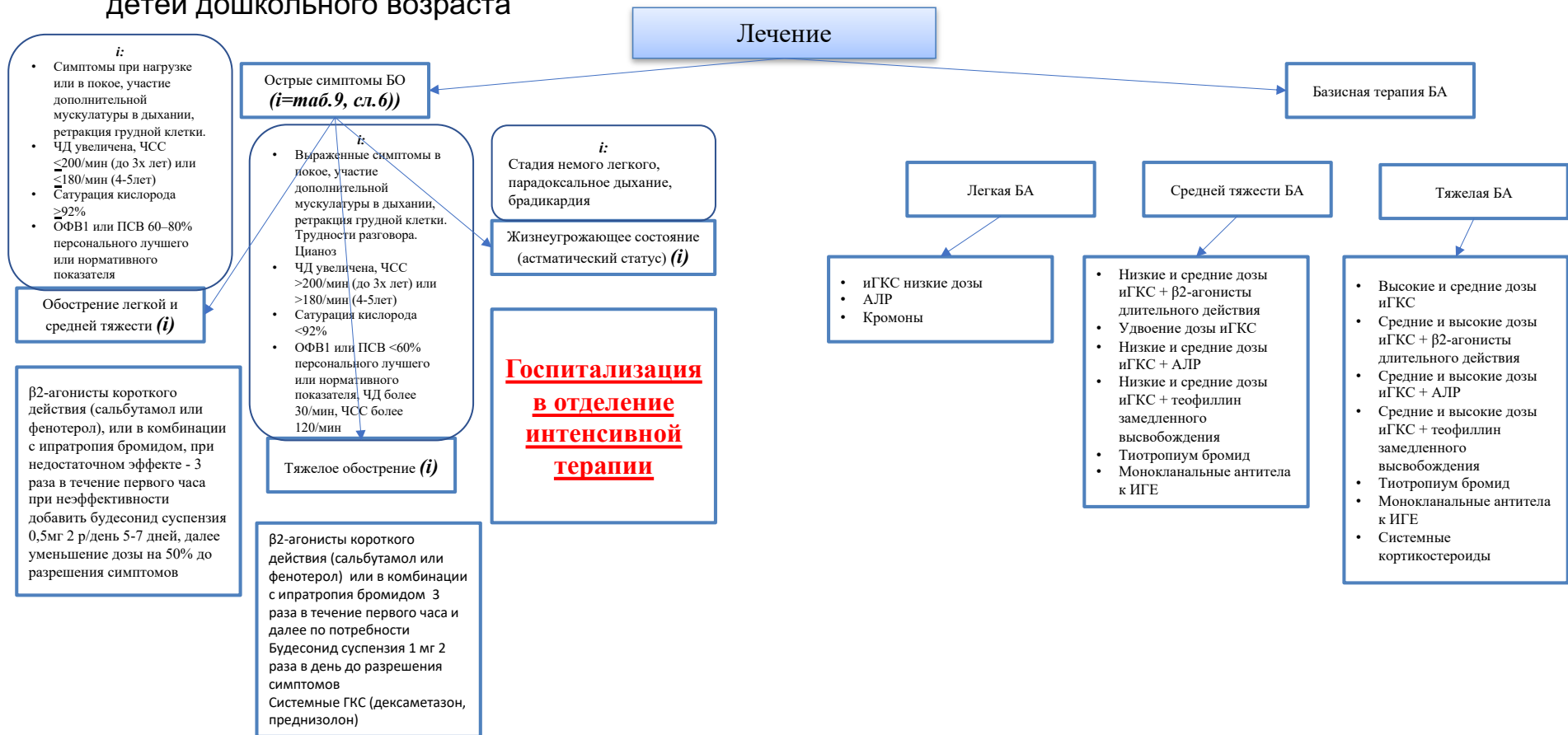
Алгоритм диагностики бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста с рецидивирующей бронхиальной обструкцией (БО)



Алгоритм обследования детей дошкольного возраста с рецидивирующей бронхиальной обструкцией (БО)



Терапия острого эпизода бронхиальной обструкции (БО) и лечение бронхиальной астмы (БА) у детей дошкольного возраста



ПРИЛОЖЕНИЕ Г

Алгоритм ведения детей с бронхиальной астмой (на основе фенотипирования, биомаркеров, метаболомики и состояния вегетативной нервной системы)

