

ФАКТОРЫ РИСКА УВЕЛИЧЕНИЯ ОБЪЕМА ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ У ПЕДИАТРИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ (ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ДЕСЯТИЛЕТНЕГО ПРОСПЕКТИВНОГО НАБЛЮДЕНИЯ)

Андрей Вячеславович Камаев^{1✉}, Юрий Леонидович Мизерницкий²,
Ольга Валерьевна Трусова³, Наталия Леонидовна Шапорова⁴

^{1,3,4}Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
имени академика И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

²Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии
имени академика Ю. Е. Вельтищева, Российский национальный исследовательский медицинский университет
имени Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

¹andykka@mail.ru[✉], <https://orcid.org/0000-0001-9654-3429>

³yulmz@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0740-1718>

³o-tru@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0854-1536>

⁴shapnl@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6457-5044>

Аннотация. Цель – установить анамнестические, функциональные и лабораторные факторы, влияющие на объем лекарственной базисной терапии у детей с установленным диагнозом бронхиальной астмы, в ходе регулярного динамического наблюдения на протяжении 10 лет их показателей роста и массы тела, данных спирометрии, характера проводимого лечения астмы и дозы лекарственных средств. В открытое проспективное наблюдательное исследование включен 131 пациент, каждый из которых совершил не менее 20 визитов с интервалом в 6 месяцев. Собранные данные не влияли на назначение терапии и диспансерное наблюдение пациентов. К концу десятилетнего наблюдения получены данные 98 пациентов: 57,1 % сохранили стабильный объем базисной терапии; у 24,5 % наблюдалось увеличение объема лекарственной терапии, у 18,4 % – снижение. Индекс массы тела, превышающий 90 перцентилей по возрасту на протяжении не менее 18 месяцев наблюдения, статистически значимо снижал вероятность уменьшения лекарственной нагрузки в сравнении с пациентами, никогда не имевшими повышенной массы тела. Выявление обструктивных нарушений на спирометрии во время двух и более последовательных визитов в сравнении с пациентами, никогда не имевшими нарушений функций внешнего дыхания, статистически значимо либо повышало риск увеличения объема лекарственной терапии, либо снижало вероятность ее уменьшения. Применение аллерген-специфической иммунотерапии позволяло значимо снизить риск увеличения лекарственной нагрузки и увеличить вероятность ее уменьшения. Проведение аллерген-специфической иммунотерапии, контроль массы тела и отсутствие обструктивных нарушений при спирометрии способствуют снижению объема лекарственной терапии при сохранении контролируемого течения болезни.

Ключевые слова: дети, подростки, бронхиальная астма, возрастная эволюция, индекс массы тела, спирометрия, аллерген-специфическая иммунотерапия, лекарственная нагрузка

Шифр специальности: 3.1.21. Педиатрия.

Для цитирования: Камаев А. В., Мизерницкий Ю. Л., Трусова О. В., Шапорова Н. Л. Факторы риска увеличения объема лекарственной терапии у педиатрических пациентов с бронхиальной астмой (по результатам десятилетнего проспективного наблюдения) // Вестник СурГУ. Медицина. 2023. Т. 16, № 2. С. 45–51. DOI 10.35266/2304-9448-2023-2-45-51.

Original article

RISK FACTORS OF DRUG LOAD INCREASE FOR PEDIATRIC PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA (TEN-YEAR PROSPECTIVE MONITORING RESULTS)

Andrey V. Kamaev^{1,2,3}, Yury L. Mizernitsky², Olga V. Trusova³, Nataliya L. Shaporova⁴^{1,3,4}Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia²Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia¹andykkam@mail.ru[✉], <https://orcid.org/0000-0001-9654-3429>²yulmz@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0740-1718>³o-tru@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0854-1536>⁴shapnl@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6457-5044>

Abstract. The study aims to determine the anamnestic, functional, and laboratory factors affecting the load of basic drug therapy in children with bronchial asthma during a ten-year regular dynamic monitoring of their height, body weight, spirometry data, the nature of the ongoing treatment of asthma, and the drug doses. An open, prospective monitoring trial included 131 patients, each of whom attended a hospital at least 20 times every 6 months. The data obtained was not used to correct the therapy method and regular medical check-up. By the end of the tenth year, 98 patients had demonstrated the following results: 57.1 % of children maintained a stable load of basic therapy, while the load of drug therapy was increased in 24.5 % of patients, and decreased in 18.4 % of them. The likelihood of a drug load reduction was statistically significantly reduced in patients with a body mass index greater than 90 weight percentile for 18 months or longer in comparison with patients who had never been overweight. Patients with the obstructive disorders detected with spirometry during two or more consecutive visits had a statistically significantly higher risk of drug therapy overload or a lower likelihood of its reduction in comparison with those without any external respiration malfunctions. The allergen-specific therapy made it possible to significantly lower the risk of drug overload and increase the possibility of its reduction. The allergen-specific immunotherapy, body weight management, and absence of obstructive disorders in spirometry all contribute to reducing the drug therapy load while maintaining a controlled course of the disease.

Keywords: children, adolescents, bronchial asthma, age evolution, body mass index, spirometry, allergen-specific immunotherapy, drug load

Code: 3.1.21. Pediatrics.

For citation: Kamaev A.V., Mizernitsky Yu.L., Trusova O.V., Shaporova N.L. Risk factors of drug load increase for pediatric patients with bronchial asthma (ten-year prospective monitoring results). *Vestnik SurGU. Meditsina*. 2023;16(2):45–51. DOI 10.35266/2304-9448-2023-2-45-51.

ВВЕДЕНИЕ

Ключевая характеристика течения бронхиальной астмы (БА) – вариабельность и обратимость клинической картины – проявляется, в том числе в виде изменения объема необходимой лекарственной терапии. У большинства пациентов дозы и характер используемых лекарственных средств пересматривается на регулярной основе в ходе диспансерного наблюдения с учетом достигнутой степени контроля БА [1, 2]. Основной мишенью фармакологических препаратов в терапии БА выступает хроническое воспаление бронхиальной стенки, внешними признаками которого являются бронхоспазм, одышка и потеря устойчивости к физическим или эмоциональным нагрузкам [1–3]. Таким образом, изменение объема лекарственной терапии при долгосрочном наблюдении может служить косвенным маркером контроля заболевания и интенсивности воспаления бронхиальной стенки в дыхательных путях.

У части детей с установленной БА в результате регулярной эффективной базисной терапии и улучшения функциональных показателей легких с возрастом достигается клиничко-функциональная ремиссия,

что приводит к уменьшению объема лекарственной терапии [4, 5]. Опубликованы наблюдения как об отсутствии клинических проявлений и нормализации показателей функции легких у подростков и молодых взрослых, в детстве страдавших клинически очерченной БА [2, 4], так и о большем риске неконтролируемого течения БА вплоть до летального исхода, вызванного этим заболеванием [1, 6, 7]. Конкретные анамнестические признаки, фенотипические маркеры и терапевтические стратегии, определяющие характер течения БА в ходе взросления пациента, еще до конца не определены [3].

Вопросы стабильности фенотипов БА и четкого их разграничения в реальной практике также пока остаются нерешенными. В то же время без дополнительных затрат и назначений доступны для оценки такие показатели, как содержание эозинофилов периферической крови; индекс массы тела (ИМТ); частота обострений, вызванных контактом с аллергенами или респираторными инфекциями; объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) до и после теста с бронхолитиком. Возрастные интервалы, в которые

у детей с БА могут меняться эти показатели, а также влияние каждого из них на объем получаемой лекарственной терапии особенно при долгосрочном наблюдении, изучены недостаточно [8].

Не вызывает сомнений абсолютное доминирование атопического фенотипа и эндотипа БА у детей [2, 9]. Возрастные этапы формирования спектра аллергической чувствительности, связь типа сенсибилизации и течения БА, а также влияние этих показателей на объем лекарственной терапии остаются предметом научных дискуссий. Отдельное внимание у педиатрических пациентов с БА уделяется такому болезнью-модифицирующему методу лечения, как аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) [10]. Известно, что одной из целей АСИТ при БА является уменьшение фармакологического бремени на пациентов, однако исследования по количественной оценке таких изменений и проспективному сравнению объема лекарственной терапии у пациентов, получавших и не получавших АСИТ, единичны [11].

Цель – установить анамнестические, функциональные и лабораторные факторы, влияющие на объем лекарственной базисной терапии у детей с установленным диагнозом бронхиальной астмы в ходе регулярного динамического их наблюдения на протяжении 10 лет.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена как открытое проспективное наблюдательное исследование реальной клинической практики в параллельных группах длительностью для одного пациента не менее десяти лет. Все пациенты из диспансерной группы городского аллергокабинета СПб ГБУЗ «Детская городская поликлиника № 44» г. Санкт-Петербурга (Аллергокабинет).

Критерии включения:

- возраст от 6 лет до 17 лет 11 месяцев 29 дней на момент включения;
- давность постановки диагноза БА ≥ 6 месяцев до визита включения;
- отсутствие контроля БА при осмотре на визите включения;
- наличие информированного согласия на участие в протоколе.

Критерии не включения:

- тяжелое и/или инвалидизирующее течение БА;
- приступы БА, требовавшие реанимации (интенсивной терапии) в анамнезе;
- критическое отставание в физическом развитии (рост или вес ребенка < 25 перцентилей).

В 2010–2011 гг. в исследование были включены 62 ребенка в возрасте 6–11 лет – группа «Дети», и 69 подростков в возрасте 12–17 лет – группа «Подростки» (общая выборка 131 пациент). Доля мальчиков была несколько выше в группе «Дети» в сравнении с группой «Подростки» (74,2 против 65,2%), но значимо не различалась.

Дальнейшие процедуры исследования в период достижения пациентами 18-летнего возраста проводились на базе Аллергокабинета, после достижения пациентами возраста 18 лет – на базе кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова. В ходе исследования проводили осмотры пациентов каждые 6 месяцев (± 3 недели), при которых измеряли рост и вес,

выполняли спирометрическое исследование с бронходилатационным тестом (сальбутамол 200/400 мкг, по возрасту), фиксировали число и причины обострений БА, изучали препараты базисной терапии и их дозы. Все включенные пациенты выполнили не менее 20 визитов. Собранные на визитах результаты обследований архивировали. В настоящей публикации представлены данные статистической обработки материалов, выполненные в течение 2021–2022 гг.

Для целей сравнительного анализа из общей выборки включенных по описанным выше клинико-анамнестическим критериям выделены пациенты:

- получившие не менее чем трехлетний курс сублингвальной АСИТ (аллергенами клещей домашней пыли, пыльцы березы или смеси пыльцы луговых трав) – («АСИТ +»), и остальные («АСИТ-»);
- для которых ИМТ превысил 90 перцентилей согласно рекомендациям ВОЗ [12] при трех и более осмотрах («ИМТ90 +») и ни разу не достигавших по показателю ИМТ 90 перцентилей за весь период наблюдения («ИМТ N»);
- с обструктивными спирометрическими нарушениями (ОФВ₁ до бронхолитика $< 80\%$ и/или прирост ОФВ₁ 12% и более) на двух и более визитах («ФНОб +») и у которых такие изменения не фиксировали ни разу за весь период наблюдения («ФНОб-»).

По характеру получаемой базисной терапии выделены пациенты, получавшие:

- монотелукаст;
- низкие, средние и высокие дозы ингаляционных ГКС (иГКС), в т.ч. в комбинированных препаратах иГКС + длительно действующий бета-агонист (ДДБА) постоянно;
- терапию БА «по требованию» (только короткодействующие бета2-агонисты либо небулизированный будесонид курсами до 2 недель, либо формотерол/будесонид).

Пациентов, которые к визиту завершения протокола увеличили дозу иГКС или перешли из режима «по требованию» к постоянной терапии, относили к «увеличившим объем лекарственной терапии»; пациентов, которые завершили наблюдение на базисной терапии монотелукастом или препаратами «по требованию» оценивали как «уменьшивших объем лекарственной терапии»; пациентов на остальных видах лечения считали получавшими «стабильную терапию».

Для статистической обработки данных использовали программу Microsoft Office Excel 2016 и онлайн калькуляторы сайта <https://medstatistic.ru/calculators.html>. В работе использован метод описательной статистики – анализируемые показатели представляли как частоту встречаемости в процентах. При сравнении показателей в группах наблюдения для определения статистической значимости установленных различий использовали хи-квадрат с поправкой Бонферрони. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В представленный итоговый анализ вошли данные 98 пациентов, 33 участника досрочно выбыли из наблюдения (переезд, отказ от дальнейшего наблюдения). Полностью завершили все процедуры исследования 74,8% из 131 пациента, включенных изначально, что по истечении 10-летнего периода наблюдения позволяет говорить о репрезентативности анализируемых данных.

Учитывая включение пациентов с легкой и среднетяжелой БА в двух возрастных группах, исходно базисная терапия была представлена в группе «Дети» преимущественно монтелукастом и небулизированной суспензией будесонида «по требованию»; в группе «Подростки» – преимущественно низкими дозами ИГКС и комбинированными препаратами (табл. 1).

В ходе наблюдения в обеих возрастных группах отмечалась тенденция к увеличению лекарственной нагрузки, однако для части пациентов, включенных в подростковый возраст, произошел переход на более удобный режим использования формотерола/будесонида «по требованию».

Таблица 1

Изменение препаратов базисной терапии в ходе 10 лет наблюдения в возрастных группах

Базисная терапия	Группы			
	Дети, n = 50		Подростки, n = 48	
	Исходно абс. (%)	Итог абс. (%)	Исходно абс. (%)	Итог абс. (%)
По требованию	14 (28,0)	11 (22,0)	7 (14,6)	11 (22,8)
Монтелукаст	17 (34,0)	9 (18,0)	11 (22,8)	7 (14,6)
Низкие дозы ИГКС	9 (18,0)	16 (32,0)	15 (31,3)	13 (27,1)
Средние дозы ИГКС	7 (14,0)	12 (24,0)	14 (29,2)	15 (31,3)
Высокие дозы ИГКС	3 (6,00)	2 (4,00)	1 (2,10)	2 (4,20)

Примечание: ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды.

Среди включенных пациентов как в целом, так и при разделении по возрастным группам преобладало стабильное течение БА. Стойкая ремиссия и ухудшение отмечались нечасто. В то же время при выделении фенотипических характеристик БА отмечались важные различия в изменении объема базисной терапии.

Пациенты с ИМТ, превышающей 90 перцентилей, встречались чаще с увеличением возраста, при этом нередко наблюдались ситуации нестабильности этого фенотипического маркера, когда при после-

дующих осмотрах ИМТ возвращался к возрастной норме. К завершению исследования ИМТ90 + отмечен у 12 (12,3 %) пациентов. За весь период наблюдения стабильно избыточный вес (18 и более месяцев подряд) имел 21 (21,5 %) пациент. При сравнении с пациентами, ИМТ которых ни разу не превышала 90 перцентилей – 47 (47,9 %), тучные пациенты имели больший риск увеличить объем базисной терапии БА, при этом в ходе наблюдения отмечено, что нормализация массы тела приводила к снижению у них лекарственной нагрузки (табл. 2).

Таблица 2

Зависимость лекарственной нагрузки от массы тела за 10 лет наблюдения, абс. (%)

Динамика объема терапии	Все пациенты, (n = 98)	ИМТ90 + (n = 43) ¹	ИМТ N (n = 47) ²	p ₁₋₂
Стабильная терапия	56 (57,1)	24 (55,8)	25 (53,2)	0,34
Увеличение лекарственной нагрузки	24 (24,5)	12 (27,9)	11 (23,4)	0,09
Уменьшение лекарственной нагрузки	18 (18,4)	7 (16,3)	11 (23,4)	0,031

Примечание: ИМТ90 + – пациенты, у которых на протяжении 3 и более визитов фиксировали ИМТ выше 90 перцентилей; ИМТ N – пациенты, ни разу не превышавшие 90 перцентилей по ИМТ.

Функциональные показатели отличались большой изменчивостью, но преимущественно в границах возрастной нормы. Доля пациентов со спирометрическими обструктивными нарушениями, зарегистрированными на двух и более визитах («ФНОб +»), составила 23,5 % (23); пациентов, у которых таких изменений не было («ФНОб-») – 36,7 % (36). Сравнение лекарственной нагрузки в этих подгруппах представлено в табл. 3.

По представленным в табл. 3 данным, у пациентов, ни разу не регистрировавших обструктивные наруше-

ния за 10 лет наблюдений, вероятность увеличения объема базисной терапии была статистически значимо более низкой, чем у пациентов, у которых спирометрические отклонения наблюдались два и более визита подряд. Еще более значимы различия в отношении вероятности уменьшения объема лекарственной терапии. Она была статистически значимо выше у пациентов без отклонений функции внешнего дыхания (ФВД).

Зависимость лекарственной нагрузки от показателей спирометрии, абс. (%)

Динамика объема терапии	Все пациенты, (n = 98)	ФНОб + (n = 23) ¹	ФНОб- (n = 36) ²	P ₁₋₂
Стабильная терапия	56 (57,1)	14 (60,9)	19 (52,8)	0,07
Увеличение лекарственной нагрузки	24 (24,5)	8 (34,8)	4 (11,1)	0,001
Уменьшение лекарственной нагрузки	18 (18,4)	1 (4,30)	14 (38,9)	0,00001

Примечание: ФНОб + – пациенты, у которых на протяжении двух и более визитов фиксировали нарушения; ФНОб- – пациенты не имевшие обструктивных нарушений.

Доминирующим фенотипом БА в нашем наблюдении был атопический: сенсibilизация к аэроаллергенам по данным кожных проб или исследований *in vitro* определялась у 95 (96,9 %) пациентов; у 4 пациентов нельзя исключить локальную продукцию IgE, так как анамнестически они также отмечали случаи ухудшения симптомов БА при контактах с домашней пылью и/или домашними животными. Отметим, что у многих пациентов спектр сенсibilизации расширялся с возрастом; у значительной части – 17 (17,3 %) пациентов, причинно-значимые аллергены были выявлены только при повторном аллергообследовании, а первые анализы давали отрицательные результаты. Клинически значимая сенсibilизация к аллергенам клещей, домашней пыли или пыльцы растений (деревьев, злаков) является показанием к проведению АСИТ. По немедицинским причинам (нежелание родителей,

финансовые трудности или низкая приверженность терапии) лечение методом АСИТ в нашем наблюдении получали только 26 (26,5 %) пациентов. Все они были пролечены методом сублингвальной иммунотерапии по схеме производителя препарата в течение не менее 3 лет. Среди использованных лечебных аллергенов преобладали клещи домашней пыли (19 пациентов), лечение экстрактом пыльцы березы (4 человека) и смеси луговых трав (3 человека). Существенных различий по эффективности адекватно назначенной АСИТ не наблюдалось, поэтому для дальнейшего анализа все эти пациенты были объединены в группу «АСИТ + », а пациенты, не получавшие такого лечения независимо от причины – в группу «АСИТ-». Изменения лекарственной нагрузки, вызванные использованием этого немедикаментозного метода лечения, представлены в табл. 4.

Таблица 4

Зависимость лекарственной нагрузки от лечения методом аллерген-специфической иммунотерапии, абс. (%)

Динамика объема терапии	Все пациенты, (n = 98)	АСИТ + (n = 26) ¹	АСИТ- (n = 72) ²	P ₁₋₂
Стабильная терапия	56 (57,1)	10 (38,5)	46 (63,4)	0,001
Увеличение лекарственной нагрузки	24 (24,5)	1 (3,80)	23 (31,9)	0,000001
Уменьшение лекарственной нагрузки	18 (18,4)	15 (57,7)	3 (4,20)	0,000001

Примечание: АСИТ + – пациенты, получившие лечение методом аллерген-специфической иммунотерапии; АСИТ- – пациенты, не получившие лечение этим методом.

Согласно представленным в табл. 4 данным, пациенты, получавшие лечение методом АСИТ независимо от аллергена, с которым проводили лечение, и наличия полисенсibilизации, статистически значимо чаще выходили в стойкую клинко-функциональную ремиссию с существенным уменьшением объема лекарственной нагрузки. Важно, что установлено снижение количество как пациентов на стабильной терапии, так и пациентов, требовавших увеличения объема лечения БА, причем эти изменения актуальны именно на момент завершения наблюдательного протокола несмотря на то, что часть детей получала АСИТ в первую половину десятилетнего периода наблюдения. Приведенные данные говорят о стойкости болезнь-модифицирующего эффекта, достигаемого с помощью методики АСИТ.

Продолжительные проспективные наблюдения пациентов с БА помогают лучше понять патогенетический механизм болезни и уточнить эффективность отдельных рекомендаций по ведению пациентов для

реальной клинической практики [13, 14]. По достижению подросткового возраста, или периода «молодых взрослых», многие пациенты с БА, а иногда и наблюдающие их специалисты ожидают формирования стойкой клинко-функциональной ремиссии и снижения объема лекарственной терапии [15]. Однако ни строгие календарные интервалы, ни факторы, влияющие на формирование ремиссии, в настоящее время так и не определены.

В международных рекомендациях широко обсуждается необходимость в реальной клинической практике выделения фенотипов астмы при выборе терапевтической стратегии [1]. Отметим, что имеющийся фармакологический арсенал не предполагает широкого выбора препаратов. Основой лечения остаются иГКС. Перед практикующим врачом может встать вопрос либо выбора дозировки, либо использования дополнительных препаратов (монтелукаст, ДДБА) в терапии конкретного больного [9]. Наше наблюдение

ние показывает нестабильность активно обсуждаемого фенотипа БА + избыточная масса тела, во всяком случае для возрастного интервала до 18 лет и молодых взрослых, а также при легком и среднетяжелом течении БА. Обнаружение таких антропометрических изменений может требовать коррекции образа жизни, ситуативного изменения объема базисной терапии, однако при долгосрочном наблюдении существенного влияния на фармакологическое лечение этот фенотипический маркер не оказывает. Полученные результаты несколько различаются с представленными в литературе [16]. В то же время наши материалы учитывают динамические изменения показателей физического развития и не включают пациентов с тяжелой БА. Тяжелое течение астмы представляет собой самостоятельную проблему у относительно небольшой группы пациентов, для которых могут иметь важное значение различные другие патогенетические механизмы заболевания [3, 7, 9]. Как правило, такие пациенты наблюдаются в специализированных центрах и нуждаются в особом подборе фармакотерапии, включая использование моноклональных антител, что выходит за рамки данного исследования.

Спирометрия в реальной практике используется как наиболее частый и точный инструмент оценки достаточности текущего объема базисной терапии [3, 15], при этом у педиатрических пациентов велика вероятность регистрации нормальных показателей ФВД в связи с выраженными резервными возможностями респираторной системы. Кроме того, изменения на спирометрии – это наиболее оперативно реагирующие на состояние больного с БА показатели, указывающие на недостаточность базисной терапии. В исследовании не установлено пациентов с фиксированной обструкцией (стойким снижением ОФВ₁ менее 80 % от нормы), что, вероятно, объясняется высокой приверженностью к базисной терапии за счет регулярных диспансерных осмотров специалиста, а также включением в исследование пациентов с легким и среднетяжелым течением заболевания. Прогностически благоприятной, по нашим данным, является именно траектория наблюдения пациента, при которой функциональных отклонений не наблюдается вовсе и показатели всегда находятся в пределах 80 % и выше. Регулярные (с частотой каждые 6 месяцев) спирометрические обследования могут улучшить прогноз течения БА, рано выявить недостаточность базисной терапии и своевременно указать на необходимость ее коррекции.

Высокая клиническая эффективность метода АСИТ проявляется в том числе и в уменьшении потребности в фармакологических препаратах [17]. Клиническими проявлениями протективного (противовоспалительного) действия АСИТ является сохранение стабильного объема физической и образовательной (для молодых взрослых – профессиональной) активности без клинических проявлений БА на фоне постепенного снижения объема базисной терапии. Из всех обсуждаемых в настоящей публикации факторов воздействия на лекарственную нагрузку при БА именно АСИТ оказала наибольшее влияние на уменьшение объема базисной терапии. Важно отметить, что в сравнении с изменением ИМТ или коррекцией функциональных признаков обструкции проведение АСИТ характеризуется не только немедленным, но и долгосрочным болезнью-модифицирующим воздействием, поскольку направлена на патогенетический механизм аллергического воспаления при БА [10]. Полученные данные согласуются с ранее

опубликованными более короткими по длительности наблюдениями [11], а также зарубежными когортными исследованиями [17]. Для российской выборки для пациентов со сменой модели диспансерного наблюдения (передача из педиатрической аллергологической службы в терапевтическую сеть) в сравнении со сверстниками, не получавшими АСИТ, наше наблюдение является приоритетным.

Преимуществами представленного исследования являются его проспективный характер, проведение в условиях реальной клинической практики и наблюдение возрастной эволюции БА как на этапе перехода от младшего школьного возраста к подростковому (6–11 лет), так и от подросткового возраста к периоду «молодых взрослых» (12–17 лет). В нашем наблюдении не обнаружено значимых различий в отношении изменения объема лекарственной терапии, частоты выделения пациентов с функциональными нарушениями или риска изменения степени тяжести заболевания. В то же время такой фактор риска потери контроля БА, как ИМТ, значимо чаще встречался у более старших пациентов (подростков и молодых взрослых), чем у детей допубертатного возраста. Требуются дополнительные исследования, возможно, с привлечением эндокринологического обследования для определения факторов риска стабильного сохранения ИМТ и степени воздействия этого показателя на течение преимущественно атопической БА с дебютом в детском возрасте [18].

Ограничениями данной работы было более продолжительное чем в рутинной практике время консультативного приема и более высокая приверженность пациентов назначениям врача, открытый характер сравнения групп и риск влияния (группа и доза препарата базисной терапии БА после завершения 10-летнего наблюдения) неучтенных факторов (доступность лекарств, эмоциональное решение пациента, освоение ингаляционной техники и т.п.). Даже с учетом изложенных ограничений представленное наблюдение дополняет наши представления о роли доступных практикующему врачу мер по уменьшению лекарственной нагрузки на подростков и молодых взрослых с БА и подчеркивает максимальную роль в этом процессе единственного этиопатогенетического метода лечения – АСИТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Взросление пациентов с установленным в детстве диагнозом бронхиальной астмы может сопровождаться как увеличением, так и уменьшением объема базисной терапии. Согласно полученным в исследовании данным, факторами риска увеличения объема лекарственной терапии являются сохранение избыточной массы тела на протяжении 18 и более месяцев наблюдения и наличие при повторных спирометрических исследованиях обструктивных нарушений. Оба фактора представляются обратимыми: нормализация массы тела и результатов функции внешнего дыхания позволяли уменьшить лекарственную нагрузку. Выраженным долгосрочным эффектом на снижение объема базисной терапии обладает АСИТ независимо от характера аллергена, с которым проводилось лечение.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Global strategy for asthma management and prevention. URL: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf> (дата обращения: 01.02.2023).
2. Бронхиальная астма. URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/359> (дата обращения: 01.02.2023).
3. Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики : нац. программа. 6-е изд., перераб. и доп. М. : МедКом-Про, 2021. 228 с.
4. Honkamäki J., Piirilä P., Hisinger-Mölkänen H. et al. Asthma remission by age at diagnosis and gender in a population-based study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(5):1950–1959.e4.
5. Павленко В.А., Мельникова И.М., Мизерницкий Ю.Л. Клинико-диагностические аспекты прогноза бронхиальной астмы у детей раннего возраста // Медицинский совет. 2017. № 9. С. 70–75. DOI 10.21518/2079-701X-2017-9-70-75.
6. Kansen H.M., Le T.M., Uiterwaal C. et al. Prevalence and predictors of uncontrolled asthma in children referred for asthma and other atopic diseases. *J Asthma Allergy.* 2020;(13):67–75.
7. Геппе Н.А., Камаев А.В., Кондюрина Е.Г. и др. Подростковый возраст у пациента с тяжелым течением бронхиальной астмы: известные риски и новые возможности контроля // Вопросы практической педиатрии. 2019. Т. 14, № 6. С. 63–71. DOI 10.20953/1817-7646-2019-6-63-71.
8. Miller R.L., Grayson M.H., Strothman K. Advances in asthma: New understandings of asthma's natural history, risk factors, underlying mechanisms, and clinical management. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;148(6):1430–1441.
9. Мизерницкий Ю.Л. Бронхиальная астма у детей // Избранные вопросы педиатрии / под ред. И.Н. Захаровой. М. : Ре Медиа, 2020. С. 179–208.
10. Alvaro-Lozano M., Akdis C.A., Akdis M. et al. EAACI allergen immunotherapy user's guide. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020;31(25):1–101.
11. Трусова О.В., Камаев А.В., Гайдук И.М. и др. Эволюция бронхиальной астмы у детей в течение трех лет от постановки диагноза // Медицинский совет. 2022. № 12. С. 178–185.
12. De Onis M., Onyango A.W., Borghi E. et al. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ.* 2007;85(9):660–667.
13. Papadopoulos N.G., Čustović A., Cabana M.D. et al. Pediatric asthma: An unmet need for more effective, focused treatments. *Pediatr Allergy Immunol.* 2019;30(1):7–16.
14. Koefoed H.J.L., Zwitterloot A.M., Vonk J.M. et al. Asthma, bronchial hyperresponsiveness, allergy and lung function development until early adulthood: A systematic literature review. *Pediatr Allergy Immunol.* 2021;32(6):1238–1254.
15. Подкорытов А.А., Мещеряков В.В., Кирсанов В.В. Современные методы контроля и мониторинга бронхиальной астмы у детей // Вестник СурГУ. Медицина. 2020. № 4. С. 17–25.
16. Дубровская И.В., Кузнецова Т.А. Анализ показателя индекса массы тела и относительного содержания жировой массы в диагностике коморбидного ожирения у детей с бронхиальной астмой // Вестник СурГУ. Медицина. 2020. № 3. С. 26–30.
17. Schmitt J., Wüstenberg E., Küster D. et al. The moderating role of allergy immunotherapy in asthma progression: Results of a population-based cohort study. *Allergy.* 2020;75(3):596–602.
18. Хавкин А.И., Новикова В.П., Маталыгина О.А. и др. Аллергия и ожирение: выявление общих звеньев патогенеза как основа стратегии адекватной терапии // Вопросы практической педиатрии. 2022. Т. 17, № 4. С. 59–66. DOI 10.20953/1817-7646-2022-4-59-66.

REFERENCES

1. Global strategy for asthma management and prevention. URL: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf> (accessed: 01.02.2023).
2. Bronchial asthma. URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/359> (accessed: 01.02.2023). (In Russian).
3. Bronkhialnaia astma u detei. Strategiia lecheniia i profilaktika. National program. 6th ed., rev. ed. Moscow: MedKom-Pro; 2021. 228 p. (In Russian).
4. Honkamäki J., Piirilä P., Hisinger-Mölkänen H. et al. Asthma remission by age at diagnosis and gender in a population-based study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(5):1950–1959.e4.
5. Pavlenko V.A., Melnikova I.M., Mizernitsky Yu.L. Clinical and diagnostic aspects of prediction of bronchial asthma in early childhood. *Medical Council.* 2017;(9):70–75. DOI 10.21518/2079-701X-2017-9-70-75. (In Russian).
6. Kansen H.M., Le T.M., Uiterwaal C. et al. Prevalence and predictors of uncontrolled asthma in children referred for asthma and other atopic diseases. *J Asthma Allergy.* 2020;(13):67–75.
7. Geppe N.A., Kamaev A.V., Kondyurina E.G. et al. Adolescence in a patient with severe bronchial asthma: Known risks and new control options. *Clinical Practice in Pediatrics.* 2019;14(6):63–71. DOI 10.20953/1817-7646-2019-6-63-71. (In Russian).
8. Miller R.L., Grayson M.H., Strothman K. Advances in asthma: New understandings of asthma's natural history, risk factors, underlying mechanisms, and clinical management. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;148(6):1430–1441.
9. Mizernitsky Yu.L. Bronkhialnaia astma u detei. In: Zakharova I.N., editor. *Izbrannye voprosy pediatrii.* Moscow: Re Media; 2020. p. 179–208. (In Russian).
10. Alvaro-Lozano M., Akdis C.A., Akdis M. et al. EAACI allergen immunotherapy user's guide. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020;31(25):1–101.
11. Trusova O.V., Kamaev A.V., Gaiduk I.M. et al. Bronchial asthma evolution in children within 3 years from the diagnosis. *Medical Council.* 2022;(12):178–185. (In Russian).
12. De Onis M., Onyango A.W., Borghi E. et al. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ.* 2007;85(9):660–667.
13. Papadopoulos N.G., Čustović A., Cabana M.D. et al. Pediatric asthma: An unmet need for more effective, focused treatments. *Pediatr Allergy Immunol.* 2019;30(1):7–16.
14. Koefoed H.J.L., Zwitterloot A.M., Vonk J.M. et al. Asthma, bronchial hyperresponsiveness, allergy and lung function development until early adulthood: A systematic literature review. *Pediatr Allergy Immunol.* 2021;32(6):1238–1254.
15. Podkorytov A.A., Meshcheryakov V.V., Kirsanov V.V. Modern methods for bronchial asthma control and monitoring in children. *Vestnik SurGU. Meditsina.* 2021;(4):17–25. (In Russian).
16. Dubrovskaya I.V., Kuznetsova T.A. Assessment of body mass index and relative fat mass in diagnostics of comorbide obesity in children with bronchial asthma. *Vestnik SurGU. Meditsina.* 2020;(3):26–30. (In Russian).
17. Schmitt J., Wüstenberg E., Küster D. et al. The moderating role of allergy immunotherapy in asthma progression: Results of a population-based cohort study. *Allergy.* 2020;75(3):596–602.
18. Khavkin A.I., Novikova V.P., Matalygina O.A. et al. Allergy and obesity: Identification of common links of pathogenesis as the basis of an adequate therapy strategy. *Clinical Practice in Pediatrics.* 2022;17(4):59–66. DOI 10.20953/1817-7646-2022-4-59-66. (In Russian).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

А.В. Камаев – кандидат медицинских наук, доцент.

Ю.Л. Мизерницкий – доктор медицинских наук, профессор.

О.В. Трусова – кандидат медицинских наук, доцент.

Н.Л. Шапорова – доктор медицинских наук, профессор.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

A.V. Kamaev – Candidate of Sciences (Medicine), Docent.

Yu.L. Mizernitsky – Doctor of Sciences (Medicine), Professor.

O.V. Trusova – Candidate of Sciences (Medicine), Docent.

N.L. Shapорова – Doctor of Sciences (Medicine), Professor.