

Зависимость концентрации тимического стромального лимфопоэтина от уровня контроля бронхиальной астмы и функциональных показателей легких у пациентов разных возрастных групп

А.В. Камаев^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-9654-3429>, andykkam@mail.ru

Ю.Л. Мизерницкий², <https://orcid.org/0000-0002-0740-1718>, yulmz@mail.ru

О.В. Трусова¹, <https://orcid.org/0000-0002-0854-1536>, o-tru@mail.ru

И.А. Камаева¹, <https://orcid.org/0000-0003-2027-9216>, kkami@inbox.ru

Н.Л. Шапорова¹, <https://orcid.org/0000-0002-6457-5044>, shapnl@mail.ru

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

² Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2

Резюме

Введение. Воспаление бронхиальной стенки, лежащее в основе патогенеза бронхиальной астмы (БА), служит основной мишенью терапии.

Цель. Изучить зависимость у пациентов с неконтролируемой БА концентрации тимического стромального лимфопоэтина (ТСЛП) в сыворотке крови и назальной браш-биопсии от возраста, степени нарушения показателей спирометрии и уровня эозинофилов периферической крови.

Материалы и методы. Три возрастные группы пациентов с неконтролируемой БА: дети (6–11 лет, $n = 38$), подростки (14–17 лет, $n = 35$) и взрослые (25–50 лет, $n = 31$) наблюдались в течение одного года. На визите включения осуществляли сбор анамнеза, оценивали контроль заболевания по вопросам АСТ/сАСТ, исследовали функцию внешнего дыхания (ФВД), данные клинического анализа крови, получали сыворотку крови и назальный материал для исследования ТСЛП при условии отсутствия острой респираторной инфекции в течение ≥ 14 дней. По результатам осмотра корректировали базисную терапию. На повторных визитах через 6 и 12 мес. оценивали объективные данные, показатели ФВД, данные вопросника контроля БА и содержания эозинофилов периферической крови. Различия между группами оценивали методом ANOVA (критерий Краскела – Уоллиса) и считали их значимыми при $p < 0,05$. Для оценки корреляционных связей определяли коэффициент Пирсона.

Результаты. Концентрация ТСЛП сыворотки крови не различалась в разных возрастных группах. Показана сильная прямая корреляция между уровнем этого маркера и длительностью неконтролируемого течения БА за год наблюдения ($r = 0,74$). У пациентов с атопической БА концентрация ТСЛП была максимальной в группе с клещевой сенсibilizацией ($792,6 \pm 114,1$ пг/мл). Содержание ТСЛП сыворотки крови было более высоким среди пациентов, не достигших нормальных значений ОФВ₁ на фоне оптимальной терапии БА к визиту 3. Содержание эозинофилов периферической крови произвольно менялось в пределах нормальных значений и не коррелировало с контролем БА и уровнем ТСЛП.

Выводы. Прогноз риска будущих обострений БА и снижения показателей ФВД менее благоприятен у пациентов с высокой концентрацией ТСЛП в сыворотке крови.

Ключевые слова: бронхиальная астма, контроль, тимический стромальный лимфопоэтин, дети, подростки, взрослые, биомаркеры

Благодарности: авторы благодарят врачей-аллергологов Кривскую С.А. и Ляшенко Н.Л. за направление пациентов для включения в настоящую работу.

Для цитирования: Камаев А.В., Мизерницкий Ю.Л., Трусова О.В., Камаева И.А., Шапорова Н.Л. Зависимость концентрации тимического стромального лимфопоэтина от уровня контроля бронхиальной астмы и функциональных показателей легких у пациентов разных возрастных групп. *Медицинский совет.* 2022;16(1):319–326. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-319-326>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Dependence of thymic stromal lymphopoietin serum concentration from bronchial asthma control level and lung function results in patients of different age groups

Andrey V. Kamaev^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-9654-3429>, andykkam@mail.ru

Yuri L. Mizernitsky², <https://orcid.org/0000-0002-0740-1718>, yulmz@mail.ru

Olga V. Trusova¹, <https://orcid.org/0000-0002-0854-1536>, o-tru@mail.ru

Irina A. Kamaeva¹, <https://orcid.org/0000-0003-2027-9216>, kkami@inbox.ru

Nataliia L. Shaporova¹, <https://orcid.org/0000-0002-6457-5044>, shapnl@mail.ru

¹ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia

² Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University; 2, Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia

Abstract

Introduction. Bronchial asthma (BA) pathogenesis is settled by bronchial wall inflammation, which is the main treatment target.

Aim. To study the dependence of thymic stromal lymphopoietin (TSLP) concentration in serum and nasal brush-biopsies from age, spirometry data deterioration and blood eosinophils in patients with uncontrolled BA.

Materials and methods. Patients with uncontrolled BA of three age groups: children (6–11 y.o., n = 38), adolescents (14–17 y.o., n = 35) and adults (25–50 y.o., n = 31) were included in 1-year long open prospective study. Clinical history, ACT/cACT questionnaires, lung function test (LFT), common blood count, serum and nasal material to evaluate TSLP were obtained during first visit, if there were no any signs of acute respiratory infection for not less than 14 days. Maintenance therapy was revised based on first visit findings. Patient were consequently examined twice with 6 months intervals, examination data, LFT readings, ACT results and eosinophil counts were collected. Statistical analyses included ANOVA (Kruskal-Wallis test) and Pearson's correlation (r). Differences accepted significant with $p < 0,05$.

Results. Serum TSLP levels did not differ between age groups. TSLP concentration correlate directly and significantly with duration of uncontrolled BA in previous 12 months ($r = 0.74$). In patients with atopic BA, maximum TSLP level was in dust mites sensitized group (792.6 ± 114.1 pg/ml). We have found greater serum TSLP concentration in patients who demonstrated FEV1 below normal even on optimal controller therapy at Visit 3. Eosinophil count randomly changed inside normal values and did not correlate with asthma control or TSLP level.

Conclusion. Prognosis of future asthma exacerbations and LFT decrease is less favourable in patients with high serum TSLP level.

Keywords: bronchial asthma, control, biomarkers, children, adolescent, adults, thymic stromal lymphopoietin

Acknowledgements: the authors thank the allergists Krivskaya S.A. and Lyashenko N.L. for referring patients for inclusion in this work.

For citation: Kamaev A.V., Mizernitsky Yu.L., Trusova O.V., Kamaeva I.A., Shaporova N.L. Dependence of thymic stromal lymphopoietin serum concentration from bronchial asthma control level and lung function results in patients of different age groups. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(1):319–326. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-319-326>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА), для которой характерна широкая распространенность (до 5–7% популяции) в разных возрастных группах, от дошкольников до взрослых пациентов, в настоящее время неизлечима, но может и должна иметь контролируемое течение [1–3]. Объем ежедневной базисной терапии и возможность уменьшения лекарственной нагрузки определяют не только текущие симптомы, но и факторы риска будущих обострений [1, 3]. В настоящее время они представлены преимущественно анамнестическими маркерами и функциональными показателями, однако роль биомаркеров в прогнозировании течения БА активно обсуждается¹ [4].

Хроническое воспаление бронхиальной стенки, которое лежит в основе патогенеза БА, в большой степени определяется дисбалансом цитокинов, выделяемых различными иммунокомпетентными клетками. В настоящее время воспаление классифицируют не по клеткам, источникам цитокинов, а по преобладающим регуляторным молекулам. Наиболее изучен и распространен Т2-эндотип, где ведущую роль играют интерлейкины 4, 5 и 13 [4, 5]. Стартовым событием Т2-поляризации иммунного ответа, вовлекающим компоненты врожденного и приобретенного иммунного ответа, выступает повреждение эпителия

дыхательных путей [6]. Показано, что эпителиоциты в ответ на нарушение целостности своего слоя секретуют медиаторы-алармины, среди которых в патогенез БА наиболее вовлечен тимический стромальный лимфопоэтин (ТСП) [6, 7].

Физиологическая роль ТСП состоит в привлечении врожденных лимфоидных и фагоцитирующих клеток для активации защитной воспалительной реакции. При чрезмерном синтезе этого хемоаттрактанта воспалительный процесс принимает хронический характер и вовлекает также клетки адаптивного иммунного ответа, которые приобретают Th2-поляризацию (дендритные клетки и Т-хелперы 2-го типа) [7]. Опосредованно ТСП влияет и на активность клеток – эффекторов аллергического воспаления, таких как эозинофилы и тучные клетки [8]. Выраженная провоспалительная направленность иммунного ответа, индуцируемого ТСП, связана с сочетанной активацией как врожденного, так и приобретенного звеньев иммунного ответа и вовлечением в синтез регуляторных цитокинов Th2-воспаления большого числа иммунокомпетентных клеток (врожденные лимфоидные клетки 2-го типа, дендритные клетки, Т-хелперы 2-го типа) [9]. Особенностью действия именно ТСП (в сравнении с другими аларминами, такими как интерлейкины-25 или -31) является эффект как на уровне ткани, так и на уровне организма в целом (созревание и дифференцировка дендритных клеток и лимфоцитов в красном костном

¹ Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2021. Available at: www.ginasthma.org.

мозге) [9]. Внутриклеточные сигнальные пути ТСЛП включают системы JAK-STAT и NF- κ B, что способствует более длительному выживанию активированных клеток и запускает как синтез новых регуляторных молекул, так и секрецию пресинтезированных ферментов и медиаторов гранулами клеток-эффекторов [10].

Применительно к хроническому воспалению при БА в опубликованных работах показана более высокая концентрация ТСЛП в биопсийном материале бронхиальной стенки у пациентов с БА в сравнении со здоровыми добровольцами [10]. Известно, что уровень ТСЛП повышен у пациентов с БА, у которых определялись более высокие концентрации интерлейкина-5 и других медиаторов, характерных для Th2-воспаления [10, 11]. В отдельных публикациях отмечена корреляция между более высоким содержанием ТСЛП сыворотки крови и большей выраженностью клинических признаков тяжести БА [11]. Данные по взаимному влиянию концентрации ТСЛП сыворотки крови и функциональных показателей спирометрии (объему форсированного выдоха за первую секунду, пиковой скорости выдоха) неоднозначны, но для отдельных групп пациентов описана обратная умеренная корреляция [9, 12].

Изучение концентрации ТСЛП у пациентов с БА имеет не только фундаментальное, но и прикладное значение. В мире проводятся клинические испытания моноклонального антитела, ориентированного на рецепторы к ТСЛП (тезепелумаб), в ходе которых показана его высокая клиническая эффективность при тяжелой неконтролируемой БА как в отношении частоты тяжелых обострений астмы, так и в виде улучшения спирометрических показателей в сравнении с плацебо [13].

Среди причин выраженных клинических проявлений БА, несмотря на назначение высоких доз ИГКС с дополнительными контролирующими препаратами, выделяют низкую приверженность терапии, неудовлетворительную технику ингаляций, продолжающееся воздействие причинно-значимого аллергена и индивидуальные особенности иммунологического ответа [1, 13]. Именно регулирующие интенсивность и направление иммунного ответа цитокины рассматриваются сейчас как приоритетная мишень для направленного терапевтического воздействия при тяжелой неконтролируемой БА. Пациенты, не в полной мере отвечающие на стандартную ингаляционную противовоспалительную терапию, кроме инновационных препаратов, могут требовать также и особого алгоритма мониторинга, включающего, наряду с функциональными показателями (ОФВ₁, ПСВ, их прирост после бронхолитика), и биологические маркеры.

Лабораторные показатели, оценивающие активность аллергического воспаления (эозинофилы периферической крови, общий иммуноглобулин класса E), в клинической практике применяются преимущественно в процессе установления диагноза БА [1, 3, 14]. В то же время именно долгосрочный динамический мониторинг с использованием различных маркеров, в первую очередь неконтролируемой БА, помогает индивидуализировать терапию, оценить ответ на лечение и глубже понять патогенез

БА [15–17]. В зависимости от возраста и степени тяжести БА доля пациентов, не полностью отвечающих на лечение, может составлять от 5 до 30% [18]. По крайней мере, у части «трудных для ведения» пациентов с тяжелой БА использование маркеров позволяет достигать лучшего контроля астмы как стандартными фармакологическими препаратами, так и с подключением в терапию препаратов моноклональных антител [19]. Корреляция функциональных показателей и лабораторных маркеров как инструмент долгосрочного мониторинга пациентов с трудной для ведения БА предлагается перспективной стратегией, но публикаций по данной проблеме, в частности, включающих данные реальной клинической практики, особенно российских, немного [1, 14].

Исходя из возрастной эволюции БА Th2-эндотипа, наиболее трудными для выбора терапии и профилактики риска будущих обострений представляются периоды дебюта заболевания (чаще в дошкольном возрасте), подростковый и возраст «молодых взрослых», для которых описана крайне низкая приверженность назначенному лечению и воздействие множества провоцирующих факторов [20, 21]. Только комплексный анализ анамнестических, лабораторных и инструментальных критериев течения БА может помочь эффективно снизить будущие риски обострений заболевания [20].

Цель настоящего исследования – изучить зависимость у пациентов с неконтролируемой БА концентрации ТСЛП в сыворотке крови и назальной браш-биопсии от возраста, степени нарушения показателей спирометрии и уровня эозинофилов периферической крови.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящее исследование было открытым наблюдательным проспективным протоколом реальной клинической практики.

На основании критериев включения: диагноз бронхиальной астмы, установленный более 12 мес. назад, отсутствие контроля БА согласно критериям GINA и результатам вопросника АСТ/сАСТ, и критериев невключения: признаки острой респираторной инфекции (ОРИ) в течение предшествующих 14 дней, курение, в настоящую работу включили 104 пациента. Сформировали три возрастных группы: «Дети» в возрасте от 6 до 11 лет ($n = 38$), «Подростки» в возрасте от 14 до 17 лет ($n = 35$) и «Взрослые» в возрасте от 25 до 49 лет ($n = 31$). Доля пациентов мужского пола снижалась с увеличением возраста (от 71% в группе «Дети» до 45,5% в группе «Взрослые»), что соответствует ранее описанным возрастным закономерностям БА и отражает репрезентативность набранной популяции.

Данные анамнеза, объективных осмотров, клинического анализа крови и аллергообследования объединяли и хранили в виде формализованной истории болезни. С учетом выявленной сенсibilизации к ингаляционным аллергенам, подтвержденной данными анамнеза, и/или сопутствующего аллергического ринита и атопического дерматита выделяли атопический и непотвержденный

атопией фенотипы БА. С помощью оригинального вопросника изучали триггеры обострений БА за предшествовавшие первому визиту 12 мес. (аллергены, респираторные инфекции, физическая нагрузка, стресс или контакт с табачным дымом), а также объем базисной терапии БА. Отдельно учитывали наличие у пациентов индекса массы тела выше 90-го перцентиля. Наблюдение продолжалось один год и включало три визита в клинику (0 мес., 6 мес. \pm 2 нед. и 12 мес. \pm 2 нед.), на каждом из которых проводили объективный осмотр, заполнение валидизированного вопросника по контролю БА за предшествовавшие 4 нед. (АСТ/сАСТ) и исследование функции внешнего дыхания. Из показателей функционального исследования учитывали результаты $ОФВ_1$ до и после бронхолитика (сальбутамол 200 мкг в возрасте младше 12 лет и 400 мкг в старшем возрасте), которые выражали в процентах к должным согласно Quanier (GLI-ERS, 2012) [22].

На первом визите от всех пациентов получали биоматериалы – сыворотку крови и назальный браш-биопат по методу И.Н. Григорьевой [23]. Полученные биоматериалы замораживали при -20°C и хранили до завершения набора пациентов. Концентрацию тимического стромального лимфопоэтина (пг/мл) в биоматериалах исследовали лабораторным набором Abcam human ELISA kit (Кат. № ab155444, Abcam, Великобритания) с калибровкой и внутритестовым контролем в соответствии с рекомендациями производителя, диапазон измерения 10–800 пг/мл, погрешность измерения не более 3 пг/мл.

В соответствии с актуальными клиническими рекомендациями и принятой практикой, по результатам выявленных на первом визите отклонений меняли базисную терапию БА, проводили лечение коморбидного аллергического ринита, бытовые элиминационные мероприятия и ограничение физической нагрузки. Все пациенты и/или их законные представители заполняли информированное согласие на использование личных и медицинских данных.

Представленное наблюдение является частью многолетнего наблюдательного протокола реальной клинической практики естественного течения БА (3029GP48APP7), одобренного Этическим комитетом ПСПбГМУ им. И.П. Павлова (заседание от 21.11.2017).

Статистическую обработку данных проводили в программном комплексе Statistica for Windows 10.0 (Statsoft Inc., USA). Для подтверждения нормальности распределения количественных показателей применяли критерий Шапиро. При положительном результате описательная статистика приведена как среднее (M) и его среднеквадратичное отклонение ($\pm SD$); если распределение отличалось от нормального, использовали медиану и крайние квартили $Me [Q_{25}; Q_{75}]$. Для оценки различий между группами использовали дисперсионный анализ ANOVA по критерию Краскела – Уоллиса, а вслед за ним критерий Уилкоксона (w -test). Различия по качественным признакам изучали, применяя критерий хи-квадрат с поправкой Бонферрони. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Наличие, направление и выраженность корреляций оценивали по коэффициенту Пирсона (r).

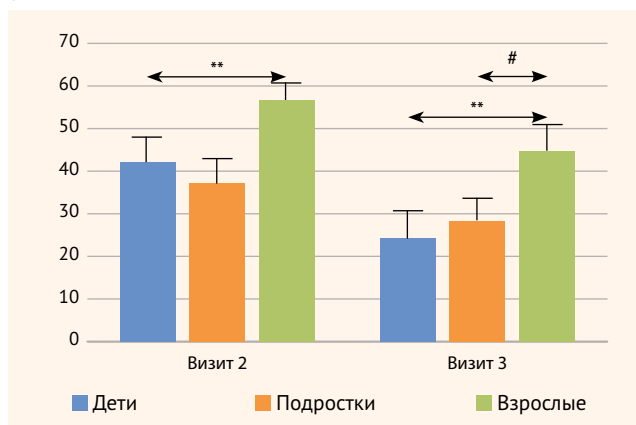
РЕЗУЛЬТАТЫ

После увеличения объема или изменения средства доставки базисной терапии, а также назначения лечения коморбидного аллергического ринита и/или коррекции элиминационных мероприятий в соответствии с рутинной клинической практикой, доля пациентов, достигших контролируемого течения БА, различалась между возрастными группами. В ходе всего периода наблюдения количество пациентов, не достигших контроля БА, уменьшалось в каждой группе, однако для пациентов из возрастной группы «Взрослые» оно оставалось статистически значимо большим, чем в группе «Дети», на обоих визитах последующего наблюдения (рис. 1).

Полученные данные по распределению доли пациентов с неконтролируемой БА между возрастными группами ожидаемо подтверждаются и увеличением частоты в старших возрастных группах известных фенотипических маркеров риска потери контроля астмы (фенотип с неподтвержденной атопией, коморбидное ожирение, неполная обратимость обструктивных нарушений). Так, для фенотипа с неподтвержденной атопией частота встречаемости составила 5,3, 8,6 и 19,4% (для групп «Дети», «Подростки» и «Взрослые» соответственно). Статистическая значимость различий установлена при сравнении по этому показателю групп «Дети» и «Взрослые» ($p = 0,02$). Частота регистрации диагноза ожирения независимо от степени также существенно нарастала с возрастом: от 2,6 до 14,3% и 22,6%, соответственно для групп «Дети», «Подростки» и «Взрослые». Различия статистически значимы как при сравнении групп «Дети» и «Подростки» ($p = 0,01$), так и при сравнении групп «Дети» и «Взрослые» ($p = 0,001$). Количество пациентов, не достигавших нижней границы нормальных значений $ОФВ_1$ после ингаляции бронхолитика, было небольшим, но тоже имело отчетливый восходящий возрастной тренд (2,6, 5,7 и 9,7% для групп «Дети», «Подростки» и «Взрослые» соответственно), различия между группами «Дети» и «Взрослые» были значимыми ($p = 0,015$).

● **Рисунок 1.** Доля пациентов (%) с неконтролируемой астмой в группах по визитам

● **Figure 1.** Patients with controlled asthma share (%) per group, per visit



* $p = 0,029$; ** $p = 0,018$; # $p = 0,035$

При исследовании биоматериала, полученного методом назальной браш-биопсии, у всех пациентов, включенных в исследование, содержание ТСЛП оказалось недостаточным для детекции лабораторным набором, который использовался в настоящей работе.

При оценке концентрации ТСЛП сыворотки крови внутри возрастных групп наблюдалось распределение, отличное от нормального, и отмечалась выраженная дисперсия показателя. При этом медианные значения (Me [Q25; Q75], пг/мл) концентрации ТСЛП в сыворотке крови для групп «Дети» (715,6 [490,8; 883,7] пг/мл), «Подростки» (763,3 [508,3; 913,5] пг/мл) и «Взрослые» (852,2 [516,4; 971,2] пг/мл) различались статистически незначимо. В этой связи для дальнейшего анализа концентрации ТСЛП в сыворотке крови предложено группировать пациентов по критериям, не связанным с возрастом.

В подгруппе пациентов с atopической БА (93 пациента, 89,4% от включенных) чаще всего встречалась полисенситизация (68 пациентов, 73,1%). Среди отдельных аллергенов наиболее распространенной была чувствительность к шерсти кошки (58 пациентов, 62,4%), клещам домашней пыли (*D. pteronyssinus* и/или *D. farinae*) (53 пациента, 56,9%) и шерсти собаки (36 пациентов, 38,7%). Интересно, что пациенты, сенситизированные к клещам домашней пыли (вместе или к любому из двух, в виде моносенситизации или в комбинации с аллергией к шерсти домашних животных), имели более высокий уровень ТСЛП сыворотки (Me = 804,7 [713,5; 1003,9] пг/мл), чем пациенты с atopической БА с любой другой формой сенситизации, кроме клещевой (Me = 549,7 [426,3; 692,7] пг/мл) ($p = 0,0034$) (рис. 2).

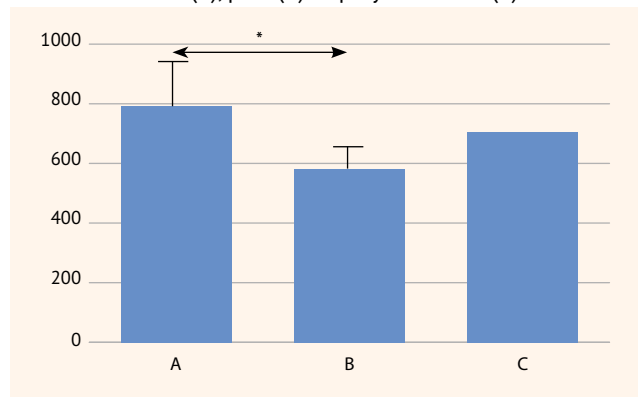
При ретроспективном исследовании длительности периодов потери контроля БА в неделях за год, по данным анкет, заполненных пациентами на визите 1, не выявлено различий между возрастными группами. Продолжительность этих периодов колебалась от 18 до 39 нед. в год, составив в среднем $23,7 \pm 5,1$ нед. для группы «Дети», $24,5 \pm 4,6$ нед. для группы «Подростки» и $25,9 \pm 6,5$ нед. для группы «Взрослые».

Выделена группа пациентов, для которых продолжительность неконтролируемого течения БА за предшествующий год превышала 30 нед.: 31 человек, в т. ч. 7 пациентов из группы «Дети», 10 из группы «Подростки» и 14 из группы «Взрослые». Отличительными анамнестическими особенностями пациентов с более длительным неконтролируемым течением БА были контакты с домашними животными или табачным дымом и другими агрессивными аэрозолями (активное/пассивное курение, контакты с нагревателями табака или испарителями курительных смесей), более высокая частота респираторных инфекций. Установлена сильная прямая корреляционная связь показателей «Длительность периода потери контроля БА за год до включения» и «Концентрация ТСЛП сыворотки крови» ($r = 0,74$).

Выделена подгруппа пациентов независимо от возрастной категории, у которых концентрация ТСЛП в сыворотке крови относилась к верхнему квартилю (Q_{75}), более 816,3 пг/мл, в составе 29 человек (10 пациентов из груп-

● **Рисунок 2.** Медианы концентраций тимического стромально-го лимфопоэтина сыворотки крови у пациентов с atopической астмой, сенситизированных к клещам домашней пыли (А), эпидермальным аллергенам (В) и полисенситизацией (С)

● **Figure 2.** Thymic stromal lymphopoietin median serum concentrations in atopical asthma patients, sensitized to house dust mites (A), pets (B) or polysensitized (C)



* $p = 0,009$

пы «Дети», 12 из группы «Подростки» и 7 из группы «Взрослые»). Эта подгруппа отличалась более выраженными проявлениями неконтролируемого течения БА, чем остальные включенные в исследование пациенты. В таблице приведены сравнения клинических и функциональных характеристик пациентов этой подгруппы в сравнении с показателями подгруппы пациентов, имевших меньшие концентрации алармина в сыворотке крови, с оценкой статистической значимости различий.

Абсолютное содержание эозинофилов в периферической крови колебалось в широких пределах от 82 до 937 клеток в микролитре; как высокие (>500 кл/мкл), так и низкие (≤ 150 кл/мкл) значения эозинофилов встречались в произвольных пропорциях во всех трех обследованных возрастных группах. Более того, как высокое,

● **Таблица.** Характеристики подгруппы пациентов с высокой концентрацией ТСЛП (Q_{75}) в сыворотке крови в сравнении с показателями пациентов 1–3-го квартилей

● **Table.** High serum TSLP level (Q_{75}) patients' features compared to first three quartiles patients

Показатель \ Группа	Высокая концентрация ТСЛП (Q_{75}), n = 29	Остальные пациенты, n = 75	p
Результат АСТ/САСТ на визите 1, баллы, M \pm SD	11,3 \pm 3,6	15,8 \pm 2,9	0,053
ОФВ1 на визите 1, % от должного, M \pm SD	69,7 \pm 9,2	82,5 \pm 10,6	0,047
Прирост ОФВ1 за год наблюдения, % от результата визита 1, M \pm SD	8,3 \pm 6,5	11,8 \pm 4,2	0,62
Доля пациентов с показателем ОФВ1 менее 80% от должного на визите 3, n (%)	10 (34,5)	6 (8)	0,001
Доля пациентов, требовавших третьего препарата базисной терапии на визите 3, n (%)	18 (62,1)	27 (36)	0,001

так и низкое содержание эозинофилов не было постоянной характеристикой пациентов: на протяжении трех визитов большинство пациентов с крайними значениями либо пришли к среднему содержанию (в интервале 150–500 кл/мкл), либо вообще сменили высокие (>500 кл/мкл) значения на визите 1 на низкие (≤ 150 кл/мкл) на визитах 2 и 3. На визите 1 отмечена умеренная обратная корреляция между длительностью использования препаратов базисной терапии БА за предшествовавшие 12 мес. и содержанием эозинофилов периферической крови ($r = -0,51$). Никакой значимой корреляции между абсолютным числом эозинофилов периферической крови и концентрацией ТСЛП сыворотки крови не установлено.

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании наиболее широко во всех возрастных группах был представлен atopический фенотип БА, что согласуется с известными данными литературы [1, 3, 17, 24]. В то же время этот фенотипом является неоднородным как по клиническим (доля пациентов, контролирующим БА, коморбидность с другими atopическими заболеваниями дыхательных путей и кожи), так и по функциональным (степень выраженности снижения ОФВ₁ и обратимости обструкции на визите 1, доля пациентов, нормализовавших эти показатели в ходе исследования) характеристикам. Это наблюдение подчеркивает условность концепции фенотипической группировки и необходимость учета дополнительных индивидуальных факторов анамнеза при персонализации терапии БА. Среди терапевтических опций, обеспечивших контролируемое течение БА и нормализацию показателей ФВД, было увеличение дозы ИГКС, добавление титотропия или монтелукаста, смена ингаляционного устройства. В настоящей работе показано, что пациенты с atopической БА, независимо от возрастного интервала, при использовании препаратов стандартной (ингаляционной) базисной терапии и коррекции комплаенса достигают контролируемого течения основного заболевания. Похожие выводы ранее были опубликованы для отдельных возрастных групп [19], либо по результатам поперечно-срезовых исследований [18], либо на основании ограниченного числа наблюдений [17]. Публикуемое проспективное наблюдение укрепляет наши представления о большей эффективности традиционной ингаляционной противовоспалительной терапии у пациентов с atopическим фенотипом БА.

Данные о содержании ТСЛП в сыворотке крови пациентов с БА в актуальной медицинской литературе представлены недостаточно широко [10–12]. Видится, что для лучшего понимания механизмов и траектории воспалительного ответа при БА будет полезным сопоставление концентрации обсуждаемого алармина со степенью контроля БА и функциональными показателями, а также его оценка у пациентов разных возрастных групп. Традиционно ТСЛП рассматривается как маркер неспецифического повреждения бронхиальной стенки [10, 25], что подтверждается значительной частотой контактов пациентов с высоким ТСЛП в нашем протоколе с неспецифическими триггерами (курение, ОРИ и т. п.). В то же время значитель-

ной оказалась концентрация ТСЛП в группе больных atopической БА с сенсibilизацией к клещам домашней пыли. Можно предположить, что такая сенсibilизация оказывает травмирующее действие на бронхиальную стенку за счет выраженной протеиназной активности клещевых аллергенов [26]. В экспериментальных работах была показана способность экстракта клещей домашней пыли, вводимого эндотрахеально, усиливать секрецию ТСЛП дендритными клетками бронхиального дерева мышей в сравнении с клетками животных, которые были обработаны плацебо (фосфатным буфером) [26].

Публикаций, описывающих концентрацию ТСЛП в назальном материале, в изученной литературе нами не обнаружено. Возможность оценки провоспалительных медиаторов, участвующих в патогенезе БА, в материале эпителиальных клеток носовых ходов, обсуждалась при моделировании аллергических реакций дыхательного эпителия на назальных клетках, а также поддерживается известной теорией «единых дыхательных путей», в свое время предложенной J. Bousquet [27, 28]. Гипотеза настоящей работы предполагала большую достоверность и изменчивость концентрации ТСЛП *in situ* на материале респираторного эпителия в сравнении с данными сыворотки крови. Публикуемые сведения об отсутствии ТСЛП в назальных браш-биоптатах не вызвано погрешностями отбора биоматериала, т. к. другие аликваты этого же назального супернатанта содержали в достаточном для детекции количестве периостин [29] и защитный белок утероглобин (собственные неопубликованные данные). Таким образом, полученные результаты не укладываются в распространенную гипотезу единства верхних и нижних дыхательных путей в отношении патогенеза аллергического воспаления. Остается необъяснимым также факт, что ТСЛП в назальном материале не был обнаружен, в т. ч. у пациентов с коморбидным БА аллергическим ринитом.

В русскоязычной литературе к настоящему времени опубликовано только одно исследование, изучавшее концентрацию ТСЛП в сыворотке крови педиатрических пациентов с аллергическим заболеванием [30]. В этой работе использовался другой способ лабораторного тестирования и оценивались данные пациентов с другой нозологией (atopическим дерматитом), поэтому прямое сравнение концентраций ТСЛП представляется некорректным. Тем не менее различие концентраций ТСЛП в сыворотке крови у пациентов с аллергическим заболеванием и здоровых лиц, а также связь более тяжелого течения atopического дерматита и большей концентрации ТСЛП в сыворотке крови позволяет говорить о значении ТСЛП для патогенеза аллергического воспаления [30]. Это согласуется с нашими результатами: у пациентов, не достигших контроля БА к визиту 3, и у пациентов с выраженными функциональными нарушениями отмечены максимальные концентрации ТСЛП в сыворотке крови.

В условиях реальной клинической практики показана достижимость контролируемого течения БА в 75% случаев у пациентов младшего возраста, более 70% – у подростков и более чем в половине случаев исходно неконтролируемой БА у взрослых пациентов. Принципиально, что такие

результаты получены при относительно редких (1 раз в 6 мес.) визитах и без использования моноклональных антител, за счет оптимизации ингаляционной терапии, лечения коморбидного АР и АтД, а также мероприятий по снижению аллергенной и триггерной нагрузки.

Подтверждена более высокая активность хронического аллергического воспаления у пациентов с легко дифференцируемыми в клинических условиях фенотипами: мультиморбидностью (сочетание БА с АР, особенно БА с АР и АтД), сенсибилизацией к клещевым аллергенам, выраженной и фиксированной обструкцией дыхательных путей. Эти результаты помогут более точному определению сроков коррекции традиционной базисной терапии БА у пациентов разных возрастных групп. Комплексная оценка течения БА, в т. ч. с использованием различных биомаркеров, включая ТСП, может быть востребована при отборе пациентов для усиления терапии как уже зарегистрированными в РФ моноклональными антителами, так и тезепелумабом, который завершает предрегистрационные испытания [13, 31, 32].

ВЫВОДЫ

Отсутствие контроля бронхиальной астмы обуславливает нарушение качества жизни пациента, высокий риск падения функции легких, госпитализаций и даже летального исхода. Индивидуализация базисной терапии, контроль за приверженностью назначением и мониторинг воспаления в бронхах существенно улучшают прогноз течения БА. Для врача реальной клинической, особенно амбулаторной, практики компонентами такого слежения могут стать детальный анализ анамнеза, повторные функциональные исследования, а также определение ТСП в сыворотке крови. Выделение группы пациентов с БА, независимо от возраста, имеющих повышенный уровень этого алармина, актуально для более длительного сохранения высокодозной противовоспалительной терапии и ее усиления таргетными препаратами.



Поступила / Received 28.12.2021

Поступила после рецензирования / Revised 14.01.2022

Принята в печать / Accepted 26.01.2022

Список литературы / References

1. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Васильева О.С., Геппе Н.А. и др. *Клинические рекомендации. Бронхиальная астма*. М.; 2021. 114 с. Режим доступа: https://spulmo.ru/upload/rekomendacyi_bronh_astma_21_23.pdf.
2. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Belevsky A.S., Vasilyeva O.S., Geppe N.A. et al. *Clinical recommendations. Bronchial asthma*. Moscow; 2021. 114 p. (In Russ.) Available at: https://spulmo.ru/upload/rekomendacyi_bronh_astma_21_23.pdf.
3. Батожагалова Б.Т., Мизерницкий Ю.Л., Подольная М.А. Метаанализ распространенности астмоподобных симптомов и бронхиальной астмы в России (по результатам ISAAC). *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016;(4):59–69. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-4-59-69>.
4. Batozhagalova B.Ts., Mizernitsky Yu.L., Podolnaya M.A. Meta-analysis of the prevalence of asthma-like symptoms and asthma in Russia (according to the results of ISAAC). *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2016;(4):59–69. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-4-59-69>.
5. Мизерницкий Ю.Л. Бронхиальная астма у детей. В: Захарова И.Н. (ред.). *Избранные вопросы педиатрии*. М.; 2020. С. 179–208.
6. Mizernitsky Yu.L. Bronchial asthma in children. In: Zakharova I.N. (ed.). *Selected topics of pediatrics*. Moscow; 2020, pp. 179–208. (In Russ.)
7. Arron J.R., Izuhara K. Asthma biomarkers: what constitutes a "gold standard"? *Thorax*. 2015;70(2):105–107. <https://doi.org/10.1136/thorax-jnl-2014-206069>.
8. Koczulla A.R., Vogelmeier C.F., Garn H., Renz H. New concepts in asthma: Clinical phenotypes and pathophysiological mechanisms. *Drug Discov Today*. 2017;22(2):388–396. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2016.11.008>.
9. Loxham M., Davies D.E. Phenotypic and genetic aspects of epithelial barrier function in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(6):1736–1751. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.04.005>.
10. Hellings P.W., Steelant B. Epithelial barriers in allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(6):1499–1509. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.010>.
11. Roan F., Obata-Ninomiya K., Ziegler S.F. Epithelial cell-derived cytokines: more than just signaling the alarm. *J Clin Invest*. 2019;129(4):1441–1451. <https://doi.org/10.1172/jci124606>.
12. Lin S.C., Cheng F.Y., Liu J.L., Ye Y.L. Expression and regulation of thymic stromal lymphopoietin and thymic stromal lymphopoietin receptor heterocomplex in the innate-adaptive immunity of pediatric asthma. *Int J Mol Sci*. 2018;19(4):1231. <https://doi.org/10.3390/ijms19041231>.
13. Ziegler S.F. Thymic stromal lymphopoietin (TSLP) and allergic disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(4):845–852. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.07.010>.
14. Ying S., O'Connor B., Ratoff J., Meng Q., Mallett K., Cousins D. et al. Thymic stromal lymphopoietin expression is increased in asthmatic airways and correlates with expression of Th2-attracting chemokines and disease severity. *J Immunol*. 2005;174(12):8183–8190. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.174.12.8183>.
15. Shikotra A., Choy D.F., Ohri C.M., Doran E., Butler C., Hargadon B. et al. Increased expression of immunoreactive thymic stromal lymphopoietin in patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(1):104–111. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.08.031>.
16. Dorey-Stein Z.L., Shenoy K.V. Tezepelumab as an Emerging Therapeutic Option for the Treatment of Severe Asthma: Evidence to Date. *Drug Des Devel Ther*. 2021;15:331–338. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S250825>.
17. Chung K.F., Wenzel S.E., Brozek J.L., Bush A., Castro M., Sterk P.J. et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014;43(2):343–373. <https://doi.org/10.1183/09031936.00064614>.
18. Zeiger R.S., Schatz M., Dalal A.A., Chen W., Sadikova E., Suruki R.Y. et al. Blood Eosinophil Count and Outcomes in Severe Uncontrolled Asthma: a Prospective Study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(1):144–153.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2016.07.015>.
19. Agache I., Akdis C.A. Endotypes of allergic diseases and asthma: An important step in building blocks for the future of precision medicine. *Allergol Int*. 2016;65(3):243–252. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2016.04.011>.
20. Федосеева Г.Б., Трофимов В.И., Петрова М.А. (ред.). *Многоликая бронхиальная астма: диагностика, лечение и профилактика*. СПб: Нордмедиздат; 2011. 343 с.
21. Fedoseev G.B., Trofimov V.I., Petrova M.A. (eds.). *Multifaced bronchial asthma: diagnostic, treatment and prevention*. St Petersburg: Nordmedizdat; 2011. 343 p. (In Russ.)
22. Hekking P.P., Wener R.R., Amelink M., Zwiderman A.H., Bouvy M.L., Bel E.H. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(4):896–902. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.08.042>.
23. Chipps B.E., Haselkorn T., Paknis B., Ortiz B., Bleecker E.R., Kianifard F. et al. More than a decade follow-up in patients with severe or difficult-to-treat asthma: The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) II. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(5):1590–1597.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.07.014>.
24. Бродская О.Н., Белевский А.С. Факторы достижения контроля бронхиальной астмы: глобальный и персонализированный подход. *Практическая пульмонология*. 2016;(4):3–8. Режим доступа: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_4_2016_3.pdf.
25. Brodskaya O.N., Belevskiy A.S. Asthma control achievement factors: global and personalized approach. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2016;(4):3–8. (In Russ.) Available at: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_4_2016_3.pdf.
26. Кобякова О.С., Куликов Е.С., Деев И.А., Пименов И.Д., Коломеев И.Л. Естественное течение бронхиальной астмы: гендерный аспект. *Пульмонология*. 2017;(6):781–788. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-6-781-788>.
27. Kobyakova O.S., Kulikov E.S., Deev I.A., Pimenov I.D., Kolomeets I.L. Gender aspects of natural course of asthma. *Pul'monologiya*. 2017;(6):781–788. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-6-781-788>.
28. Quanjer P.H., Brazzale D.J., Boros P.W., Pretto J.J. Implications of adopting the Global Lungs Initiative 2012 all-age reference equations for spirometry.

- try. *Eur Respir J.* 2013;42(4):1046–1054. <https://doi.org/10.1183/09031936.00195512>.
23. Ревякина В.А., Дайхес Н.А., Генне Н.А. (ред.). *РАДАР. Аллергический ринит у детей: рекомендации и алгоритм при детском аллергическом рините*. М.; 2015. 80 с.
Revyakina V.A., Daikhes N.A., Geppe N.A. (eds.). *RADAR. Allergic rhinitis in children: recommendations and algorithm for children with allergic rhinitis*. Moscow; 2015. 80 p. (In Russ.)
 24. Камаев А.В., Макарова И.В., Трусова О.В. Критерии отбора педиатрических пациентов для базисной терапии омализумабом как главный фактор долгосрочного поддержания контроля тяжелой бронхиальной астмы. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2018;(2):61–67. Режим доступа: https://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/363/2018_2_5184.pdf.
Kamaev A.V., Makarova I.V., Trusova O.V. Selection criteria in pediatric patients for omalizumab controller treatment: main long-term control factor of severe bronchial asthma. *Pediatrics*. 2018;(2):61–67. (In Russ.) Available at: https://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/363/2018_2_5184.pdf.
 25. Ненасева Н.М. Т2-бронхиальная астма: характеристика эндотипа и биомаркеры. *Пульмонология*. 2019;(2):216–228. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-2-216-228>.
Nenasheva N.M. T2-bronchial asthma: endotype characteristics and biomarkers. *Pulmonologiya*. 2019;(2):216–228. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-2-216-228>.
 26. Jacquet A., Robinson C. Proteolytic, lipidergic and polysaccharide molecular recognition shape innate responses to house dust mite allergens. *Allergy*. 2020;75(1):33–53. <https://doi.org/10.1111/all.13940>.
 27. Stokes A.B., Kieninger E., Schögler A., Kopf B.S., Casaulta C., Geiser T. et al. Comparison of three different brushing techniques to isolate and culture primary nasal epithelial cells from human subjects. *Exp Lung Res*. 2014;40(7):327–332. <https://doi.org/10.3109/01902148.2014.925987>.
 28. Brożek J.L., Bousquet J., Agache I., Agarwal A., Bachert C., Bosnic-Anticevich S. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) Guidelines – 2016 Revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(4):950–958. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.03.050>.
 29. Камаев А.В. Периостин как предиктор неконтролируемого течения астмы и снижения показателей функции легких у пациентов разных возрастных групп. *Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова*. 2020;(4):71–79. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2020-27-4-71-79>.
Kamaev A.V. Periostin as a predictor of uncontrolled asthma and lung function decline in patients of different age groups. *The Scientific Notes of the Pavlov University*. 2020;(4):71–79. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2020-27-4-71-79>.
 30. Зайнуллина О.Н., Печкуров Д.В., Хисматуллина З.Р., Ганковская Л.В. Пилотное исследование уровней Toll-подобного рецептора 2 и тимического стромального лимфопоэтина в сыворотке крови детей с atopическим дерматитом. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2021;(2):64–71. Режим доступа: <https://pediatrjournal.ru/archive?show=381§ion=6155>.
Zaynullina O.N., Pechkurov D.V., Hismatullina Z.R., Gankovskaya L.V. The pilot study of Toll-like receptor level 2 and thymic stromal lymphopoietin in children with atopic dermatitis. *Pediatrics*. 2021;(2):64–71. (In Russ.) Available at: <https://pediatrjournal.ru/archive?show=381§ion=6155>.
 31. Чудаков Д.Б., Шевченко М.А., Фаттахова Г.В., Свищевская Е.В. Роль аларминов в синтезе тканевых цитокинов. *Прикладная биохимия и микробиология*. 2019;(1):17–24. <https://doi.org/10.1134/S0555109919010033>.
Chudakov D.B., Shevchenko M.A., Fattakhova G.V., Svirshchevskaya E.V. Effect of Alarmins on the Synthesis of Tissue Cytokines. *Applied Biochemistry and Microbiology*. 2019;(1):17–24. (In Russ.) <https://doi.org/10.1134/S0555109919010033>.
 32. Симбирцев А.С. Цитокины в иммунопатогенезе аллергии. *РМЖ*. 2021;(1):32–37. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-1-32-37>.
Simbircev A.S. Cytokines and their role in immune pathogenesis of allergy. *RMJ*. 2021;(1):32–37. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-1-32-37>.

Информация об авторах:

Камаев Андрей Вячеславович, к.м.н., доцент кафедры общей врачебной практики (семейной медицины), Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; andykka@mail.ru

Мизерницкий Юрий Леонидович, д.м.н., профессор, заведующий отделом хронических, воспалительных и аллергических болезней легких, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2; yulmz@mail.ru

Трусова Ольга Валерьевна, к.м.н., доцент кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени акад. Черноуцкого с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; o-tru@mail.ru

Камаева Ирина Александровна, к.м.н., доцент кафедры общей врачебной практики (семейной медицины), Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; kkami@inbox.ru

Шапорова Наталия Леонидовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой общей врачебной практики (семейной медицины), Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; shapnl@mail.ru

Information about the authors:

Andrey V. Kamaev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of General Medical Practice (Family Medicine), Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; andykka@mail.ru

Yuri L. Mizernitsky, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Chronic, Inflammatory and Allergic Lung Diseases, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics; 2, Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia; yulmz@mail.ru

Olga V. Trusova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy with the course of Allergology and Immunology named after akad. Chernorutsky with the clinic, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; o-tru@mail.ru

Irina A. Kamaeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of General Medical Practice (Family Medicine), Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; kkami@inbox.ru

Natalia L. Shapорова, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of General Medical Practice (Family Medicine), Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; shapnl@mail.ru