

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ПРИВОЛЖСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

**ГОРБУНОВА
КСЕНИЯ ВИКТОРОВНА**

**ВЛИЯНИЕ ВОЗРАСТА И ПОЛА НА КОМОРБИДНОЕ ТЕЧЕНИЕ
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА У ДЕТЕЙ И
ПОДРОСТКОВ**

3.1.21 — Педиатрия

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
д.м.н., доцент Т.И. Елисеева

Москва – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ДАННЫЕ О ВЛИЯНИИ ВОЗРАСТА И ПОЛА НА СОЧЕТАННОЕ ТЕЧЕНИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ.....	13
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ..	28
2.1. Дизайн исследования, характеристика пациентов.....	29
2.2. Методы исследования.....	34
2.3. Статистическая обработка данных.....	40
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ.....	42
3.1. Характеристика участников исследования.....	42
3.2. Клинические и функциональные характеристики БА у детей и подростков с сочетанным течением БА и АР с учетом возраста и пола	51
3.3. Клинические и функциональные характеристики АР у детей и подростков с сочетанным течением БА и АР.	62
3.4. Системные и локальные маркеры Т2-зависимого воспаления у детей и подростков с сочетанным течением БА и АР. Взаимосвязь клинических, функциональных характеристик с системными маркерами Т2-зависимого воспаления у детей и подростков с сочетанным течением БА и АР.....	70
3.5. Взаимосвязь уровня системного тестостерона с клиническими, функциональными и иммунологическими характеристиками у пациентов с БА и АР разного пола.....	81
3.6. Взаимосвязь функции внешнего дыхания и назального респираторного потока у детей и подростков с сочетанным течением БА и АР. Функциональные фенотипы пациентов с БА и АР.....	87

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	95
ВЫВОДЫ.....	109
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	111
ПЕРСПЕКТИВЫ ИЗУЧЕНИЯ ТЕМЫ.....	112
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	113
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	115
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	136

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Бронхиальная астма (далее – БА) – это гетерогенное хроническое заболевание дыхательных путей (далее – ДП), характеризующееся вариабельной их обструкцией и бронхиальной гиперреактивностью. Преобладающей патогенетической основой БА является Т2-зависимое аллергическое воспаление респираторного тракта [27].

Наиболее часто встречающимся сопутствующим заболеванием при БА является аллергический ринит (далее — АР). Существующая теория «Единые дыхательные пути – единая болезнь» предполагает, что БА и АР являются анатомически и патогенетически тесно взаимосвязанными заболеваниями [5, 6]. Это позволило Всемирной организацией по аллергии (WAO) в 2004 году ввести термин «CARAS», который характеризует сочетанное течение БА и АР как единый синдром, имеющий в основе Т2-зависимое воспаление слизистой оболочки ДП [93]. Установлено, что пролонгированное и неконтролируемое течение АР у пациентов с БА может сопровождаться формированием полипозных и гиперпластических изменений синоназальной слизистой оболочки (далее – ПГССО) и развитием хронического риносинусита (далее – ХРС) с полипами или без них. Развитие ПГССО может снижать уровень контроля БА и АР и качество жизни в целом [6–8]. Имеются немногочисленные данные о том, что дебют ХРС у пациентов с БА возможен уже в детском и подростковом возрасте [12-14].

Кроме того, известно, что для сочетанного течения БА и АР характерными являются половые и возрастные различия. В детском возрасте, а именно, в препубертатном периоде, БА встречается чаще у мальчиков. После старта пубертата и к концу периода полового созревания встречаемость БА, а также тяжесть симптомов преобладают у девочек. У мальчиков в пубертате и к концу полового созревания наблюдается постепенное снижение выраженности симптомов БА [7]. Половые и возрастные различия течения БА описаны в

литературе, однако влияние пола и возраста на сочетанное течение БА и АР в настоящее время изучено недостаточно [13].

Степень разработанности темы

Влияние возраста и пола на сочетанное течение БА и АР является важным аспектом ведения данных пациентов [51, 53-55]. Однако в настоящее время основные исследования выполнены на когортах взрослых пациентов; исследования у детей и подростков немногочисленны. При этом, как правило, рассматривается изолированное течение БА и АР в аспекте влияния на них возраста и пола.

Продemonстрировано, что в детском возрасте распространенность диагностированной БА у мальчиков выше, чем у девочек, и данная тенденция сохраняется до начала пубертатного возраста [52, 59-60]. Половые различия в течении БА стираются с началом пубертатного периода, а к концу полового созревания доля лиц женского пола с БА начинает преобладать, и данная тенденция сохраняется у взрослых пациентов с БА [52-53, 59-60].

Встречаемость и клинические проявления АР различны у пациентов разного возраста и пола [61]. В детском возрасте преобладают симптомы назальной обструкции в то время, как у подростков они дополняются психоастеническими симптомами, включая головные боли, нарушение сна, сложности в учебе [66]. Встречаемость и симптоматика АР, как и БА, могут иметь половой диморфизм [62-65].

Причины полового диморфизма течения аллергических заболеваний точно не установлены. Среди предполагаемых механизмов развития половых и возрастных различий выделяют: анатомо-физиологические особенности развития респираторной системы, гормональные, нервно-регуляторные и иммунологические изменения в период полового созревания. Данные различия, вероятно, обусловлены дифференциацией гормонального профиля и различным влиянием половых гормонов на иммунологическую реактивность.

Вместе с тем, вопрос о коморбидном течении БА и АР с позиции влияния возраста и пола у детей и подростков является недостаточно изученным.

Эволюция сочетанного течения БА и АР, по-видимому, различается между полами, что может свидетельствовать о сложном взаимодействии биологических, генетических, экологических и социально-экономических факторов в патогенезе заболеваний. Однако точные механизмы полового различия сочетанного течения БА и АР остаются во многом неизученными [117-118].

Цель исследования

Оптимизация помощи детям и подросткам с коморбидным течением бронхиальной астмы и аллергического ринита на основании определения закономерностей возрастной эволюции заболеваний с учетом половых различий.

Задачи исследования

1. На основе изучения клинических и функциональных параметров дать характеристику БА и АР при сочетанном их течении с позиции влияния возраста и пола пациентов.
2. Изучить влияние возраста и пола на системные маркеры Т2-зависимого воспаления у пациентов с сочетанным течением БА и АР.
3. Изучить взаимосвязь уровня системного тестостерона с клиническими и функциональными параметрами, а также с системными маркерами Т2-зависимого воспаления у пациентов с сочетанным течением БА и АР разного пола.
4. На основе функциональных характеристик верхних и нижних ДП выделить функциональные фенотипы сочетанного течения БА и АР для оптимизации ведения детей и подростков с сочетанием БА и АР с учетом установленных закономерностей возрастной эволюции заболеваний и половых различий.

Научная новизна

Работа посвящена изучению влияния возраста и пола на сочетанное течение БА и АР у детей и подростков с одновременной оценкой клинических и функциональных параметров состояния верхних и нижних ДП, а также системных маркеров Т2-зависимого воспаления.

Впервые на репрезентативной педиатрической когорте с использованием клинико-функционального анализа комплексно продемонстрирована разнонаправленность возрастной эволюции БА у мальчиков и девочек, характерная как для клинических (бронхиальный домен CARAT), так и для функциональных (z-критерий ОФВ₁/ФЖЕЛ) параметров. Данная закономерность впервые верифицирована у педиатрических пациентов с коморбидным течением БА и АР.

На основании определения пикового назального инспираторного потока у здоровых детей впервые получены регрессионные уравнения для расчета должноствующих значений ПНИП у детей и подростков с учетом пола пациентов.

С использованием полученных должноствующих значений ПНИП впервые в педиатрической когорте дана характеристика назальной респираторной функции у пациентов с сочетанным течением БА и АР с позиций влияния на нее возраста и пола, что обуславливает необходимость отдельного мониторинга верхних и нижних ДП вне зависимости от динамики спирометрических показателей внешнего дыхания.

Впервые представлена системная оценка распространенности и возрастной динамики гиперпластических и полипозных изменений синоназальной слизистой оболочки у детей и подростков с сочетанным течением БА и АР.

Впервые в педиатрической когорте у пациентов с сочетанным течением БА и АР показано, что системный уровень тестостерона у мальчиков положительно коррелирует с контролем БА и бронхиальной проходимостью при наличии отрицательных корреляций с системными маркерами Т2-зависимого воспаления (абсолютным содержанием эозинофилов в крови).

Впервые разработана оригинальная система функциональных фенотипов (ФФ) коморбидного течения БА и АР на основе одновременной оценки бронхиальной проходимости (z ОФВ₁/ФЖЕЛ) и назальной респираторной функции (ПНИП %ДВ).

Теоретическая значимость

Установлено, что единство патогенеза БА и АР как Т2-зависимых воспалительных заболеваний не обуславливает синхронности клинической эволюции патологии верхних и нижних ДП — направленность и темп возрастных изменений зависят от пола пациента.

Генез полового диморфизма БА в педиатрической популяции сложен и частично обусловлен андрогенным влиянием у мальчиков. Уровень системного тестостерона имеет прямую взаимосвязь с бронхиальным доменом CARAT-10 и с бронхиальной проходимостью (z ОФВ₁/ФЖЕЛ) и обратную с системными маркерами Т2-зависимого воспаления, но только у мальчиков.

Внесен методологический вклад в концепцию функционального фенотипирования аллергических заболеваний. Предложенный принцип функционального фенотипирования у пациентов с сочетанным течением БА и АР охватывает оба анатомических отдела дыхательных путей и создает основу для ведения пациентов с учетом доминирующего локуса обструкции. Это позволяет реализовать персонифицированный подход к лечению с учетом имеющихся клинико-функциональных нарушений.

У части пациентов с сочетанным течением БА и АР уже в детском возрасте выявлен дебют формирования ПГССО. Частота выявления ПГССО у пациентов с сочетанным течением БА и АР увеличивается в подростковом возрасте независимо от пола.

Практическая значимость

Результаты выполненного исследования свидетельствуют о целесообразности дифференцированного мониторинга пациентов с коморбидным течением БА и АР с учетом их пола и возраста. Пол пациентов должен рассматриваться как важный параметр при планировании объема и интенсивности диспансерного наблюдения.

Разработанная программа ЭВМ (Роспатент №2025694595 от 08.12.2025) для диагностики носовой обструкции у детей и подростков разного пола позволяет объективно оценить параметры носового дыхания на основе анализа пикового назального инспираторного потока на всех этапах ведения пациентов.

Продемонстрированный у части пациентов уже в детском возрасте дебют гиперпластических и полипозных изменений синоназальной слизистой оболочки свидетельствует о необходимости формирования соответствующей настороженности и мультидисциплинарного ведения этой категории детей и подростков, с обязательным участием оториноларинголога.

Выявленная взаимосвязь уровня системного тестостерона с клинико-функциональными характеристиками БА позволяет рассматривать этот показатель в качестве дополнительного биомаркера прогноза течения БА у мальчиков в пубертатном периоде.

Предложенная система из четырех функциональных фенотипов, основанная на одновременной оценке z ОФВ₁/ФЖЕЛ и ПНИП %ДВ, позволяет определить доминирующий уровень обструкции дыхательных путей и персонализировать терапевтическую стратегию.

Методология и методы исследования

Исследование основывалось на комплексном подходе, объединяющем универсальные теоретические и эмпирические методы с профильными специализированными инструментами. В методологию были включены

сравнительные исследования, выполненные с применением современных статистических методов, что позволило достоверно подтвердить выдвинутые гипотезы.

Личный вклад автора

Автором проведен обзор научной литературы, выявлены ключевые тенденции в исследуемой области. На основе собранных данных разработан дизайн исследования с методологией сбора и обработки информации. Собраны и проанализированы данные пациентов, включая анамнез, объективные данные и результаты лабораторных и функциональных исследований. После статистической обработки результатов выполнена интерпретация данных, что позволило сформулировать выводы и рекомендации. Итоги исследования представлены в рецензируемых научных журналах и на конференциях.

Основные положения, выносимые на защиту

- У детей и подростков с сочетанным течением БА и АР отмечается возраст-зависимая экспрессия клинических, функциональных и иммунологических характеристик, различающаяся у мальчиков и у девочек.
- Улучшение клинических, функциональных и иммунологических характеристик БА у мальчиков в ППВ во многом обусловлено влиянием андрогенов.
- Для пациентов с сочетанным течением БА и АР характерны различные функциональные фенотипы, отражающие состояние бронхиальной и назальной проходимости. Встречаемость данных фенотипов зависит от пола и возраста пациентов.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность представленных результатов обусловлена адекватной выборкой участников, применением современных диагностических инструментов и строгим статистическим анализом.

Ключевые аспекты диссертационной работы были представлены и подверглись обсуждению на ряде научных форумов различного уровня, включая международные, всероссийские и региональные конференции, а именно:

- Межрегиональная конференция «Избранные вопросы педиатрии и неонатологии». (Нижний Новгород, 2023)
- VI Всероссийская научно-практическая конференция молодых ученых и студентов с международным участием «VolgaMedScience» (Нижний Новгород, 2023);
- V Всероссийский Съезд АДАИР (Москва, 2023);
- XXXIV Национальный конгресс по болезням органов дыхания. (Москва, 2024);
- XIII Петербургский форум оториноларингологов России (Санкт-Петербург, 2024);
- XIII Международный междисциплинарный конгресс по заболеваниям органов головы и шеи (Москва, 2025);
- Всероссийский форум оториноларингологов с международным участием «Актуальные вопросы оториноларингологии: от истории к современным исследованиям» (Нижний Новгород, 2025).
- XXXV Национальный конгресс по болезням органов дыхания. (Москва, 2025);
- V Нижегородская конференция АДАИР (Нижний Новгород, 2025);

Апробация проведена на научно-проблемной комиссии «Факультетской и поликлинической педиатрии» ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, протокол №1 от 16.09.2025 г.

Публикации по теме диссертации

Научный вклад автора в исследуемую область подтверждается 18 публикациями, ключевыми среди которых являются 10 статей в рецензируемых журналах, индексируемых в Scopus. Кроме того, опубликованы 4 иные работы, 4 материала конференций. Выпущено 1 учебное пособие и получено 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа включает введение, три тематических раздела — обзор актуальной научной литературы, описание материалов и примененных методов исследования, а также представление полученных результатов — и заключительный раздел с выводами и рекомендациями. В составе работы находится библиографический список, содержащий 37 отечественных и 130 зарубежных источников, а также перечень принятых сокращений и условных обозначений. Общий объем диссертации составляет 140 страниц машинописного текста, дополненного 26 таблицами и 35 иллюстрациями.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ДАННЫЕ О ВЛИЯНИИ ВОЗРАСТА И ПОЛА НА СОЧЕТАННОЕ ТЕЧЕНИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ (обзор литературы)

БА - гетерогенное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением ДП, наличием респираторных симптомов, таких как приступы затруднения дыхания, удушья, свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди и кашель, которые варьируют по времени и интенсивности, и проявляются вместе с вариабельной обструкцией ДП [18].

Современные научные исследования подтверждают, что патогенез БА является сложным, основанным на взаимодействии как внутренних (эндогенных), так и внешних (экзогенных) факторов. К основным клиническим проявлениям заболевания относятся: бронхоспазм — сужение ДП, вызывающее затруднение дыхания; гиперсекреция слизи, приводящая к закупорке бронхов; отек слизистой оболочки ДП, усугубляющий их сужение; а также последующее ремоделирование структуры стенок бронхов, что сопровождается их утолщением и потерей эластичности, усугубляя течение болезни [18].

В детском и подростковом возрасте ключевым звеном в патогенезе БА является Т2-зависимое аллергическое воспаление ДП. Этот процесс обусловлен активацией Т2-клеток, которые продуцируют ряд провоспалительных цитокинов, основными из которых являются IL-4, IL-5 и IL-13. Эти цитокины вызывают усиленное образование и выделение слизи, хемотаксис клеток-эффекторов (эозинофилов и др.) в очаг воспаления, способствуют отеку и повышению чувствительности бронхов к различным раздражителям. В результате развивается типичная клиническая картина, характерная для аллергической БА [22]. У значительной доли пациентов применение базисной противовоспалительной терапии с включением ингаляционных глюкокортикостероидов с целью купирования Т2-зависимого воспаления позволило добиться контролируемого течения БА [18].

Несмотря на имеющуюся современную терапию БА, существенная часть пациентов (20-30%) имеет недостаточный уровень контроля заболевания [18]. В связи с этим в настоящее время пристальное внимание уделяется поиску причин неконтролируемого течения БА, среди которых основная роль отводится гетерогенности ее патогенеза и коморбидности с другими заболеваниями [14-17, 97]. В перечень коморбидных заболеваний, затрудняющих достижение контроля БА, входят: ринит, риносинусит, ожирение, ГЭРБ, пищевая аллергия и другие патологические состояния [4]. Это позволило выделить различные фенотипы болезни, имеющие определенные клинические характеристики.

Для детей и подростков с БА основным коморбидным заболеванием является АР [1]. Для АР также характерно Т2-зависимое воспаление, которое определяет характерные клинические симптомы АР, а именно: назальную обструкцию, ринорею, чихание и зуд. Современная концепция «единые дыхательные пути – единая болезнь» подчеркивает, что аллергическое воспаление верхних и нижних ДП у пациентов с БА и АР представляет собой единую патогенетическую систему, объединенную общими механизмами развития [11, 24, 106, 148].

В 2004 году Всемирная организация по аллергии (WAO) предложила термин «CARAS» (Combined Allergic Rhinitis and Asthma Syndrome), который рассматривает коморбидное течение БА и АР как единый синдром. Данный синдром базируется на Т2-зависимом воспалении слизистой оболочки как верхних, так и нижних ДП [28]. Основой этой концепции является тесная взаимосвязь в патогенезе обоих заболеваний, сходство состава воспалительных клеток и единые подходы к их лечению [28].

Очевидно, что коморбидное течение БА и АР может взаимно влиять на течение обоих заболеваний [6,7]. Это определяет необходимость одновременной оценки клинических, функциональных и иммунологических характеристик верхних и нижних ДП при ведении пациентов с сочетанным течением БА и АР.

В последние годы активно обсуждается частое отсутствие прямой синхронности проявлений БА и АР у конкретных пациентов [98]. В качестве

потенциальных причин рассматривается персональный спектр сенсibilизации и влияние аэродинамических размеров сенсibilизирующих аллергенов на превалирование симптоматики со стороны БА или АР у пациентов с CARAS [99, 100]. Кроме того, определенное влияние на отсутствие синхронности проявлений БА и АР у некоторых пациентов может оказывать разное эмбриональное происхождение верхних и нижних ДП, что обуславливает различия в процессах ремоделирования при АР и БА [98].

Таким образом, несмотря на признанную общность механизмов Т2-воспаления в генезе БА и АР у пациентов с сочетанным их течением, вовлеченность верхних и нижних ДП в формирование клинических проявлений у конкретных пациентов может быть различной. Кроме того, при CARAS значительная часть клинических симптомов, включая кашель, нарушения сна, психоастенические нарушения, являются интегральными для БА и АР, что может затруднять принятие решения об уровне контроля БА и/или АР [104]. Это определяет высокую актуальность изучения коморбидности БА и АР.

Аллергический ринит и гипертрофические изменения синоназальной слизистой оболочки у детей и подростков с сочетанным течением БА и АР

Современные исследования демонстрируют, что у пациентов с БА, страдающих длительным АР, часто развивается ПГССО, что сопровождается ХРС с полипами или без них [29-32, 163-164]. Образование гипертрофических и полипозных изменений существенно ухудшает качество жизни и может влиять на достижение контроля БА.

Согласно эпидемиологическим исследованиям, распространенность ХРС с полипами среди взрослых пациентов с БА варьирует от 31,4% до 94,4%, при этом частота заболевания увеличивается с возрастом [8-11]. В «Европейском позиционном документе по риносинуситу и полипам носа» 2020 года отмечается, что у пациентов с БА старше 40 лет ХРС с полипами выявляется в четыре раза чаще, чем у лиц моложе 40 лет [162]. Вместе с тем, современная научная

литература и наши собственные исследования показывают, что первые проявления ПГССО у пациентов с коморбидным течением БА и АР могут возникать уже в детском и подростковом возрасте [12-14].

До настоящего времени патогенез формирования ПГССО у пациентов с коморбидным течением БА и АР нельзя считать установленным, он является предметом активного клинического и научного поиска [12,15,16,162]. Ключевыми моментами в изучении формирования ПГССО являются: эндотипирование воспаления слизистой оболочки ДП, изучение особенностей репаративных процессов, клинические особенности сочетанного течения БА и АР. [12,15,17,18].

T2-зависимое воспаление является преобладающим эндотипическим вариантом БА и АР у детей и подростков. Важными биомаркерами, характеризующими локальный T2-зависимый воспалительный процесс в верхних ДП, считаются: иммуноглобулин Е (далее - IgE) назального секрета и эозинофильный катионный протеин (далее - ЭКП) назального секрета [33-39]. При этом, в настоящее время отсутствуют комплексные данные о взаимосвязи локальных и системных маркеров T2-зависимого воспаления у пациентов с сочетанным течением БА и АР. Кроме того, недостаточно данных об экспрессии локальных маркеров T2-зависимого воспаления у детей и подростков с ПГССО и без них [33]. В этой связи является актуальным определение механизмов развития ПГССО у детей и подростков с сочетанным течением БА и АР, что может обеспечить своевременную диагностику, подбор лечения и определение схем профилактики.

Влияние возраста и пола на течение БА и АР у детей и подростков

Влияние возраста и пола на распространенность и тяжесть БА и АР является одним из важнейших аспектов, который привлекает все больше внимания в последние годы.

Известно, что для БА характерными являются половые и возрастные различия. В препубертатном возрасте БА более распространена среди мальчиков, чем среди девочек [43, 51, 53-55]. Также, по данным литературных источников показано, что у мальчиков, по сравнению с девочками, в детском возрасте отмечаются более высокие показатели сенсibilизации, общего уровня IgE и количества эозинофилов в крови [43-49].

Следует отметить, что по данным федеральных клинических рекомендаций, одним из факторов, влияющих на развитие и проявления БА является пол [3, 27].

В дебют пубертатного периода половые различия по течению БА выравниваются, что отражено в ряде зарубежных исследований. По данным работы Vink N.M и соавт., среди 2230 детей и подростков с БА переход к преобладанию числа девочек с БА над мальчиками происходит в возрасте между 11 и 16 годами [52]. В возрасте 11 лет различия в распространенности БА между мальчиками и девочками не были статистически значимыми ($p = 0,81$), но к 16 годам количество мальчиков с БА уменьшилось [52]. С началом пубертатного периода половые различия по течению БА стираются [58]. По мере завершения пубертата БА принимает более тяжелое течение у лиц женского пола. Так, исследовательским коллективом M.Schatz et al. (2003) была проанализирована частота госпитализации пациентов и необходимость применения базисной и неотложной терапии среди подростков с БА. Показано, что мальчики до 13 лет обращались за медицинской помощью чаще, чем девочки ($p < 0,01$), в то время как с 14-летнего возраста девочки имели более выраженную симптоматику обострения БА и чаще нуждались в применении базисной и неотложной помощи [59]. Аналогичные результаты получены в исследовании J.S.Debley et al. (2004), где было показано, что пик обращений по поводу обострения БА у мальчиков был в возрасте 4 лет, минимальное количество обращений было в возрасте 18 лет. Обратная тенденция наблюдалась у девочек: низкий риск госпитализации в детском возрасте и максимальное количество обращений за медицинской помощью - к 17 годам. При этом в фазу начала пубертата гендерных различий в

данном исследовании не выявлено [60]. Причины полового диморфизма течения аллергических заболеваний у пациентов разного пола точно не установлены. Среди предполагаемых механизмов развития гендерных различий выделяют: анатомо-физиологические особенности развития бронхолегочной системы, гормональные, нервно-регуляторные и иммунологические изменения в период полового созревания.

Для АР также описан возраст-зависимый половой диморфизм встречаемости и тяжести течения, однако, эта тема является более дискуссионной, чем половой диморфизм у пациентов с БА [101-103].

Распространенность АР зависит от возраста пациентов. По данным некоторых источников, встречаемость АР увеличивается по мере взросления пациентов, значительно возрастая среди пациентов старшего подросткового возраста [61, 148]. Частота, интенсивность и длительность симптомов АР могут отличаться у пациентов разного пола, но эти данные достаточно противоречивы. Отмечено, что симптомы АР у части мальчиков с БА и АР могут стабилизироваться в подростковом возрасте, а у девочек чаще встречается усиление симптомов АР в периоде полового созревания [62-65, 148]. При этом, у пациентов подросткового возраста, независимо от пола, к симптомам заложенности носа присоединяются симптомы психоастенического синдрома. В настоящее время отмечается недостаток сведений о потенциальном влиянии возраста и пола на синопазальные симптомы у детей и подростков с коморбидным течением БА и АР.

Сочетанное течение БА и АР, в аспекте влияния на него возраста и пола, крайне скупо освещено в современной литературе. Учитывая имеющиеся данные о половом диморфизме в течении БА и АР как отдельных заболеваний, можно полагать, что и сочетанное их течение во многом зависит от возраста и пола. При этом характеристики и механизмы гендерных различий сочетанного течения БА и АР нельзя считать установленными.

Влияние возраста и пола на жалобы у детей и подростков с сочетанным течением БА и АР

Симптомы БА варьируемы у разных пациентов и во многом зависят от фенотипа БА и коморбидных заболеваний. Для аллергической БА характерны: одышка, дистанционные хрипы, ощущение стеснения в грудной клетке, кашель, нарушение толерантности к физической нагрузке [70]. В рамках исследования «Программа управления астмой у детей» (СAMP) симптомы БА в течение длительного времени отслеживались у пациентов в возрасте до 18 лет [73], половое созревание в данном исследовании оценивалось с помощью измерения стадий Таннера. По полученным данным, у пациентов с БА на стадии Таннера 1 (возраст <7), мальчики чаще сообщали о симптомах астмы по сравнению с девочками. Однако, в период полового созревания у девочек наблюдалось увеличение частоты и выраженности симптомов астмы, а у мальчиков – их уменьшение к концу полового созревания (стадии Таннера 4–5) [73].

Наиболее распространенными жалобами при АР являются заложенность носа, насморк, чихание и зуд в носу [71]. Влияние пола и возраста на клинические проявления АР нельзя считать установленными, однако большинство авторов сообщают об усилении синоназальных симптомов по мере взросления пациентов [105 – 107]. Одной из потенциальных причин прогрессирования синоназальных симптомов является патологическое ремоделирование синоназальной слизистой оболочки, с развитием ХРС с ПГССО.

В исследовании Lourenço O, и соавт., которое было проведено среди когорты взрослых пациентов, было показано, что по данным опросника SARAT-10 уровень контроля БА и АР был выше у мужчин (18%), чем у женщин (10%). Подобных исследований, проведенных в когорте пациентов детского возраста, нами не было обнаружено.

Таким образом, в настоящее время недостаточно данных о возрастной эволюции клинических проявлений сочетанного течения БА и АР у детей и подростков, и влияния на них пола. Взаимосвязь симптомов аллергического

поражения верхних и нижних ДП часто недооценивается, что приводит к недостаточному контролю как БА, так и АР.

Влияние возраста и пола на функцию внешнего дыхания и назальную респираторную функцию у детей и подростков с сочетанным течением БА и АР

По мере взросления ребенка абсолютные параметры функции внешнего дыхания линейно увеличиваются синхронно с ростом. В период полового созревания начинают проявляться половые различия, заключающиеся в повышении абсолютных значений объемных показателей функции внешнего дыхания у мальчиков по сравнению с девочками [75-77].

Более высокая распространенность БА у мальчиков в детском возрасте отчасти объясняется дисанаптическим ростом ДП. Рост легочной паренхимы опережает рост ДП, что приводит к явлению дисанапсиса [74]. Это, с анатомической и функциональной точки зрения, может предрасполагать к более частому развитию бронхообструктивного синдрома у мальчиков, в отличие от девочек.

Ведущим методом оценки ограничения экспираторного воздушного потока и «золотым стандартом» ведения пациентов с БА является метод спирометрии [27]. В соответствии с клиническими рекомендациями основными диагностическими критериями обструктивных нарушений вентиляции является снижение соотношения $ОФВ_1/ЖЕЛ$ и/или $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ [8, 21, 27, 108-109]. Спирометрические данные пациентов оцениваются в сравнении с диапазоном их значений у здоровых людей с учетом возраста, роста, пола и расы [3, 27]. Несмотря на то, что существует множество исследований об изменениях ФВД у пациентов с БА, влияние пола и возраста на спирометрические показатели нельзя считать установленным.

В настоящее время существует ряд исследований, показывающих, что половые гормоны в период полового созревания могут оказывать существенное влияние на бронхиальную проходимость. Показано, что эстрогены усиливают

воспаление 2-го типа, увеличивают эозинофильную инфильтрацию и повышают экспрессию ИЛ-4 и ИЛ-13, что приводит к большей гиперреактивности ДП у женщин. Кроме того, колебания уровня прогестерона коррелируют с перименструальными обострениями БА. Тестостерон, по-видимому, напротив оказывает защитное действие, подавляя Т2-зависимое воспаление и ремоделирование дыхательных путей. Эти гормональные факторы способствуют формированию специфических для пола фенотипов астмы [111-113].

У лиц женского пола, как с астмой, так и без нее, ОФВ₁% достигает пика в конце лютеиновой фазы до начала менструации, а затем снижается при снижении циркулирующих эстрогенов и прогестерона [81,82]. Соответственно, падение циркулирующих эстрогенов и прогестерона от лютеиновой к фолликулярной фазе менструального цикла сопровождается повышенной реактивностью бронхов у женщин с астмой [84]. Так, в работе You Noon Jeon et al. (2009) продемонстрировано, что у девушек-подростков ($n = 143$; средний возраст – $15,9 \pm 0,8$ года) ОФВ₁ был достоверно ниже в период менструации, чем в другие фазы цикла ($77,5 \pm 10,2$ vs $80,4 \pm 8,6$; $p = 0,03$) [36].

Таким образом несмотря на то, что исследование ФВД является «золотым стандартом» ведения пациентов с БА, влияние возраста и пола на спирометрические параметры у детей и подростков с сочетанным течением БА и АР нельзя считать установленным.

Для оценки назальной респираторной функции применяются несколько неинвазивных методов исследования, основными из которых являются метод передней активной риноманометрии и исследование пикового назального инспираторного потока (далее - ПНИП). Основными преимуществами таких методов являются: независимость от субъективных ощущений пациента или врача, воспроизводимость результатов.

Ринопикфлоуметрия, или измерение ПНИП – это неинвазивный метод объективной оценки проходимости носовых ДП, который позволяет количественно определить скорость воздушного потока, проходящего через носовые ходы, и оценить степень носовой обструкции. В отличие от других

методов оценки проходимости носовых ДП, включая ПАРМ, ринопикфлуометрия обладает рядом преимуществ:

- простота и доступность: не требует сложного оборудования и значительных временных затрат на проведение и интерпретацию результатов;
- минимальная кооперация пациента: пациент выполняет простую дыхательную пробу, что позволяет использовать метод как в клинических условиях, так и в домашних условиях у взрослых и детей;
- отсутствие необходимости в специализированном персонале: проведение исследования не требует значительных технических знаний или привлечения высококвалифицированных специалистов.

Метод основан на измерении скорости воздушного потока, поступающего в полость носа при форсированном вдохе. Воздушный поток, проходя через полость носа, встречает сопротивление, создаваемое внутриносowymi структурами. Этот процесс подчиняется законам аэродинамики и гидродинамики: объем потока воздуха прямо пропорционален градиенту давления и обратно пропорционален сопротивлению полости носа.

Измерение осуществляется с помощью специального устройства — ринопикфлуометра. Ринопикфлуометр — это компактный портативный прибор, оснащенный лицевой маской, которую пациент плотно прикладывает к носу, не касаясь его, при закрытом рте. При форсированном вдохе прибор регистрирует максимальную скорость воздушного потока, проходящего через носовые ходы.

Несмотря на существующие исследования, на сегодняшний день отсутствуют общепринятые референсные значения ПНИП для здоровых лиц и пациентов с носовой обструкцией, особенно для когорты детей и подростков. Интерпретация снижений ПНИП ограничена в клиническом применении. Существуют лишь единичные исследования, затрагивающие интерпретацию значений ПНИП у детей с БА. В исследовании Silva C. с соавт., было показано, что у детей и подростков с БА отмечены более низкие значения ПНИП, по сравнению с группой контроля без БА [149].

Дискуссия о единстве аллергического воспалительного процесса верхних и нижних ДП может быть разрешена путем оценки взаимосвязи функции внешнего дыхания и назальной респираторной функции, однако исследования такого рода единичны и не включают группу детей и подростков. В исследовательской работе Motomura С., и соавт. было показано, что у пациентов с АР наблюдалось ограничение воздушного потока как в верхних, так и в нижних ДП [85], а в исследовании Iyer А., и соавт. показано, что пациенты с АР имеют высокий риск скрытого повреждения нижних ДП [86]. Несмотря на имеющиеся исследования, подтверждающие связь между тяжестью АР и течением БА, комплексный анализ функции носового и бронхиального дыхания в них не проводился [87, 88], что подчеркивает необходимость дальнейших работ по изучению функциональной взаимосвязи верхних и нижних ДП у детей и подростков с коморбидным течением БА и АР.

Таким образом, в настоящее время назальная респираторная функция у детей и подростков с сочетанным течением БА и АР остается недостаточно изученной и требует проведения дальнейших исследований, в том числе с учетом возраста и пола пациентов.

*Влияние возраста и пола на системные показатели Т-2-воспаления у
детей и подростков с сочетанным течением БА и АР*

Патогенетической основой как БА, так и АР является Т2-зависимое воспаление, маркерами которого являются цитокины 2-го типа, ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13, эозинофилы, IgE. Вырабатываемый Th2-клетками ИЛ-4 имеет важное значение для аллерген-специфической продукции IgE. В свою очередь ИЛ-5 отвечает за привлечение эозинофилов в очаг воспаления.

Аллергены способны проявлять ферментативную активность, которая повреждает слои эпителиальных клеток, активируя дендритные клетки слизистой оболочки. Дендритные клетки способствуют дифференцировке наивных CD4⁺ Т-клеток в клетки Th2, продуцирующие цитокины 2 типа [89].

Клетки Th2 считаются основным источником цитокинов 2-го типа при аллергических заболеваниях, при этом в исследовании Neill DR и соавт. было показано, что в легких существует резервуар цитокинов 2-го типа. В данном исследовании показано, что содержащиеся в легочной ткани врожденные лимфоидные клетки группы 2 (ILC2) являются источником ИЛ-13 и ИЛ-5, ИЛ-4. Активация ILC2 способствует инфильтрации эозинофилов, при этом выработка IgE требует дополнительного развития адаптивных ответов Th2 [90].

Эти данные показывают, что воспаление 2 типа может протекать по двум путям:

- с активацией T2-хелперов и повышением сывороточного IgE;
- с активацией ILC2, что, в свою очередь влечет за собой повышение уровня эозинофилов крови, без повышения уровня IgE [90].

Мониторирование содержания биомаркеров T2-зависимого воспаления рассматривается как важный компонент ведения пациентов с аллергическими заболеваниями [1]. Наиболее доступными в широкой клинической практике являются определение эозинофилов в периферической крови и уровня IgE общего в сыворотке крови. Важность определения этих параметров регулируется клиническими рекомендациями по ведению пациентов с БА и АР [27].

Динамика изменений уровня содержания классических маркеров T2-зависимого воспаления, таких как абсолютное содержание эозинофилов в крови и IgE общего, у детей и подростков разного пола имеет ограниченное количество исследований, которые достаточно противоречивы. Это отчасти объясняется фенотипическим многообразием аллергических заболеваний. В работе Katsanakis N. и соавт. показано, что у детей младше 12 лет общее содержание IgE у мальчиков статистически значимо превышало значения IgE у девочек ($p < 0,01$). В возрасте от 12 до 20 лет подобной разницы между полами не наблюдалось. Также установлено, что у детей с аллергической мультиморбидностью уровень общего IgE был выше [91].

По данным современных исследований установлено, что уровень общего IgE имеет прогрессивное увеличение по мере взросления как у здоровых детей,

так и у пациентов с аллергическими заболеваниями. Так, в работах Katsanakis N., и соавт., Lindberg R., и соавт., продемонстрировано, что прогрессивное увеличение IgE, достигает пика в позднем подростковом возрасте [114-115].

Таким образом, мониторинг уровня эозинофилов и общего IgE в периферической крови является необходимым компонентом диагностики и ведения пациентов с сочетанием БА и АР, однако влияние возраста и пола на динамику данных биомаркеров Т2-зависимого воспаления остается недостаточно изученным.

Влияние половых гормонов на формирование полового диморфизма у детей и подростков с сочетанным течением БА и АР

В настоящее время установлено, что важными факторами регуляции иммунной системы являются половые гормоны. Иммунные клетки экспрессируют рецепторы к половым гормонам (эстрогенам, прогестерону, андрогенам), что обеспечивает прямую регуляцию иммунного ответа. Данные рецепторы находятся на Т- и В-клетках, макрофагах, дендритных клетках и НК-клетках, влияя на их созревание, активность и выработку цитокинов. Механизмы, лежащие в основе различий иммунной реакции между пациентами разного пола, обусловлены влиянием как женских, так и мужских гормонов на иммунный ответ, что формирует половой диморфизм [116].

В исследованиях, посвященных влиянию женских половых гормонов на течение аллергических заболеваний, установлено, что механизмы полового диморфизма связаны с модуляцией воспалительного ответа под воздействием эстрогенов. При этом активируются различные клетки иммунной системы: дендритные клетки, врожденные лимфоидные клетки, Th1, Th2, Т-регуляторные (Treg) и В-регуляторные (Breg) клетки. Также участвуют различные белки и цитокины, в частности интерлейкины IL-4, IL-5, IL-10 и IL-13, что, вероятно, объясняет более выраженный иммунный ответ у женщин по сравнению с мужчинами [6].

Имеются литературные данные, которые демонстрируют изменения количества жалоб и реактивность ДП у лиц женского пола с БА, связанные с фазой менструального цикла, что, вероятно, связано с изменением гормонального профиля в данный период [94].

По данным многих авторов, у взрослых пациентов женского пола менструальный цикл часто связан с обострением астмы, что оценивается по ухудшению клинических симптомов и повышению бронхиальной гиперреактивности. Следует отметить, что усиление симптомов БА у взрослых пациентов женского пола с тяжелым течением БА отмечен в конце лютеиновой фазы и до начала менструации [82]. В исследовании коллектива авторов Skobeloff Е.М. и соавт. показано, что в группе женщин с БА период пика содержания эстрадиола в сыворотке крови наиболее часто взаимосвязан с клиническим обострением БА [95]. Несмотря на это, до сих пор существует мало доказательств, подтверждающих провоцирование обострения БА эстрогенами через экспрессию иммунных клеток, участвующих в воспалении 2 типа.

Учитывая половое неравенство при астме, мужские половые гормоны также представляют интерес в аспекте изучения влияния на патогенез заболевания.

В работе коллектива авторов Laffont S. et al (2017) показано, что у лиц женского пола с астмой наблюдалось более высокое количество ILC2 в легких (врожденные лимфоидные клетки 2-го типа) по сравнению с мужчинами [90]. В анализе, проведенном на мышах, у взрослых особей тестостерон отрицательно влиял на количество ILC2, что свидетельствует о том, что андрогенные гормоны ингибируют воспалительные изменения аллергического типа.

Исходя из результатов данных исследований, различия между полами могут быть обусловлены во многом иммуносупрессивным действием тестостерона. Эти данные также согласуются с общепринятой моделью, согласно которой андрогены, которые вырабатываются в более высоких концентрациях у мужчин в постпубертатном возрасте, как правило, подавляют реактивность иммунных клеток [96].

Используя базу данных пациентов SARP, в одном из исследований рассматривались данные о гормонах, которые были собраны путем забора крови, оценивающего уровни эстрадиола, прогестерона, тестостерона и дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-S) у 187 детей, с одновременным анализом функции легких и контроля симптомов астмы с помощью опросника (ACQ6) [78]. В группе мальчиков была установлена положительная взаимосвязь уровня ДГЭА-S со спирометрическими показателями (ОФВ₁% и ФЖЕЛ%), а также с показателями ACQ6, в то время как в группе девочек была выявлена отрицательная взаимосвязь уровня эстрадиола со спирометрическими показателями (ОФВ₁% и ФЖЕЛ%) [78].

В другом исследовании, в котором приняли участие 2143 взрослых мужчины, было обнаружено, что более высокие уровни тестостерона и дигидротестостерона в сыворотке крови ранним утром были связаны с более высокими показателями ОФВ₁ и ФЖЕЛ [79].

Однако несмотря на то, что существуют работы, указывающие на ингибирующее влияние тестостерона на иммунные реакции, точный патогенез действия андрогенов до сих пор плохо изучен [23, 24].

Учитывая данные литературных источников, необходимы дополнительные исследования для оценки потенциального защитного эффекта тестостерона, поскольку это обеспечит лучшее понимание основного механизма полового неравенства, которое наблюдается при астме.

На основании существующих исследований следует предположить, что сочетанное течение БА и АР различается у пациентов разного пола по мере взросления. Однако точные механизмы данного различия сочетанного течения БА и АР остаются во многом неизученными.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ

Диссертационное исследование выполнено в период с 2020 по 2025 гг. (2020-2022 гг. – анализ ретроспективных данных, 2022-2025 гг. – проспективный сбор данных) на базе педиатрического отделения ГБУЗ НО «Детская городская клиническая больница №1» г. Нижнего Новгорода. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (протокол № 07 от 20.06.2025).

Критерии включения:

1. дети в возрасте от 6 до 17 лет;
2. наличие диагнозов «аллергическая бронхиальная астма» и «аллергический ринит», поставленных в соответствии с действующими международными и национальными согласительными документами;
3. наличие информированного добровольного согласия родителей пациентов до 15 лет, пациентов от 15 до 17 лет на участие в исследовании.

Критерии невключения:

1. наличие острых инфекционных заболеваний, лихорадки;
2. z ИМТ менее $-2z$ и более $+2,5z$;
3. наличие сахарного диабета, аутоиммунных расстройств, первичных иммунодефицитов, онкологических заболеваний;
4. использование системных глюкокортикоидов (менее, чем за 1 месяц до обследования);
5. тяжелое течение БА (в соответствии с критериями GINA 2022- 2025);
6. применение иммунобиологических препаратов;
7. Наличие нарушений полового развития, половой дифференцировки;
8. Сатурация периферической крови кислородом (SpO_2) $<96\%$.

2.1 Дизайн исследования

Исследование включало 4 этапа, Рисунок 1.

Первый этап (2020-2022гг) – анализ ретроспективных данных, включая оценку антропометрических показателей с определением z ИМТ, z роста, спирометрических параметров, гематологических показателей, содержания общего IgE. Всего было проанализировано 162 истории болезни, Рисунок 1.

Второй этап (2022-2025гг.) – проспективный сбор данных. Всего обследовано 368 пациентов, Рисунок 1.

На 2 этапе использованы следующие методы исследования:

- Анализ анамнестических и клинических данных пациентов;
- Оценка антропометрических показателей в соответствии с рекомендациями ВОЗ;
- Интегральная оценка уровня контроля БА и АР - опросник CARAT-10;
- Количественная оценка назальных и синоназальных симптомов валидизированные опросники – TNSS, SNOT-22;
- Оценка функции внешнего дыхания (ФВД);
- Исследование назальной респираторной функции – ринопикфлоуметрия;
- Анализ клеточного состава периферической крови (абсолютное содержание эозинофилов ($10^9/л$);
- Определение содержания общего IgE (МЕ/мл) в сыворотке крови;
- Определение уровня тестостерона в сыворотке крови (нг/мл);
- Исследование назального секрета с определением локальных маркеров Т-2-воспаления;

- Оценка состояния верхних ДП - рутинный осмотр оториноларинголога; по показаниям - выполнение риновидеоэндоскопии и КТ околоносовых пазух;

Всего на 1 и 2 этапе было включено в исследование 530 пациентов, Рисунок 1.

Третий этап – выделение групп по полу, возрасту; анализ данных.

Пациенты были разделены на группы по полу: мальчиков (n=415) и девочек (n=115). В соответствии с рекомендациями ВОЗ и отечественными рекомендациями были выделены возрастные группы: детский возраст (ДВ) - дети в возрасте от 6 до 9 лет, n=122; ранний подростковый возраст (РПВ) - от 10 до 14 лет, n=244; и поздний подростковый возраст (ППВ) - от 15 до 17 лет, n=164 (WHO, 2020; Л. П. Чичерин, 2019).

Проведена оценка влияния возраста и пола на клинические, функциональные характеристики БА и АР у детей и подростков с сочетанным течением БА и АР. Выполнено сравнение показателей в группе мальчиков и девочек в разные возрастные периоды. Оценена встречаемость ПГССО у детей и подростков с БА и АР.

Проведена оценка влияния возраста и пола на иммунологические характеристики у детей и подростков разного пола с сочетанным течением БА и АР. Проведен анализ взаимосвязи клинических, функциональных характеристик БА и АР с системными маркерами Т2-зависимого воспаления с учетом пола пациентов.

Проведена оценка влияния уровня системного тестостерона на клинические, функциональные и иммунологические характеристики БА и АР у детей и подростков с учетом пола пациентов.

Проведена оценка взаимосвязи функциональных характеристик бронхиальной и назальной проходимости. На основе анализа показателей ФВД и назальной респираторной функции выделены функциональные фенотипы сочетанного течения БА и АР.

I этап: ретроспективный анализ данных (N=162)

Оценка антропометрических показателей, в т.ч. z ИМТ, z роста, спирометрических показателей, циркулирующих эозинофилов, содержания общего IgE в сыворотке крови.

II этап: проспективный анализ данных (N=368)

Оценка анамнестических и клинических данных, оценка уровня контроля бронхиальной астмы и аллергического ринита - опросники TNSS, SNOT 22, CARAT-10, оценка состояния верхних дыхательных путей - рутинный осмотр оториноларинголога (по показаниям - выполнение риновидеоэндоскопии), антропометрических показателей, оценка спирометрических показателей, исследование назальной респираторной функции – ринопикфлуометрия, анализ клеточного состава периферической крови (абсолютное содержание эозинофилов), определение содержания общего IgE в сыворотке крови, определение уровня тестостерона в периферической крови, определение локальных маркеров T2-зависимого воспаления (ЭКП, IgE назального секрета).

III этап: выделение групп по полу и возрасту, анализ данных (n=530)

Группа мальчиков (n=415)		Группа девочек (n=115)
Детский возраст (ДВ, дети в возрасте от 6 до 9 лет) n=122	Ранний подростковый возраст (РПВ, от 10 до 14 лет) n=244	Поздний подростковый возраст (ППВ, от 15 до 17 лет) n=164

Анализ данных

1. Клинические характеристики и функциональные параметры БА у детей и подростков с сочетанным течением БА и АР с учетом пола пациентов.
2. Клинические характеристики и функциональные параметры АР у детей и подростков с сочетанным течением БА и АР с учетом пола пациентов. Встречаемость ПГССО у детей и подростков с БА и АР.
3. Системные и локальные маркеры T2-зависимого воспаления у детей и подростков с сочетанным течением БА и АР. Взаимосвязь

клинических, функциональных характеристик с системными маркерами T2-зависимого воспаления у детей и подростков с сочетанным течением БА и АР.

4. Влияние уровня системного тестостерона на клинические характеристики, функциональные и иммунологические параметры у детей и подростков с БА и АР.

5. Взаимосвязь функциональных параметров бронхиальной и назальной проходимости. Выделение функциональных фенотипов на основе взаимосвязи показателей функции внешнего дыхания и назальной респираторной функции.

Рисунок 1. Этапы исследования.

Верификация диагнозов бронхиальная астма, аллергический ринит

Диагноз БА устанавливался лечащим врачом на основании действующих диагностических критериев, отраженных в актуальных международных и отечественных согласительных документах, клинических руководствах [1, 3, 27].

Оценивали:

- типичный симптомокомплекс: повторяющиеся приступы кашля, свистящее дыхание, затрудненное дыхание или чувство стеснения в груди, вызванные различными триггерами (такими как респираторная инфекция, табачный дым, контакт с причинно-значимыми аллергенами и т.д.; физической нагрузкой, стрессом) и проявляющиеся в основном ночью или ранним утром;
- наличие экспираторной одышки, обратимость обструкции, эффект от применения противоастматических препаратов;
- наличие атопических заболеваний в анамнезе и синдрома атопии (семейный анамнез, оценка сенсibilизации, коморбидность по аллергическим заболеваниям, IgE общий, эозинофилы периферической крови);
- результаты функциональной диагностики (оценка функции внешнего дыхания)

Диагноз АР устанавливался на основании действующих диагностических критериев, отраженных в актуальных международных и отечественных согласительных документах, клинических руководствах [161].

Диагностику АР, АРС и ХРС проводили в соответствии с имеющимися международными рекомендациями [161,163,164]. Вовлечение в патологический процесс околоносовых пазух диагностировали с использованием критериев European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps (EPOS) 2020 [162].

Оценивали:

- наличие характерных жалоб: ежедневно проявляющиеся в течение часа и более хотя бы двух из следующих симптомов: заложенность (обструкция) носа, выделения из носа (ринорея), чихание, зуд в полости носа;
- наличие анамнестических данных, указывающих на связь возникновения жалоб после контакта с предполагаемым причинно-значимым аллергеном;
- наличия других аллергических заболеваний;
- наличие положительных результатов аллергологического обследования.

Терапия бронхиальной астмы и аллергического ринита

Пациенты получали базисную терапию БА в соответствии с действующими Клиническими рекомендациями [18, 27] и рекомендациями Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы (ингаляционные глюкокортикостероиды или их фиксированные комбинации с длительно действующими В₂-агонистами) [1, 3, 27]. Кроме этого, у части пациентов терапия была дополнена антагонистами лейкотриеновых рецепторов (преимущественно в соответствии с назначениями отоларинголога). Терапия АР включала использование интраназальных глюкокортикостероидов, антагонистов

лейкотриеновых рецепторов, антигистаминных препаратов второго поколения (преимущественно при сезонных обострениях АР) [160].

2.2. Методы исследования

Клинические методы исследования

При сборе анамнеза проводился расспрос родителей, анализировалась медицинская документация детей с результатами обследования до поступления под наблюдение (амбулаторные карты, выписки из стационаров). При сборе генеалогического анамнеза уточнялись заболевания родственников первой и второй линии родства. Проводился учет фоновых и сопутствующих заболеваний, экология пребывания ребенка.

Объективное исследование пациентов проводилось по стандартной схеме и включало общепринятые методы обследования: осмотр, пальпацию, аускультацию, перкуссию.

Антропометрические измерения

Всем пациентам были определены следующие антропометрические показатели: рост, масса тела (далее – МТ), индекс массы тела (далее – ИМТ), их оценка выполнена с использованием z-критериев, разработанных ВОЗ, с учетом пола и возраста пациентов.

Были определены:

1. Рост – измерения проводились с помощью ростомера с делением шкалы до 0,1 см.

2. МТ – измерения проводились с использованием монитора состава тела (Omron BF 214, Япония) с чувствительностью до 0,01 кг.

3. Расчет ИМТ:

$$\text{ИМТ} = \text{МТ (кг)} / \text{рост (м)}^2$$

4. Определение z роста, z ИМТ в соответствии с рекомендациями ВОЗ.

Исследование клинических симптомокомплексов с применением валидизированных опросников

Для повышения объективности и стандартизации оценки субъективных данных были применены валидизированные опросники.

Для оценки уровня контроля сочетанного течения БА и АР пациентам приведена оценка симптомов с помощью тест-контроля CARAT-10.

Опросник CARAT-10 — это тест, определяющий качество жизни у пациентов с сочетанным течением БА и АР и дающий оценку назальных и бронхиальных симптомов. С помощью опросника оценивались симптомы пациентов в течение последних 4 недель до момента обследования. Опросник CARAT-10 включает в себя 10 вопросов, из которых 9 вопросов давали оценку симптомов БА и АР, 1 вопрос оценивал повышение применения препаратов с целью уменьшения симптоматики БА и/или АР, Приложение 1. Более высокие значения CARAT-10 соответствуют более высокому уровню контроля заболеваний.

Каждый симптом оценивается по шкале от 0 баллов (максимальная выраженность симптома) до 3 баллов (отсутствие симптома):

- 0 — Беспокоит каждый день,
- 1 — Более 2 дней в неделю,
- 2 — Беспокоит 1-2 дня в неделю,
- 3 — Не беспокоит

Сумма баллов от 0 (наихудший результат по контролю БА и АР) до 30 (наилучший результат по контролю БА и АР).

Вопросы были объединены в блоки, оценивающие наиболее важные синдромальные характеристики, определяющие качество жизни пациентов с сочетанным течением БА и АР: бронхиальный домен, отражающий экспрессию

жалоб, отражающих бронхиальную проходимость, ринологический домен, отражающий экспрессию жалоб, связанных с ринитом.

Всем пациентам было проведено определение среднего суммарного балла назальных симптомов (тест TNSS) и оценкой качества жизни пациентов с риносинуситом (тест SNOT-22).

Шкала для оценки симптомов ринита Total Nasal Symptom Score (TNSS) включает в себя 4 вопроса (выраженность ринореи, чихания, зуда, назальной обструкции), Приложение 2. Каждый симптом оценивается шкале от 0 баллов (отсутствие симптома) до 3 баллов (максимальная выраженность симптома):

- 0 — симптом отсутствует,
- 1 — слабая выраженность,
- 2 — умеренная выраженность,
- 3 — сильная выраженность

Шкала для оценки синоназальных симптомов Sino-Nasal Outcome Test-22 (SNOT-22) включает в себя 22 вопроса (Приложение 3), каждый из которых оценивался по 6-балльной шкале от 0 до 5 баллов:

- 0 — не беспокоит,
- 1 — незначительно беспокоит,
- 2 — слегка беспокоит,
- 3 — умеренно беспокоит
- 4 — значительно беспокоит,
- 5 — выраженно беспокоит,

Консультация специалистов

Осмотр ЛОР – врача. Все пациенты с БА и АР были осмотрены оториноларингологом. Им было проведено рутинное оториноларингологическое

обследование. По показаниям - выполнение риновидеоэндоскопии и КТ околоносовых пазух.

Функциональные методы исследования

Спирометрические исследования проводились с использованием пневмоспирометра Mastercreen (Jaeger, Германия). При анализе данных спирометрии оценивали следующие параметры [8, 21]:

ФЖЕЛ (л) – форсированная жизненная емкость легких, отражает объем легких.

ОФВ₁ (л) – объем форсированного за 1 секунду

ОФВ₁/ФЖЕЛ (%) – индекс, являющийся основным параметром спирометрии для диагностики обструктивных нарушений.

Данные регистрировали в абсолютных значениях показателей и в относительных единицах – процент от должествующей величины (%ДВ) [21].

Кроме того, были рассчитаны z ФЖЕЛ, z ОФВ₁ и z ОФВ₁/ФЖЕЛ с использованием калькулятора Глобальной инициативы по функции легких [165].

Для диагностики обструктивных нарушений использовался z-критерий ОФВ₁/ФЖЕЛ, при значениях z-критерия < -1,645 диагностировали наличие обструктивных нарушений [21].

Для оценки ПНИП использовали назальный пикфлуометр, снабженный прозрачной маской (In-Check Nasal, Clement Clarke International Ltd., Эдинбург, Англия). Измерения ПНИП проводили в положении пациента сидя в помещении с регулируемой температурой. Пациентов инструктировали делать вдох носом с закрытым ртом, до полной емкости легких, через плотно прижатую лицевую маску без компрессии носа. Измерения регистрировали в соответствии с опубликованными консенсусными рекомендациями (2020) [161].

Для оценки должествующих значений ПНИП (ПНИП %ДВ) было выполнено обследование детей первой группы здоровья разного пола в возрасте от 6 до 17 лет, наблюдающихся в Региональном центре спортивной медицины г.

Нижнего Новгорода (контрольная группа n=158). Из обследования были исключены дети и подростки с признаками ОРВИ и хроническими заболеваниями.

Учитывая доказанную ранее взаимосвязь ПНИП с ростом [166] для определения должествующих величин ПНИП (%ДВ) нами были получены следующие регрессионные уравнения, полученные при оценке взаимосвязи абсолютных значений ПНИП (л/мин) и роста детей и подростков в выборке здоровых детей:

для мальчиков:

$$\text{ПНИП должествующий} = -123,21 + 1,57503 * \text{рост (см)}$$

для девочек:

$$\text{ПНИП должествующий} = -123,788 + 1,62723 * \text{рост (см)}$$

Назальная обструкция диагностировалась у пациентов, у которых ПНИП %ДВ был ниже условной нижней границы нормы (далее – НГН). Для определения величин НГН для пациентов с сочетанным течением БА и АР нами были получены следующие регрессионные уравнения, соответствующее нижнему 95% интервалу показателей ПНИП здоровых пациентов с учетом антропометрии и пола пациентов:

для мальчиков:

$$\text{ПНИП НГН} = 1,5779 * \text{рост (см)} + (-170,902)$$

для девочек:

$$\text{ПНИП НГН} = 1,5841 * \text{рост (см)} + (-164,502)$$

Лабораторные методы исследования

Общий анализ крови. Всем участникам проведена оценка периферической крови с подсчетом абсолютного количества эозинофилов на автоматическом гематологическом анализаторе серии XS (XS-1000i/XS-800i, SYSMEX

CORPORATION, Japan). Нормальные значения эозинофилов в периферической крови оценивались как $(0,05-0,50) \cdot 10^9/\text{л}$ [1,3,27,167].

Определение уровня общего иммуноглобулина Е в сыворотке крови проводили с использованием тест-систем IgE-ELISA-Best производства ОАО "Вектор-Бест", Россия.

Определение уровня сывороточного тестостерона проводили с использованием тест-систем REF EIA-1559, Lot 29K113 производства DRG на автоматизированном иммуноферментном анализаторе ALISEI-QS, RADIM GROUP, Италия.

Исследование назального секрета. Сбор носового секрета для последующего определения содержания в нем биомаркеров воспаления проводили с использованием губчатых тупферов «Мероцель» производства компании Medtronic (США). Тупферы с заранее определенной массой (весы – ВК-600, ЗАО «МАССА-К») на 2 мин помещали под среднюю носовую раковину каждой половины носа. Затем тупфер с сорбированным назальным секретом повторно взвешивали, определяли массу полученного секрета и вносили в пробирку с тупфером 1,5 мл физиологического раствора. Пробирку помещали в шейкер на 10 мин, центрифугировали при 1500 об./мин в течение 10 мин. Хранили отобранную надосадочную жидкость при температуре -20°C . В назальном секрете определяли количественное содержание IgE общего (МЕ/мл) и эозинофильного катионного протеина (нг/мл) (далее- ЭКП) с использованием тест-систем ELISA Kit (R&D Systems, Aviscera Bioscience, Inc., США) на основе рекомендаций [32].

Иммуноферментные исследования были выполнены на автоматическом иммуноферментном анализаторе ALISEI Quality system (Италия) с использованием тест-систем Вектор-Бест (Россия) в клиничко-иммунологической лаборатории Университетской клиники ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России биологом, к.б.н. Крестовой Е.И. и в лаборатории ГБУЗ НО «ДГКБ № 1» Е.В. Большовой, зав. отделением клинической лабораторией.

2.3. Статистическая обработка данных

Статистический анализ проводился с использованием программ: Statgraphics Centurion v.18. (разработчик – Statgraphics Technologies, Inc., The Plains, Virginia, USA); языка R версии 4.5.2 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия).

Категориальные (качественные) данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия χ^2 -Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50). Количественные показатели, подчиняющиеся законам нормального распределения, описывали $M \pm sd$, где M – среднее значение, sd – стандартное отклонение. При сравнении средних величин двух независимых групп рассчитывался t -критерий Стьюдента. В случае распределения отличного от нормального, количественные данные описывали с помощью Me ($Q1$; $Q3$), Me – медиана, ($Q1$; $Q3$) – 1-й и 3-й квартили.

Сравнение трех и более независимых групп по количественным показателям с нормальным распределением при соблюдении предпосылок выполняли с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с использованием F -критерия Фишера. При выявлении статистически значимых различий применяли *post-hoc* тесты множественных сравнений. Для показателей с распределением, отличным от нормального, использовали непараметрический критерий Краскела–Уоллиса.

Сравнение трех групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA), используемого для сравнения средних

значений трех и более групп (переменных) с использованием F-критерия Фишера. Высокое значение F-критерия, (при малом P-value) указывало на значимые групповые различия. Для выявления конкретных пар групп, средние значения которых статистически значимо различаются использованы тесты множественного сравнения (post-hoc тесты). Для сравнения различий между медианами трех и более независимых выборок использовался непараметрический метод - критерий Краскела-Уоллиса (H-критерий).

Для расчета коэффициента корреляции (R) использовали коэффициент корреляции Спирмена.

Оценку условной независимости пола и фенотипа при контроле возрастной группы, а также возрастной группы и фенотипа при контроле пола проводили с помощью обобщенного теста Кохрана–Мантеля–Хензеля с перестановками (99 999 ресемплирований, пакет «coin»). Наличие трехстороннего взаимодействия «пол × возрастная группа × фенотип» оценивали путем сравнения лог-линейных моделей (пуассоновская регрессия) с использованием критерия отношения правдоподобия. Различия в распределении фенотипов между возрастными группами внутри каждого пола, а также попарные сравнения возрастных групп оценивали с помощью точного теста Фишера–Фримана–Халтона с оценкой p-значения методом Монте-Карло (100 000 симуляций). Наличие линейного тренда встречаемости отдельных фенотипов по мере взросления оценивали с помощью теста Кохрана–Армитеджа. При множественных сравнениях применяли поправку Холма. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1. Характеристика участников исследования

В исследовании были проанализированы данные 530 пациентов с БА и АР, из них мальчиков – 78,3% (415/530). Во всех возрастных периодах доля мальчиков была выше, чем доля девочек, $p = 0,009$ Таблица 1.

Таблица 1. Доля пациентов в разных возрастных группах.

	Группа мальчиков (n=415)	Группа девочек (n=115)
ДВ (n=122)	69,6% (85/122)	30,3% (37/122)
РПВ (n=244)	78,2% (191/244)	21,7% (53/244)
ППВ (n=164)	84,7% (139/164)	15,2% (25/164)
Статистика	$\chi^2=9,369$; $p=0,009$	

Медианный возраст пациентов, включенных в анализ, составил 12,0 [9,0; 15,0] лет, Таблица 2. Статистически значимых различий z Роста в разных возрастных группах не было выявлено ($p = 0,174$). Значения z ИМТ были выше в РПВ, чем в ДВ и ППВ, различия были статистически значимы ($p = 0,041$), Таблица 2.

Таблица 2. Характеристика антропометрических данных пациентов разных возрастных групп.

Показатели	Общая группа n=530	ДВ, n=122	РПВ, n=244	ППВ, n=164	Значение p
Возраст, лет	12,0 [9,0; 15,0]	8,0 [7,0; 9,0]	12,0 [11,0;13,0]	16,0 [15,0;17,0]	<0,001*
Рост, см	159,2 [141,0;	134,0 [128,0;	156,0 [147,0;	176,0 [171,0;	<0,001*

	173,0]	138,0]	167,5]	181,0]	
z рост	0,42 [-0,1; 1,1]	0,5 [-0,06; 1,31]	0,48 [-0,2; 1,1]	0,36 [-0,07; 1,0]	0,174
ИМТ, кг/м ²	19,2 [16,6; 22,9]	16,2 [14,8; 18,2]	19,1 [17,0; 21,8]	21,3 [19,1; 23,9]	<0,001*
z ИМТ	0,29 [-0,5; 1,0]	0,13[-0,7; 0,9]	0,39 [-0,4; 1,1]	0,16 [-0,6; 0,9]	0,041
*В таблице представлены статистически значимые различия ($p < 0,05$).					

В группе мальчиков статистически значимых различий z роста в разные возрастные периоды выявлено не было, $p = 0,647$. Значения z ИМТ были статистически значимо выше в РПВ, чем в ДВ и ППВ, $p = 0,027$, Таблица 3.

Таблица 3. Характеристика антропометрических данных в группе мальчиков.

Показатели	ДВ (n=85)	РПВ (n=191)	ППВ (n=139)	Значение p
Рост, см	134,0 [129,0; 138,0]	158,0[148,0; 169,0]	177,0 [173,0; 183,0]	<0,001*
z рост	0,43 [-0,06; 1,35]	0,53 [-0,14; 1,23]	0,36 [-0,01; 1,14]	0,647
ИМТ, кг/м ²	15,8 [14,8; 17,7]	19,3 [17,3; 21,9]	21,3 [19,2; 23,9]	<0,001*
z ИМТ	-0,04 [-0,54; 1,0]	0,49 [-0,3; 1,1]	0,13 [-0,7; 0,9]	0,027*
*В таблице представлены статистически значимые различия ($p < 0,05$).				

В группе девочек статистически значимых различий z роста и z ИМТ, в разные возрастные периоды, выявлено не было, $p = 0,069$, $p = 0,730$, соответственно, Таблица 4.

Таблица 4. Характеристика антропометрических данных в группе девочек.

Показатели	ДВ (n=37)	РПВ (n=53)	ППВ (n=25)	Значение p
Рост, см	133,5 [126,0; 136,0]	152,0 [145,0; 159,0]	164,0 [160,0; 167,0]	<0,001*
z рост	0,57 ±0,91	0,14 ±0,96	0,16 ±0,69	0,069
ИМТ, кг/м ²	16,22 [14,8; 18,9]	18,0 [16,6; 21,5]	21,4 [18,9; 24,3]	<0,001*
z ИМТ	0,18 [-0,72; 0,85]	-0,03 [-0,59; 1,03]	0,31 [-0,48; 0,84]	0,730
*В таблице представлены статистически значимые различия (p < 0,05).				

Оценка результатов кожных проб к аэроаллергенам жилищ была ретроспективно выполнена на основе медицинской документации у 206 пациентов, из них мальчиков 68,9% (142/206). При размере волдыря ≤ 2 мм кожные пробы считали отрицательным, при размере волдыря ≥ 3 мм результат считался положительным [145; 146].

В таблице 5 представлена встречаемость бытовой сенсибилизации у пациентов разного пола и возраста с сочетанным течением БА и АР. Анализ данных показал, что встречаемость положительных кожных проб в различных возрастных группах была сопоставима как в общей группе пациентов (p = 0,542), так и при раздельном рассмотрении групп мальчиков и девочек (p = 0,415, p = 0,752, соответственно), Таблица 5, Рисунок 2. В группе мальчиков и группе девочек встречаемость положительных реакций кожных проб в разные возрастные периоды была сопоставима, p = 0,339, p = 0,756, p = 0,400, соответственно, Таблица 5, Рисунок 2.

Таблица 5. Доли пациентов с положительной реакцией кожных проб к бытовым аллергенам у пациентов с БА и АР в разные возрастные периоды.

Возрастные группы	Общая группа (n=206)	Группа мальчиков (n=142)	Группа девочек (n=64)	Значения p
-------------------	----------------------	--------------------------	-----------------------	------------

ДВ (n=92)	51,0% (47/92)	47,5% (29/61)	58,0% (18/31)	0,339
РПВ (n=66)	59,1% (39/66)	60,4% (26/43)	56,5% (13/23)	0,756
ППВ (48)	53,3% (28/48)	55,2% (21/38)	70% (7/10)	0,400
Все (206)	55,3% (114/206)	53,5% (76/142)	59,3 (38/64)	0,434
Значения p	p=0,542	p=0,415	p=0,752	

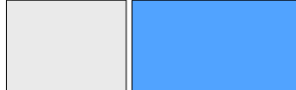
Общая группа (n=206)		Мальчики (n=142)		Девочки (n=64)	
ДВ		ДВ		ДВ	
РПВ		РПВ		РПВ	
ППВ		ППВ		ППВ	
$\chi^2=1,223$; p=0,542		$\chi^2=1,757$; p=0,415		$\chi^2=0,568$; p=0,752	

Рисунок 2. Доля пациентов с положительными реакциями кожных проб к бытовым аллергенам у пациентов разного пола с учетом возрастных групп (ДВ- детский возраст, РПВ- ранний подростковый возраст, ППВ- поздний подростковый возраст, серый цвет- кожные пробы отрицательные, синий цвет- кожные пробы положительные).

Анализ результатов положительных значений кожных проб к эпидермальным аллергенам продемонстрировал следующее: в общей группе и группе девочек встречаемость положительных результатов кожных проб статистически значимо увеличивалась от ДВ к РПВ и ППВ (14,1% (13/92), 34,8% (23/66) и 33,3% (16/48), и (6,4% (2/31), 39,1% (9/23), 50% (5/10), соответственно), $p = 0,003$, Таблица 6, Рисунок 3. В группе мальчиков статистически значимых различий встречаемости положительных кожных проб к эпидермальным аллергенам в разные возрастные периоды выявлено не было, $\chi^2 = 3,166$; $p = 0,205$, Таблица 6, Рисунок 3.

Таблица 6. Доли пациентов с положительной реакцией кожных проб к эпидермальным аллергенам у пациентов с коморбидным течением БА и АР в разные возрастные периоды.

Возрастные группы	Общая группа (n=206)	Группа мальчиков (n=142)	Группа девочек (n=64)	Значения р
ДВ (n=92)	14,1% (13/92)	18,0% (11/61)	6,4% (2/31)	0,131
РПВ (n=66)	34,8% (23/66)	32,5% (14/43)	39,1% (9/23)	0,593
ППВ (48)	33,3% (16/48)	28,9% (11/38)	50% (5/10)	0,208
Все (206)	25,2% (52/206)	25,3% (36/142)	25% (16/64)	0,957
Значения р	p=0,004	p=0,205	p=0,003	

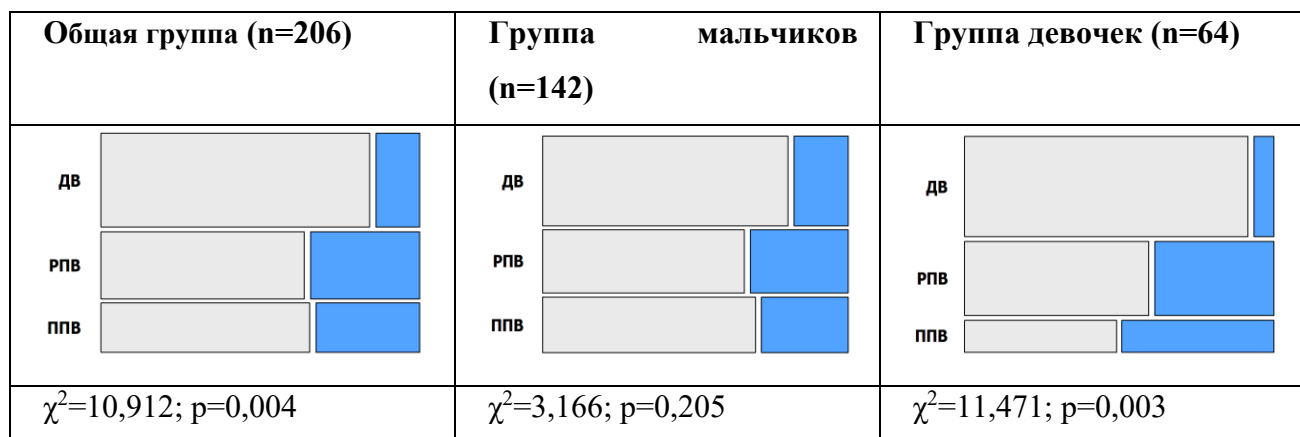


Рисунок 3. Доли пациентов с положительными реакциями кожных проб к эпидермальным аллергенам у пациентов разного пола с учетом возрастных групп (ДВ - детский возраст, РПВ - ранний подростковый возраст, ППВ - поздний подростковый возраст, серый цвет - кожные пробы отрицательные, синий цвет - кожные пробы положительные).

По результатам ретроспективной оценки результатов кожных проб в данной выборке не было выявлено статистически значимых различий встречаемости положительных кожных проб к бытовым аллергенам в разных возрастных группах, как и зависимости от пола (все $p > 0,05$). При этом, количество положительных кожных проб к эпидермальным аллергенам

увеличивалось в группе девочек по мере взросления (от 14% до 34%, $p = 0,003$), в группе мальчиков статистически значимых различий выявлено не было, $p = 0,205$.

Содержание IgE-специфических антител было оценено ретроспективно с помощью мультиплексного анализа ALEX2 на основе медицинской документации у 50 пациентов, из них мальчиков 78,0% (39/50). Проанализирована встречаемость 19 групп аллергенов, для каждого из которых проведена бинаризация уровней IgE (0 — отсутствие сенсibilизации, 1–4 — наличие сенсibilизации) и выполнен точный тест Фишера (двусторонний) для сравнения частоты сенсibilизации между мальчиками и девочками.

Встречаемость сенсibilизации статистически значимо различалась между 19 группами аллергенов (Cochran's $Q = 239,53$; $p < 0,001$). По результатам попарных сравнений (критерий Макнемара с поправкой Benjamini–Hochberg, $FDR < 0,05$) наиболее распространенными были сенсibilизация к аллергенам домашних животных (у 72,0% (36/50) пациентов), пыльцы деревьев (у 64% (32/50) пациентов), орехов и семян (у 56,0% (28/50), фруктов (у 50,0% (25/50) пациентов) и бобовых культур (у 48% (24/50) пациентов), встречаемость которых значимо превышала встречаемость большинства остальных групп аллергенов, Таблица 7.

Корреляция между возрастом и суммарными показателями сенсibilизации оценена с использованием коэффициента Спирмена. Не выявлено корреляции между возрастом пациентов и числом аллергенов, уровни IgE к которым составили ≥ 1 ($R = +0,047$, $p = 0,744$). При «поаллергенном» анализе слабые, но статистически значимые корреляции обнаружены только для пыльцы злаков ($R = +0,294$, $p = 0,038$).

Характеристики преобладающей сенсibilизации не имели существенных различий между полами, Таблица 7. Ни по одному из 19 аллергенов статистически значимых различий между мальчиками и девочками не выявлено. Наименьшее значение p получено для бобовых культур (мальчики — 41,0% (16/39), девочки — 72,7% 8/11); $OR = 0,26$; $p = 0,063$). Далее следуют домашние

животные (66,7% (26/39) vs 90,9% (10/11); OR = 0,20; p = 0,114) и пыльца деревьев (59,0% (23/36) vs 81,8% (9/11); OR = 0,32; p = 0,163). Для оценки наличия общей (систематической) связи между полом и сенсibilизацией, объединяющей информацию по всем 19 аллергенам одновременно, применен тест Кохрана–Мантеля–Хензеля (СМН). Общий OR составил 0,92 (95% ДИ: 0,64–1,32), СМН $\chi^2 = 0,13$ (с поправкой на непрерывность), p = 0,722. Таким образом, систематической связи между полом и сенсibilизацией в данной выборке не обнаружено.

Таблица 7. Встречаемость сенсibilизации к отдельным группам аллергенов по результатам мультиплексного анализа Алекс-2 у детей и подростков с сочетанным течением БА и АР с учетом пола пациентов (всего 50 пациентов). Данные представлены в виде n (%).

Аллергены	Все (n=50)		Мальчики (n=39)		Девочки (n=11)		Значения p
	%	Абс	%	Абс	%	Абс	
Домашние животные	72	36	66,7	26	90,9	10	0,114
Пыльца деревьев	64	32	59,0	23	81,8	9	0,163
Орехи и семена	56	28	53,8	21	63,6	7	0,564
Фрукты	50	25	46,2	18	63,6	7	0,306
Бобовые культуры	48	24	41,0	16	72,7	8	0,063
Пыльца злаков	42	21	43,6	17	36,4	4	0,668
Пыльца сорных трав	42	21	43,6	17	36,4	4	0,668
Овощи	40	20	35,9	14	54,5	6	0,265
Клещи домашней пыли/амбарные	32	16	35,9	14	18,2	2	0,266
Плесень и дрожжевые грибы	28	14	28,2	11	27,3	3	0,190
Рыба и морепродукты	24	12	28,2	11	9,1	1	0,609
Перепончатокрылые	24	12	25,6	10	18,2	2	0,306
Мясо животных и насекомых	20	10	23,1	9	9,1	1	0,823
Домашний скот	16	8	15,4	6	18,2	2	0,595
Злаки	14	7	15,4	6	9,1	1	0,595
Молоко	14	7	15,4	6	9,1	1	0,737
Яйцо	12	6	12,8	5	9,1	1	0,909
Специи	10	5	10,3	4	9,1	1	0,343
Таракан	6	3	7,7	3	0,0	0	0,114

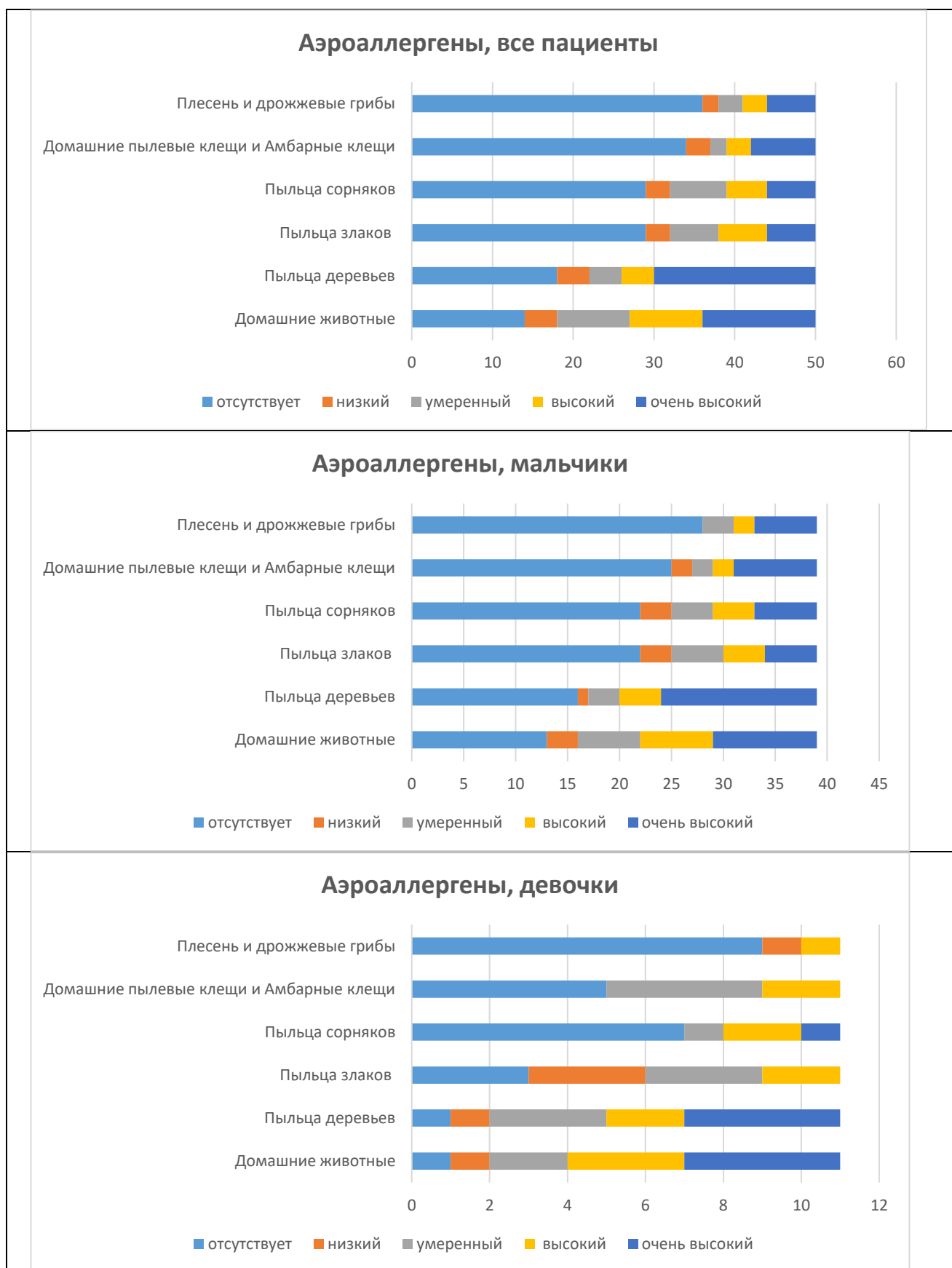


Рисунок 4. Встречаемость сенсibilизации к аэроаллергенам по результатам мультиплексного анализа Алекс-2 у детей и подростков с сочетанным течением БА и АР с учетом пола пациентов (всего 50 пациентов).

Статистически значимых различий в уровне аллерген-специфических IgE между мальчиками и девочками в разные возрастные периоды в данной выборке выявлено не было (все $p > 0,05$).

3.2 Клинические и функциональные характеристики БА у детей и подростков с сочетанным течением БА и АР с учетом возраста и пола

3.2.1 Значения показателей CARAT-10 у детей и подростков с сочетанным течением БА и АР

С целью оценки уровня контроля сочетанного течения БА и АР у 180 детей и подростков разного пола и возраста, из них мальчиков 76,1% (137/180), было выполнено тестирование с использованием валидизированного опросника CARAT-10.

Средние значения CARAT-10 в общей группе составили $20,68 \pm 3,82$ баллов, статистически значимых различий между пациентами разных возрастных групп выявлено не было, $p = 0,123$. В группе мальчиков наибольшие значения CARAT-10 наблюдались в группе ППВ, различия статистически значимы, $p = 0,004$. В то же время, у девочек значения CARAT-10 были статистически значимо ниже в группе РПВ и ППВ, по сравнению с ДВ, $p = 0,015$, Таблица 8.

При анализе значений CARAT-10 у мальчиков и девочек в разных возрастных группах были выявлены различия. В ДВ мальчики демонстрировали статистически значимо более низкие показатели CARAT-10 по сравнению с девочками ($p = 0,013$). В период РПВ у мальчиков наблюдались более высокие значения CARAT-10 по сравнению с девочками, различия имели характер тенденции ($p = 0,056$). Различия между полами были отмечены в ППВ, при этом мальчики имели статистически значимо более высокие показатели CARAT-10, чем девочки ($p = 0,002$), Таблица 8.

Таблица 8. Значения CARAT-10 у детей и подростков разного пола и возраста с коморбидным течением БА и АР.

Показатели	Общая группа (n=180)	ДВ (n=32)	РПВ (n=73)	ППВ (n=75)	Значение р
Общая группа (n=180)	20,68 ±3,82	20,06 ±3,67	20,26 ±4,0	21,37 ±3,65	0,123
Группа мальчиков (n= 137)	21,0 ±3,88	18,4 ±3,75	20,69 ±4,09	21,92 ±3,4	0,004*
Группа девочек (n= 43)	19,67 ±3,48	21,52 ±2,98	18,42 ±3,03	18,5 ±3,72	0,015*
Значение р	0,046	0,013	0,056	0,002	
*В таблице представлены статистически значимые различия (p < 0,05).					

В группе мальчиков выявлена положительная статистически значимая корреляционная взаимосвязь значений CARAT-10 с возрастом пациентов, $R = 0,27$, $p < 0,001$. В группе девочек наблюдалась отрицательная статистически значимая корреляционная взаимосвязь между данными показателями, $R = -0,42$, $p = 0,004$. В общей группе пациентов статистически значимой взаимосвязи значений CARAT-10 и возраста пациентов выявлено не было, $R = 0,13$, $p = 0,076$, Рисунок 6.

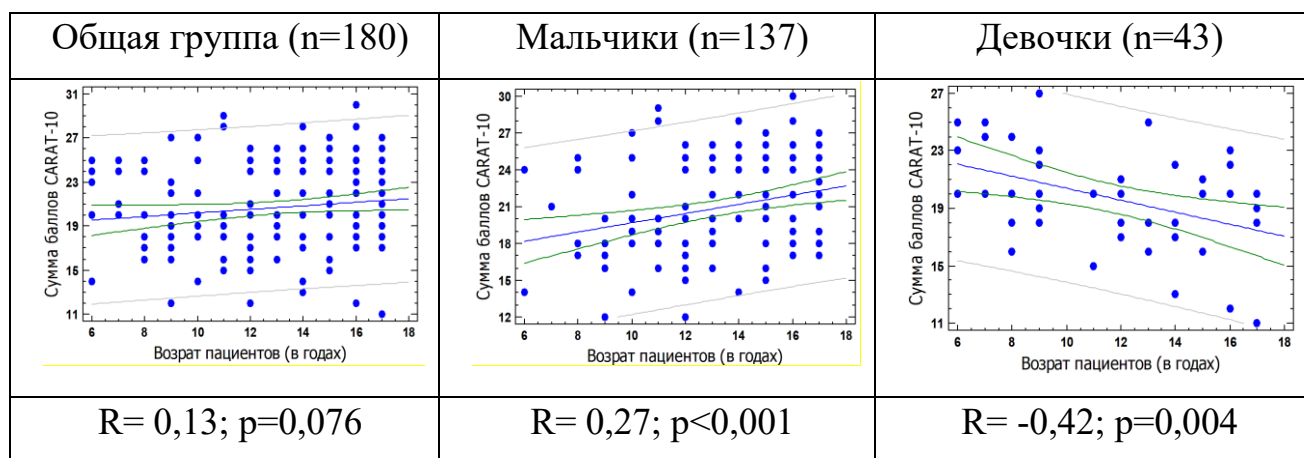


Рисунок 6. Корреляционные взаимосвязи значений CARAT-10 и возраста у пациентов с коморбидным течением БА и АР с учетом пола. Данные

представлены в виде R ; p , где R – коэффициент корреляции, p – уровень статистической значимости.

Помимо суммарной оценки общих значений теста CARAT-10, нами был выполнен анализ значений бронхиального домена данного теста, в который были включены жалобы, отражающие нарушения бронхиальной проходимости и симптомы БА. В общей группе пациентов и группе мальчиков значения бронхиального домена CARAT-10 были статистически значимо выше в ППВ, по сравнению с ДВ, $p = 0,001$, $p < 0,001$, соответственно, а в группе девочек значения бронхиального домена CARAT-10 были статистически значимо ниже в ППВ, по сравнению с ДВ, $p < 0,001$, Таблица 9.

У мальчиков показатели бронхиального домена CARAT-10 в ДВ были статистически значимо ниже, чем у девочек ($p < 0,001$), тогда как в РПВ и ППВ в группе мальчиков значения бронхиального домена CARAT-10 были статистически значимо выше, чем в группе девочек, ($p < 0,001$), Таблица 9.

Таблица 9. Значения бронхиального домена CARAT-10 у детей и подростков разного возраста с коморбидным течением БА и АР.

Показатели	Общая группа (n=180)	ДВ (n=32)	РПВ (n=73)	ППВ (n=75)	Значение p
Общая группа (n=180)	16,39 $\pm$ 4,62	14,28 $\pm$ 4,12	15,79 $\pm$ 4,61	17,88 $\pm$ 4,4	0,001*
Группа мальчиков (n= 137)	17,0 [14,0; 20,0]	10,0 [9,0; 10,0]	16,0 [13,0; 20,0]	19,0 [16,0; 22,0]	<0,001*
Группа девочек (n= 43)	13,0 [11,0; 18,0]	18,0 [16,0; 19,0]	11,0 [10,0; 13,0]	12,0 [10,0; 13,0]	<0,001*

Значение p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	
*В таблице представлены статистически значимые различия ($p < 0,05$).					

Значения бронхиального домена теста CARAT-10 имели статистически значимые прямые взаимосвязи с возрастом пациентов в общей группе и группе мальчиков, $R = 0,30$, $p < 0,001$; $R = 0,54$, $p < 0,001$, соответственно. В группе девочек выявлена отрицательная статистически значимая корреляционная взаимосвязь значений бронхиального домена теста CARAT-10 и возраста пациентов, $R = -0,71$; $p < 0,001$, Рисунок 7.

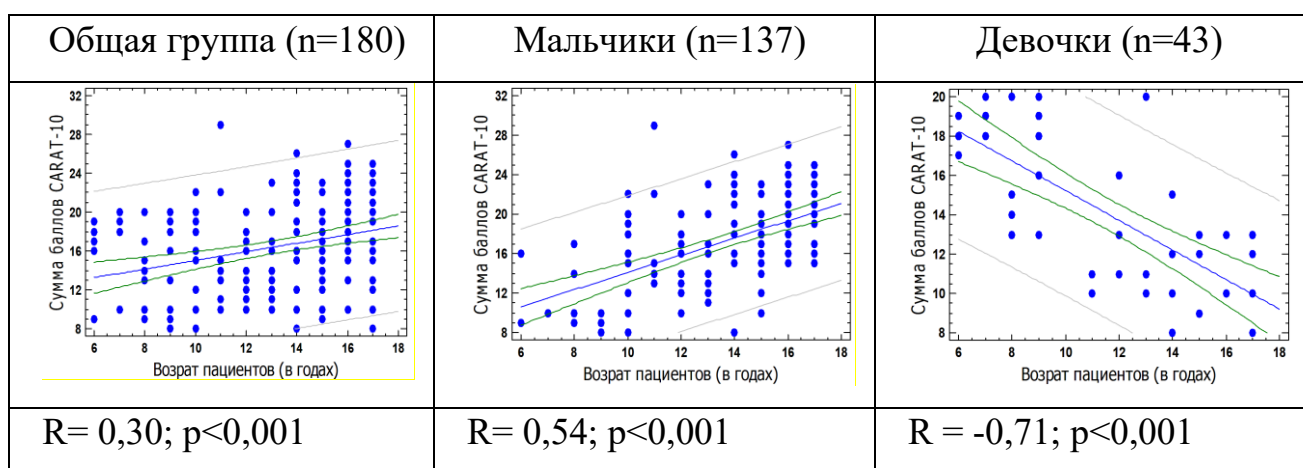


Рисунок 7. Корреляционная взаимосвязь бронхиального домена теста CARAT-10 и возраста пациентов разного пола с коморбидным течением БА и АР. Данные представлены в виде R ; p , где R – коэффициент корреляции, p – уровень статистической значимости.

Таким образом, в группе мальчиков по мере взросления отмечено увеличение значений теста CARAT-10 и бронхиального домена теста CARAT-10, в группе девочек – их уменьшение. Это свидетельствует о смягчении клинических симптомов сочетанного течения БА и АР у мальчиков по мере взросления и усилении симптомов у девочек.

3.2.2 Характеристика показателей ФВД у детей и подростков с сочетанным течением БА и АР с учетом пола и возраста пациентов

Спирометрические параметры были проанализированы у 530 пациентов. Выполнен анализ следующих спирометрических параметров: ФЖЕЛ (л), z ФЖЕЛ, ОФВ₁ (л), z ОФВ₁, ОФВ₁/ФЖЕЛ (%), z ОФВ₁/ФЖЕЛ.

Как в общей группе, так в группе мальчиков и группе девочек статистически значимые наибольшие значения ФЖЕЛ (л) выявлены в ППВ, что отражает увеличение жизненной емкости легких при увеличении линейного роста пациентов, все $p < 0,001$, Таблица 10.

Таблица 10. Значения ФЖЕЛ (л) у детей и подростков разного пола и возраста с коморбидным течением БА и АР.

Показатели	Общая группа (n=530)	ДВ (n=122)	РПВ (n=244)	ППВ (n=164)	Значение p
Общая группа (n=530)	3,62 [2,74; 4,78]	2,33 [2,09; 2,69]	3,44 [2,98; 4,19]	5,17 [4,48; 5,76]	<0,001*
Группа мальчиков (n= 415)	3,93 [2,82; 5,13]	2,43 [2,13; 2,75]	3,59 [3,09; 4,38]	5,37 [4,76; 5,84]	<0,001*
Группа девочек (n= 115)	3,03 [2,4; 3,96]	2,14 [1,96; 2,53]	3,07 [2,75; 3,75]	4,22 [3,92; 4,47]	<0,001*
Значение p	<0,001*	0,013*	<0,001*	<0,001*	
*В таблице представлены статистически значимые различия ($p < 0,05$).					

Наименьшие значения z ФЖЕЛ, были выявлены в ППВ, различия были статистически значимы в общей группе и группе мальчиков, $p < 0,001$, $p < 0,001$, соответственно, и не имели статистической значимости в группе девочек, $p = 0,108$, Таблица 11.

Таблица 11. Значения z ФЖЕЛ у детей и подростков разного пола и возраста с коморбидным течением БА и АР.

Показатели	Общая группа (n=530)	ДВ (n=122)	РПВ (n=244)	ППВ (n=164)	Значение p
Общая группа (n=530)	1,00 $\pm$ 1,11	1,57 $\pm$ 1,00	1,00 $\pm$ 1,00	0,58 $\pm$ 1,04	<0,001*
Группа мальчиков (n= 415)	0,90 [0,22; 1,64]	1,55 [1,03; 2,24]	0,90 [0,22; 1,60]	0,51 [-0,25; 1,22]	<0,001*
Группа девочек (n= 115)	1,20 $\pm$ 0,97	1,47 $\pm$ 0,86	1,10 $\pm$ 1,00	1,00 $\pm$ 1,02	0,108
Значение p	0,008*	0,477	0,308	0,029*	
*В таблице представлены статистически значимые различия ($p < 0,05$).					

Наименьшие значения $ОФВ_1$ (л) в общей группе пациентов, группе мальчиков и группе девочек отмечены в ППВ, различия были статистически значимы, все $p < 0,001$, Таблица 12.

Таблица 12. Значения $ОФВ_1$ (л) у детей и подростков с коморбидным течением БА и АР.

Показатели	Общая группа (n=530)	ДВ (n=122)	РПВ (n=244)	ППВ (n=164)	Значение p
Общая группа (n=530)	2,77 [2,01; 3,8]	1,77 [1,58; 2,01]	2,65 [2,21; 3,26]	4,11 [3,45; 4,58]	<0,001*
Группа мальчиков (n= 415)	3,02 [2,1; 4,02]	1,74 [1,54; 1,99]	2,76 [2,23; 3,44]	4,31 [3,7; 4,68]	<0,001*
Группа девочек (n= 115)	2,43 ±0,69	1,83 ±0,31	2,55 ±0,59	3,05 ±0,6	<0,001*
Значение p	<0,001*	0,371	0,018*	<0,001*	
*В таблице представлены статистически значимые различия (p <0,05).					

Наименьшие значений z $ОФВ_1$ в общей группе и группе девочек отмечены в ППВ, различия были статистически значимы, $p < 0,001$, $p < 0,001$, соответственно. В группе мальчиков различий значений z $ОФВ_1$ в разные возрастные периоды не выявлено, $p = 0,134$, Таблица 13.

Таблица 13. Значения z $ОФВ_1$ у детей и подростков с коморбидным течением БА и АР.

Показатели	Общая группа (n=530)	ДВ (n=122)	РПВ (n=244)	ППВ (n=164)	Значение p
Общая группа	0,004 ±1,17	0,32 ±1,04	0,02 ±1,18	-0,26 ±1,21	<0,001*

(n=530)					
Группа мальчиков (n= 415)	-0,05 ±1,16	0,09 ±1,04	-0,01 ±1,21	-0,20 ±1,14	0,134
Группа девочек (n= 115)	0,3 [-0,39; 1,06]	0,73 [0,3; 1,16]	0,08 [-0,45; 1,08]	-0,26 [-1,38; 0,19]	<0,001*
Значение p	0,006	<0,001	0,435	0,160	
*В таблице представлены статистически значимые различия (p <0,05).					

При анализе значений ОФВ₁/ФЖЕЛ (%) общей группе статистически значимых различий не было выявлено p = 0,227. В группе мальчиков значения ОФВ₁/ФЖЕЛ (%) статистически значимо были выше в ППВ, p < 0,001. В группе девочек в ППВ выявлены статистически значимые наименьшие значения ОФВ₁/ФЖЕЛ (%), p < 0,001, Таблица 14.

При сравнении значений ОФВ₁/ФЖЕЛ (%) между пациентами разного пола в различные возрастные периоды выявлено, что в ДВ и РПВ показатели ОФВ₁/ФЖЕЛ (%) у мальчиков были статистически значимо ниже, чем в группе девочек, (p < 0,001; p = 0,038), тогда как в ППВ у мальчиков фиксировались статистически значимо более высокие значения ОФВ₁/ФЖЕЛ (%) по сравнению с девочками (p = 0,004), Таблица 14.

Таблица 14. Значения ОФВ₁/ФЖЕЛ (%) у детей и подростков с коморбидным течением БА и АР.

Показатели	Общая группа (n=530)	ДВ (n=122)	РПВ (n=244)	ППВ (n=164)	Значение p
Общая	77,82	76,98	77,32	79,25	0,227

группа (n=530)	[71,18; 83,76]	[70,36; 83,8]	[71,91; 82,94]	[71,54; 84,79]	
Группа мальчиков (n= 415)	76,79 ±8,7	73,70 ±8,58	76,46 ±8,37	79,13 ±8,63	<0,001*
Группа девочек (n= 115)	80,30 [73,97; 84,59]	84,58 [77,97; 88,28]	80,30 [74,55; 83,62]	75,84 [68,07; 79,69]	<0,001*
Значение p	0,004	<0,001	0,038	0,004	

*В таблице представлены статистически значимые различия ($p < 0,05$).

В группе мальчиков была выявлена положительная статистически значимая корреляционная взаимосвязь значений $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ (%) с возрастом пациентов, $R = 0,28$, $p < 0,001$. В группе девочек наблюдалась отрицательная статистически значимая корреляционная взаимосвязь между данными параметрами, $R = -0,37$, $p < 0,001$, Рисунок 8.

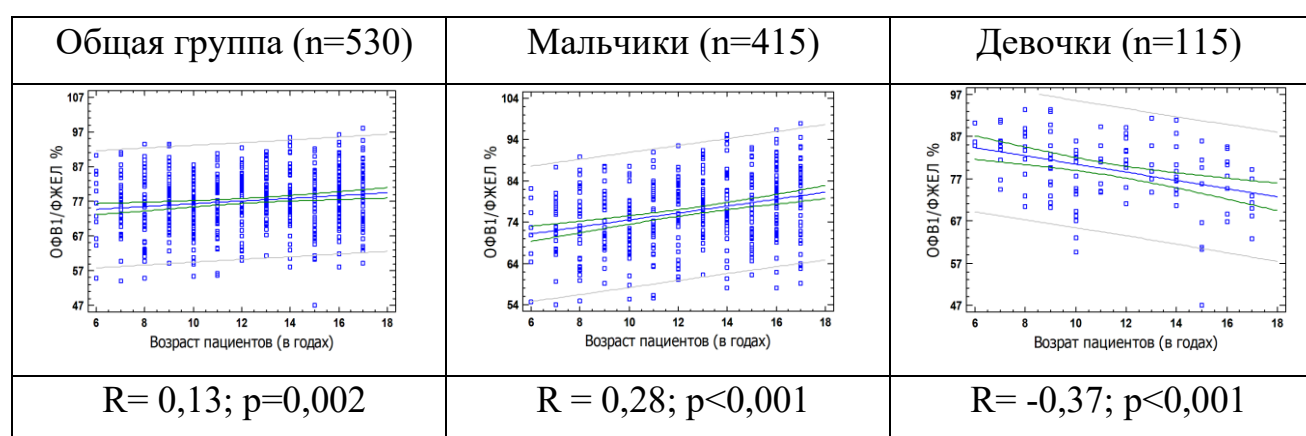


Рисунок 8. Корреляционная взаимосвязь значений $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ (%) и возраста пациентов с коморбидным течением БА и АР. Представленные значения включают R (коэффициент корреляции) и p (уровень статистической значимости).

В общей группе пациентов и группе мальчиков наибольшие значения z ОФВ₁/ФЖЕЛ наблюдались в ППВ, различия имели статистическую значимость ($p = 0,002$ и $p < 0,001$ соответственно). В группе девочек значения ОФВ₁/ФЖЕЛ в ППВ были статистически значимо ниже, чем в ДВ и РПВ ($p < 0,001$), Таблица 15.

При выполнении сравнения значений z ОФВ₁/ФЖЕЛ между группами мальчиков и девочек в разные возрастные периоды продемонстрировано, что в ДВ в группе мальчиков по сравнению с группой девочек отмечались статистически значимо меньшие значения z ОФВ₁/ФЖЕЛ, ($p < 0,001$). В РПВ различия значений z ОФВ₁/ФЖЕЛ между полами отсутствовали ($p = 0,550$), а в ППВ у девочек наблюдались статистически значимо более низкие показатели z ОФВ₁/ФЖЕЛ по сравнению с мальчиками ($p < 0,001$), Таблица 15.

Таблица 15. Значения z ОФВ₁/ФЖЕЛ у детей и подростков с коморбидным течением БА и АР.

Показатели	Общая группа (n=530)	ДВ (n=122)	РПВ (n=244)	ППВ (n=164)	Значение p
Общая группа (n=530)	-1,31 ±1,13	-1,58 ±1,02	-1,31 ±1,11	-1,11 ±1,21	0,002*
Группа мальчиков (n= 415)	-1,36 [-2,16; -0,44]	-2,04 [-2,55; -1,23]	-1,36 [-2,13; -0,51]	-0,94 [-1,99; -0,07]	<0,001*
Группа девочек (n= 115)	-1,41 ±0,95	-0,98 ±0,94	-1,39 ±0,85	-2,07 ±0,83	<0,001*
Значение p	<0,001*	<0,001*	0,550	<0,001*	
*В таблице представлены статистически значимые различия ($p < 0,05$).					

В группе мальчиков была выявлена положительная статистически значимая корреляционная взаимосвязь между значениями z ОФВ₁/ФЖЕЛ и возрастом пациентов, $R = 0,33$, $p < 0,001$. В группе девочек наблюдалась отрицательная статистически значимая корреляционная взаимосвязь между данными параметрами, $R = -0,34$, $p < 0,001$, Рисунок 9.

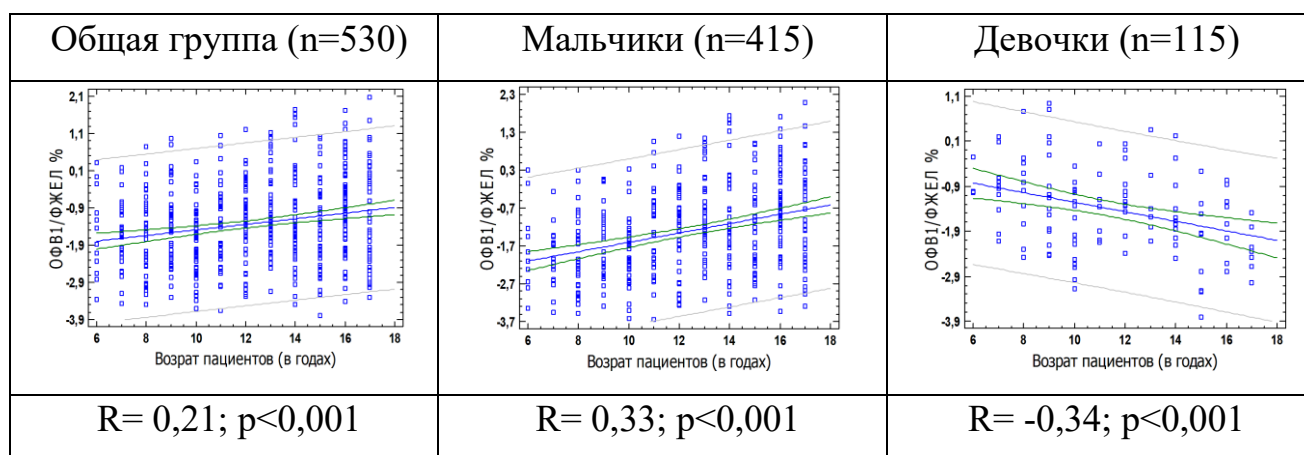


Рисунок 9. Корреляционная взаимосвязь значений z ОФВ₁/ФЖЕЛ и возраста пациентов с коморбидным течением БА и АР. Представленные значения включают R (коэффициент корреляции) и p (уровень статистической значимости).

3.3 Клинические и функциональные характеристики АР у детей и подростков с сочетанным течением БА и АР.

3.3.1 Характеристика показателей TNSS и SNOT-22 у детей и подростков с сочетанным течением БА и АР

Выраженность назальных и синоназальных симптомов у пациентов с комбинированным течением БА и АР была исследована с использованием валидированных опросников TNSS и SNOT-22.

Анализ значений TNSS и SNOT-22 проведен у 373 пациентов. Средняя сумма баллов TNSS составила $5,58 \pm 2,4$. В общей группе, а также в группах мальчиков и девочек, показатели TNSS в ППВ были статистически выше, чем в ДВ и РПВ, ($p = 0,001$; $p = 0,033$; $p = 0,006$, соответственно), Таблица 16.

Значения TNSS в группах мальчиков и девочек в разные возрастные периоды были сопоставимы, $p = 0,77$, $p = 0,097$, $p = 0,302$ соответственно, Таблица 16.

Таблица 16. Характеристика показателей TNSS у детей и подростков разного пола и возраста с коморбидным течением БА и АР.

Показатели	Общая группа (n=373)	ДВ (n=87)	РПВ (n=152)	ППВ (n=134)	Значение p
Общая группа (n=373)	$5,6 \pm 2,4$	$5,0 \pm 2,2$	$5,5 \pm 2,5$	$6,1 \pm 2,2$	0,001*
Группа мальчиков (n= 278)	$5,6 \pm 2,4$	$5,0 \pm 2,3$	$5,7 \pm 2,6$	$6,0 \pm 2,2$	0,033*

Группа девочек (n= 95)	5,4 ±2,4	4,8 ±2,1	4,9 ±2,1	6,5 ±2,5	0,006*
Значения p	0,360	0,770	0,097	0,302	
*В таблице представлены статистически значимые различия (p <0,05).					

Выявлена статистически значимая положительная корреляционная взаимосвязь показателей TNSS с возрастом пациентов, более выраженная в группе девочек, чем в группе мальчиков, $R = 0,29$, $p = 0,004$ и $R = 0,12$, $p = 0,034$ и, соответственно, Рисунок 10.

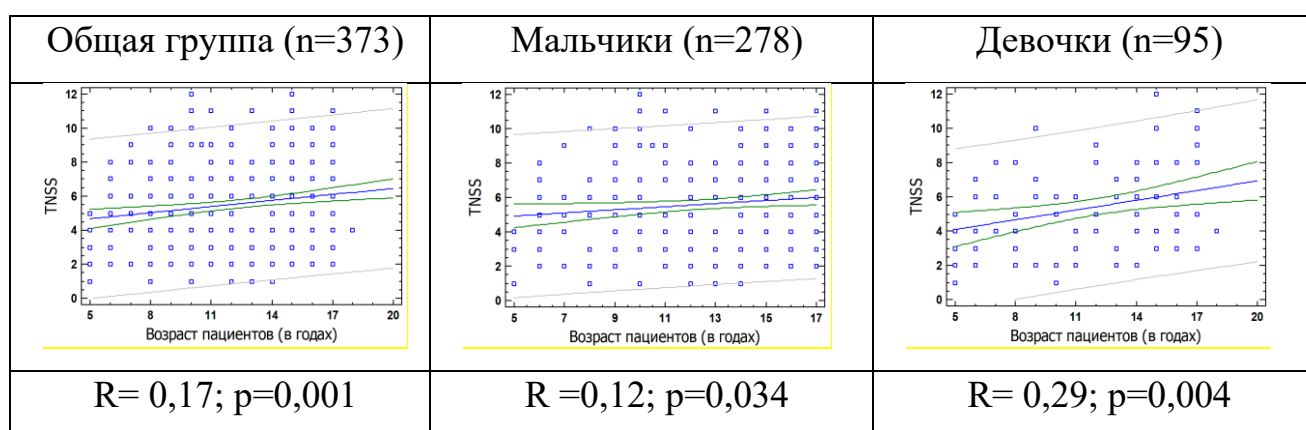


Рисунок 10. Корреляционная взаимосвязь возраста пациентов со значениями TNSS у пациентов разного пола с коморбидным течением БА и АР. Представленные значения включают R (коэффициент корреляции) и p (уровень статистической значимости).

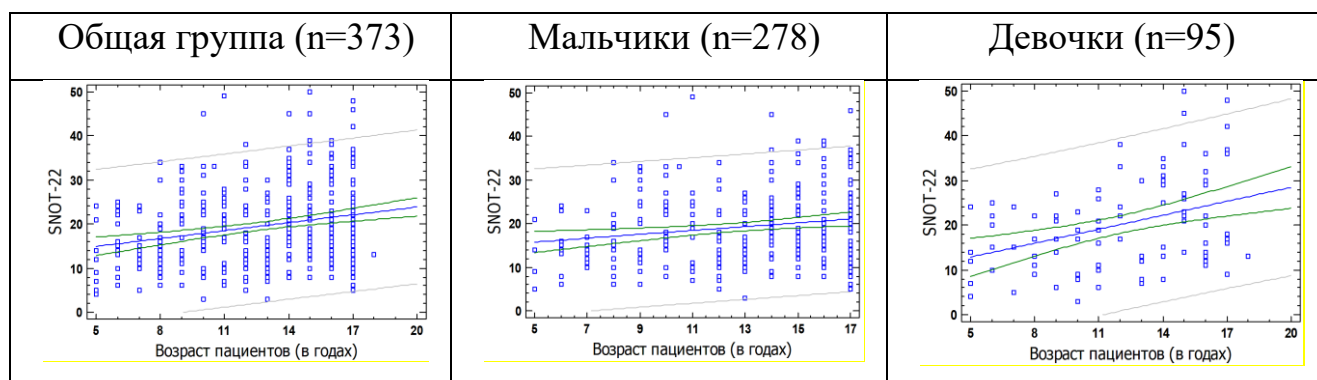
Медианные значения суммы баллов SNOT-22 в исследуемой выборке составили 18,0 [13,0; 25,0]. В общей группе пациентов, в группе мальчиков и в группе девочек значения SNOT-22 были статистически значимо выше в ППВ, $p = 0,001$, $p = 0,047$, $p = 0,002$, соответственно, Таблица 17.

Значения SNOT-22 в группах мальчиков и девочек в разные возрастные периоды были сопоставимы, $p = 0,362$, $p = 0,851$, $p = 0,12$, соответственно, Таблица 17.

Таблица 17. Характеристика значений SNOT-22 у детей и подростков разного пола и возраста с коморбидным течением БА и АР.

Показатели	Общая группа (n=373)	ДВ (n=87)	РПВ (n=152)	ППВ (n=134)	Значения p
Общая группа (n=373)	18,0 [13,0; 25,0]	15,0 [11,0; 23,0]	17,0 [11,5; 24,5]	20,5 [14,0; 27,0]	0,001*
Группа мальчиков (n= 278)	18,0 [13,0; 24,0]	15,0 [12,0; 23,0]	17,0 [12,0; 24,0]	19,0 [14,0; 27,0]	0,047*
Группа девочек (n= 95)	20,1 ±10,3	15,8 ±6,9	19,1 ±9,9	24,8 ±11,5	0,002*
Значения p	0,631	0,362	0,851	0,120	
*В таблице представлены статистически значимые различия (p < 0,05).					

Как в группе мальчиков, так и в группе девочек была выявлена положительная статистически значимая корреляционная взаимосвязь значений теста SNOT-22 и возраста пациентов, более выраженная у девочек ($R = 0,37$, $p < 0,001$), чем у мальчиков ($R = 0,17$, $p = 0,003$), Рисунок 11.



R= 0,22; p<0,001	R= 0,17; p=0,003	R= 0,37; p<0,001
------------------	------------------	------------------

Рисунок 11. Корреляционная взаимосвязь возраста пациентов с показателями SNOT-22 у пациентов с коморбидным течением БА и АР.

3.3.2. Характеристика показателей назальной респираторной функции у детей и подростков с сочетанным течением БА и АР.

Назальная респираторная функция была определена с использованием метода РПФ у 219 пациентов. Определяли абсолютные значения ПНИП (л/мин) и относительные значения ПНИП (%ДВ). Были проанализированы данные 219 пациентов, из них мальчиков 74,8% (164/219).

При анализе ПНИП (л/мин) в общей группе пациентов и группе мальчиков статистически значимые наибольшие значения ПНИП (л/мин) были выявлены в ППВ, ($p = 0,011$, $p = 0,001$, соответственно), а в группе девочек значения ПНИП (л/мин) в разные возрастные периоды были сопоставимы, $p = 0,774$, Таблица 18.

При сравнении абсолютных значений ПНИП (л/мин) между группами мальчиков и девочек выявлено, что в ДВ значения ПНИП (л/мин) в группе девочек были несколько выше, чем в группе мальчиков, различия имели характер тенденции, $p = 0,059$. В РПВ значения ПНИП (л/мин) были сопоставимы, $p = 0,132$, в ППВ значения были статистически значимо выше у мальчиков, чем у девочек, $p = 0,005$, Таблица 18.

Таблица 18. Значения ПНИП (л/мин) у пациентов разного пола в различные возрастные периоды с коморбидным течением БА и АР.

Показатели	Общая группа n=219	ДВ, n=40	РПВ, n=80	ППВ, n=99	Значение p
------------	-----------------------	----------	-----------	-----------	---------------

Общая группа (n=219)	76,0 [60,7; 96,7]	65,8 [49,7; 83,3]	74,16 [62,0; 90,0]	81,3 [63,0; 106,7]	0,011*
Группа мальчиков (n=164)	78,3 [62,7; 103,3]	63,0 [48,3; 82,3]	75,8 [65,0; 94,3]	90,0 [65,0; 110,0]	0,001*
Группа девочек (n=55)	70,0 [56,7; 83,3]	68,3 [58,7; 96,7]	66,7 [57,0; 84,7]	71,0 [48,3; 80,0]	0,774
Значения p	0,020	0,059	0,132	0,005	
*В таблице представлены статистически значимые различия ($p < 0,05$).					

Анализ показал, что в группе мальчиков была выявлена положительная статистически значимая корреляционная взаимосвязь между значениями ПНИП (л/мин) и возрастом пациентов, $R = 0,32$, $p < 0,001$. В группе девочек взаимосвязи значений ПНИП (л/мин) с возрастом пациентов выявлено не было, $R = 0,04$, $p = 0,756$, Рисунок 12.

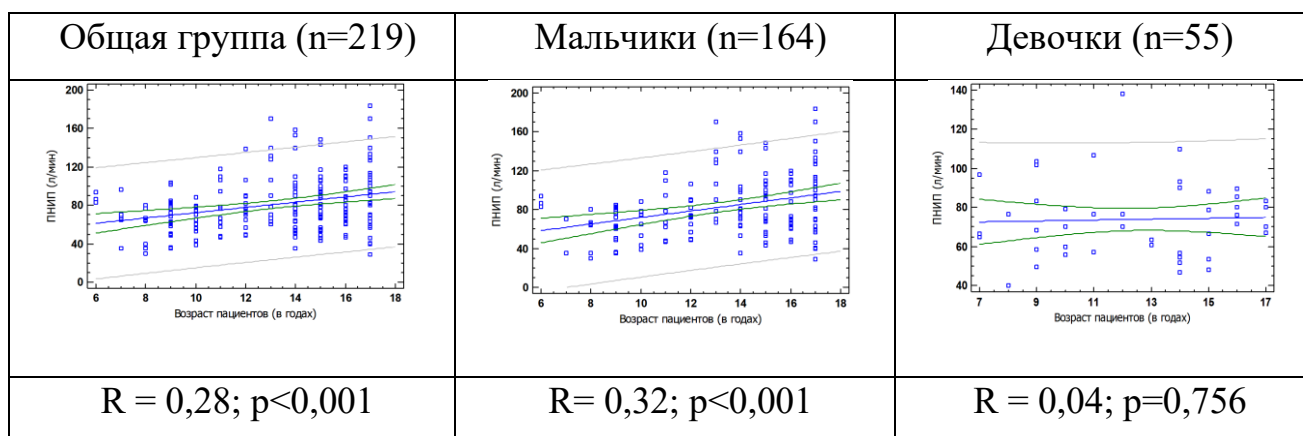


Рисунок 12. Корреляционная взаимосвязь абсолютных значений ПНИП (л/мин) и возрастом пациентов с коморбидным течением БА и АР. Представленные значения включают R (коэффициент корреляции) и p (уровень статистической значимости).

Относительные показатели ПНИП (%ДВ) в общей группе, группе мальчиков и группе девочек статистически значимо были ниже в ППВ, $p < 0,001$, $p = 0,041$, $p < 0,001$, соответственно, Таблица 19.

Анализ относительных значений ПНИП (%ДВ) в ДВ и РПВ показал отсутствие статистически значимых различий между группами мальчиков и девочек, $p = 0,388$, $p = 0,119$, соответственно. В ППВ значения ПНИП (%ДВ) были выше в группе мальчиков, чем в группе девочек, различия были статистически значимы, $p = 0,025$, Таблица 19.

Таблица 19. Значения ПНИП (%ДВ) у пациентов разного пола в различные возрастные периоды с коморбидным течением БА и АР.

Показатели	Общая группа, n=219	ДВ, n=40	РПВ, n=80	ППВ, n=99	Значение p
Общая группа (n=219)	59,56 [45,89; 75,07]	70,38 [51,72; 86,72]	60,97 [51,05; 78,18]	54,72 [39,88; 68,89]	<0,001*
Группа мальчиков (n=164)	62,64 [45,89; 77,36]	68,89 [49,21; 86,72]	63,16 [52,13; 84,69]	56,2 [40,99; 73,18]	0,041*
Группа девочек (n=55)	55,36 [44,06; 68,38]	74,3 [68,15; 89,62]	57,22 [42,77; 67,90]	48,00 [33,92; 55,33]	<0,001*
Значения p	0,111	0,388	0,119	0,025*	
*В таблице представлены статистически значимые различия ($p < 0,05$).					

Относительные значения ПНИП (%ДВ) имели статистически значимую отрицательную корреляционную взаимосвязь с возрастом пациентов как в общей

группе пациентов, так и в группах мальчиков и девочек, $R = -0,27$, $p < 0,001$, $R = -0,22$, $p = 0,005$, $R = -0,53$, $p < 0,001$, соответственно, Рисунок 13.

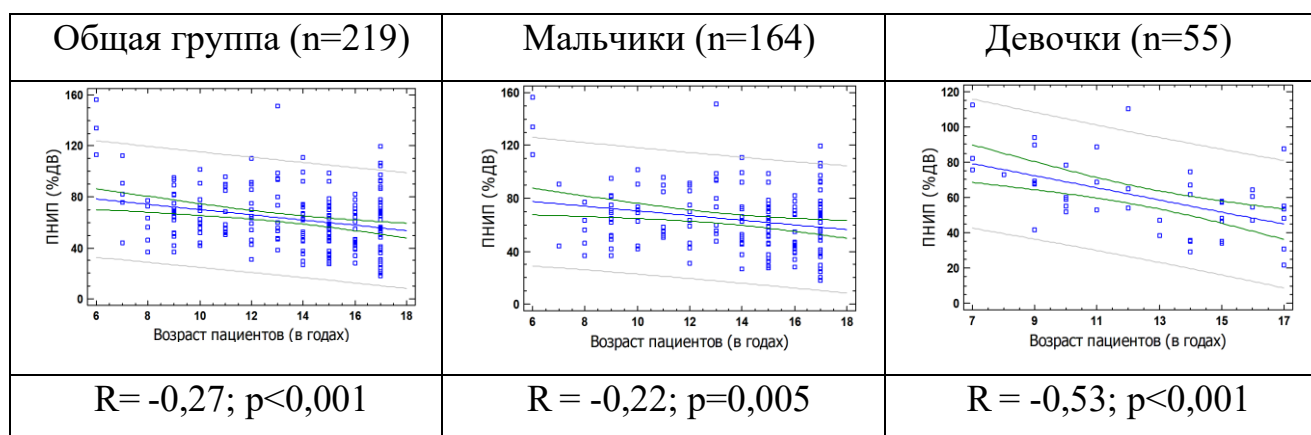


Рисунок 13. Корреляционная взаимосвязь показателей относительных значений ПНИП (%ДВ) и возрастом пациентов с сочетанным течением БА и АР. Представленные значения включают R (коэффициент корреляции) и p (уровень статистической значимости).

3.3.3 Встречаемость ПГССО у детей и подростков с сочетанным течением БА и АР

Учитывая прогрессирующее усугубление клинических проявлений АР и снижение показателей назальной респираторной функции с возрастом у пациентов как мужского, так и женского пола, проведена комплексная оценка распространенности ПГССО среди детей и подростков с коморбидным течением БА и АР. В анализ включены данные 373 детей и подростков разных возрастных периодов. Доля пациентов с ПГССО составила 31,3% (117/373). В общей группе доля пациентов с ПГССО была статистически значимо выше в ППВ: в ДВ пациентов с ПГССО было 8,0% (7/87), в РПВ – 26,9% (41/152), в ППВ – 51,4% (69/134), ($\chi^2 = 48,553$, $p < 0,001$). В группе мальчиков и девочек доля пациентов с ПГССО также была больше в ППВ: в ДВ гиперпластические изменения диагностированы у мальчиков 11,4% (7/61), у девочек 0% (0/26). В РПВ ПГССО

диагностированы у мальчиков 28,6% (33/115), у девочек 21,6% (8/37), в ППВ у мальчиков 53,9 % (55/102), у девочек 43,7% (14/32), Рисунок 14.

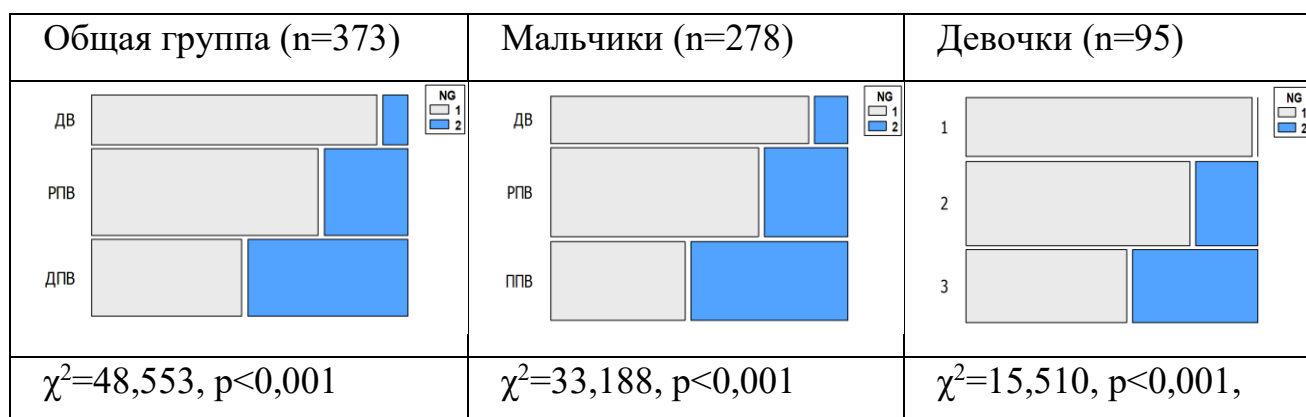


Рисунок 14. Встречаемость пациентов с ПГССО и без у детей и подростков разного возраста и пола с БА и АР (серый цвет – пациенты без ПГССО, синий цвет- пациенты с ПГССО).

3.4 Системные и локальные маркеры T2-зависимого воспаления у детей и подростков с сочетанным течением БА и АР.

Взаимосвязь клинических, функциональных характеристик с системными маркерами T2-зависимого воспаления у детей и подростков с сочетанным течением БА и АР

3.4.1 Системные маркеры T2-зависимого воспаления у детей и подростков с сочетанным течением БА и АР

Анализ содержания системных маркеров T2-зависимого воспаления, таких как абсолютное содержание эозинофилов ($10^9/\text{л}$) и общий уровень IgE (МЕ/мл) в крови, был выполнен у 446 пациентов.

В общей группе пациентов абсолютное содержание эозинофилов ($10^9/\text{л}$) в ППВ было ниже, чем в ДВ и РПВ, но различия не достигали статистической значимости. В группе мальчиков абсолютное содержание эозинофилов ($10^9/\text{л}$) в ППВ было статистически значимо ниже, чем в ДВ и РПВ ($p = 0,004$), тогда как у девочек статистически значимых различий уровня эозинофилов между возрастными периодами не наблюдалось ($p = 0,595$), Таблица 20.

Различий абсолютного содержания эозинофилов ($10^9/\text{л}$) между группами мальчиков и девочек в разные возрастные периоды не было выявлено $p = 0,684$, $p = 0,077$, $p = 0,059$, соответственно, Таблица 20.

Таблица 20. Значения абсолютного уровня эозинофилов ($10^9/\text{л}$) в крови у пациентов разного возраста и пола с коморбидным течением БА и АР.

Показатели	Общая группа, n=446	ДВ, n=123	РПВ, n=190	ППВ, n=133	Значения p
Общая группа	0,29 [0,15; 0,51]	0,33 [0,16; 0,49]	0,32 [0,14; 0,61]	0,23 [0,13; 0,39]	0,053

(n=446)					
Группа мальчиков (n=331)	0,29 [0,14; 0,51]	0,34 [0,16; 0,49]	0,35 [0,15; 0,64]	0,22 [0,11; 0,36]	0,004*
Группа девочек (n=115)	0,29 [0,15; 0,50]	0,30 [0,17; 0,49]	0,26 [0,11; 0,56]	0,29 [0,18; 0,58]	0,595
Значения Р	0,650	0,684	0,077	0,059	
*В таблице представлены статистически значимые различия ($p < 0,05$).					

Отчетливой взаимосвязи абсолютного содержания эозинофилов ($10^9/\text{л}$) и возраста пациентов в общей группе и группе девочек выявлено не было, $R = -0,08$, $p = 0,063$, $R = -0,01$, $p = 0,883$, соответственно, при этом, в группе мальчиков выявлена слабая отрицательная статистически значимая корреляционная взаимосвязь абсолютного содержания эозинофилов ($10^9/\text{л}$) и возраста пациентов, $R = -0,12$, $p = 0,022$, Рисунок 15.

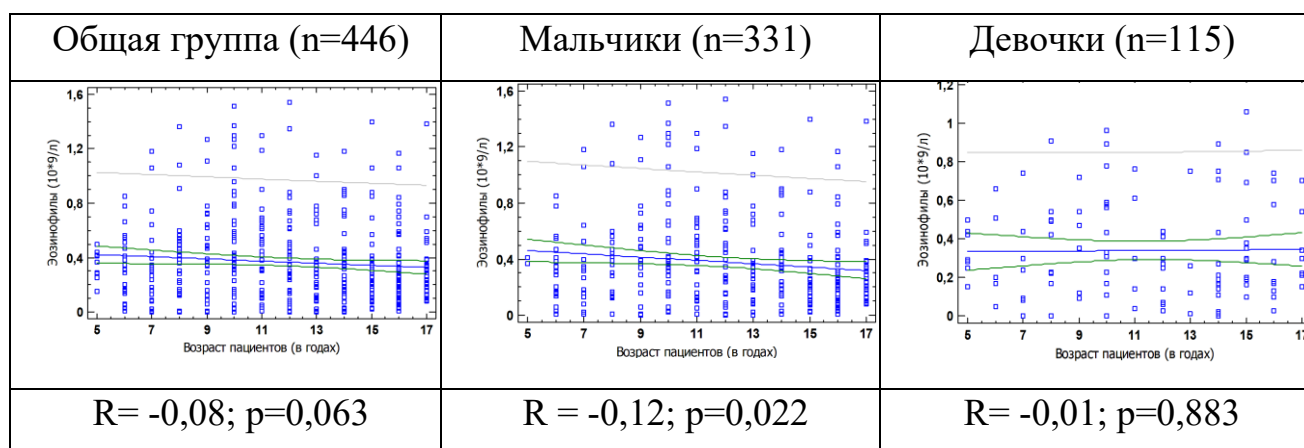


Рисунок 15. Корреляционные взаимосвязи показателей абсолютного содержания эозинофилов крови ($10^9/\text{л}$) и возраста у пациентов разного пола с сочетанным течением БА и АР. Представленные значения включают R (коэффициент корреляции) и p (уровень статистической значимости).

Наибольшие значения IgE общего (МЕ/мл) были выявлены в ППВ как в общей группе, так и в группах мальчиков и девочек, различия были статистически значимы (все $p < 0,05$), Таблица 21.

Значения IgE общего (МЕ/мл) в группах мальчиков и девочек в разные возрастные периоды были сопоставимы, $p = 0,723$, $p = 0,762$, $p = 0,316$, соответственно, Таблица 21.

Таблица 21. Значения IgE общего (МЕ/мл) в крови у пациентов разного пола и возраста с комбинированным течением БА и АР.

Показатели	Общая группа, n=446	ДВ, n=123	РПВ, n=190	ППВ, n=133	Значение p
Общая группа (n=446)	125,8 [32,6; 320,0]	65,1 [19,4; 154,0]	149,0 [40,2; 399,0]	196,0 [68,3; 419,8]	<0,001*
Группа мальчиков (n=331)	128,7 [36,4; 347,2]	65,1 [20,1; 130,0]	162,0 [41,9; 398,0]	210,9 [73,7; 470,5]	<0,001*
Группа девочек (n=115)	121,4 [22,2; 244,8]	73,2 [10,4; 160,9]	125,6 [35,0; 413,8]	163,0 [61,8; 244,8]	0,049*
Значения p	0,217	0,723	0,762	0,316	
*В таблице представлены статистически значимые различия ($p < 0,05$).					

В общей группе пациентов и группе мальчиков была выявлена статистически значимая положительная корреляционная взаимосвязь показателей общего IgE (МЕ/мл) и возраста пациентов, $R = 0,19$, $p < 0,001$ и $R = 0,20$, $p < 0,001$, соответственно. В группе девочек статистически значимой взаимосвязи между данными параметрами выявлено не было, $R = 0,13$, $p = 0,230$, Рисунок 16.

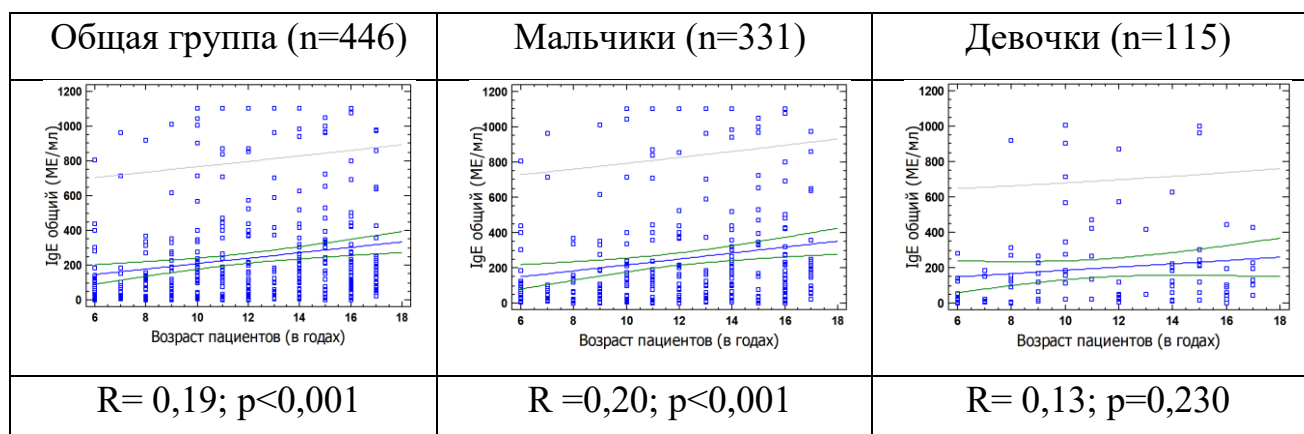


Рисунок 16. Корреляционные взаимосвязи показателей общего IgE (МЕ/мл) и возраста пациентов с учетом пола. Представленные значения включают R (коэффициент корреляции) и p (уровень статистической значимости).

3.4.2 Локальные маркеры воспаления у детей и подростков с БА и АР с ПГССО и без ПГССО

Оценка локальных маркеров Т2-зависимого воспаления проведена у 88 пациентов с учетом наличия ПГССО и их отсутствия, мальчиков 71,5% (63/88). Было проанализировано содержание в назальном секрете следующих биомаркеров: ЭКП (нг/мл) и IgE общий (МЕ/мл).

По результатам сравнения групп пациентов с ПГССО и без ПГССО получены следующие результаты: уровни ЭКП в назальном секрете были статистически значимо более высокими у пациентов с наличием ПГССО, чем у тех, у кого их не было, составив 83,1 [31,4; 166,8] нг/мл против 29,5 [5,3; 49,9] нг/мл соответственно, $p < 0,001$. Содержание IgE в назальном секрете было сопоставимо как при отсутствии, так и при наличии ПГССО и составило 26,1 [5,6; 54,2] МЕ/мл и 16,8 [0; 62,9] МЕ/мл соответственно, $p = 0,444$, Рисунок 17.

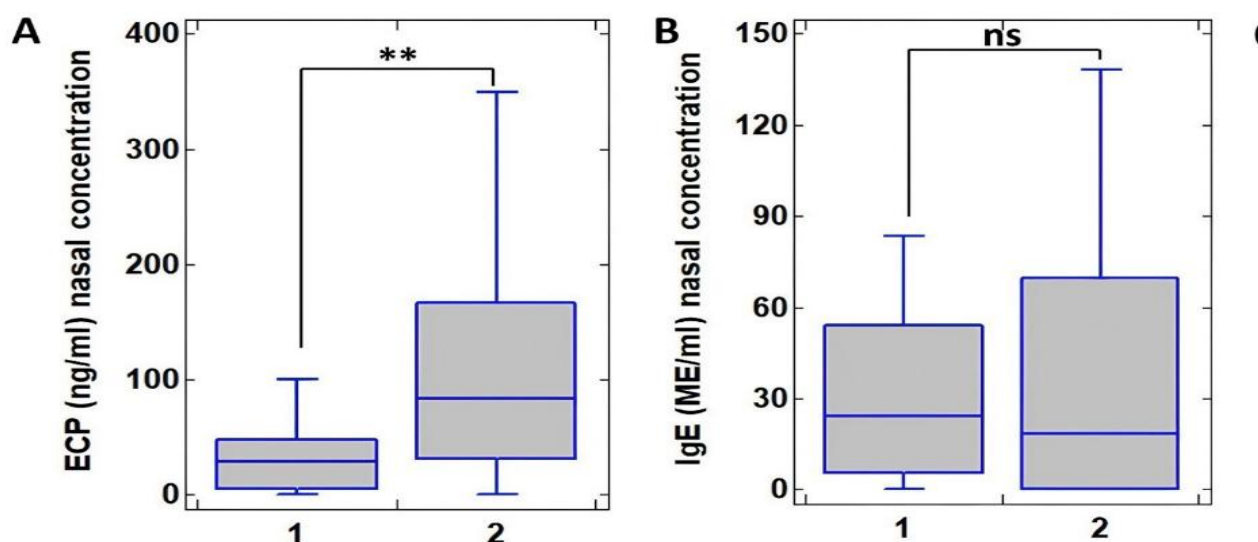
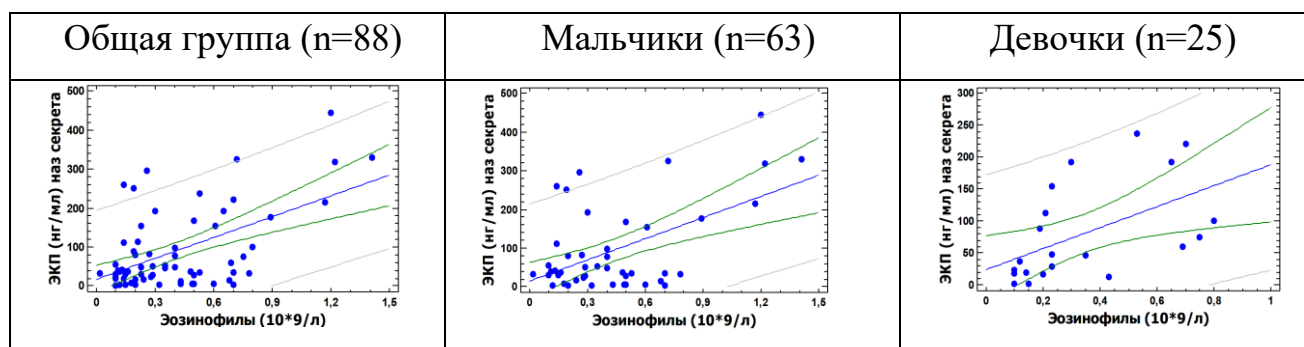


Рисунок 17. Содержание в назальном секрете локальных маркеров T2-зависимого воспаления у детей и подростков с ПГССО и без них. Обозначения: (1) – отсутствие ПГССО, (2) -наличие ПГССО; ECP (ng/ml) – эозинофильный катионный протеин (нг/мл), IgE (ME/ml)- общий иммуноглобулин E (ME/мл).

3.4.3 Взаимосвязь локальных и системных маркеров T2-зависимого воспаления у детей и подростков с БА и АР

Анализ взаимосвязи значений ЭКП (нг/мл) назального секрета и абсолютного содержания эозинофилов ($10^9/\text{л}$) сыворотки крови показал, что в общей группе пациентов, группе мальчиков и группе девочек имеет место статистически значимая положительная корреляционная взаимосвязь, $R = 0,53$; $p < 0,001$; $R = 0,53$; $p < 0,001$ и $R = 0,52$; $p = 0,014$, соответственно, Рисунок 18.



$R = 0,53; p < 0,001$	$R = 0,53; p < 0,001$	$R = 0,52; p = 0,014$
-----------------------	-----------------------	-----------------------

Рисунок 18. Корреляционная взаимосвязь показателей ЭКП (нг/мл) назального секрета и абсолютного содержания эозинофилов ($10^9/\text{л}$) сыворотки крови у детей и подростков с сочетанным течением БА и АР.

Анализ взаимосвязей IgE общего (МЕ/мл) назального секрета и IgE общего (МЕ/мл) сыворотки крови выявил в общей группе пациентов, группе мальчиков и группе девочек статистически значимые положительные корреляционные взаимосвязи, $R = 0,48; p < 0,001$; $R = 0,49; p = 0,002$ и $R = 0,65; p < 0,001$, соответственно, Рисунок 19.

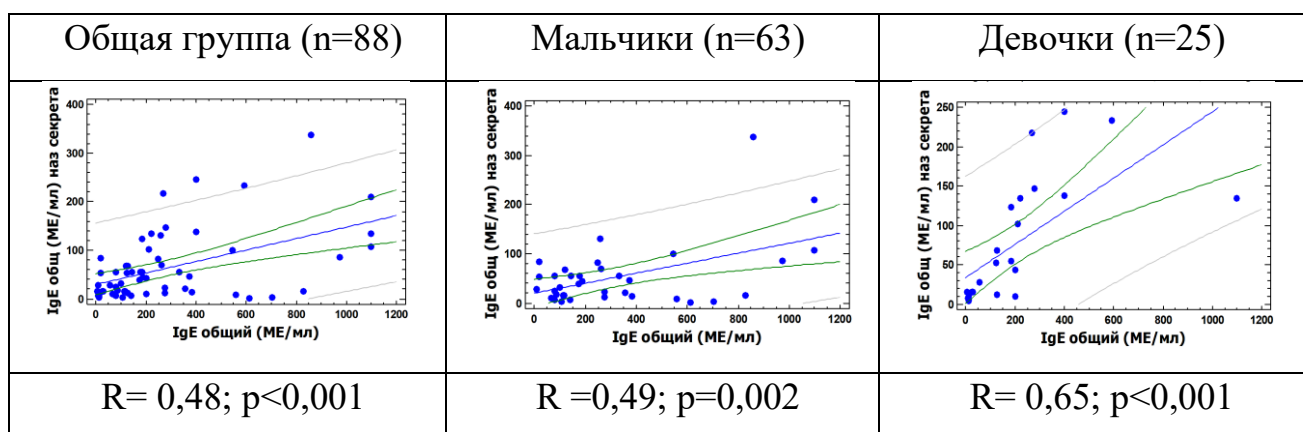


Рисунок 19. Корреляционные взаимосвязи содержания IgE (МЕ/мл) общего в сыворотки крови и IgE общего (МЕ/мл) в назальном секрете у детей и подростков с сочетанным течением БА и АР.

3.4.4 Взаимосвязь T2-зависимых системных маркеров воспаления с клиническими и функциональными характеристиками БА у детей и подростков с БА и АР

Выявлены статистически значимые отрицательные корреляционные взаимосвязи между значениями теста CARAT-10 и абсолютным количеством эозинофилов ($10^9/\text{л}$) в периферической крови, и уровнем IgE общего (МЕ/мл) в

сыворотке крови как в общей группе пациентов, так и в группе мальчиков и в группе девочек, все $p < 0,005$, Рисунок 20.

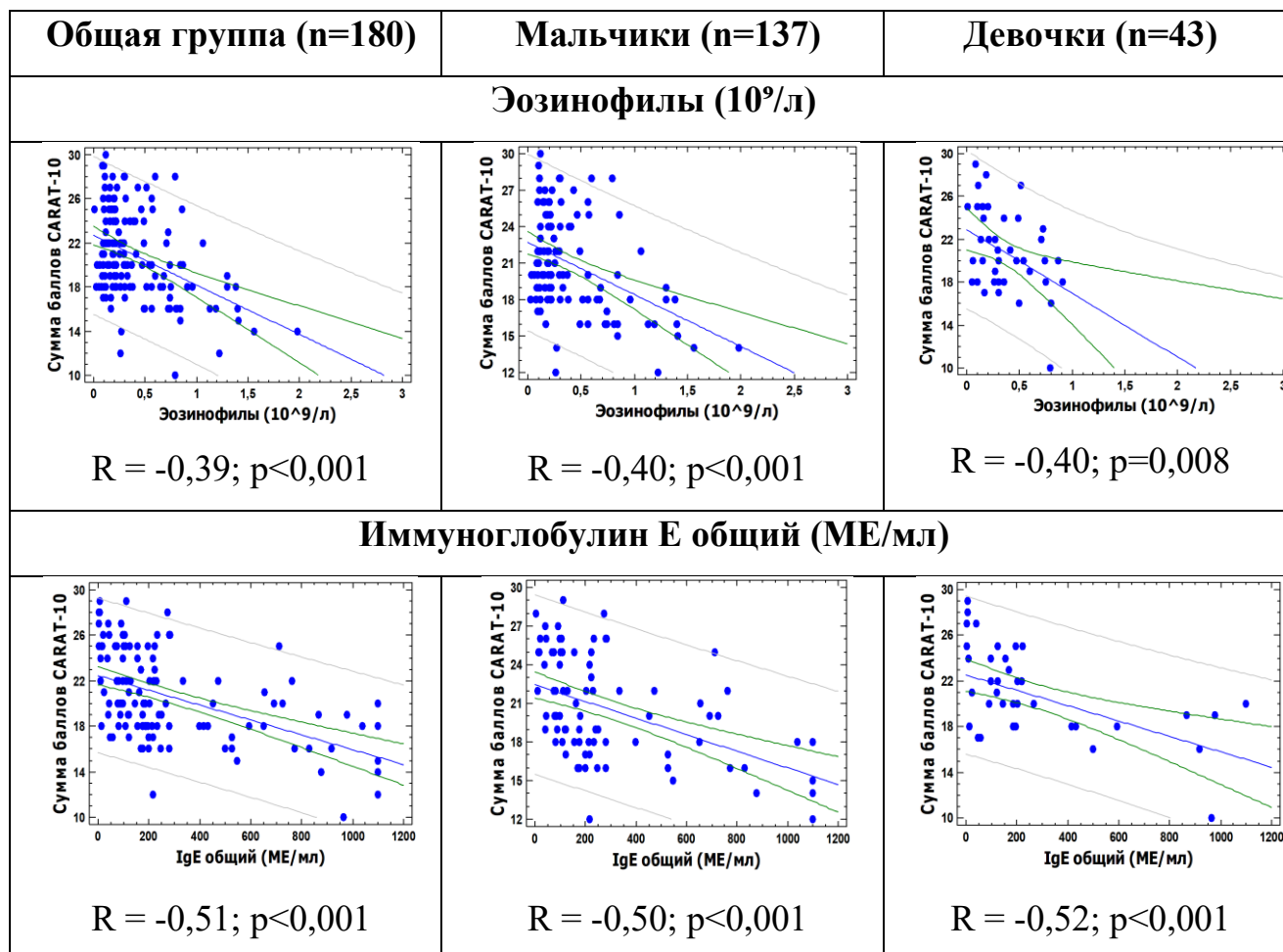


Рисунок 20. Взаимосвязь значений CARAT-10 с абсолютным содержанием эозинофилов ($10^9/\text{л}$) и уровнем IgE общего (МЕ/мл) у пациентов с сочетанным течением БА и АР. Представленные значения включают R (коэффициент корреляции) и p (уровень статистической значимости).

Корреляционные взаимосвязи показателей z ОФВ₁/ФЖЕЛ и абсолютного содержания эозинофилов ($10^9/\text{л}$) в группе мальчиков и девочек в целом были отрицательными, более выраженными у девочек, чем у мальчиков, $R = -0,21, p = 0,018$ и $R = -0,19, p < 0,001$, соответственно, Рисунок 20.

Корреляционные взаимосвязи показателей z ОФВ₁/ФЖЕЛ и содержания IgE общего (МЕ/мл) в сыворотке крови были отрицательными, более

выраженными у девочек, чем у мальчиков, $R = -0,23$; $p = 0,016$, и $R = -0,13$; $p = 0,020$; соответственно, Рисунок 21.

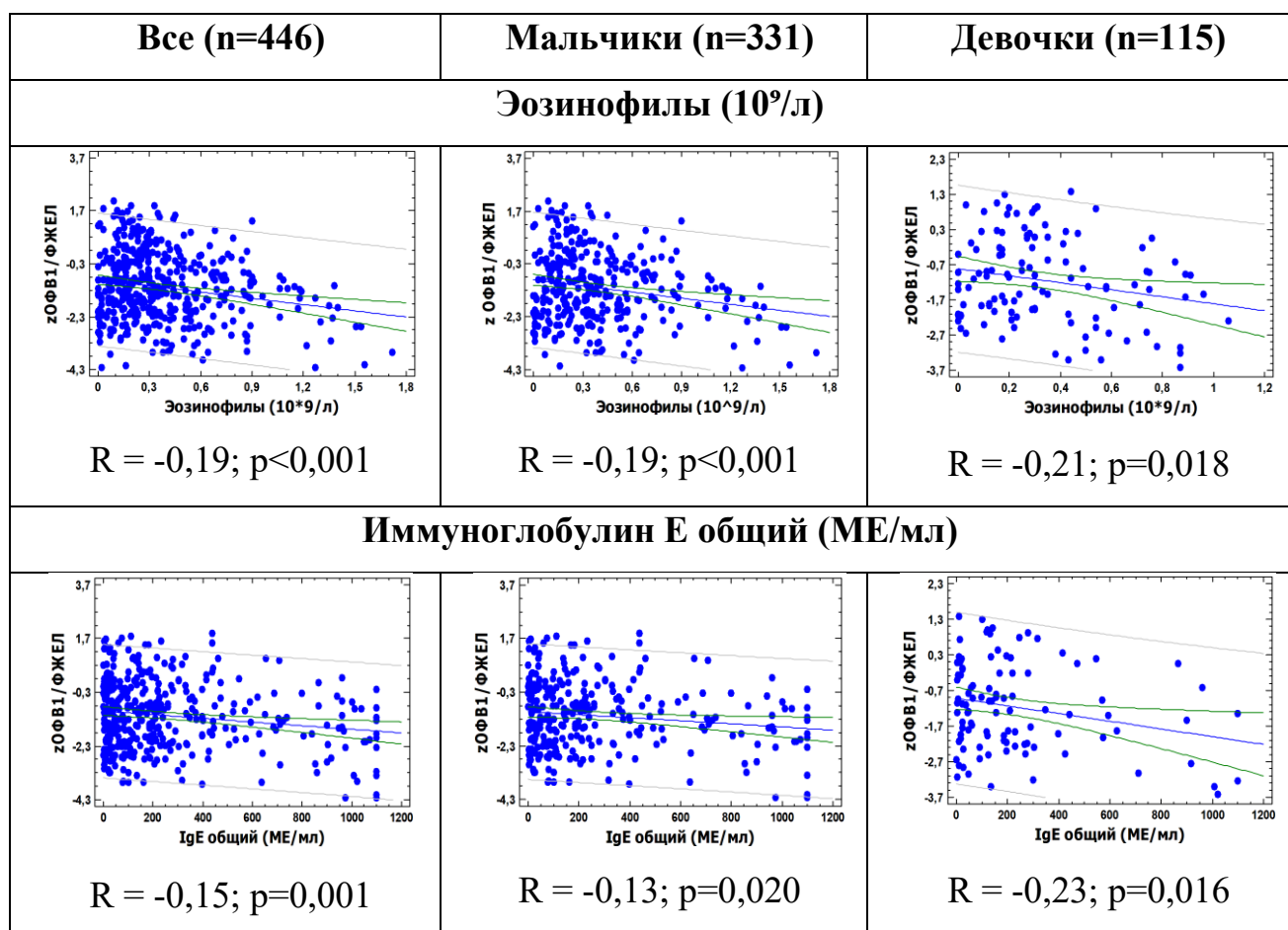


Рисунок 21. Взаимосвязи показателей z ОФВ₁/ФЖЕЛ с абсолютным содержанием эозинофилов в крови ($10^9/\text{л}$) уровнем IgE общего (МЕ/мл) в сыворотке крови у пациентов с сочетанным течением БА и АР с учетом пола. Представленные значения включают R (коэффициент корреляции) и p (уровень статистической значимости).

3.4.5 Взаимосвязь T2-зависимых системных маркеров воспаления с клиническими и функциональными характеристиками AP у детей и подростков с БА и AP

Была выявлена статистически значимая положительная корреляционная взаимосвязь значений TNSS и абсолютных показателей эозинофилов в периферической крови ($10^9/\text{л}$) как в общей группе пациентов, так и в группе мальчиков и группе девочек, $R = 0,27$, $p < 0,001$; $R = 0,28$, $p < 0,001$; $R = 0,27$, $p = 0,025$, соответственно, Рисунок 21. Корреляционная взаимосвязь значений TNSS и содержания IgE общего (МЕ/мл) в сыворотке крови в целом была положительная, более выраженная у девочек, чем у мальчиков, $R = 0,47$; $p < 0,001$ и $R = 0,16$; $p = 0,027$; соответственно, Рисунок 22.

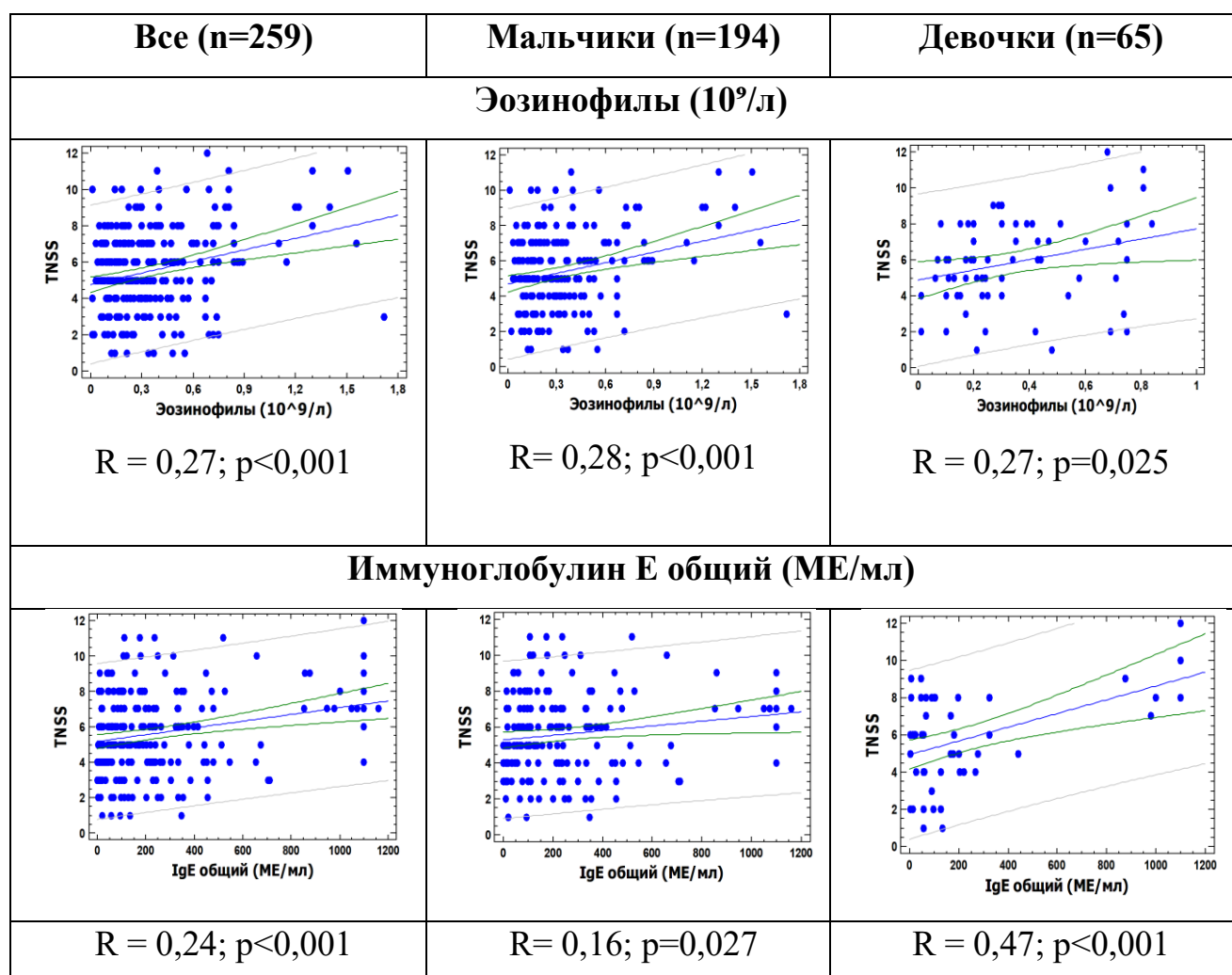


Рисунок 22. Взаимосвязь суммы баллов TNSS с абсолютным содержанием

эозинофилов крови ($10^9/\text{л}$) и уровнем IgE общего (МЕ/мл) у пациентов с сочетанным течением БА и АР с учетом пола. Представленные значения включают R (коэффициент корреляции) и p (уровень статистической значимости).

Выявлены статистически значимые прямые корреляционные взаимосвязи значений SNOT-22 с абсолютным содержанием эозинофилов периферической крови ($10^9/\text{л}$) уровнем IgE общего (МЕ/мл) в сыворотке крови как в общей группе, так и в группе мальчиков, и в группе девочек, (все $p < 0,05$), Рисунок 23.

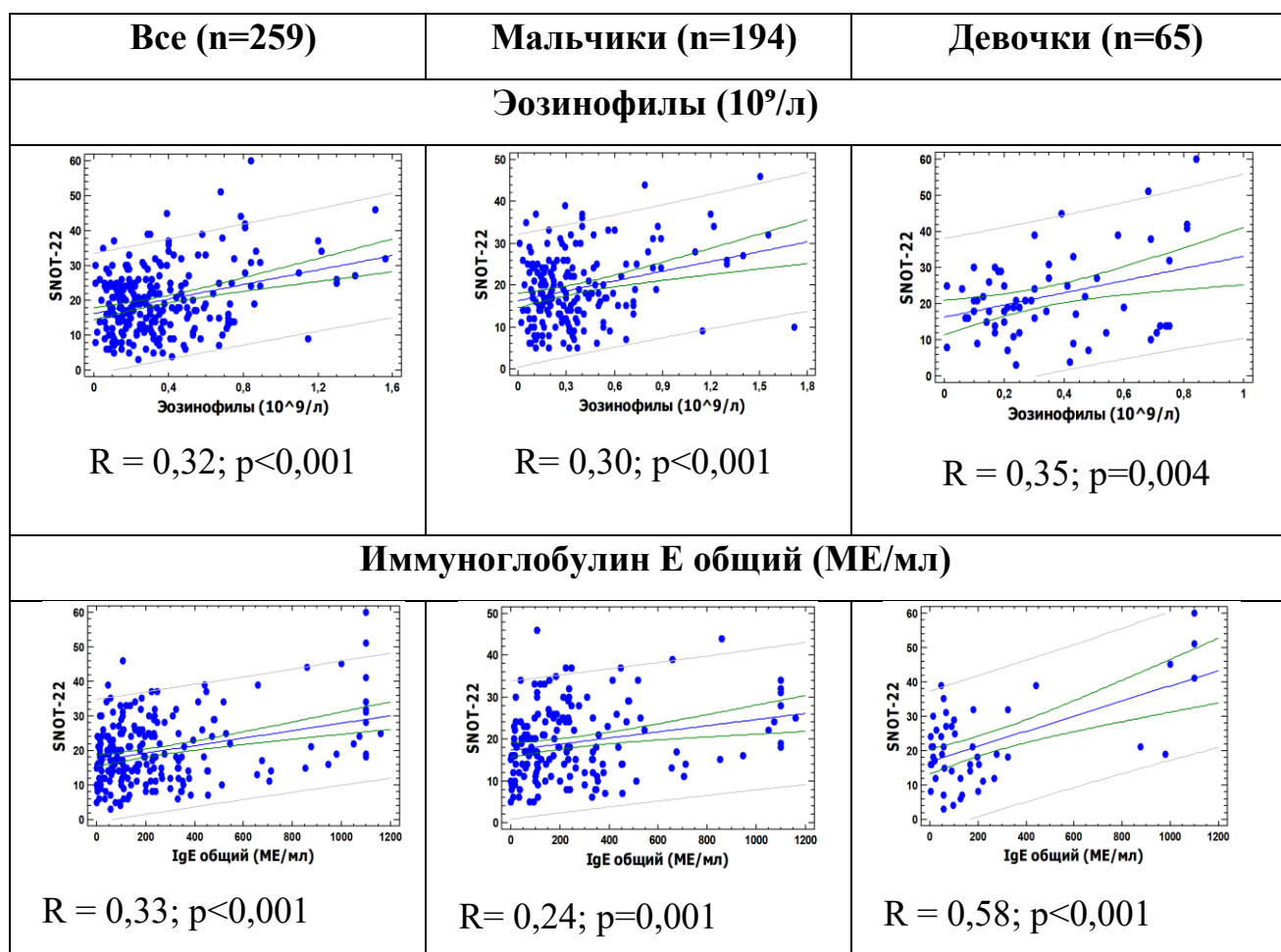


Рисунок 23. Взаимосвязь значений SNOT-22 с абсолютным содержанием эозинофилов крови ($10^9/\text{л}$) уровнем IgE общего (МЕ/мл) у детей и подростков с сочетанным течением БА и АР. Представленные значения включают R (коэффициент корреляции) и p (уровень статистической значимости).

При анализе взаимосвязи ПНИП (%ДВ) с абсолютным содержанием эозинофилов крови ($10^9/\text{л}$) уровнем IgE общего (МЕ/мл) выявлена статистически значимая отрицательная корреляционная взаимосвязь в общей группе пациентов, в группе мальчиков и группе девочек, все $p < 0,05$, Рисунок 24.

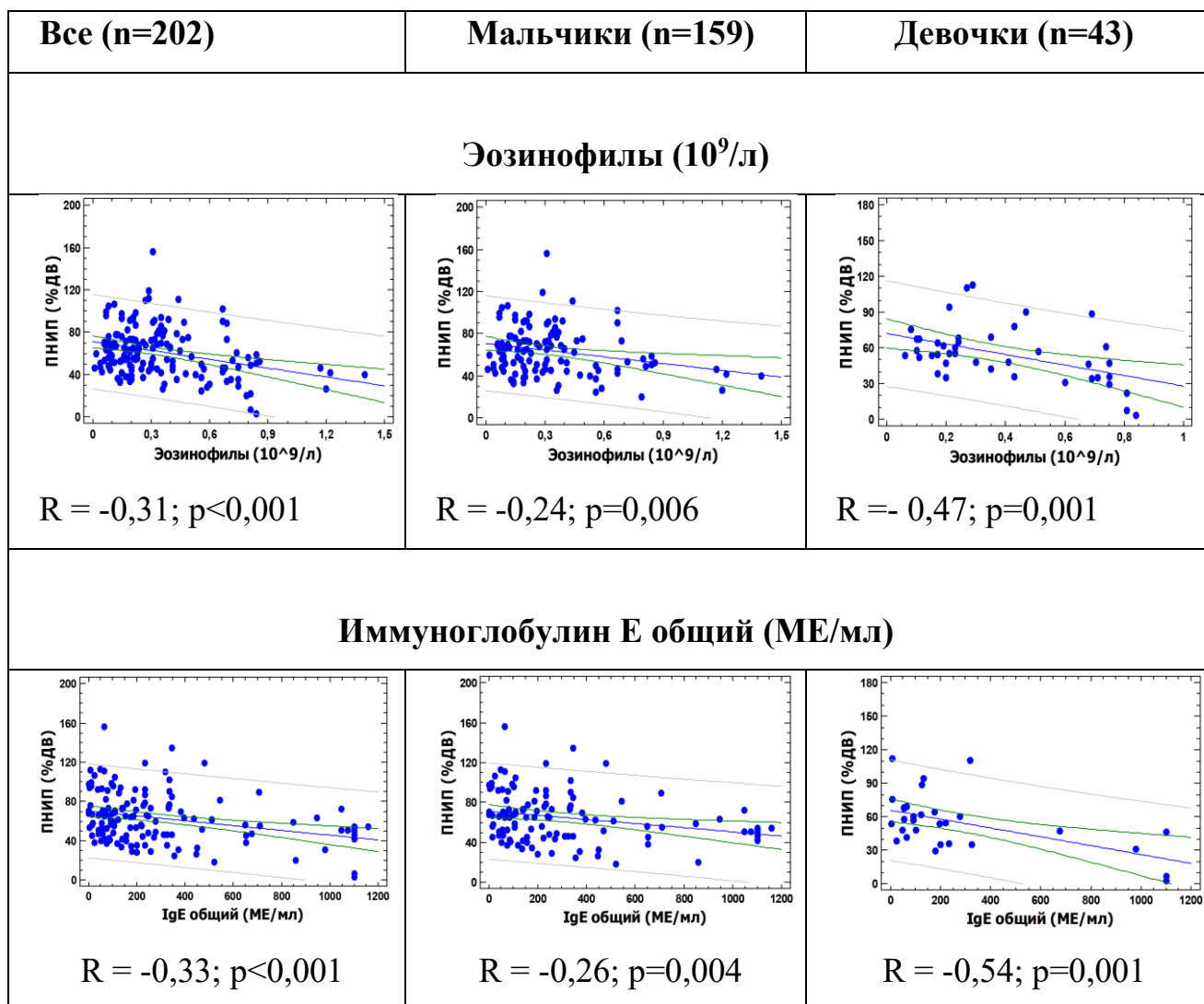


Рисунок 24. Взаимосвязи показателей ПНИП (%ДВ) с абсолютным содержанием эозинофилов крови ($10^9/\text{л}$) и уровнем IgE общего (МЕ/мл) у пациентов с БА и АР с учетом пола. Представленные значения включают R (коэффициент корреляции) и p (уровень статистической значимости).

3.5 Взаимосвязь уровня системного тестостерона с клиническими, функциональными и иммунологическими характеристиками у пациентов с БА и АР разного пола

С целью оценки влияния уровня системного тестостерона на сочетанное течение БА и АР проведен анализ взаимосвязи уровня тестостерона (нг/мл) с клиническими, функциональными и иммунологическими параметрами детей и подростков с учетом пола пациентов, исследование выполнено у 122 пациентов, из них мальчиков 76,2% (93/122).

Уровень системного тестостерона (нг/мл) был наиболее высоким в ППВ по сравнению с ДВ и РПВ как в общей группе пациентов, так и в группах мальчиков и девочек, при этом различия были статистически значимыми: $p < 0,001$, $p < 0,001$ и $p = 0,023$ соответственно, Таблица 22.

Таблица 22. Значения уровня системного тестостерона (нг/мл) у пациентов разного пола и возраста с коморбидным течением БА и АР.

Показатели	Общая группа (n=122)	ДВ (n=7)	РПВ (n=50)	ППВ (n=65)	Значение р
Общая группа (n=122)	3,86 ±3,03	0,20 ±0,06	3,13 ±2,65	4,81 ±3,03	<0,001*
Группа мальчиков (n=93)	5,33 [3,15; 6,52]	0,23 [0,15; 0,25]	4,00 [1,86; 5,94]	5,90 [4,97; 7,41]	<0,001*
Группа девочек (n=29)	0,32 [0,25; 0,5]	0,20 [0,20; 0,25]	0,32 [0,23; 0,50]	0,46 [0,28; 0,53]	0,023*
Значения р	<0,001	0,800	<0,001	<0,001	
*В таблице представлены статистически значимые различия ($p < 0,05$).					

3.5.1 Взаимосвязь уровня системного тестостерона с клиническими и функциональными характеристиками БА у пациентов с БА и АР разного пола

Выявлена статистически значимая положительная корреляционная взаимосвязь содержания тестостерона в сыворотке крови (нг/мл) и суммы баллов CARAT-10 в общей группе пациентов и в группе мальчиков, $R = 0,60$, $p < 0,001$, $R = 0,57$, $p < 0,001$, соответственно. В группе девочек статистически значимой взаимосвязи не было выявлено $R = 0,30$, $p = 0,104$, Рисунок 25.

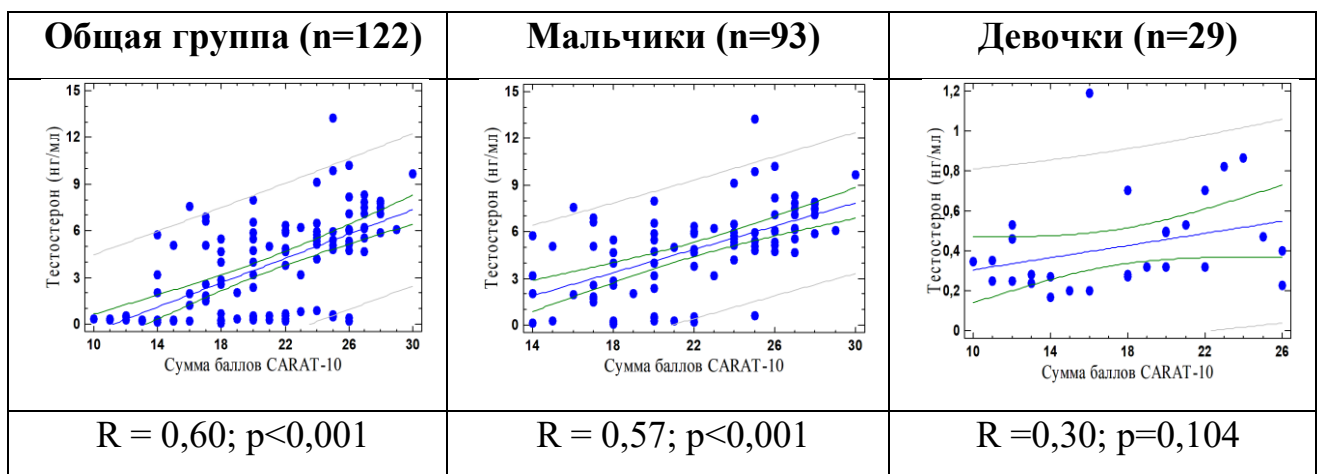


Рисунок 25. Взаимосвязь уровня системного тестостерона крови (нг/мл) и суммы баллов CARAT-10 у детей и подростков с сочетанным течением БА и АР.

Выявлена статистически значимая положительная корреляционная взаимосвязь уровня тестостерона в сыворотке крови (нг/мл) и показателей бронхиального домена CARAT-10 в общей группе пациентов и в группе мальчиков, $R = 0,55$, $p < 0,001$ и $R = 0,56$, $p < 0,001$, соответственно, но не в группе девочек, $R = 0,23$, $p = 0,115$, Рисунок 26.

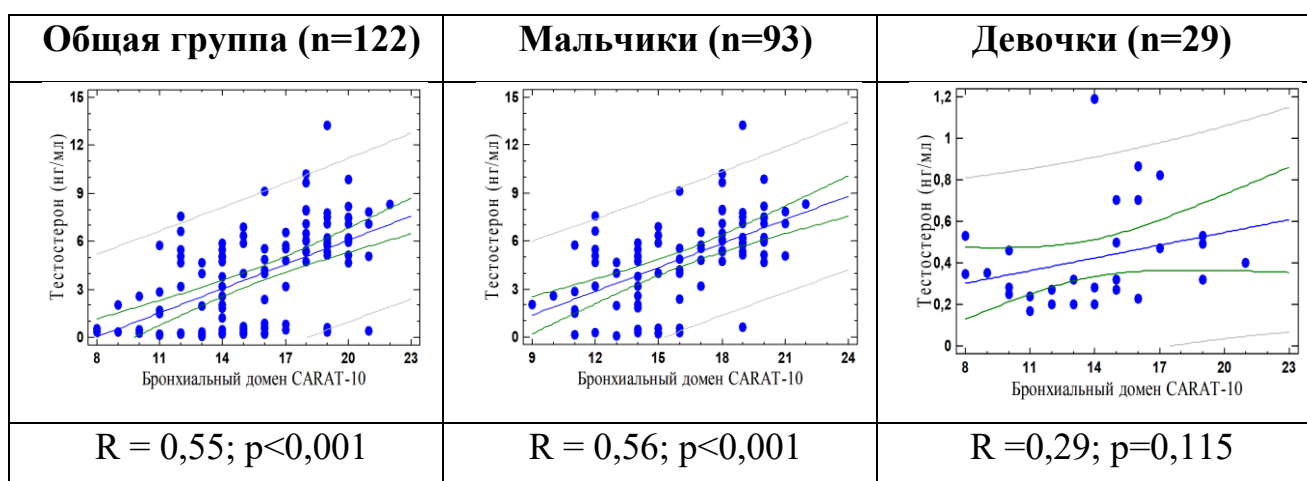


Рисунок 26. Взаимосвязь системного уровня тестостерона крови (нг/мл) и бронхиального домена CARAT-10 у детей и подростков с сочетанным течением БА и АР.

Корреляционная взаимосвязь уровня тестостерона (нг/мл) и показателей z ОФВ₁/ФЖЕЛ была положительной, статистически значимой в общей группе пациентов и в группе мальчиков, $R = 0,19$, $p = 0,027$, $R = 0,24$, $p = 0,015$, соответственно, но не в группе девочек, $R = 0,07$, $p = 0,698$, Рисунок 27.

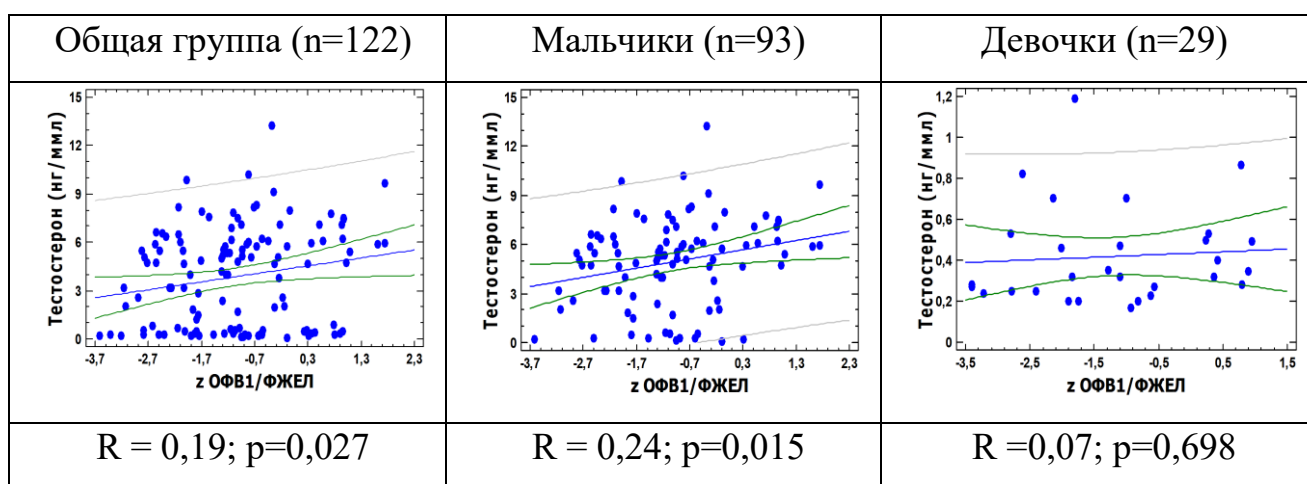


Рисунок 27. Взаимосвязь сыровоточного уровня тестостерона крови (нг/мл) и показателей z ОФВ₁/ФЖЕЛ у детей и подростков с сочетанным течением БА и АР.

3.5.2 Взаимосвязь уровня системного тестостерона с клиническими и функциональными характеристиками АР у пациентов с БА и АР разного пола

Корреляционные взаимосвязи уровня системного тестостерона (нг/мл) с значениями TNSS, SNOT-22 и ПНИП (%ДВ) как в общей группе пациентов, так и в группах мальчиков и девочек не были выявлены, все $p > 0,05$, Рисунок 28.

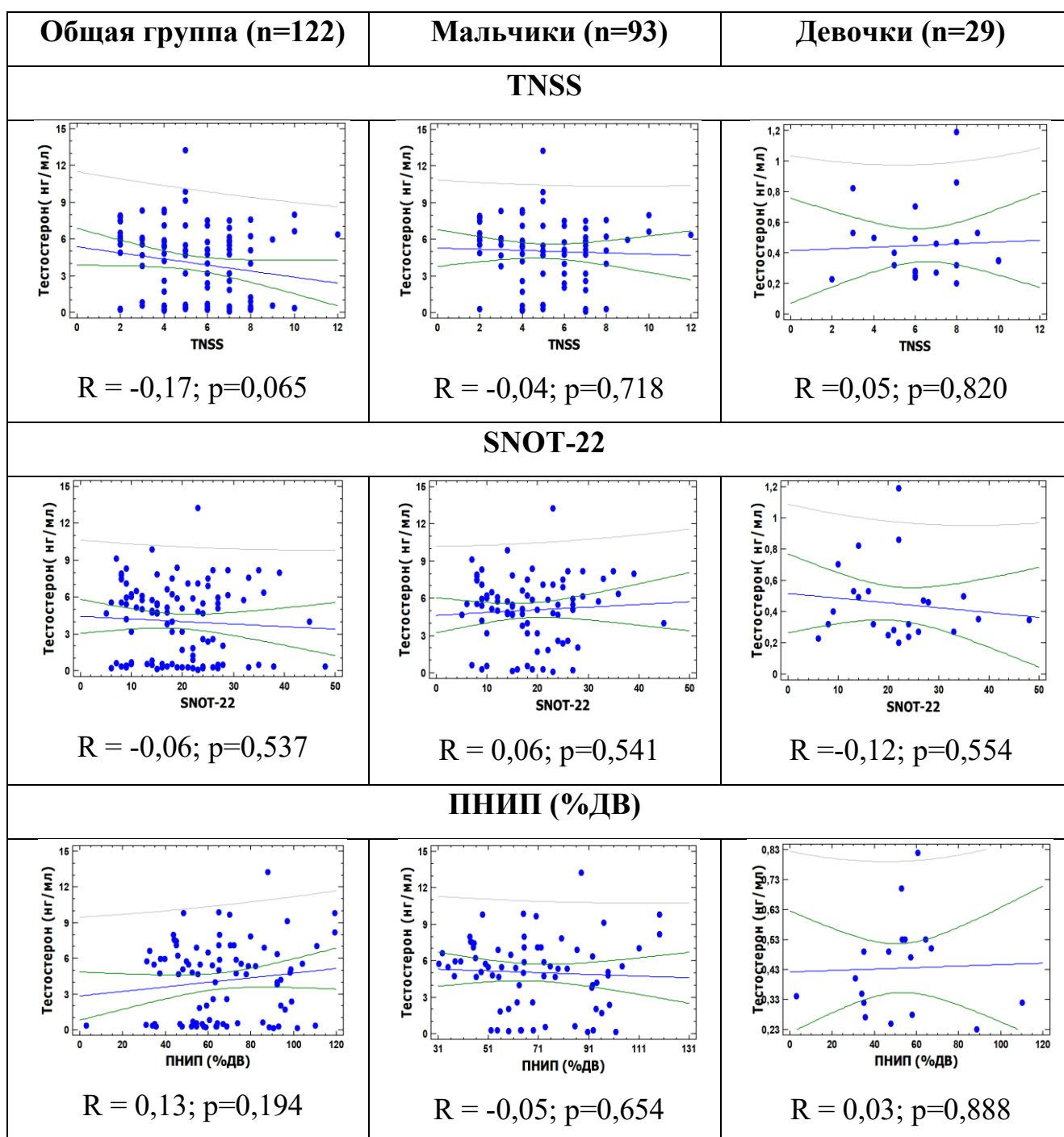
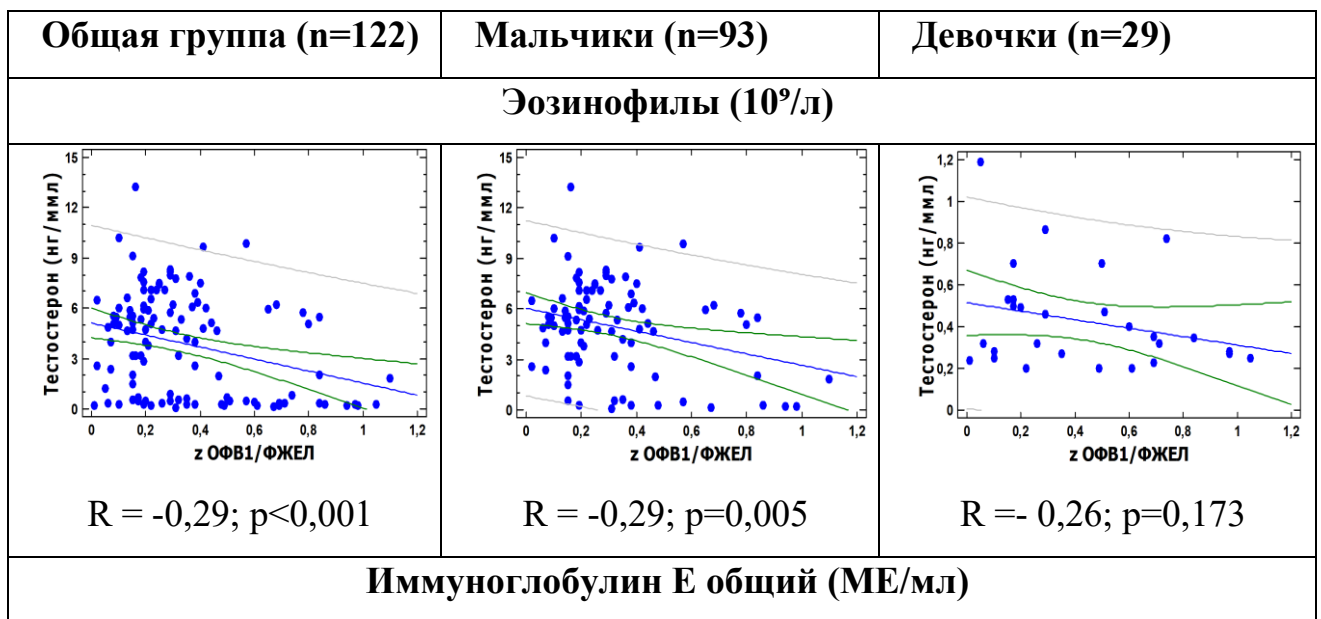


Рисунок 28. Взаимосвязь уровня системного тестостерона крови (нг/мл) с значениями TNSS, SNOT-22 и ПНИП (%ДВ) у детей и подростков с сочетанным течением БА и АР.

3.5.3 Взаимосвязь уровня системного тестостерона с системными маркерами T2-зависимого воспаления у пациентов с БА и АР разного пола

Анализ взаимосвязи между уровнем тестостерона крови (нг/мл) и такими показателями, как абсолютное содержание эозинофилов ($10^9/\text{л}$) и уровень общего IgE (МЕ/мл) показал статистически значимую отрицательную корреляционную взаимосвязь в группе мальчиков, $R = -0,29$, $p = 0,005$; $R = -0,30$; $p = 0,004$, соответственно, но не в группе девочек, $R = -0,26$; $p = 0,173$; $R = -0,21$, $p = 0,279$, соответственно, Рисунок 29.



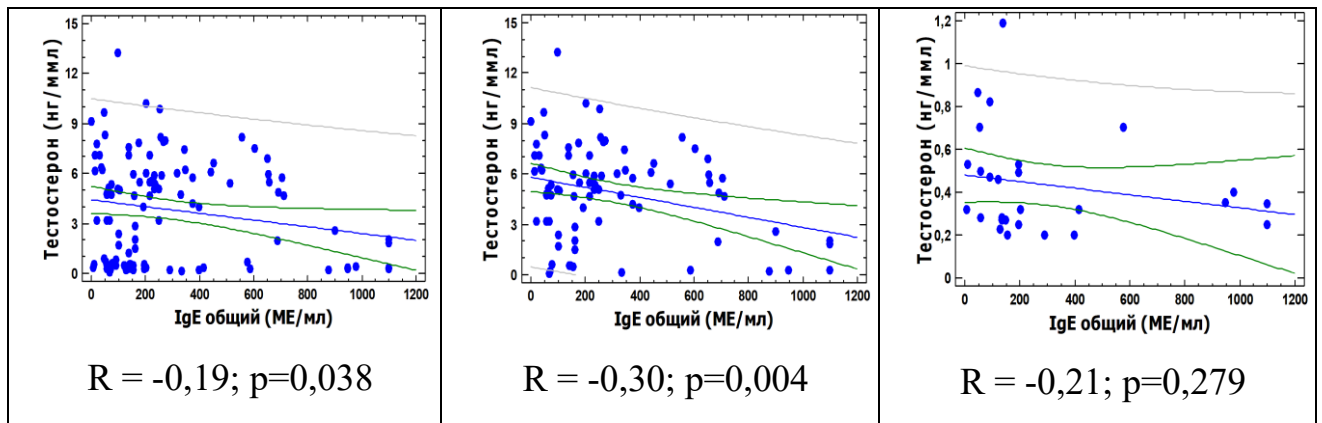


Рисунок 29. Взаимосвязь системного уровня тестостерона крови (нг/мл) с абсолютным содержанием эозинофилов крови ($10^9/\text{л}$) и уровнем IgE общего (МЕ/мл) у детей и подростков с сочетанным течением БА и АР с учетом пола. Представленные значения включают R (коэффициент корреляции) и p (уровень статистической значимости).

3.6 Взаимосвязь параметров внешнего дыхания и назальной респираторной функции у детей и подростков с сочетанным течением БА и АР с учетом пола. Функциональные фенотипы пациентов с БА и АР

3.6.1 Анализ взаимосвязи параметров внешнего дыхания и назальной респираторной функции у пациентов с сочетанным течением БА и АР

С целью оценки взаимосвязи бронхиальной и назальной проходимости у пациентов с сочетанным течением БА и АР выполнен корреляционный анализ значений z ОФВ₁/ФЖЕЛ и ПНИП (%ДВ). В анализ были включены данные 219 пациентов разного пола и возраста, из них мальчиков 74,8% (164/219).

В общей группе и группе мальчиков статистически значимой корреляционной взаимосвязи значений z ОФВ₁/ФЖЕЛ и ПНИП (%ДВ) выявлено не было, $R = 0,06$, $p = 0,351$ и $R = 0,00$, $p = 0,996$, соответственно. В группе девочек выявлена положительная статистически значимая корреляционная взаимосвязь значений z ОФВ₁/ФЖЕЛ и ПНИП (%ДВ), $R = 0,36$, $p = 0,015$, Рисунок 30.

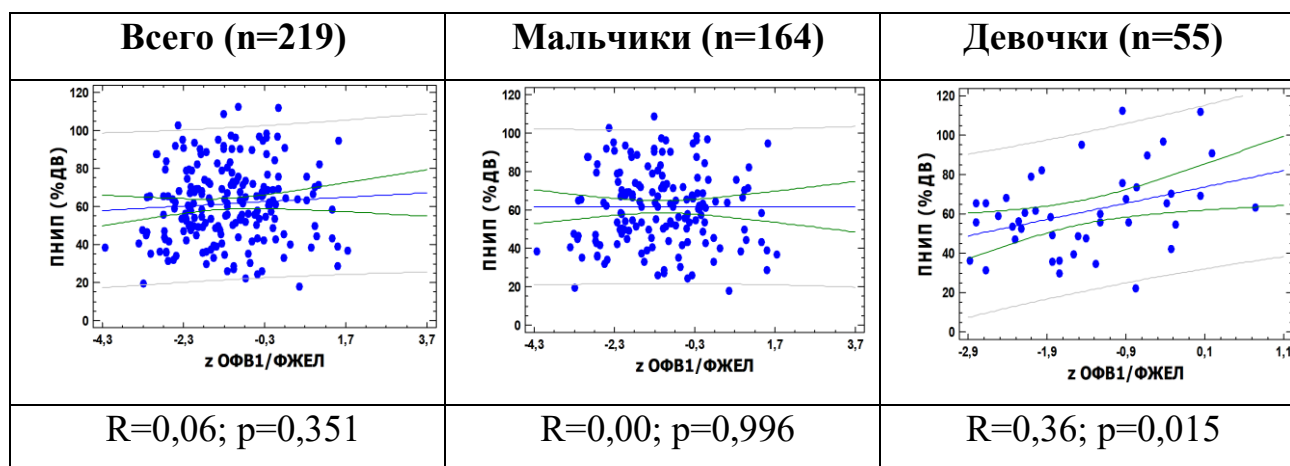


Рисунок 30. Корреляционная взаимосвязь z ОФВ₁/ФЖЕЛ и ПНИП (%ДВ) у детей и подростков с сочетанным течением БА и АР с учетом пола. Представленные значения включают R (коэффициент корреляции) и p (уровень статистической значимости).

Была проанализирована взаимосвязь значений z ОФВ₁/ФЖЕЛ и ПНИП (%ДВ) у пациентов без ПГССО и с ПГССО. В группе пациентов без ПГССО между значениями z ОФВ₁/ФЖЕЛ и ПНИП (%ДВ) как в общей группе, так и в группах мальчиков и девочек была выявлена статистически значимая положительная корреляционная взаимосвязь, $R = 0,29$, $p = 0,001$; $R = 0,23$, $p = 0,023$ и $R = 0,48$, $p = 0,006$, соответственно, Рисунок 31.

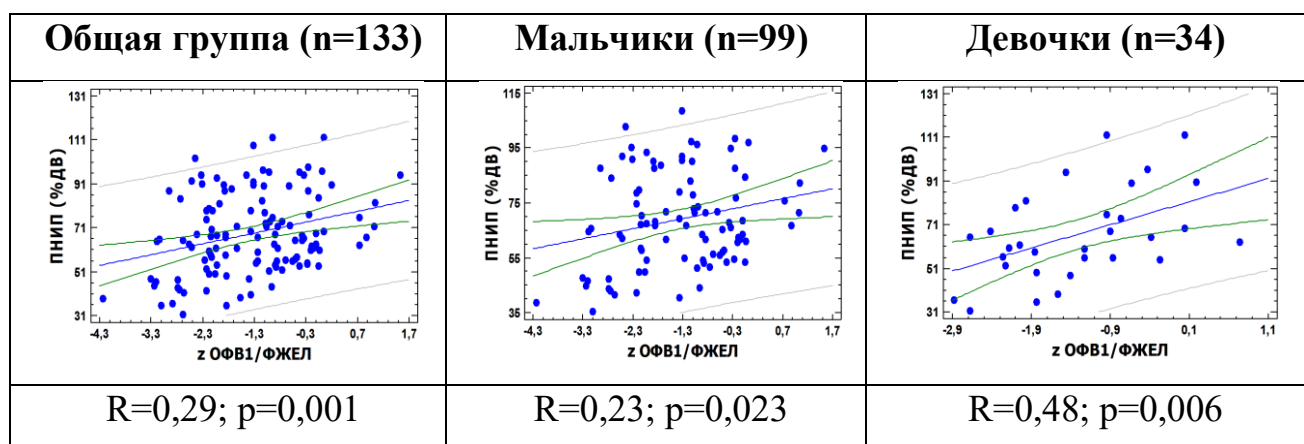


Рисунок 31. Взаимосвязь z ОФВ₁/ФЖЕЛ и ПНИП (%ДВ) у детей и подростков с БА и АР без ПГССО с учетом пола. Представленные значения включают R (коэффициент корреляции) и p (уровень статистической значимости).

В группе пациентов с ПГССО, при изучении связи между значениями z ОФВ₁/ФЖЕЛ и ПНИП (%ДВ) как в общей группе, так и в группе мальчиков и группе девочек корреляционная взаимосвязь не была выявлена, $R = -0,04$, $p = 0,667$; $R = -0,06$, $p = 0,589$ $R = -0,20$, $p = 0,513$, соответственно, Рисунок 32.

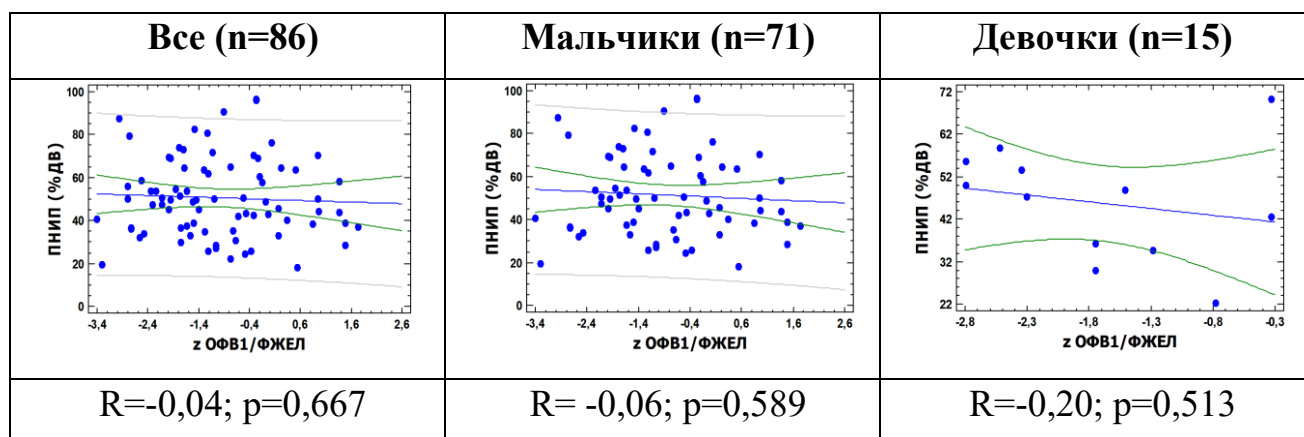


Рисунок 32. Взаимосвязь z ОФВ₁/ФЖЕЛ и ПНИП (%ДВ) у детей и подростков с БА и АР с ПГССО с учетом пола. Представленные значения включают R (коэффициент корреляции) и p (уровень статистической значимости).

3.6.2 Функциональные фенотипы

Для комплексной оценки функционального состояния верхних и нижних ДП у пациентов с сочетанным течением БА и АР нами были выделены функциональные фенотипы (далее - ФФ) на основании анализа показателей ФВД (z ОФВ₁/ФЖЕЛ) и ПНИП (%ДВ).

Определение НГН z ОФВ₁/ФЖЕЛ для каждого конкретного пациента проводилась с учетом его возраста, пола и антропометрических характеристик по рекомендациям GLI, в соответствии с которыми за НГН принимали z ОФВ₁/ФЖЕЛ = -1,645. По аналогии с оценкой НГН для параметров ФВД, для оценки ПНИП (%ДВ) нами также было использовано понятие НГН. За НГН для ПНИП (%ДВ) были приняты значения, соответствующие нижнему 95% интервалу показателей ПНИП здоровых пациентов.

Используя деление пациентов на группы по признаку наличия или отсутствия функциональных маркеров нарушения бронхиальной проходимости и/или назальной респираторной функции нами были выделены четыре ФФ сочетанного течения БА и АР:

- 1-й - бронхиальная проходимость и назальная респираторная функция выше НГН;
- 2-й - бронхиальная проходимость ниже НГН, но назальная респираторная функция выше НГН;
- 3-й - бронхиальная проходимость выше НГН, назальная респираторная функция ниже НГН;
- 4-й - как бронхиальная проходимость, так и назальная респираторная функция ниже НГН.

Для оценки влияния пола и возраста на встречаемость ФФ был проведен трехфакторный анализ таблиц сопряженности с использованием обобщенного теста Кохрана–Мантеля–Хензеля с перестановками (пакет «coin», 99 999 ресемплирований).

Встречаемость ФФ в различные возрастные периоды имела статистически значимые различия при контроле фактора пола (обобщенный тест Кохрана–Мантеля–Хензеля, $\chi^2 = 39,47$, $p < 0,001$), Таблица 23. Попарные сравнения возрастных групп (точный тест Фишера–Фримана–Халтона с поправкой Холма) выявили статистически значимые различия между всеми тремя группами: ДВ и РПВ ($p = 0,039$), ДВ и ППВ ($p < 0,001$), РПВ и ППВ ($p = 0,002$). Встречаемость второго ФФ была наибольшей в ДВ, составив 35,0% (14/40), со статистически значимым снижением до 5,1% (5/99) в ППВ (тест Кохрана–Армидежа на линейный тренд, $p < 0,001$). Напротив, встречаемость третьего ФФ статистически значимо увеличивалась по мере взросления пациентов, составив 17,5% (7/40) в ДВ, 25,0% (20/80) в РПВ и 48,5% (48/99) в ППВ (тест Кохрана–Армидежа, $p < 0,001$). Во встречаемости первого ФФ отмечены статистически значимые различия между возрастными периодами (точный тест Фишера, $p = 0,018$ с поправкой Холма), однако без четкого линейного тренда (тест Кохрана–Армидежа, $p = 0,102$), при наибольшей встречаемости в РПВ — 41,3% (33/80). Четвертый ФФ был относительно равномерно представлен в различные возрастные периоды: 20,0% (8/40) в ДВ, 21,3% (17/80) в РПВ и 26,3% (26/99) в ППВ ($p > 0,05$).

Таблица 23. Встречаемость функциональных фенотипов в различные возрастные периоды у детей и подростков с сочетанным течением БА и АР.

Возрастные группы	Функциональные фенотипы				Все
	1	2	3	4	
ДВ	11 (27,5%)	14 (35%)	7 (17,5%)	8 (20%)	40
РПВ	33 (41,2%)	10 (12,5%)	20 (25%)	17 (21,2%)	80

ППВ	20 (20,2%)	5 (5%)	48 (48,5%)	26 (26,3%)	99
Все	64	29	75	51	219
Статистика	$\chi^2=39,47, p<0,001$				

Влияние пола на встречаемость ФФ при контроле возрастной группы не достигло статистической значимости (обобщенный тест Кохрана–Мантеля–Хензеля, $\chi^2 = 7,31, p = 0,061$), Таблица 24, что может быть обусловлено ограниченным объемом выборки в группе девочек (n=55 против n=164 у мальчиков). Трехстороннее взаимодействие «пол × возрастная группа × фенотип» также не было статистически значимым (критерий отношения правдоподобия, $G^2 = 10,51, df = 6, p = 0,105$). Вместе с тем при анализе распределения ФФ отдельно по полу были выявлены определенные различия в возрастной динамике, Таблица 24.

Таблица 24. Встречаемость функциональных фенотипов в группах мальчиков и девочек с сочетанным течением БА и АР.

Пол	Функциональные фенотипы				Все
	1	2	3	4	
Мальчики	48 (29,3%)	24 (14,6%)	60 (36,6%)	32 (19,5%)	164
Девочки	16 (29,1%)	5 (9,1%)	15 (27,3%)	19 (34,5%)	55
Все	64	29	75	51	219
Статистика	$\chi^2=7,31, p=0,061$				

В группе мальчиков встречаемость ФФ статистически значимо различалась между возрастными группами (точный тест Фишера–Фримана–Халтона, $p < 0,001$), Таблица 25. Попарные сравнения выявили значимые различия между всеми тремя группами (поправка Холма): ДВ и РПВ ($p = 0,004$), ДВ и ППВ ($p < 0,001$), РПВ и ППВ ($p = 0,003$). Наиболее выраженной тенденцией являлось статистически значимое нарастание встречаемости третьего ФФ по мере взросления: с 15,4% (4/26) в ДВ до 24,1% (14/58) в РПВ и 52,5% (42/80) в ППВ (тест Кохрана–Армитеджа, $p < 0,001$). Встречаемость второго ФФ, напротив,

статистически значимо снижалась: с 46,2% (12/26) в ДВ до 13,8% (8/58) в РПВ и 5,0% (4/80) в ППВ (тест Кохрана–Армитаджа, $p < 0,001$). Первый ФФ наиболее часто встречался в РПВ — 44,8% (26/58), при этом изменения его встречаемости между возрастными периодами были статистически значимы ($p = 0,011$ с поправкой Холма), однако носили нелинейный характер. Четвертый ФФ был относительно стабилен: 23,1% (6/26) в ДВ, 17,2% (10/58) в РПВ и 20,0% (16/80) в ППВ ($p > 0,05$).

Таблица 25. Встречаемость функциональных фенотипов в различные возрастные периоды в группе мальчиков с сочетанным течением БА и АР.

Возрастные группы	Функциональные фенотипы				Все
	1	2	3	4	
ДВ	4 (15,4%)	12 (46,2%)	4 (15,4%)	6 (23,1%)	26
РПВ	26 (44,8%)	8 (13,8%)	14 (24,1%)	10 (17,2%)	58
ППВ	18 (22,5%)	4 (5%)	42 (52,5%)	16 (20%)	80
Все	48 (29,2%)	24 (14,6%)	60 (36,6%)	32 (19,5%)	164
Статистика	$p < 0,001$				

В группе девочек различия встречаемости ФФ между возрастными группами не достигли статистической значимости (точный тест Фишера–Фримана–Халтона, $p = 0,150$), Таблица 26, что, возможно, связано с объемом выборки ($n=55$). Тем не менее обращает на себя внимание ряд тенденций: снижение встречаемости первого ФФ по мере взросления пациенток с 50,0% (7/14) в ДВ до 31,8% (7/22) в РПВ и 10,5% (2/19) в ППВ (тест Кохрана–Армитаджа, $p = 0,051$ с поправкой Холма) и нарастание встречаемости четвертого ФФ с 14,3% (2/14) в ДВ до 31,8% (7/22) в РПВ и 52,6% (10/19) в ППВ (тест Кохрана–Армитаджа, $p = 0,062$ с поправкой Холма). Встречаемость второго ФФ была наибольшей в ДВ — 14,3% (2/14), снижаясь до 5,3% (1/19) в ППВ. Третий ФФ умеренно увеличивался: с 21,4% (3/14) в ДВ до 27,3% (6/22) в РПВ и 31,6% (6/19) в ППВ.

Таблица 26. Встречаемость функциональных фенотипов в различные возрастные периоды в группе девочек с сочетанным течением БА и АР.

Возрастные группы	Функциональные фенотипы				Все
	1	2	3	4	
ДВ	7 (50%)	2 (14,3%)	3 (21,4%)	2 (14,3%)	14
РПВ	7 (31,8%)	2 (9%)	6 (27,3%)	7 (31,8%)	22
ППВ	2 (10,5%)	1 (5,2%)	6 (31,6%)	10 (52,6%)	19
Все	16 (29,0%)	5 (9,0%)	15 (27,3%)	19 (34,5%)	55
Статистика	p=0,150				

Таким образом, основным фактором, определяющим распределение ФФ, является возраст ($p < 0,001$). Влияние пола не достигло статистической значимости ($p = 0,061$), равно как и взаимодействие «пол $\times$ возраст» ($p = 0,105$). Вместе с тем описательный анализ свидетельствует о различиях в возрастной динамике ФФ между мальчиками и девочками: у мальчиков по мере взросления преобладающим становился третий ФФ (52,5% в ППВ), тогда как у девочек — четвертый ФФ (52,6% в ППВ), Рисунок 33, Рисунок 34.

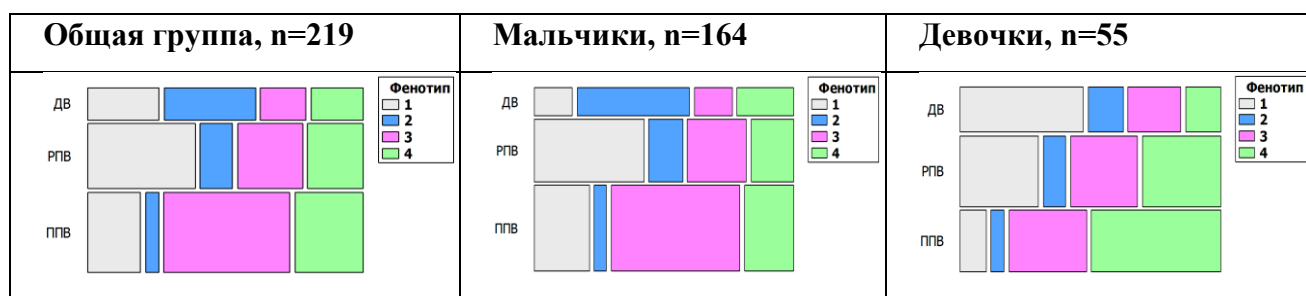


Рисунок 33. Встречаемость функциональных фенотипов в различные возрастные периоды с сочетанным течением БА и АР с учетом пола пациентов. Обозначения: 1 – детский возраст, 2 – ранний подростковый возраст, 3 – поздний подростковый возраст. Серый цвет – 1-й ФФ; синий цвет - 2-й ФФ; розовый цвет - 3-й ФФ; зеленый цвет - 4-й ФФ.

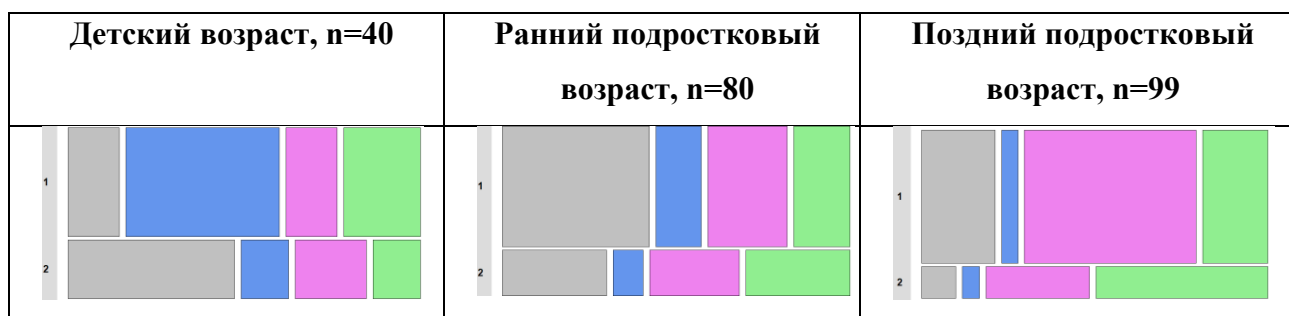


Рисунок 34. Встречаемость функциональных фенотипов у пациентов разного пола с сочетанным течением БА и АР с учетом возраста. Обозначения: 1 – мальчики, 2 – девочки. Серый цвет – 1-й ФФ; синий цвет - 2-й ФФ; розовый цвет - 3-й ФФ; зеленый цвет - 4-й ФФ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

БА – это распространенное гетерогенное заболевание, которое характеризуется хроническим, преимущественно Т2-зависимым воспалением дыхательных путей. Коморбидное течение БА и АР приводит к отрицательной модификации течения обоих заболеваний [30]. В связи с этим Всемирная Организация Аллергии выделила сочетанное течение БА и АР в единый синдром «CARAS» - комбинированное течение АР и БА, патогенетической основой которого является единое Т2-воспаление слизистой оболочки верхних и нижних ДП [93].

Продемонстрировано, что в когорте взрослых патогенез, клиника, встречаемость как изолированного, так и сочетанного течения БА и АР зависят от пола и возраста пациентов [119-121], однако в когорте детей и подростков возрастные и половые особенности сочетанного течения БА и АР до настоящего времени изучены недостаточно [117-118]. Настоящее исследование посвящено всестороннему анализу клинических, функциональных и иммунологических характеристик пациентов с коморбидным течением БА и АР.

Клинические и функциональные характеристики БА у детей и подростков с сочетанным течением БА и АР

На основании данных опросника CARAT-10 по мере взросления пациентов в группе мальчиков было выявлено статистически значимое уменьшение ($p = 0,004$), а в группе девочек статистически значимое увеличение симптомов ($p = 0,015$). При анализе бронхиального домена опросника CARAT-10 были получены аналогичные результаты и отмечено возраст-зависимое разнонаправленное изменение количества симптомов от ДВ к ППВ в группах мальчиков и девочек. В группе мальчиков наблюдалось статистически значимое уменьшение симптомов БА от ДВ к ППВ ($p < 0,001$), в группе девочек – увеличение симптомов БА от ДВ к ППВ ($p < 0,001$). Данные, сходные с нашими, были получены в

исследованиях Jenkins С. и коллег, а также Naeem А. и соавторов, которые показали, что с началом пубертата у мальчиков наблюдается смягчение симптомов БА, в то время как у девочек симптомы, наоборот, усиливаются [122, 144].

При анализе данных опросника CARAT-10 и бронхиального домена CARAT-10 в разные возрастные периоды выявлено, что мальчики в ДВ имеют статистически значимо больше жалоб, чем девочки (все $p < 0,05$). Это может указывать на то, что в ДВ мальчики могут иметь более выраженные клинические проявления БА и АР, что согласуется с работами отечественных и зарубежных авторов [43,49-51]. В РПВ меньшая сумма баллов CARAT-10 была отмечена в группе мальчиков по сравнению с группой девочек, различия имели характер тенденции ($p = 0,056$). При анализе бронхиального домена CARAT-10 мальчики в РПВ статистически значимо имели меньше симптомов бронхообструкции, чем девочки ($p < 0,001$). Данные результаты показывают, что в РПВ клинические симптомы БА более выражены у девочек, по сравнению с мальчиками, что может быть обусловлено началом пубертатного периода, что в литературных источниках описывается, как «переключение полов» [52, 58-59]. В ППВ выраженность клинических симптомов БА у мальчиков была статистически значимо меньше, чем у девочек ($p = 0,002$). Наши результаты согласуются с исследованиями Hohmann С. и соавт., Fröhlich М., и соавт., Townsend ЕА., и соавт., DeBoer MD. и соавт., в которых было показано, что распространенность БА демонстрирует явное преобладание мужского пола в детском возрасте и смещается в сторону преобладания женского пола в подростковом возрасте [49-51, 103, 105, 113, 116, 122].

В настоящем исследовании было продемонстрировано, что по мере взросления пациентов показатели ФЖЕЛ (л) ожидаемо увеличивались как в группе мальчиков, так и в группе девочек, что объясняется увеличением жизненной емкости легких при увеличении линейного роста пациентов (все $p < 0,001$). Увеличение ФЖЕЛ (л) у мальчиков наблюдалось до 16 лет, у девочек до 14-15 лет.

При оценке $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ}$ (%) и z $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ}$ у мальчиков было выявлено статистически значимое увеличение показателей, что свидетельствует об улучшении у них бронхиальной проходимости в подростковом возрасте, (все $p < 0,001$). В группе девочек отмечалось статистически значимое снижение данных показателей ($p < 0,001$), что указывает на усиление функциональных признаков бронхиальной обструкции у девочек в ППВ. При сравнении показателей z $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ}$ у мальчиков и девочек, в ДВ мальчики статистически значимо имели более низкие показатели z $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ}$, чем девочки, ($p < 0,001$), в РПВ показатели у пациентов были сопоставимы ($p = 0,550$), а в ППВ девочки статистически значимо чаще имели признаки бронхиальной обструкции, чем мальчики, ($p < 0,001$). В настоящее время существуют работы о наличии полового диморфизма клинических симптомов БА у детей и подростков [49-51, 103, 105, 116, 122], при этом, нами не было найдено публикаций о влиянии пола и возраста на параметры внешнего дыхания у пациентов с сочетанным течением БА и АР.

*Клинические и функциональные характеристики АР у детей и подростков
с сочетанным течением БА и АР*

По результатам оценки назальных и синоназальных симптомов в данном исследовании наблюдалась статистически значимое усиление назальных и синоназальных симптомов в ППВ как в группе мальчиков, так и в группе девочек (все $p < 0,05$). Во всех возрастных периодах мальчики и девочки были сопоставимы по количеству назальных и синоназальных симптомов (все $p > 0,05$). Полученные результаты в целом согласуются с исследованием Kurukulaaratchy и соавторов, в котором было показано, что распространенность АР неуклонно возрастает в первые 18 лет жизни у обоих полов [101]. В работах Pinart M. и соавторов, Nohmann C. и соавторов, было показано, что у мальчиков в детском возрасте отмечался пик диагностирования АР, а у девочек - в подростковом возрасте [102,105]. При этом, в настоящее время недостаточно исследований,

отражающих динамику экспрессии симптомов АР у пациентов с БА и АР с позиции влияния возраста и пола [61, 62, 101-103].

При проведении оценки назальной респираторной функции путем определения абсолютных значений ПНИП (л/мин) и относительных значений ПНИП (%ДВ) получены следующие результаты: в группе мальчиков наблюдалась статистически значимое увеличение значений ПНИП (л/мин) в ППВ, ($p = 0,001$). В группе девочек ПНИП (л/мин) во всех возрастных периодах были сопоставимы ($p = 0,774$). Значения ПНИП (%ДВ) у мальчиков и девочек статистически значимо снижались при переходе от ДВ к ППВ ($p < 0,05$). В сочетании с клиническими данными по симптомам АР это свидетельствует об усугублении назальной обструкции с возрастом у пациентов с коморбидным течением БА и АР.

При анализе ПНИП в абсолютных значениях (л/мин) и в процентах от должноствующих величин (%ДВ) было выявлено, что в ДВ и РПВ эти показатели были сопоставимы у мальчиков и у девочек. Однако в ППВ значения ПНИП (л/мин) и ПНИП (%ДВ) у мальчиков были статистически значимо выше, чем у девочек (все $p < 0,05$). Эти данные, в целом, согласуются с исследованиями Красильниковой С.В. и соавт., и Crouse U. И соавт., в которых было показано, что значения передней активной риноманометрии у мальчиков и девочек разного возраста были сопоставимы.

Учитывая наличие признаков усиления клинических проявлений АР и ухудшения назальной респираторной функции как в группе мальчиков, так и в группе девочек в ППВ, нами была проведена оценка встречаемости ПГССО у детей и подростков с БА и АР. Было выявлено, что уже в РПВ встречаемость ПГССО составила у 26,9% (41/152), а в ППВ достигала 51,4% (69/134), что, несмотря на ранее имеющиеся представления о выявлении гипертрофических изменений синоназальной слизистой оболочки во взрослом возрасте (после 40 лет), является подтверждением дебюта процессов ремоделирования синоназальной слизистой оболочки уже в подростковом возрасте [9,12,25]. Наше исследование соответствует результатам, полученным Емельяновой М. П. и

соавторами, а также Карповой Е. П. и коллегами, которые выявили, что ПГССО является довольно часто встречающейся патологией у детей и подростков [9-10, 12]. Таким образом, исследование патогенетических механизмов формирования ПГССО является актуальным в настоящее время.

Системные и локальные маркеры T2-зависимого воспаления у пациентов с сочетанным течением БА и АР. Взаимосвязь системных маркеров с клиническими и функциональными характеристиками у пациентов с сочетанным течением БА и АР

При анализе системных маркеров T2-зависимого воспаления у детей и подростков наблюдалось статистически значимое уменьшение уровня абсолютного содержания эозинофилов ($10^9/\text{л}$) в периферической крови от ДВ к ППВ в группе мальчиков ($p = 0,004$). В группе девочек в указанные возрастные периоды различий содержания эозинофилов ($10^9/\text{л}$) в периферической крови выявлено не было ($p = 0,595$).

Снижение уровня эозинофилов в группе мальчиков в ППВ согласуется с уменьшением клинических симптомов и улучшением функциональных характеристик бронхиальной проходимости. Отсутствие изменений в уровне эозинофилов в разные возрастные периоды в группе девочек согласуется с сохранением или усилением клинических симптомов у девочек в ППВ и ухудшением характеристик бронхиальной проводимости. Эти данные отражают возможные половые различия в патогенезе и течении БА и АР.

В исследованиях Siroux V., и соавторов, было показано, что у женщин с астмой количество эозинофилов значительно больше, чем у мужчин [123], кроме этого, было отмечено, что эозинофилия у женщин была значительно связана с предменструальным периодом независимо от возраста [123], что согласуется с данными настоящего исследования. Тем не менее, в настоящее время исследования, посвященные изменениям уровня эозинофилов у детей и подростков с сочетанным течением БА и АР, являются единичными [152].

Уровень общего IgE (МЕ/мл) в крови независимо от пола статистически значимо возрастал в ППВ по сравнению с ДВ и РПВ ($p < 0,05$). Эти выводы согласуются с наблюдениями N. Katsanakis и R. Lindberg и их команд, которые также отмечали повышение уровня общего IgE с возрастом пациентов [114-115]. Кроме этого, в исследовании N. Katsanakis и соавт отмечено, что мальчики имеют более высокие уровни IgE общего, по сравнению с девочками [114].

IgE назального секрета и ЭКП назального секрета являются важными локальными биомаркерами T2-воспаления у детей и подростков с респираторными аллергиями [33-38]. Поскольку в настоящее время патогенез формирования ПГССО является предметом научного поиска, исследование экспрессии локальных маркеров T2-воспаления у пациентов с ПГССО и без них является актуальным.

Учитывая встречаемость ПГССО среди пациентов с коморбидным течением БА и АР детского и подросткового возраста, нами выполнена оценка локальных показателей T2-зависимого воспаления. Уровни ЭКП в назальной секреции оказались достоверно выше у пациентов с ПГССО относительно тех, у кого ПГССО не выявлено, ($p < 0,001$). Концентрация IgE была сопоставимой при отсутствии и наличии ПГССО, ($p = 0,444$).

При анализе взаимосвязи уровня ЭКП (нг/мл) носового секрета и содержания эозинофилов ($10^9/\text{л}$) в периферической крови выявлены прямые корреляционные взаимосвязи как в группе мальчиков, так и в группе девочек, $R = 0,53$; $p < 0,001$; $R = 0,53$; $p < 0,001$ и $R = 0,52$; $p = 0,014$, соответственно. Выявлены прямые взаимосвязи уровня IgE общего (МЕ/мл) назального секрета и уровня IgE общего (МЕ/мл) в сыворотке крови как в группе мальчиков, так и в группе девочек, $R = 0,48$; $p < 0,001$; $R = 0,49$; $p = 0,002$ и $R = 0,65$; $p < 0,001$, соответственно.

Согласно результатам нашего исследования, уровень ЭКП в назальном секрете был статистически значимо выше у пациентов с ПГССО, чем у пациентов без ПГССО. В связи с этим можно предположить, что T2-зависимое воспаление

играет ключевую роль в формировании ПГССО у детей и подростков с сочетанным течением БА и АР.

Нами не найдено исследований по изучению локальных биомаркеров Т2-воспаления у детей и подростков с ПГССО и без них. Вместе с тем, исследования на взрослой популяции пациентов с ПГССО демонстрируют увеличение экспрессии маркеров Т2-воспаления, что полностью совпадает с результатами нашего исследования [124-127]. В работе Perić и соавт. продемонстрировано, что у взрослых пациентов с атопией уровни ЭКП в носовом секрете и при гистологическом анализе полипов были выше. Аналогично, Turner и соавт. [128] обнаружили, что у пациентов с ПГССО концентрации IL-5 и IL-13 в носовом секрете были значительно повышены относительно контроля. Эти данные, вместе с нашими результатами, подтверждают ключевую роль Т2-зависимого воспаления в патогенезе полипозного процесса у больных с БА и АР, которое, помимо увеличения концентрации ЭКП, которое мы показали в данном исследовании, сопровождается увеличением продукции IL-5 и IL-13, которые не были изучены в данной работе.

В настоящем исследовании исследуемые системные маркеры Т2-воспаления продемонстрировали статистически значимую отрицательную взаимосвязь со значениями теста CARAT-10 как в группе мальчиков, так и в группе девочек (все $p < 0,05$), что, по-видимому, является дополнительным свидетельством системности Т2-воспаления у детей и подростков с сочетанным течением БА и АР. Кроме того, выявленные закономерности подчеркивают взаимосвязь клинических проявлений БА и АР с системными маркерами Т2-зависимого воспаления. Данные результаты согласуются с ранее проведенными исследованиями, которые рассматривали уровень абсолютного содержания эозинофилов ($10^9/\text{л}$) и уровень IgE общего (МЕ/мл) как дополнительные маркеры характеристики течения БА и АР [132-134]. Тем не менее, следует учитывать, что на уровень эозинофилии и общего IgE может влиять множество факторов, включая применение системных глюкокортикоидов, стресс, интеркуррентные заболевания [129-131].

При анализе взаимосвязи спирометрических параметров, отражающих бронхиальную проходимость, с уровнем эозинофилов ($10^9/\text{л}$) корреляционная взаимосвязь была отрицательная, как у мальчиков $R = -0,19$, $p < 0,001$, так и у девочек, $R = -0,21$, $p = 0,018$. Взаимосвязь показателей z ОФВ₁/ФЖЕЛ и значений IgE общего (МЕ/мл) в целом была отрицательной, более выраженной у девочек, чем у мальчиков, $R = -0,23$; $p = 0,016$, и $R = -0,13$; $p = 0,020$; соответственно. Исследования, посвященные анализу взаимосвязи спирометрических параметров и системных маркеров Т2-зависимого воспаления в детской когорте с акцентом на влиянии пола, нами не были найдены.

Выявленные прямые положительные корреляционные взаимосвязи TNSS, SNOT-22 с уровнем эозинофилов ($10^9/\text{л}$) и уровнем IgE общего (МЕ/мл) как в группе мальчиков, так и в группе девочек (все $p < 0,05$) подтверждают важную роль Т2-воспаления в генезе назальных и синоназальных симптомов у детей и подростков с коморбидным течением БА и АР, что может указывать на системный характер аллергического воспаления. При оценке взаимосвязи назальной респираторной функции и системных маркеров Т2-зависимого воспаления, показатели ПНИП (л/мин) и ПНИП (%ДВ) статистически значимо отрицательно коррелировали с абсолютным содержанием эозинофилов ($10^9/\text{л}$) и уровнем общего IgE (МЕ/мл) в группе мальчиков и в группе девочек, (все $p < 0,05$). Выводы нашего исследования соответствуют данным Droste JH и соавт., которые установили, что концентрации IgE и эозинофилов в сыворотке крови прямо связаны с выраженностью симптомов нарушения носового дыхания [140].

В качестве одной из возможных причин отрицательной динамики синоназальных симптомов и назальной респираторной функции, наблюдаемых по мере взросления пациентов с сочетанным течением БА и АР, может быть формирование у них ПГССО, диагностированное у части из наших пациентов уже в подростковом возрасте. Механизмы, лежащие в основе процессов ремоделирования ССО связаны, по-видимому, с патогенезом Т2-зависимого воспаления, что косвенно подтверждается полученной в нашем исследовании взаимосвязью клинических и функциональных параметров с локальными и

системными маркерами T2 зависимого воспаления. При этом, отсутствие различий по показателю IgE назального секрета у пациентов с ПГССО и без ПГССО может быть объяснено активацией ILC2 (врожденные лимфоидные клетки 2-го типа) способствующих инфильтрации эозинофилов, секреции слизи и гиперреактивности дыхательных путей, но не выработке IgE [141], что требует дальнейшего изучения.

*Влияние уровня системного тестостерона на клинические,
функциональные и иммунологические характеристики у пациентов с
сочетанным течением БА и АР*

В нашем исследовании была выявлена статистически значимая прямая корреляционная взаимосвязь уровня системного тестостерона (нг/мл) с суммой баллов опросника CARAT-10 и бронхиального домена CARAT-10 в группе мальчиков (все $p < 0,05$), при этом в группе девочек взаимосвязи уровня тестостерона с суммой баллов опросника CARAT-10 и бронхиального домена CARAT-10 не было выявлено (все $p > 0,05$).

Корреляционный анализ взаимосвязи и уровня системного тестостерона (нг/мл) и показателей z ОФВ₁/ФЖЕЛ показал статистически значимую положительную корреляционную взаимосвязь в группе мальчиков, $R = 0,24$, $p = 0,015$, но не в группе девочек, $R = 0,007$, $p = 0,698$.

Наши результаты соответствуют работам DeBoer MD. и соавт., где было установлено, что у мальчиков в период начала пубертата наблюдается повышение показателей ACQ6, тогда как у девочек в начале пубертата, наоборот, отмечается ухудшение показателей ACQ6 и снижение показателей ОФВ₁. Развитие полового диморфизма при БА может быть обусловлено положительным влиянием андрогенов на работу легких, а также слабым или негативным воздействием эстрадиола на легкие [113]. Данные подтверждаются результатами исследования среди мальчиков с БА в возрасте от 6 до 18 лет, в котором выявлена положительная корреляция между уровнем андрогенов и показателем ОФВ₁

[113]. Аналогично, в работе Y. Yan и соавторов показано, что у взрослых пациентов с астмой в возрасте от 40 до 69 лет уровень тестостерона положительно ассоциируется с величиной $ОФВ_1$ у мужчин, тогда как у женщин такой связи не наблюдается [136]. В то же время по данным A. Bulkhi и соавторов, тестостерон положительно коррелирует с улучшением функции легких независимо от пола в национально репрезентативной базе данных, возраст пациентов составил от 6 до 80 лет [137]. Полученные нами данные также согласуются с результатами экспериментальных исследований, в которых установлено, что андрогены могут оказывать прямое «расслабляющее» действие на гладкую мускулатуру дыхательных путей и снижать ее гиперчувствительность и гиперреактивность, что, в целом, может объяснять [136, 138-139, 158-159].

При изучении взаимосвязи системного уровня тестостерона (нг/мл) и клинических (TNSS, SNOT-22) и функциональных (ПНИП (л/мин) и ПНИП (%ДВ)) характеристик назальной обструкции не было выявлено статистически значимой взаимосвязи как у мальчиков, так и у девочек (все $p > 0,05$). На основе этих данных можно предположить, что системные андрогены в верхних ДП, вероятно, не оказывают протективного эффекта, что может быть одним из факторов, способствующих прогрессированию АР независимо от пола, что, в свою очередь, увеличивает риск возникновения ПГССО [158-159]. На сегодняшний день объем имеющихся данных, касающихся воздействия тестостерона на верхние ДП, является недостаточным, что обуславливает необходимость проведения дальнейших исследований и поиска в данной области.

Нами была выявлена отрицательная корреляционная взаимосвязь показателей уровня системного тестостерона (нг/мл) и абсолютного содержания эозинофилов ($10^9/л$), статистически значимая в группе мальчиков ($R = -0,29$, $p = 0,005$), но не в группе девочек ($R = -0,26$, $p = 0,173$).

Анализ взаимосвязи содержания тестостерона в сыворотке крови и общего IgE крови показал отрицательную статистически значимую корреляционную взаимосвязь в группе мальчиков, $R = -0,30$, $p = 0,004$, но не в группе девочек, $R = -0,21$, $p = 0,279$. Данное исследование демонстрирует статистически значимую

взаимосвязь системных уровней тестостерона и маркеров T2-зависимого воспаления в группе мальчиков, но не в группе девочек, что может быть подтверждением протективного действия тестостерона [154-156]. Полученные нами результаты согласуются с имеющимися экспериментальными данными о том, что тестостерон способен оказывать протективный эффект при БА через системные и органоспецифические по отношению к ДП противовоспалительные эффекты [142, 143].

Взаимосвязь бронхиальной и назальной респираторной функции.

Выделение функциональных фенотипов

С целью оценки возрастной динамики бронхиальной и назальной обструкции у пациентов с сочетанным течением БА и АР в настоящем исследовании был выполнен корреляционный анализ значений z ОФВ₁/ФЖЕЛ и ПНИП (%ДВ). При анализе взаимосвязи значений z ОФВ₁/ФЖЕЛ и ПНИП (%ДВ) в общей группе и группе мальчиков статистически значимой взаимосвязи выявлено не было, ($R = 0,06$, $p = 0,351$ и $R = 0,00$, $p = 0,996$, соответственно). В группе девочек выявлена положительная статистически значимая корреляционная взаимосвязь, ($R = 0,36$, $p = 0,015$). Отсутствие взаимосвязи в группе мальчиков обусловлено разнонаправленным течением характеристик БА и АР: улучшение бронхиальной проходимости и ухудшения назальной проходимости, что согласуется с результатами настоящего исследования. В группе девочек положительная корреляционная взаимосвязь обусловлена однонаправленным ухудшением как бронхиальной, так и назальной проходимости.

Для более точной оценки взаимосвязи функций верхних и нижних дыхательных путей в настоящем исследовании была проанализирована взаимосвязь значений z ОФВ₁/ФЖЕЛ и ПНИП (%ДВ) у пациентов с наличием ПГССО и при отсутствии ПГССО. Анализ взаимосвязи значений z ОФВ₁/ФЖЕЛ и ПНИП (%ДВ) у пациентов без ПГССО показал положительную статистически значимую корреляционную взаимосвязь в группе мальчиков и в группе девочек,

($R = 0,23$, $p = 0,023$ и $R = 0,48$, $p = 0,006$, соответственно). Эти данные могут служить подтверждением единого воспалительного процесса верхних и нижних дыхательных путей у детей и подростков с сочетанным течением БА и АР.

Корреляционный анализ взаимосвязи z ОФВ₁/ФЖЕЛ и ПНИП (%ДВ) у пациентов с ПГССО показал отсутствие взаимосвязи в общей группе пациентов, в группе мальчиков и в группе девочек, ($R = -0,04$, $p = 0,667$; $R = -0,06$, $p = 0,589$; $R = -0,20$, $p = 0,513$, соответственно).

На основании данных взаимосвязи функции внешнего дыхания и назальной респираторной функции нами предложены функциональные фенотипы пациентов с сочетанным течением БА и АР. Определение фенотипа проводилось путем анализа данных спирометрии, в частности, z -критерия соотношения объема форсированного выдоха за первую секунду к форсированной жизненной емкости легких (z ОФВ₁/ФЖЕЛ), и данных пикового назального инспираторного потока (ПНИП (%ДВ)).

На основании этих данных, пациенты были разделены на четыре фенотипа по признаку наличия/отсутствия бронхиальной и назальной обструкции на момент проведения обследования. Критерием наличия бронхиальной обструкции рассматривали значения z ОФВ₁/ФЖЕЛ < -1.645 [8, 21]. Критерии функциональной оценки назальной обструкции нельзя считать установленными, однако в настоящем исследовании, по аналогии с оценкой ФВД, использовано понятие НГН, соответствующее нижнему 95% интервалу значений ПНИП детей и подростков с учетом пола, возраста и антропометрических данных.

При анализе выделенных фенотипов показано, что в группе мальчиков в ДВ преобладал 2-й ФФ (46,2% - 12/26), в РПВ – 1-й ФФ (44,8% - 26/58), в ППВ – 3-й ФФ (52,5% - 42/80). В группе девочек в ДВ преобладал 1-й ФФ (50% - 7/14), в РПВ – 1-й и 4-й ФФ (31,8% - 7/22; 31,8% - 7/22, соответственно), в ППВ – 4-й ФФ (52,6% - 10/19). Данный анализ функциональных фенотипов демонстрирует тенденцию к улучшению бронхиальной проходимости по мере взросления в группе мальчиков при сохранении и/или прогрессировании у них назальной обструкции. У девочек – потенциальную возможность прогрессирования обструктивных нарушений со

стороны как нижних, так и верхних ДП по мере взросления, преимущественно в пубертате и постпубертате. Преобладающий функциональный фенотип различался в зависимости от пола и возрастного периода. Стоит отметить, что в группе мальчиков в ППВ преобладающим был функциональный фенотип 3, а в группе девочек - функциональный фенотип 4. Это наблюдение подтверждает прогрессирование АР у пациентов с коморбидным течением БА и АР. Нами не найдено исследований о фенотипировании пациентов с сочетанным течением БА и АР, основанных на комплексной оценке функциональных нарушений внешнего дыхания и назальной респираторной функции, хотя в литературе описаны попытки фенотипирования БА у детей по функциональным нарушениям внешнего дыхания [135].

Учитывая полученные данные, рекомендована комплексная динамическая оценка клинических и функциональных характеристик БА и АР с определением функционального фенотипа, что может служить дополнительным объективным методом оценки уровня контроля заболеваний, Рисунок 35.



Рисунок 35. Тактика ведения пациентов с сочетанным течением БА и АР

ВЫВОДЫ

1. Возрастная эволюция клинических и функциональных проявлений БА разнонаправлена у пациентов разного пола: у мальчиков с сочетанным течением БА и АР по мере взросления выявлено достоверное снижение выраженности симптомов БА (CARAT-10: $p = 0,004$; бронхиальный домен: $p < 0,001$) и улучшение бронхиальной проходимости (z ОФВ₁/ФЖЕЛ: $p < 0,001$), у девочек наблюдается противоположная тенденция: нарастание симптомов БА (CARAT-10: $p = 0,015$) и снижение бронхиальной проходимости (z ОФВ₁/ФЖЕЛ: $p < 0,001$). Разнонаправленность изменений конкордантна на клиническом и функциональном уровнях, что свидетельствует об их патогенетической обусловленности.

2. С возрастом у пациентов обоего пола нарастает выраженность симптомов АР (TNSS: $p = 0,033$ у мальчиков и $p = 0,006$ у девочек; SNOT-22: $p = 0,047$ у мальчиков и $p = 0,002$ у девочек, соответственно) и снижение назальной респираторной функции (ПНИП (%ДВ): $p = 0,041$ у мальчиков и $p < 0,001$ у девочек). У мальчиков это происходит на фоне одновременного улучшения бронхиальных показателей, формируя клинически значимую диссоциацию бронхиального и назального синдромов — феномен, создающий риск гиподиагностики прогрессирования АР у мальчиков-подростков. Установлено, что у части пациентов с сочетанным течением БА и АР уже в детском возрасте наблюдается дебют ПГССО, максимум встречаемости которого отмечен в ППВ.

3. Уровень эозинофилов крови ($10^9/\text{л}$) снижался с возрастом достоверно только у мальчиков ($p = 0,004$; у девочек $p = 0,595$). Уровень общего IgE (МЕ/мл) нарастал с возрастом независимо от пола (мальчики: $p < 0,001$; девочки: $p = 0,049$).

4. У мальчиков системный уровень тестостерона достоверно и положительно коррелирует с клиническими симптомами БА (бронхиальный домен CARAT-10: $R = 0,56$; $p < 0,001$), бронхиальной проходимостью (z ОФВ₁/ФЖЕЛ: $R = 0,24$; $p = 0,015$) и отрицательно — с маркерами Т2-воспаления (эозинофилы: $R = -0,29$; $p = 0,005$). В группе девочек аналогичных взаимосвязей не было выявлено (все $p > 0,05$). Корреляций тестостерона с назальными показателями (TNSS, SNOT-22, ПНИП (%ДВ)) не обнаружено ни у мальчиков, ни у девочек.

5. На основе оценки z ОФВ₁/ФЖЕЛ и ПНИП (%ДВ) выделены четыре функциональных фенотипа (ФФ) сочетанного течения БА и АР: 1-й - бронхиальная проходимость и назальная респираторная функция выше НГН; 2-й - бронхиальная проходимость ниже НГН, но назальная респираторная функция выше НГН; 3-й - бронхиальная проходимость выше НГН, назальная респираторная функция ниже НГН; 4-й - как бронхиальная проходимость, так и назальная респираторная функция ниже НГН.

6. Распределение ФФ зависит от возраста и пола пациентов ($\chi^2 = 39,47$, $p < 0,001$). У мальчиков доля третьего ФФ («преимущественно назальный») нарастает с 15,4% в ДВ до 52,5% в ППВ, тогда как доля второго ФФ («преимущественно бронхиальный») снижается с 46,2% до 5,0% — что функционально подтверждает диссоциацию бронхиального и назального фенотипов. У девочек по мере взросления нарастает доля четвертого ФФ («сочетанный»): с 14,3% в ДВ до 52,6% в ППВ, что отражает прогрессирующую дисфункцию обоих уровней дыхательных путей.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для комплексной оценки состояния пациентов с сочетанным течением БА и АР рекомендуется динамический мониторинг верхних и нижних дыхательных путей с использованием клинических опросников, спирометрии и оценки назальной респираторной функции.
2. Определение функционального фенотипа сочетанного течения БА и АР может использоваться для объективной оценки бронхиальной и назальной проходимости и выбора приоритетного направления их коррекции.
3. Рекомендуются ранняя диагностика и динамический мониторинг АР с учетом выявленных возрастно-половых особенностей его течения.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Полученные данные определяют следующие перспективные направления дальнейших исследований:

1. Проспективное изучение возрастно-половой эволюции сочетанного течения БА и АР с оценкой роли гормональных изменений в период полового созревания.
2. Изучение возможностей функционального фенотипирования сочетанного течения БА и АР в персонализированном мониторинге пациентов.
3. Изучение возрастной динамики назальной респираторной функции и факторов формирования ПГССО, включая оценку прогностической значимости ПНИП.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БА - бронхиальная астма

АР- аллергический ринит

БГР – бронхиальная гиперреактивность

ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения

ДП - дыхательные пути

МТ- масса тела

ИМТ – индекс массы тела

ДВ- детский возраст (от 6 до 9 лет)

РПВ - ранний подростковый возраст (от 10 до 14 лет)

ППВ - поздний подростковый возраст (от 15 до 17 лет)

ПГССО - полипозные и гиперпластические изменения синоназальной слизистой оболочки

ПНИП – пиковый назальный инспираторный поток

НГН- нижняя граница нормы

ФВД - функция внешнего дыхания

ОФВ₁ - объем форсированного выдоха за 1 секунду

ФЖЕЛ - форсированная жизненная емкость легких

ФФ - функциональные фенотипы

ЭКП- эозинофильный катионный протеин

IgE - иммуноглобулин E

IL - интерлейкин

CARAT-10 - Control of Allergic Rhinitis and Asthma Test (международный валидированный опросник контроля симптомов аллергического ринита и бронхиальной астмы)

GLI - Global Lung Function Initiative (Глобальная инициатива по функции легких)

TNSS - Total Nasal Symptom Score (стандартизированный опросник по оценке назальных симптомов)

SNOT-22- Sino-Nasal Outcome Test – стандартизированный опросник по оценке назальных и синоназальных симптомов

p – уровень значимости

R – коэффициент корреляции

z – z-критерий

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. GINA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA), 2025. www.ginasthma.org. 2025.
2. Анохина Т.Н., Белевский А.С. Трудная для контроля бронхиальная астма: всегда ли это тяжелая форма заболевания? Астма и аллергия. 2016;2:31–36.
3. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Васильева О.С., Геппе Н.А., Игнатова Г.Л., Княжеская Н.П., Малахов А.Б., Мещерякова Н.Н., Ненашева Н.М., Фассахов Р.С., Хаитов Р.М., Ильина Н.И., Курбачева О.М., Астафьева Н.Г., Демко И.В., Фомина Д.С., Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А., Вишнева Е.А., Новик Г.А. Бронхиальная астма: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. Пульмонология. 2022;32(3):393-447. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-3-393-447>.
4. Овсянников Д. Ю., Елисеева Т. И., Халед М. [и др.] Коморбидность бронхиальной астмы у детей: причинная, осложненная, неуточненная, обратная // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2021. – Т. 100. – № 2. – С. 127-136. – DOI 10.24110/0031-403X-2021-100-2-127-137.
5. Красильникова С. В., Елисеева Т. И., Попов К. С. [и др.] Мультиморбидность патологии верхних дыхательных путей у детей с бронхиальной астмой / // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2018. – Т. 97. – № 2. – С. 19-26. – DOI 10.24110/0031-403X-2018-97-2-19-26.
6. Озерская И.В. Функциональное состояние цилиарного эпителия у детей с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом //Материалы XII научнопрактической конференции «Совершенствование педиатрической практики. От простого к сложному».М.,2017.-С. 347.
7. Shah R, Newcomb DC. Sex Bias in Asthma Prevalence and Pathogenesis. Front Immunol. 2018 Dec 18;9:2997. doi: 10.3389/fimmu.2018.02997.
8. Fokkens WJ, Lund V, Bachert C, Mullol J, Bjermer L, Bousquet J, Canonica GW, Deneyer L, Desrosiers M, Diamant Z, Han J, Heffler E, Hopkins C, Jankowski R, Joos G, Knill A, Lee J, Lee SE, Mariën G, Pugin B, Senior B, Seys SF, Hellings PW.

EUFOREA consensus on biologics for CRSwNP with or without asthma. *Allergy*. 2019 Dec;74(12):2312-2319. doi: 10.1111/all.13875.

9. Карпова Е.П., Вагина Е.Е., and Емельянова Мария Павловна. "Хронический риносинусит у детей" *Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского*, vol. 95, no. 2, 2016, pp. 110-113.

10. Карпова Е.П., Емельянова М.П., Тулупов Д.А. Полипозный риносинусит у детей / Е. П. Карпова, М. П. Емельянова, Д. А. Тулупов // *Вестник оториноларингологии*. - 2016. - Т. 81, № 2. - С. 70-73.

11. Chawes BL. Upper and lower airway pathology in young children with allergic- and non-allergic rhinitis. *Dan Med Bull*. 2011 May;58(5):B4278.

12. Емельянова Мария Павловна, Карпова Елена Петровна, and Тулупов Денис Андреевич. "Полипозный риносинусит у детей. Эпидемиология и вероятные причины" *Аллергология и иммунология в педиатрии*, no. 1 (48), 2017, pp. 28-31. doi:10.24411/2500-1175-2017-00004.

13. Keller T, Hohmann C, Standl M, Wijga AH, Gehring U, Melén E, Almqvist C, Lau S, Eller E, Wahn U, Christiansen ES, von Berg A, Heinrich J, Lehmann I, Maier D, Postma DS, Antó JM, Bousquet J, Keil T, Roll S. The sex-shift in single disease and multimorbid asthma and rhinitis during puberty - a study by MeDALL. *Allergy*. 2018 Mar;73(3):602-614. doi: 10.1111/all.13312.

14. Бронхиальная астма у детей. Медикаментозные и немедикаментозные методы лечения: руководство / под ред. И. М. Воронцова. – Санкт-Петербург: ФОЛИАНТ, 2009. – 351с.

15. Овсянников Д. Ю., Е. Г. Фурман, Т. И. Елисеева Бронхиальная астма у детей : монография; под ред. Д. Ю. Овсянникова. – Москва: РУДН, 2019. – 211 с. 9.

16. Skloot GS. Asthma phenotypes and endotypes: a personalized approach to treatment. // *Curr Opin Pulm Med*. – 2016. – №22(1). – P.3-9. – DOI: 10.1097/MCP.0000000000000225.

17. Gans MD, Gavrilova T. Understanding the immunology of asthma: Pathophysiology, biomarkers, and treatments for asthma endotypes. //Paediatr Respir Rev. – 2020. – №36. – P.118-127. – DOI: 10.1016/j.prrv.2019.08.002.
18. Клинические рекомендации. Бронхиальная астма. 2024. – Текст: электронный //Рубрикатор клинических рекомендаций: сайт. – https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/359_3 (дата обращения: 19.12.2024).
19. Национальная программа. Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика. 6-е издание. Координаторы: Геппе Н.А., Колосова Н.Г., Кондюрина Е.Г., Малахов А.Б., Ревякина В.А. и др. М.: МедКом-Про, 2021; 228 с.
20. Masuda S, Fujisawa T, Iguchi K, Atsuta J, Nambu M, Suehiro Y, Kamesaki S, Katsumata H, Noma Y, Nishimori H, Toda Y. [A questionnaire survey of asthma in children with co-morbid allergic rhinitis]. Arerugi. 2006 May;55(5):566-73. Japanese.
21. Спирометрия. Федеральные методические рекомендации. Российское респираторное общество. Российская ассоциация специалистов функциональной диагностики. Российское научное медицинское общество терапевтов. 2023 г. 64с. https://spulmo.ru/upload/kr/Spirometria_2023.pdf?t=1 73. - 25.
22. Национальная программа просвещения и профилактики астмы. Доклад экспертной группы №3: рекомендации по диагностике и лечению астмы. Бетесда, Мэриленд: Национальные институты здравоохранения; Национальный институт сердца, легких и крови; 2007. Публикация № 07-4051 [дата обращения: 8 июня 2009 г.].
23. Fonseca J, Taveira-Gomes T, Pereira AM, Branco-Ferreira M, Carreiro-Martins P, Alves-Correia M, Correia de Sousa J, Costa E, Lourenço O, Morais-Almeida M, Morête A, Regateiro F, Todo Bom A, Bachert C, Pfaar O, Wallace D, Bedbrook A, Czarlewski W, Bousquet J. ARIA 2019: Um Percurso Assistencial Integrado para a Rinite Alérgica em Portugal [ARIA 2019: An Integrated Care Pathway for Allergic Rhinitis in Portugal]. Acta Med Port. 2021 Feb 1;34(2):144-157. Portuguese. doi: 10.20344/amp.13777.

24. Grossman J. One airway, one disease. *Chest*. 1997; 111 (2) (Suppl.): 11S–16S. DOI: 10.1378/chest.111.2_supplement.11s.

25. 3. Красильникова С.В., Елисеева Т.И., Ремизова Н.В. и др. Патология носа и параназальных синусов у детей с бронхиальной астмой. *Пульмонология*. 2012; 4: 45–49. [https:// doi.org/10.18093/0869-0189-2012-0-4-45-49](https://doi.org/10.18093/0869-0189-2012-0-4-45-49).

26. Braidio F, Brusselle G, Guastalla D, et al. Determinants and impact of suboptimal asthma control in Europe: The International cross-sectional and longitudinal assessment on asthma control (Liaison) study. *Respir. Res.* 2016; 17 (1): 51. DOI: 10.1186/s12931-016-0374-z.

27. Клинические рекомендации. Бронхиальная астма / Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов; Российское респираторное общество; Союз педиатров России; Ассоциация врачей и специалистов медицины труда. – Москва, 2024.

28. Paiva Ferreira LKD, Paiva Ferreira LAM, Monteiro TM, Bezerra GC, Bernardo LR, Piuvezam MR. Combined allergic rhinitis and asthma syndrome (CARAS). *Int Immunopharmacol.* 2019 Sep; 74:105718. doi: 10.1016/j.intimp.2019.105718.

29. Елисеева Т.И., Красильникова С.В., Геппе Н.А., Бабаев С.Ю., Туш Е.В., Халецкая О.В. и др. Влияние назальной обструктивной патологии на синоназальные симптомы у детей с разным уровнем контроля бронхиальной астмы. *Can Respir J.* 2018; 2018:4835823.

30. Canonica GW, Malvezzi L, Blasi F, Paggiaro P, Mantero M, Senna G, Heffler E; Severe Asthma Network Italy (SANI). Chronic rhinosinusitis with nasal polyps impact in severe asthma patients: Evidences from the Severe Asthma Network Italy (SANI) registry. *Respir Med.* 2020 May; 166:105947. doi: 10.1016/j.rmed.2020.105947.

31. Ерусланкин Н.И., Вагина А.А., Красильникова С.В., Храмов А.А., Булгакова В.А., Балаболкин И.И. и др. Гипертрофические и полипозные изменения слизистой оболочки придаточных пазух носа у детей с atopической

бронхиальной астмой и аллергическим ринитом // Аллергология и иммунология в педиатрии .2021;1:35–43.

32. Castillo JA, Plaza V, Rodrigo G, Juliá B, Picado C, Fernández C, Mullol J. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps and allergic rhinitis as different multimorbid treatable traits in asthma. *J Allergy Clin Immunol Glob*. 2023 Jul 3;2(4):100134. doi: 10.1016/j.jacig.2023.100134.

33. Perić A, Vojvodić D, Vukomanović-Durđević B, Baletić N. Eosinophilic inflammation in allergic rhinitis and nasal polyposis. *Arh Hig Rada Toksikol*. 2011;62:341–8.

34. Tomassen P, Vandeplas G, Zele TV, Cardell L, Arebro J, Olze H, et al. Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137:1449–56.e4.

35. Cheng W, Zheng C, Tian J, Shi G. T helper cell population and eosinophilia in nasal polyps. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2007;17:297–301.

36. Kato A. Group 2 Innate Lymphoid Cells in Airway Diseases. *Chest*. 2019;156:141–9.

37. Colas L, Magnan A, Brouard S. Immunoglobulin E response in health and disease beyond allergic disorders. *Allergy*. 2022;77:1700–18.

38. Красильникова СВ, Елисеева Т.И., Туш Е.В., Большова Е.В., Кубышева Н.И., Балаболкин И.И. Особенности местного воспаления слизистой оболочки носа у детей, больных бронхиальной астмой. *Российская оториноларингология*. 2020;19:22–30.

39. Wang M, Bu X, Luan G, Lin L, Wang Y, Jin J, Zhang L, Wang C. Distinct type 2-high inflammation associated molecular signatures of chronic rhinosinusitis with nasal polyps with comorbid asthma. *Clin Transl Allergy*. 2020 Jul 3;10:26. doi: 10.1186/s13601-020-00332-z.

40. Bachert C, Han JK, Wagenmann M, Hosemann W, Lee SE, Backer V, Mullol J, Gevaert P, Klimek L, Prokopakis E, Knill A, Cavaliere C, Hopkins C, Hellings P. EUFOREA expert board meeting on uncontrolled severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) and biologics: Definitions and management. *J Allergy Clin*

Immunol. 2021 Jan;147(1):29-36. doi: 10.1016/j.jaci.2020.11.013. Epub 2020 Nov 20. Erratum in: J Allergy Clin Immunol. 2021 May;147(5):1981-1982. doi: 10.1016/j.jaci.2021.02.011.

41. De Corso E, Bilò MB, Matucci A, Seccia V, Braido F, Gelardi M, Heffler E, Latorre M, Malvezzi L, Pelaia G, Senna G, Castelnovo P, Canonica GW. Personalized Management of Patients with Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps in Clinical Practice: A Multidisciplinary Consensus Statement. J Pers Med. 2022 May 23;12(5):846. doi: 10.3390/jpm12050846.

42. Fu L., Freishtat R.J., Gordish-Dressman H. et al. Natural progression of childhood asthma symptoms and strong influence of sex and puberty. Ann. Am. Thorac. Soc. 2014; 11 (6): 939–944. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201402-084OC.

43. Wijga A, Tabak C, Postma DS, et al. Sex differences in asthma during the first 8 years of life: the Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy (PIAMA) birth cohort study. J Allergy Clin Immunol. 2011; 127(1):275–277.

44. Almqvist C, Worm M, Leynaert B; working group of GA2LEN WP 2.5 Gender. Impact of gender on asthma in childhood and adolescence: a GA2LEN review. Allergy. 2008 Jan;63(1):47-57. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01524.x.

45. Sears MR, Burrows B, Flannery EM, Herbison GP, Holdaway MD. Atopy in childhood. I. Gender and allergen related risks for development of hay fever and asthma. Clin Exp Allergy. 1993; 23(11): 941–948.

46. Johnson CC, Peterson EL, Ownby DR. Gender differences in total and allergen-specific immunoglobulin E (IgE) concentrations in a population-based cohort from birth to age four years. Am J Epidemiol. 1998; 147(12):1145–1152.

47. Kulig M, Tacke U, Forster J, et al. Serum IgE levels during the first 6 years of life. J Pediatr. 1999; 134(4):453–458.

48. Mohammad HR, Belgrave D, Kopec Harding K, Murray CS, Simpson A, Custovic A. Age, sex and the association between skin test responses and IgE titres with asthma. Pediatr Allergy Immunol. 2016; 27(3):313–319.

49. Uekert SJ, Akan G, Evans MD, et al. Sex-related differences in immune development and the expression of atopy in early childhood. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 118(6):1375–1381.

50. Haselkorn T, Szefer SJ, Simons FE, Zeiger RS, Mink DR, Chipps BE, Borish L, Wong DA; TENOR Study Group. Allergy, total serum immunoglobulin E, and airflow in children and adolescents in TENOR. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010 Dec;21(8):1157-65. doi: 10.1111/j.1399-3038.2010.01065.x.

51. Anderson H.R., Pottier A.C., Strachan D.P. Asthma from birth to age 23: incidence and relation to prior and concurrent atopic disease. *Thorax.* 1992; 47 (7): 537–542.

52. Vink N.M., Postma D.S., Schouten J.P. et al. Gender differences in asthma development and remission during transition through puberty: the TRacking Adolescents' Individual Lives Survey (TRAILS) study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 126 (3): 498–504.e1-6. DOI: 10.1016/j.jaci. 2010.06.018.

53. Ross KR, Teague WG, Gaston BM. Life Cycle of Childhood Asthma: Prenatal, Infancy and Preschool, Childhood, and Adolescence. *Clin Chest Med.* 2019 Mar;40(1):125-147. doi: 10.1016/j.ccm.2018.10.008.

54. de Marco R., Locatelli F., Sunyer J., Burney P. Differences in incidence of reported asthma related to age in men and women. A retrospective analysis of the data of the European Respiratory Health Survey. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162 (1): 68–74. DOI: 10.1164/ajrccm.162.1.9907008.

55. Chen Y., Stewart P., Johansen H. et al. Sex difference in hospitalization due to asthma in relation to age. *J. Clin. Epidemiol.* 2003; 56 (2): 180–187. DOI: 10.1016/S08954356(02)00593-0.

56. Косенкова, Т. В. Бронхиальная астма и ожирение у детей. Механизмы взаимосвязи / Т. В. Косенкова, В. П. Новикова // Медицина: теория и практика. – 2019. – Т. 4, № 1. – С. 62-83.

57. Kynnyk JA, Mastronarde JG, McCallister JW. Asthma, the sex difference. *Curr Opin Pulm Med.* 2011; 17(1):6–11.

58. Tantisira KG, Colvin R, Tonascia J, Strunk RC, Weiss ST, Fuhlbrigge AL; Childhood Asthma Management Program Research Group. Airway responsiveness in mild to moderate childhood asthma: sex influences on the natural history. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Aug 15;178(4):325-31. doi: 10.1164/rccm.200708-1174OC.
59. Schatz M., Camargo C.A. Jr. The relationship of sex to asthma prevalence, health care utilization, and medications in a large managed care organization. *Ann. Allergy Asthma Immunol*. 2003; 91 (6): 553–558. DOI: 10.1016/S10811206(10)61533-5.
60. Debley J.S., Redding G.J., Critchlow C.W. Impact of adolescence and gender on asthma hospitalization: a population-based birth cohort study. *Pediatr. Pulmonol*. 2004; 38 (6): 443–450. DOI: 10.1002/ppul.20108.
61. Licari A, Magri P, De Silvestri A, et al. Epidemiology of Allergic Rhinitis in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract*. 2023; 11 (8): 2547–2556. DOI: 10.1016/j.jaip.2023.05.016.
62. Pinart M, Keller T, Reich A, et al. Sex-Related Allergic Rhinitis Prevalence Switch from Childhood to Adulthood: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int. Arch. Allergy Immunol*. 2017; 172 (4): 224–235. DOI: 10.1159/000464324.
63. Kurukulaaratchy RJ, Karmaus W, Raza A, et al. The influence of gender and atopy on the natural history of rhinitis in the first 18 years of life. *Clinical and Experimental Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2011; 41 (6): 851–859. DOI: 10.1111/j.13652222.2011.03765.x .
64. Hong SN, Won JY, Nam EC, et al. Clinical Manifestations of Allergic Rhinitis by Age and Gender: A 12-Year Single-Center Study. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol*. 2020; 129 (9): 910–917. DOI: 10.1177/0003489420921197.
65. Ekpruke CD, Silveyra P. Sex Differences in Airway Remodeling and Inflammation: Clinical and Biological Factors. *Front. Allergy*. 2022; 3: 875295. DOI: 10.3389/falgy.2022.875295.
66. Dundervill C, Al-Asadi Z, Behnke J, et al. Gender Differences in Quality of Life of Adolescent Patients With Chronic Rhinosinusitis. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol*. 2024; 133 (2): 169–173. DOI: 10.1177/00034894231195662.

67. Kelly C, Gangur V. Sex Disparity in Food Allergy: Evidence from the PubMed Database. *J Allergy (Cairo)*. 2009;2009:159845. doi: 10.1155/2009/159845.
68. Osman M, Hansell AL, Simpson CR, Hollowell J, Helms PJ. Gender-specific presentations for asthma, allergic rhinitis and eczema in primary care. *Prim Care Respir J*. 2007 Feb;16(1):28-35. doi: 10.3132/pcrj.2007.00006. Erratum in: *Prim Care Respir J*. 2007 Apr;16(2):126.
69. Chen W, Mempel M, Schober W, Behrendt H, Ring J. Gender difference, sex hormones, and immediate type hypersensitivity reactions. *Allergy*. 2008 Nov;63(11):1418-27. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01880.x.
70. Wilkinson I., Raine T., Wiles K., Goodhart A., Hall C., O'Neill H. tenth ed. Euromédice; 2017. Manual Oxford de Medicina Clínica.
71. Goniotakis I., Perikleous E., Fouzas S., Steiropoulos P., Paraskakis E. A clinical approach of allergic rhinitis in children. *Children*. 2023;10 doi: 10.3390/children10091571. Basel, Switzerland.
72. Brozek JL, Bousquet J, Agache I, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2017; 140 (4): 950–958. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.03.050.
73. Wright AL, Stern DA, Kauffmann F, Martinez FD. Factors influencing gender differences in the diagnosis and treatment of asthma in childhood: the Tucson Children's Respiratory Study. *Pediatr Pulmonol*. 2006 Apr;41(4):318-25. doi: 10.1002/ppul.20373.
74. Carey MA, Card JW, Voltz JW, Arbes SJ Jr, Germolec DR, Korach KS, Zeldin DC. It's all about sex: gender, lung development and lung disease. *Trends Endocrinol Metab*. 2007 Oct;18(8):308-13. doi: 10.1016/j.tem.2007.08.003.
75. Thurlbeck W.M. Postnatal human lung growth. *Thorax*. 1982; 37 (8): 564–571. DOI: 10.1136/thx.37.8.564.
76. DeGroot E.G., van Pelt W., Borsboom G.J. et al. Growth of lung and thorax dimensions during the pubertal growth spurt. *Eur. Respir. J*. 1988; (1): 102–108.

77. Boezen H.M., Jansen D.F., Postma D.S. Sex and gender differences in lung development and their clinical significance. *Clin. Chest Med.* 2004; 25 (2): 237–245. DOI: 10.1016/j.ccm.2004.01.012.
78. Koziol-White CJ, Goncharova EA, Cao G, Johnson M, Krymskaya VP, Panettieri RA. DHEA-S inhibits human neutrophil and human airway smooth muscle migration. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1822(10):1638–42.
79. Mendoza-Milla C, Valero Jiménez A, Rangel C, Lozano A, Morales V, Becerril C, et al. Dehydroepiandrosterone has strong antifibrotic effects and is decreased in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2013;42(5):1309–21.
80. Xu L, Xiang X, Ji X, Wang W, Luo M, Luo S, et al. Effects and mechanism of dehydroepiandrosterone on epithelial-mesenchymal transition in bronchial epithelial cells. *Exp Lung Res.* 2014;40(5):211–21.
81. Kouloumenta V, Hatziefthimiou A, Paraskeva E, Gourgoulisanis K, Molyvdas PA. Non-genomic effect of testosterone on airway smooth muscle. *Br J Pharmacol.* 2006;149(8):1083–91.
82. Farha S, Asosingh K, Laskowski D, Hammel J, Dweik RA, Wiedemann HP, Erzurum SC. Effects of the menstrual cycle on lung function variables in women with asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180:304–10.
83. Wheeldon NM, Newnham DM, Coutie WJ, Peters A, McDevitt DG, Lipworth BJ. Influence of sex-steroid hormones on the regulation of lymphocyte β_2 adrenoceptors during the menstrual cycle. *Br J Clin Pharmacol.* 1994;37:583–8.
84. Tan KS, McFarlane LC, Lipworth BJ. Loss of normal cyclical β_2 adrenoceptor regulation and increased premenstrual responsiveness to adenosine monophosphate in stable female asthmatic patients. *Thorax.* 1997;52(7):608–11.
85. Motomura C, Odajima H, Yamada A, Taba N, Murakami Y, Nishima S. Pale nasal mucosa affects airflow limitations in upper and lower airways in asthmatic children. *Asia Pac Allergy.* (2016) 6:220–5. doi: 10.5415/apallergy.2016.6.4.220.
86. Iyer A, Athavale A. Nasal airway resistance and latent lower airway involvement in allergic rhinitis. *J Assoc Physicians India.* (2020) 68:43–47.

87. Huang CC, Chang PH, Wu PW, Wang CH, Fu CH, Tseng HJ, et al. Impact of nasal symptoms on the evaluation of asthma control. *Medicine (Baltimore)*. (2017) 96:e6147. doi: 10.1097/MD.00000000000006147.
88. Togias A, Gergen PJ, Hu JW, Babineau DC, Wood RA, Cohen RT, et. al. Rhinitis in children and adolescents with asthma: ubiquitous, difficult to control, and associated with asthma outcomes. *J Allergy Clin Immunol*. (2019) 143:1003–11 e10. doi: 10.1016/j.jaci.2018.07.041.
89. Lambrecht, B., Hammad, H. The immunology of asthma. *Nat Immunol* 16, 45–56 (2015). <https://doi.org/10.1038/ni.3049>.
90. Neill, D., Wong, S., Bellosi, A. et al. Nuocytes represent a new innate effector leukocyte that mediates type-2 immunity. *Nature* 464, 1367–1370 (2010). <https://doi.org/10.1038/nature08900>.
91. Katsanakis N, Xepapadaki P, Koumprentziotis IA, Vidalis P, Lakoumentas J, Kritikou M, Papadopoulos NG. Total IgE Trends in Children with Allergic Diseases. *J Clin Med*. 2024 Jul 8;13(13):3990. doi: 10.3390/jcm13133990.
92. Bhatia A, Sekhon HK, Kaur G. Sex hormones and immune dimorphism. *ScientificWorldJournal*. 2014;2014:159150. doi: 10.1155/2014/159150.
93. Jiang Y, Nguyen TV, Jin J, Yu ZN, Song CH, Chai OH. Bergapten ameliorates combined allergic rhinitis and asthma syndrome after PM2.5 exposure by balancing Treg/Th17 expression and suppressing STAT3 and MAPK activation in a mouse model. *Biomed Pharmacother*. 2023 Aug;164:114959. doi: 10.1016/j.biopha.2023.114959.
94. Becklake M.R., Kauffmann F. Gender differences in airway behaviour over the human life span. *Thorax*. 1999; 54 (12): 1119–1138.
95. Skobeloff E.M., Spivey W.H., Silverman R. et al. The effect of the menstrual cycle on asthma presentations in the emergency department. *Arch. Intern. Med*. 1996; 156 (16): 1837–1840.
96. Klein, S., Flanagan, K. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol* 16, 626–638 (2016). <https://doi.org/10.1038/nri.2016.9097>.

97. Балаболкин, И. И. Клинико-патогенетические и терапевтические аспекты коморбидности atopического дерматита и бронхиальной астмы у детей / И. И. Балаболкин, В. А. Булгакова, Т. И. Елисеева // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2021. – Т. 100, № 3. – С. 146-151. – DOI 10.24110/0031-403X-2021-100-3-146-151.

98. Samitas K, Carter A, Kariyawasam HH, Xanthou G. Upper and lower airway remodelling mechanisms in asthma, allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis: The one airway concept revisited. *Allergy*. 2018 May;73(5):993-1002. doi: 10.1111/all.13373.

99. Liu Z, Sun C, Shi Y, Wang Z, Zhou L, Zhang Q, Mao Z. MiR-4454 in Combined Allergic Rhinitis and Asthma Syndrome (CARAS): Clinical significance and mechanistic insights into airway inflammation. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2024 Mar 31;70(3):225-232. doi: 10.14715/cmb/2024.70.3.34.

100. Suanno, C.; Sandrini, S.; Aloisi, I.; De Nuntiis, P.; Facchini, M.C.; Del Duca, S.; Fernández-González, D. Airborne Pollen, Allergens, and Proteins: A Comparative Study of Three Sampling Methods. *Sustainability* 2022, 14, 11825. <https://doi.org/10.3390/su141911825>.

101. Kurukulaaratchy RJ, Karmaus W, Arshad SH. Sex and atopy influences on the natural history of rhinitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012 Feb;12(1):7-12. doi: 10.1097/ACI.0b013e32834ecc4e.

102. Yim Y, Jo H, Park S, Son Y, Park J, Kim HJ, Lee S, Lee H, Pizzol D, Smith L, Kim S, Kang J, Woo S, Yon DK. Sex-Specific and Long-Term Trends of Asthma, Allergic Rhinitis, and Atopic Dermatitis in South Korea, 2007-2022: A Nationwide Representative Study. *Int Arch Allergy Immunol*. 2025;186(2):166-183. doi: 10.1159/000540928.

103. Fröhlich M., Pinart, M., Keller, T. et al. Is there a sex-shift in prevalence of allergic rhinitis and comorbid asthma from childhood to adulthood? A meta-analysis. *Clin Transl Allergy* 7, 44 (2017). <https://doi.org/10.1186/s13601-017-0176-5>.

104. Association of cough complaints with spirometry, nasal breathing in patients with asthma and allergic rhinitis / R. N. Khramova, S. V. Krasilnikova, A. S. Kolesnik

[et al.] // Exploration of Medicine. – 2025. – Vol. 6, No. 1. – P. 1001288. – DOI 10.37349/EMED.2025.1001288.

105. Hohmann C, Keller T, Gehring U, Wijga A, Standl M, Kull I, Bergstrom A, Lehmann I, von Berg A, Heinrich J, Lau S, Wahn U, Maier D, Anto J, Bousquet J, Smit H, Keil T, Roll S. Sex-specific incidence of asthma, rhinitis and respiratory multimorbidity before and after puberty onset: individual participant meta-analysis of five birth cohorts collaborating in MeDALL. *BMJ Open Respir Res.* 2019 Sep 13;6(1):e000460. doi: 10.1136/bmjresp-2019-000460.

106. Влияние возраста и пола на синоназальные симптомы у детей и подростков с бронхиальной астмой / К. В. Горбунова, С. В. Красиленкова, А. С. Колесник [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2024. – Т. 103, № 2. – С. 27-32. – DOI 10.24110/0031-403X-2024-103-2-27-32.

107. Huang, C. C., Chang, P. H., Huang, Y. L., Lee, T. J., Huang, C. C., & Wu, P. W. (2023). Clinical Characteristics of Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps in Adolescents. *Journal of Asthma and Allergy*, 16, 1197–1206. <https://doi.org/10.2147/JAA.S437876>.

108. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, Coates A, van der Grinten CP, Gustafsson P, Hankinson J, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Miller MR, Navajas D, Pedersen OF, Wanger J. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J.* 2005 Nov;26(5):948-68. doi: 10.1183/09031936.05.00035205.

109. Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Чикина С.Ю. и соавт. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии. *Пульмонология.* 2014; 6: 11–23.

110. Ahmed A, Brown A, Pollack Y, et al. Relationship between FEV1/FVC and age in children with asthma. *Pediatr Pulmonol.* 2024; 59: 1402-1409. doi:10.1002/ppul.26927.

111. Borrelli R, Brussino L, Lo Sardo L, Quinteretto A, Vitali I, Bagnasco D, Boem M, Corradi F, Badiu I, Negrini S, Nicola S. Sex-Based Differences in Asthma:

Pathophysiology, Hormonal Influence, and Genetic Mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2025 May 30;26(11):5288. doi: 10.3390/ijms26115288.

112. Pelizzo G, Calcaterra V, Baldassarre P, Marinaro M, Taranto S, Ceresola M, Capelo G, Gazzola C, Zuccotti G. The impact of hormones on lung development and function: an overlooked aspect to consider from early childhood. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024 Sep 20;15:1425149. doi: 10.3389/fendo.2024.1425149.

113. DeBoer MD, Phillips BR, Mauger DT, Zein J, Erzurum SC, Fitzpatrick AM, Gaston BM, Myers R, Ross KR, Chmiel J, Lee MJ, Fahy JV, Peters M, Ly NP, Wenzel SE, Fajt ML, Holguin F, Moore WC, Peters SP, Meyers D, Bleecker ER, Castro M, Coverstone AM, Bacharier LB, Jarjour NN, Sorkness RL, Ramratnam S, Irani AM, Israel E, Levy B, Phipatanakul W, Gaffin JM, Gerald Teague W. Effects of endogenous sex hormones on lung function and symptom control in adolescents with asthma. *BMC Pulm Med.* 2018 Apr 10;18(1):58. doi: 10.1186/s12890-018-0612-x.

114. Altaï HA, Al-Tae FMD. Investigation of Serum Total IgE and Eosinophil Levels in Different Allergic Diseases Together with the Study of Their Correlations with Various Possible Allergens in Mosul City. *Immunol Invest.* 2022 Apr;51(3):567-587. doi: 10.1080/08820139.2020.1853154.

115. De Amici M, Ciprandi G. The Age Impact on Serum Total and Allergen-Specific IgE. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2013 May;5(3):170-174. <https://doi.org/10.4168/aaair.2013.5.3.170>.

116. Townsend EA, Miller VM, Prakash YS. Sex differences and sex steroids in lung health and disease. *Endocr Rev.* 2012 Feb;33(1):1-47. doi: 10.1210/er.2010-0031.

117. Трибунцева Людмила Васильевна, Будневский Андрей Валериевич, Шкатова Янина Сергеевна, Иванчук Юлия Сергеевна, & Токмачев Роман Евгеньевич (2021). Значение физической активности для клинического течения бронхиальной астмы: обзор литературы. *Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова*, 29 (1), 161-170.

118. Абдуллаев, С., Шамсиев, Ф. и Каримова, Н. (2023) «Клинико-функциональные особенности течения бронхиальной астмы с аллергическим

ринитом у детей», *Международный журнал научной педиатрии*, 2(4), сс. 36–41. doi: 10.56121/2181-2926-2023-4-36-41.

119. Кобякова О.С., Куликов Е.С., Деев И.А., Пименов И.Д., Коломеец И.Л. Естественное течение бронхиальной астмы: гендерный аспект. *Пульмонология*. 2017;27(6):781-788. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-6-781-788>.

120. Honkamäki J, Hisinger-Mölkänen H, Ilmarinen P, Piirilä P, Tuomisto LE, Andersén H, Huhtala H, Sovijärvi A, Backman H, Lundbäck B, Rönmark E, Lehtimäki L, Kankaanranta H. Age- and gender-specific incidence of new asthma diagnosis from childhood to late adulthood. *Respir Med*. 2019 Jul-Aug;154:56-62. doi: 10.1016/j.rmed.2019.06.003.

121. Schatz M, Clark S, Camargo CA Jr. Sex differences in the presentation and course of asthma hospitalizations. *Chest*. 2006 Jan;129(1):50-5. doi: 10.1378/chest.129.1.50.

122. Naeem A, Silveyra P. Sex Differences in Paediatric and Adult Asthma. *Eur Med J (Chelmsf)*. 2019 Jun;4(2):27-35. PMID: 31328173; PMCID: PMC6641536.

123. Siroux V, Curt F, Oryszczyn MP, Maccario J, Kauffmann F. Role of gender and hormone-related events on IgE, atopy, and eosinophils in the Epidemiological Study on the Genetics and Environment of Asthma, bronchial hyperresponsiveness and atopy. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Sep;114(3):491-8. doi: 10.1016/j.jaci.2004.05.027. PMID: 15356546.

124. Perić A, Vojvodić D, Radulović V, Vukomanović-Đurđević B, Miljanović O. Correlation between cytokine levels in nasal fluid and eosinophil counts in nasal polyp tissue in asthmatic and nonasthmatic patients. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2011;39:133–9.

125. Lorenzo GD, Drago A, Pellitteri ME, Candore G, Colombo A, Gervasi F, et al. Measurement of inflammatory mediators of mast cells and eosinophils in native nasal lavage fluid in nasal polyposis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2001;125:164–75.

126. Savlevich EL, Kurbacheva OM, Egorov VI, Dyneva ME, Shilovskiy IP, Khaitov MR. Gene expression levels of cytokines in different phenotypes of CRSwNP. *Vestn Otorinolaringol*. 2019;84:42–7.

127. Sun D, Joo Y, Auo H, Kang J. Clinical significance of eosinophilic cationic protein levels in nasal secretions of patients with nasal polyposis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2009;266:981–6.

128. Turner JH, Li P, Chandra RK. Mucus T helper 2 biomarkers predict chronic rhinosinusitis disease severity and prior surgical intervention. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2018;8:1175–83.

129. Новикова, В. И., Новиков, П. Д., & Титова, Н. Д. (2014). Гетерогенность аллергии при бронхиальной астме у детей. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*, 13 (4), 110-116.

130. Murayama, N., Doi, S., Inoue, T., Takamatsu, I., Kameda, M., Takeda, K., & Toyoshima, K. (2018). Inhaled steroid inhibits development of total and mite IgE. *Immunological Medicine*, 41(1), 17–22. <https://doi.org/10.1080/09114300.2018.1451599>.

131. Stelmach I, Bobrowska-Korzeniowska M, Majak P, Stelmach W, Kuna P. The effect of montelukast and different doses of budesonide on IgE serum levels and clinical parameters in children with newly diagnosed asthma. *Pulm Pharmacol Ther.* 2005;18(5):374-80. doi: 10.1016/j.pupt.2005.02.002. Epub 2005 Apr 26. PMID: 15939317.

132. Федоров И.А., Рыбакова О.Г. Персистирование эозинофильного фенотипа при легком течении бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста // *Доктор.Ру.* 2019. № 5 (160). С. 47–51. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-160-5-47-51.

133. Клименко, В. А. Прогнозирование тяжелого течения бронхиальной астмы у детей / В. А. Клименко, О. С. Кожина // *Здоровье ребенка.* – 2019. – Т. 14, № 5. – С. 307-311. – DOI 10.22141/2224-0551.14.5.2019.177406.

134. Kovac K, Dodig S, Tjesić-Drinković D, Raos M. Correlation between asthma severity and serum IgE in asthmatic children sensitized to *Dermatophagoides pteronyssinus*. *Arch Med Res.* 2007 Jan;38(1):99-105. doi: 10.1016/j.arcmed.2006.07.007. PMID: 17174732.

135. Liu L, Ma H, Yuan S, Zhang J, Wu J, Dilimulati M, Wang Y, Shen S, Zhang L, Lin J, Yin Y. Prognosis of bronchial asthma in children with different pulmonary function phenotypes: A real-world retrospective observational study. *Front Pediatr.* 2023 Jan 9; 10: 1043047. doi: 10.3389/fped.2022.1043047.
136. Han YY, Yan Q, Yang G, Chen W, Forno E, Celedon JC. Serum free testosterone and asthma, asthma hospitalisations and lung function in British adults. *Thorax.* 2020;75(10):849-54. Epub 2020/09/02. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-214875.
137. Bulkhi AA, Shepard KV, 2nd, Casale TB, Cardet JC. Elevated Testosterone Is Associated with Decreased Likelihood of Current Asthma Regardless of Sex. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(9):3029-35 e4. Epub 2020/06/03. doi: 10.1016/j.jaip.2020.05.022.
138. McManus JM, Gaston B, Zein J, Sharifi N. Association Between Asthma and Reduced Androgen Receptor Expression in Airways. *J Endocr Soc.* 2022;6(5):bvac047. Epub 2022/04/12. doi: 10.1210/jendso/bvac047.
139. Kalidhindi RSR, Katragadda R, Beauchamp KL, Pabelick CM, Prakash YS, Sathish V. Androgen Receptor-Mediated Regulation of Intracellular Calcium in Human Airway Smooth Muscle Cells. *Cell Physiol Biochem.* 2019;53(1):215-28. Epub 2019/07/13. doi: 10.33594/000000131.
140. Droste JH, Kerhof M, de Monchy JG, Schouten JP, Rijcken B. Association of skin test reactivity, specific IgE, total IgE, and eosinophils with nasal symptoms in a community-based population study. The Dutch ECRHS Group. *J Allergy Clin Immunol.* 1996 Apr;97(4):922-32. doi: 10.1016/s0091-6749(96)80066-2.
141. Barlow JL, Bellosi A, Hardman CS, Drynan LF, Wong SH, Cruickshank JP, McKenzie AN. Innate IL-13-producing nuocytes arise during allergic lung inflammation and contribute to airways hyperreactivity. *J Allergy Clin Immunol.* 2012 Jan;129(1):191-8.e1-4. doi: 10.1016/j.jaci.2011.09.041.
142. Fuseini H, Yung JA, Cephus JY, Zhang J, Goleniewska K, Polosukhin VV, et al. Testosterone Decreases House Dust Mite-Induced Type 2 and IL-17A-Mediated Airway Inflammation. *J Immunol.* 2018;201(7):1843-54. Epub 2018/08/22. doi: 10.4049/jimmunol.1800293.

143. Cephus JY, Stier MT, Fuseini H, Yung JA, Toki S, Bloodworth MH, et al. Testosterone Attenuates Group 2 Innate Lymphoid Cell-Mediated Airway Inflammation. *Cell Rep.* 2017;21(9):2487-99. Epub 2017/12/01. doi: 10.1016/j.celrep.2017.10.110.

144. Zhang GQ, Özuygur Ermis SS, Rådinger M, Bossios A, Kankaanranta H, Nwaru B. Sex Disparities in Asthma Development and Clinical Outcomes: Implications for Treatment Strategies. *J Asthma Allergy.* 2022 Feb 18;15:231-247. doi: 10.2147/JAA.S282667.

145. Структура сенсibilизации к аэроаллергенам у детей с atopической бронхиальной астмой / М. Ю. Нилова, Е. В. Туш, Т. И. Елисеева [и др.] // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2019. – № 2(57). – С. 17-23.

146. Федеральные клинические рекомендации по диагностике аллергических заболеваний / [Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ)]. – Москва: РААКИ, 2013-2015. – 20 с.

147. Взаимосвязь спирометрических параметров и назальной респираторной функции у детей и подростков с сочетанным течением бронхиальной астмы и аллергического ринита / К. В. Горбунова, С. В. Красильникова, Д. Ю. Овсянников [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2025. – Т. 104, № 2. – С. 109-115. – DOI 10.24110/0031-403X-2025-104-2-109-115.

148. Синоназальные симптомы и системные маркеры Т2-воспаления у детей с сочетанием бронхиальной астмы и аллергического ринита. Влияние полипозно-гиперпластических изменений синоназальной слизистой оболочки / С. В. Красильникова, К. В. Горбунова, Д. Ю. Овсянников [и др.] // Российский аллергологический журнал. – 2025. – Т. 22, № 4. – С. 360-369. – DOI 10.36691/RJA17063.

149. Silva CPD, Cordeiro JSA, Britto MCA, Bezerra PGM, Andrade LB. Peak inspiratory flow in children and adolescents with asthma using dry powder inhalers: a cross-sectional study. *Jornal Brasileiro de Pneumologia.* 2021;47(3):e20200473. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20200473>.

150. Красильникова СВ, Храмов АА, Храмова РН, Овсянников ДЮ, Даниэль-Абу М.И., Новожилов А, Шахов А.В., Кубышева Н.И., Елисеева Т.И. Связь показателей функции носового дыхания со спирометрическими показателями у детей, больных бронхиальной астмой. Фронт педиатр. 2021, 14 января;8:580043. doi: 10.3389/fped.2020.580043.

151. Crouse U, Laine-Alava MT, Warren DW. Nasal impairment in prepubertal children. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2000 Jul;118(1):69-74. doi: 10.1067/mod.2000.104952.

152. Calcaterra V, Nappi RE, Farolfi A, Tiranini L, Rossi V, Regalbuto C, Zuccotti G. Perimenstrual Asthma in Adolescents: A Shared Condition in Pediatric and Gynecological Endocrinology. *Children (Basel).* 2022 Feb 10;9(2):233. doi: 10.3390/children9020233.

153. Thayyvezhuth D, Venkataram R, Bhat VS, Aroor R. A study of Spirometric parameters in non asthmatic allergic rhinitis. *Heliyon.* 2021 Oct 29;7(11):e08270. doi: 10.1016/j.heliyon.2021.e08270.

154. Song Z, Yan W, Abulikemu M, Wang J, Xing Y, Zhou Q, Ma S, Chang C. Sphingolipid profiles and their relationship with inflammatory factors in asthmatic patients of different sexes. *Chronic Dis Transl Med.* 2021 May 13;7(3):199-205. doi: 10.1016/j.cdtm.2021.04.002.

155. Fuseini H, Newcomb DC. Mechanisms Driving Gender Differences in Asthma. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017 Mar;17(3):19. doi: 10.1007/s11882-017-0686-1.

156. Jensen ME, Gibson PG, Collins CE, Hilton JM, Wood LG. Diet-induced weight loss in obese children with asthma: a randomized controlled trial. *Clin Exp Allergy.* 2013 Jul;43(7):775-84. doi: 10.1111/cea.12115.

157. Semik-Orzech A, Skoczyński S, Pierzchała W. Serum estradiol concentration, estradiol-to-progesterone ratio and sputum IL-5 and IL-8 concentrations are increased in luteal phase of the menstrual cycle in perimenstrual asthma patients. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2017 Jul;49(4):161-170. doi: 10.23822/eurannaci.1764-1489.09.

158. Lokaj-Berisha V, Gacaferri-Lumezi B, Berisha N, Gashi-Hoxha S. A Pilot Study on BMI, Serum Testosterone and Estradiol Levels in Allergic Male Patients. Open Access Maced J Med Sci. 2015 Dec 15;3(4):595-600. doi: 10.3889/oamjms.2015.101.
159. Muñoz-Cruz S, Mendoza-Rodríguez Y, Nava-Castro KE, Yepez-Mulia L, Morales-Montor J. Gender-related effects of sex steroids on histamine release and FcεRI expression in rat peritoneal mast cells. J Immunol Res. 2015;2015:351829. doi: 10.1155/2015/351829.
160. Влияние низкой массы тела на параметры внешнего дыхания и уровень эозинофилов периферической крови у детей и подростков с бронхиальной астмой / К. В. Горбунова, М. А. Карпенко, Т. И. Елисеева [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2024. – Т. 103, № 2. – С. 33-38. – DOI 10.24110/0031-403X-2024-103-2-33-38.
161. Клинические рекомендации. Аллергический ринит. М., 2020. https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/Аллергический%20ринит_2020.pdf (дата обращения: 04.02.2025).
162. Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C., et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. Rhinology. 2020;58(Suppl. 29):1-464. <https://dx.doi.org/10.4193/Rhin20.600>.
163. Bachert C., Bhattacharyya N., Desrosiers M., Khan A.H. Burden of Disease in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. J Asthma Allergy. 2021;14:127-34. DOI: 10.2147/JAA.S290424
164. Hastan D., Fokkens W.o., Bachert C., et al. Chronic rhinosinusitis in European underestimated disease. A GA(2)LEN study. Allergy. 2011;66(9):1216-23. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2011.02646.x
165. Калькулятор Глобальной инициативы по функции легких. <http://glic-calculator.ersnet.org/index.html>
166. da Cunha Ibiapina C, Ribeiro de Andrade C, Moreira Camargos PA, et al. Reference values for peak nasal inspiratory flow in children and adolescents in Brazil. Rhinology. 2011 Aug; 49 (3): 304-308. doi: 10.4193/Rhino10.266.

167. Ненашева Н.М. Контроль над бронхиальной астмой и возможности его достижения // Пульмонология. – 2008. – № 3. — С. 91-96.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1.

Опросник (CARAT-10 (Русская адаптированная версия)).

		Не беспокоит	Беспокоит 1-2 дня в неделю	Более 2 дней в неделю	Беспокоит каждый день
1	Заложенность носа	☐ ³	☐ ²	☐ ¹	☐ ⁰
2	Чихание	☐ ³	☐ ²	☐ ¹	☐ ⁰
3	Зуд носа	☐ ³	☐ ²	☐ ¹	☐ ⁰
4	Выделения из носа	☐ ³	☐ ²	☐ ¹	☐ ⁰
5	Одышка, затрудненность дыхания	☐ ³	☐ ²	☐ ¹	☐ ⁰
6	Свисты в грудной клетке	☐ ³	☐ ²	☐ ¹	☐ ⁰
7	Стеснение в груди при физнагрузке	☐ ³	☐ ²	☐ ¹	☐ ⁰
8	Усталость/повышенная утомляемость при выполнении рутинных дел <u>из-за аллергии</u>	☐ ³	☐ ²	☐ ¹	☐ ⁰
9	Просыпание ночью <u>из-за аллергии</u>	☐ ³	☐ ²	☐ ¹	☐ ⁰

		Я не принимаю лекарств	Никогда	Менее 7 дней	Более 7 дней
1	Повышали дозу или частоту использования лекарств от аллергических заболеваний	☐ ³	☐ ²	☐ ¹	☐ ⁰

Каждый симптом оценивается по 4-балльной шкале от 0 баллов (максимальная выраженность симптома) до 3 баллов (отсутствие симптома):

- 0 —Беспокоит каждый день,

- 1 — Более 2 дней в неделю,
- 2 — Беспокоит 1-2 дня в неделю,
- 3 — Не беспокоит

Сумма баллов от 0 (наихудший результат по контролю БА и АР) до 30 (наилучший результат по контролю БА и АР). Максимальная сумма баллов по шкале – 30 баллов.

Приложение 2.

Опросник TNSS (Total Nasal Symptom Score)

Симптом	Выраженность (баллы)
Назальная обструкция	
Ринорея	
Зуд	
Чихание	

Каждый симптом оценивается по шкале от 0 баллов (отсутствие симптома) до 4 баллов (максимальная выраженность симптома):

- 0 — симптом отсутствует,
- 1 — слабая выраженность,
- 2 — умеренная выраженность,
- 3 — сильная выраженность

Максимальная сумма баллов по шкале – 12 баллов.

Приложение 3.

Опросник Sino-Nasal Outcome Test-22 (SNOT-22), русская адаптированная версия

SNOT – 22 Симптом	Выраженность (от 0 до 5)	Наиболее важные пункты (выделить 5 основных)
1. Сморкание-высмаркивание		
2. Чихание		
3. Насморк (жидкие выделения)		
4. Заложенность носа		
5. Потеря обоняния и вкуса		
6. Кашель		
7. Затекание слизи по задней стенке глотки		
8. Густые выделения из носа		
9. Заложенность в ухе (ушах)		
10. Головокружение		
11. Боль в ухе (ушах)		
12. Боль/давление в области лица		
13. Трудности с засыпанием		
14. Ночные пробуждения		
15. Плохой ночной сон		
16. Просыпаюсь уставшим		
17. Хроническая усталость		
18. Снижение производительности труда/активности		
19. Снижение концентрации внимания		
20. Подавленность/ раздражительность		

21. Уныние		
22. Растерянность		

Тест Sino-Nasal Outcome Test-22 (SNOT-22) включал в себя 22 вопроса (таб.3), каждый из которых оценивался по 6-балльной шкале от 0 до 5 баллов:

- 0 — не беспокоит,
- 1 — незначительно беспокоит,
- 2 — слегка беспокоит,
- 3 — умеренно беспокоит
- 4 — значительно беспокоит,
- 5 — выраженно беспокоит,

Максимальная сумма баллов по шкале – 110 баллов.