

**Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

Шишиморов Иван Николаевич

**ДЕФИЦИТ МАГНИЯ ПРИ АЛЛЕРГИЧЕСКОМ ВОСПАЛЕНИИ
У ДЕТЕЙ: ВОЗМОЖНОСТИ ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОЙ
ФАРМАКОТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ**

14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научный консультант:

**Заслуженный деятель науки РФ,
академик РАН, д.м.н., профессор**

Петров Владимир Иванович

ВОЛГОГРАД – 2015

Оглавление

Оглавление	2
Список сокращений.....	4
ВВЕДЕНИЕ	7
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	14
1.1. Фенотипическая гетерогенность бронхиальной астмы как причина низкой эффективности фармакотерапии бронхиальной астмы.	14
1.2. Эозинофильное аллергическое воспаление и его фенотипические особенности.....	25
1.3. Дефицит магния, механизмы и результаты его влияния на клинику и патогенез бронхиальной астмы	34
1.4. Препараты магния, опыт и перспективы их применения в терапии БА	43
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	47
2.1. Организация исследования.....	47
2.1.1. Дизайн 1-го этапа исследования	48
2.1.2. Дизайн 2-го этапа исследования	53
2.1.3. Дизайн 3-го этапа исследования	58
2.1.3. Дизайн 4-го этапа исследования	65
2.2. Оценка контроля БА	66
2.3. Оценка обострений астмы.....	67
2.4. Определение лабораторных параметров, характеризующих гомеостаз магния	68
2.5. Определение лабораторных параметров, характеризующих аллергическое воспаление и атопию.....	69
2.6. Исследование показателей функции внешнего дыхания.....	69
2.7. Измерение содержания оксида азота в выдыхаемом воздухе	71
2.8. Статистическая обработка данных.....	74
2.9. Этические вопросы проведения исследования	74

Глава 3. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ВЛИЯНИЕ ДЕФИЦИТА МАГНИЯ НА КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ.....	76
Глава 4. МОНИТОРИНГ ОКСИДА АЗОТА В ВЫДЫХАЕМОМ ВОЗДУХЕ КАК СПОСОБ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ С СОПУТСТВУЮЩИМ ДЕФИЦИТОМ МАГНИЯ.....	89
ГЛАВА 5. ВЛИЯНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ДЕФИЦИТА МАГНИЯ НА ДИНАМИКУ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФАРМАКОТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ	107
ГЛАВА 6. ФАРМАКОЭКОНОМИКА ПЕРСОНИФИЦИРОВАННЫХ ПОДХОДОВ В ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ С СОПУТСТВУЮЩИМ ДЕФИЦИТОМ МАГНИЯ.....	129
Глава 7. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	142
ВЫВОДЫ.....	161
Практические рекомендации	164
Список литературы.....	165

Список сокращений

TRPM7	transient receptor potential 7
TRPM6	transient receptor potential 6
TNF-α	фактор некроза опухолей альфа
Th2	T-хелперы 2 типа
Th1	T-хелперы 1 типа
STAT-6	signal transducer and activator of transcription 6
STAT-1	signal transducer and activator of transcription 1
SOD	супероксиддисмутаза
NO	оксид азота
MMP9	матриксная металлопротеиназа-9
MBP	главный основной белок
iNOS	индуцибельная синтетаза оксида азота
IL-8	интерлейкин-8
IL-5	интерлейкин-5
IL-2	интерлейкин-2
IL-17	интерлейкин-17
IL-1	интерлейкин-1
IL-4	интерлейкин-4
IgE	иммуноглобулин E
IFN-γ	интерферон гамма
ICER	инкрементальное соотношение «затраты-эффективность»,
GSTT1	глутатион-S-трансфераза T1
GSTM1	глутатион-S-трансфераза M1
GSSG	окисленный глутатион
GSR	глутатионредуктаза
GSNO	нитрозоглутатион
GSNOR	S-нитрозоглутатионредуктаза
GSH	восстановленный глутатион

GINA	Global Initiative For Asthma (Глобальной стратегии по лечению и профилактике БА)
Fe_{NO}	доля оксида азота в выдыхаемом воздухе (fractional exhaled nitric oxide)
FDA	Food and Drug Administration
FcεRI	высокоафинный рецептор иммуноглобулина E
Eo	эозинофилы
EDN	эозинофильный нейротоксин
ЕСР	эозинофильный катионный белок
CER	коэффициент «затраты-эффективность»
сдИГКС	средние дозы ингаляционных глюкокортикостероидов
AUC	площадь под ROC-кривой.
AQLQ	Asthma Quality of Life Questionnaire
АСТ	Asthma Control Test
АСQ	Asthma Control Questionnaire
ФЖЕЛ	форсированная жизненная ёмкость легких
ФВД	функция внешнего дыхания
Ca²⁺	кальций
ПСВ	пиковая скорость выдоха
ПОЛ	перекисное окисление липидов
ОФВ₁	объем форсированного выдоха за первую секунду
ндИГКС	низкие дозы ингаляционных глюкокортикостероидов;
МОС	максимальная объемная скорость
КДБА	коротко действующие β2-агонисты
ИГКС	Ингаляционные глюкокортикостероиды
ДДБА	длительно действующие β2-агонисты
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
БА	бронхиальная астма
АтД	атопический дерматит

АСИТ	аллергенспецифическая иммунотерапия
АЛТР	антагонисты антилейкотриеновых рецепторов
[Mg²⁺]_i	ионизированный внутриклеточный магний
[Mg²⁺]_э	концентрации магния в эритроцитах
[Mg²⁺]_п	концентрации магния в плазме
[Ca²⁺]_i	ионизированный внутриклеточный кальций

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Повышение эффективности фармакотерапии бронхиальной астмы (БА) на сегодняшний день остается актуальной задачей для ученых и клиницистов во всем мире [25; 29; 111; 279]. Несмотря на постоянное совершенствование рекомендаций по диагностике и лечению БА, добиться заявленных в них целей терапии удается далеко не всегда. Даже при регулярном приеме базисной терапии, течение БА остается неконтролируемым, по данным разных авторов, примерно у 20-50% пациентов [21; 34; 69; 68; 159; 180; 211; 250]. Высокий риск развития обострений БА при отсутствии контроля над заболеванием приводит к многократному увеличению финансовых затрат на лечение БА [252].

Низкая эффективность существующих подходов к выбору фармакотерапии БА большинством исследователей объясняется гетерогенностью данного заболевания [269; 51; 278]. Широко используемый сегодня в практике ступенчатый алгоритм подбора базисной терапии не учитывает индивидуальные фенотипические особенности клиники и патогенеза у пациентов с БА. В последнем пересмотре GINA подчеркивается необходимость проведения дополнительных исследований по изучению особенностей патогенеза и разработке персонализированных подходов терапии БА у пациентов с различными фенотипами данного заболевания [108].

На сегодняшний день наиболее хорошо изученным и широко распространенным у детей является фенотип «аллергическая астма», который манифестирует в детском возрасте, характеризуется эозинофильным воспалением и более высокой эффективностью глюкокортикостероидов [247; 278]. По данным ряда исследований добиться контролируемого течения

заболевания у многих пациентов с данным фенотипом БА не удается из-за наличия у них дополнительных модифицируемых факторов риска и/или сопутствующих заболеваний, которые могут оказывать влияние на эффективность базисной фармакотерапии [277; 273]. Дефицит магния возможно является одним из таких сопутствующих состояний.

По данным зарубежных и отечественных исследований дефицит магния у здоровых детей связан с более низкими показателями функции внешнего дыхания и высоким риском заболеть БА в будущем [205; 72; 73; 18]. Ряд других исследований доказали, что дефицит магния у детей с БА связан с тяжестью заболевания и высокой частотой обострений и госпитализаций [10; 9]. В то же время, низкое содержание магния в эритроцитах пациентов с БА коррелировало с уровнем бронхиальной гиперреактивности [83]. Ранее в эксперименте было продемонстрировано влияние коррекции дефицита магния на снижение продукции цитокинов в иммунных клетках, участвующих в патогенезе аллергического воспаления [115].

Эффективность дополнительного назначения препаратов магния к стандартной терапии обострений БА у детей была продемонстрирована в большом количестве работ [53; 70; 149; 206; 151; 95; 100]. Оценке эффективности назначения препаратов магния у пациентов с БА вне периода обострения посвящено меньше исследований, а полученные в них результаты противоречивы [91; 73; 205; 10]. Исследований, посвященных изучению влияния коррекции сопутствующего дефицита магния у детей на эффективность базисной терапии неконтролируемой БА нам найти не удалось. В то же время проведение таких исследований позволило бы расширить возможности персонализированной фармакотерапии БА у детей с сопутствующим дефицитом магния.

Степень научной разработанности проблемы

Дефицит магния у пациентов с БА, как один из возможных патогенетических механизмов ее развития, активно изучается в последние годы. Было установлено, что дети с более высоким уровнем магния в сыворотке крови имеют более низкую вероятность развития астмы [205]. В ряде исследований было показано снижение уровня эритроцитарного магния у пациентов с БА как в периоды обострения заболевания, так и в межприступный период [205]. Добавление внутривенного $MgSO_4$ к стандартной терапии обострения умеренной и тяжелой БА у детей позволяет ожидать лучшего купирования бронхоспазма, уменьшения клинических симптомов и количества будущих госпитализаций, что было показано рядом авторов [53; 70; 149; 206]. Однако, назначение препаратов магния взрослым пациентам с БА оказалось по результатам некоторых исследований неэффективным [127]. При этом в большинстве проведенных исследований при назначении препаратов магния пациентам с БА не учитывалось наличие у них исходного дефицита магния [173; 232]. Исследований, изучающих влияние коррекции дефицита магния на эффективность базисной терапии БА у детей, не проводилось.

Цель исследования – улучшить результаты лечения БА у детей, предварительно изучив роль дефицита магния в патогенезе аллергического воспаления и разработать персонифицированный подход к лечению БА у детей с дефицитом магния.

Основные задачи исследования

1. Оценить распространённость тканевого дефицита магния у детей с бронхиальной астмой.
2. Установить наличие связей между тканевым дефицитом магния и степенью контроля БА, показателями ФВД, выраженностью аллергического воспаления, тяжестью течения заболевания у детей с БА.
3. Выявить наиболее значимые предикторы достижения контролируемого и неконтролируемого течения БА у детей с дефицитом магния.
4. Изучить особенности профиля лабораторных и инструментальных маркеров аллергического воспаления у детей с неконтролируемой атопической бронхиальной астмой, ассоциированной с дефицитом магния.
5. Сравнить эффективность различных методов подбора базисной терапии БА (рекомендации GINA и мониторинг FeNO) у детей с сопутствующим дефицитом магния и без него.
6. Изучить эффективность коррекции дефицита эритроцитарного магния препаратом МагнеВ6форте у детей с БА.
7. Оценить влияние фармакологической коррекции дефицита магния на клиническую эффективность базисной терапии у детей с неконтролируемой атопической бронхиальной астмой, ассоциированной с дефицитом магния.
8. Оценить влияние фармакологической коррекции дефицита магния на лабораторные и инструментальные маркеры аллергического воспаления у детей с неконтролируемой атопической бронхиальной астмой, ассоциированной с дефицитом магния.
9. Оценить фармакоэкономическую эффективность использования персонализированных подходов к фармакотерапии у детей с неконтролируемой атопической бронхиальной астмой, ассоциированной с дефицитом магния.

10. Выявить наиболее экономически эффективные режимы базисной терапии у детей с неконтролируемой атопической бронхиальной астмой, ассоциированной с дефицитом магния.

Научная новизна

1. Впервые в Российской Федерации оценена распространенность дефицита эритроцитарного магния у детей с БА.

2. Впервые выявлены наиболее значимые предикторы достижения контролируемого и неконтролируемого течения БА у детей с дефицитом магния. Установлены наиболее чувствительные предиктивные модели достижения контролируемого и неконтролируемого течения БА у детей с дефицитом магния.

3. Впервые установлена клиническая и экономическая эффективность мониторинга FeNO как метода подбора базисной терапии у детей с БА и сопутствующим дефицитом магния.

4. Впервые установлена клиническая и экономическая эффективность базисной терапии БА у детей на фоне коррекции дефицита эритроцитарного магния препаратом МагнеВ6форте.

5. Впервые выявлены наиболее экономически эффективные режимы стартовой базисной терапии у детей с неконтролируемой атопической бронхиальной астмой, ассоциированной с дефицитом магния.

Научно-практическая значимость и внедрение результатов исследования в практику

Полученные данные о взаимосвязи дефицита тканевого магния и выраженности аллергического воспаления легли в основу разработки персонализированных подходов к терапии неконтролируемой БА у детей с сопутствующим дефицитом магния.

Результаты исследования внедрены в практическую работу педиатров и врачей аллергологов-иммунологов Волгоградского областного аллергологического центра и включены в программы дополнительного профессионального образования в ряде медицинских ВУЗов и НИИ Российской Федерации.

Методология и методы исследования

Выполнение научной работы состояло из 2 этапов - теоретического и экспериментального. Теоретический этап исследования посвящен сбору и анализу литературных данных о фенотипах БА, особенностях их патогенеза и ответа на базисную противовоспалительную терапию, а также возможности и эффективности использования препаратов магния при БА. Методологической основой проведения исследования послужили труды зарубежных и отечественных ученых в области аллергологии и иммунологии, клинической фармакологии, доказательной медицины, медицинской статистики. При проведении исследования были применены философские и общенаучные методы научного познания (метод абстрагирования, индукции и дедукции, наблюдения и сравнения и др.)

Эмпирический этап выполнен с применением двух базовых гносеологических методов – научного наблюдения и эксперимента. Задачей научного наблюдения стало изучение особенностей течения БА у пациентов с сопутствующим дефицитом магния. В ходе экспериментального этапа изучено влияние коррекции дефицита магния на эффективность базисной терапии БА в изучаемых условиях. Планирование и проведение экспериментальной части было основано на принципах биоэтики и Качественной Клинической Практики. Выводы сделаны на основании статистически обработанных результатов, полученных в ходе наблюдений и экспериментов.

Положения выносимые на защиту

1. Дефицит эритроцитарного магния у детей с БА снижает эффективность базисной терапии для достижения контролируемого течения заболевания.

2. У детей с неконтролируемой бронхиальной астмой коррекция сопутствующего дефицита эритроцитарного магния препаратом МагнеВ6форте повышает клиническую и экономическую эффективность базисной терапии бронхиальной астмы.

3. Использование мониторинга FeNO способствует повышению фармакоэкономической эффективности базисной терапии бронхиальной астмы у детей с сопутствующим дефицитом эритроцитарного магния.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов, полученных в экспериментальной части работы, обеспечена использованием достаточного числа наблюдений, формированием однородных по клинико-демографическим характеристикам групп наблюдения, сравнения и контроля, использованием современных методов лабораторных и инструментальных исследований, а также методов статистической обработки данных. Степень достоверности результатов исследования достигнута за счет применения в качестве методологической и теоретической базы фундаментальных трудов отечественных и зарубежных ученых в области доказательной медицины, клинической фармакологии, аллергологии и иммунологии; отсутствия внутренней противоречивости результатов. Полученные данные полностью согласуются с опубликованными ранее результатами исследований со сходными целями и задачами. Материалы диссертации были представлены в виде докладов и обсуждены на российских и международных конгрессах. По теме диссертации опубликовано 15 статей в изданиях, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией для опубликования основных материалов диссертационных исследований.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Фенотипическая гетерогенность бронхиальной астмы как причина низкой эффективности фармакотерапии бронхиальной астмы.

Распространенность заболеваний органов дыхания в современном мире неуклонно растет, несмотря на все усилия направленные на предотвращения этой неблагоприятной тенденции [109]. На сегодняшний день бронхолегочная патология входит в тройку лидеров среди заболеваний, приводящих к инвалидности и летальным исходам [110; 192]. Поэтому болезни органов дыхания отнесены Всемирной организацией здравоохранения к числу приоритетных, наряду с болезнями системы кровообращения и онкологическими заболеваниями [10].

В Российской Федерации в структуре заболеваний органов дыхания у детей в возрасте 0 - 14 лет второе ранговое место после хронических воспалительных заболеваний ЛОР органов занимает БА (1189,4 на 100000 детского населения) [253]. У подростков 15 - 17 лет в связи с ростом доли инфекционно-воспалительных заболеваний, не утрачивая своей абсолютной значимости, БА перемещается в структуре нозологической распространенности на пятое место [272].

При этом по данным официальной статистики в последние десятилетия, наряду с ростом общей и первичной заболеваемости среди детей и подростков отмечаются неблагоприятные тенденции роста патологии органов дыхания [256; 274]. Исследователи обращают внимание, что причиной роста является повышение частоты случаев заболеваемости БА [255; 22]. Так в РФ, в основном за счет роста аллергической патологии, за последние годы возросла заболеваемость болезнями органов дыхания как среди детей (на 12,1%), так и среди подростков (на 14,7%) [253].

Официальные данные статистики в несколько раз меньше результатов эпидемиологических исследований, проводимых по единой методике с применением объективных методов диагностики и свидетельствующих о более высокой истинной распространенности хронических заболеваний органов дыхания [263]. Возможно, это связано с тем, что в раннем детском возрасте из-за анатомо-физиологических особенностей бронхолегочной системы ведущую роль в патогенезе имеет отек слизистой бронхов и относительно менее выражены проявления бронхоспазма, что делает диагностику бронхиальной астмы затруднительной [256]. Ранние проявления заболевания ошибочно диагностируются как различные варианты острых респираторных инфекций, поэтому часто остаются своевременно не распознанными [225]. В нашей стране имеет место низкий уровень выявления случаев бронхиальной астмы легкой степени тяжести, а диагностика среднетяжелых и тяжелых вариантов заболевания запаздывает на несколько лет [274]. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что реальная распространенность бронхиальной астмы в нашей стране среди детского населения составляет 5 - 10%, а ежегодный темп прироста распространенности бронхиальной астмы у детей достигает 20% [272; 22].

Бронхиальная астма относится к заболеваниям, склонным к прогрессированию, предотвращение и замедление которого является основной задачей адекватной терапии [110]. Клиническая манифестация бронхиальной астмы может произойти в любом возрасте, однако у большинства людей повторяющиеся эпизоды бронхиальной обструкции заявляют о себе в возрасте до 6 лет [253]. Поэтому именно своевременная диагностика БА у детей и адекватное по объему и длительности ее лечение определяют дальнейший «сценарий развития» этого заболевания [274].

На сегодняшний день концепция ведения детей с БА (обследование, постановка диагноза, подбор симптоматической и базисной терапии) регламентируется международными рекомендациями GINA (Global Initiative for

Asthma, 2011) и Национальной программой «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» (2013) [110; 274]. Оба документа определяют БА как самостоятельную нозологическую форму, характеризующуюся сложным патогенезом, ведущим механизмом развития которого у детей является иммунологический. Неспецифические факторы, провоцирующие БА у детей, рассматриваются как вторичные, считается, что их воздействию предшествует сенсibilизация организма и развитие аллергического воспаления бронхов.

В соответствии с современными рекомендациями, регулярный длительный прием препаратов, купирующих аллергическое воспаление в слизистой оболочке дыхательных путей, является основой базисной фармакотерапии БА [108]. С этой целью наиболее часто используют ингаляционные глюкокортикостероиды в монотерапии или в комбинации с бета2-агонистами. Антилейкотриеновые препараты и препараты кромогликата натрия сегодня в базисной терапии БА имеют только альтернативное значение [110].

Базисная терапия назначается индивидуально с учетом тяжести заболевания на момент осмотра больного, корректируется в зависимости от достигаемого эффекта [274]. Однако, тяжесть астмы величина не постоянная, она имеет свойство изменяться с течением времени в зависимости от множества факторов, таких как: возраст (пубертатный период), беременность, влияние различных триггеров, развитие инфекционных заболеваний и объем получаемой терапии. Кроме того, важнейший критерий степени тяжести астмы – величина $ОФВ_1$ – у детей часто оказывается непоказательным, что затрудняет установление тяжести заболевания [275]. Поэтому объем базисной терапии и ее длительность в соответствии с рекомендациями GINA 2011 должны определяться уровнем контроля БА [110; 274].

Впервые термин «контроль» был предложен GINA в 2006 г. и означал контроль за клиническими проявлениями болезни. В идеале это должно

относиться не только к клиническим проявлениям, но и к лабораторным маркерам воспаления и патофизиологическим признакам заболевания. Однако, учитывая высокую стоимость и малодоступность исследований (эндобронхиальная биопсия, количество эозинофилов в мокроте, уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе), рекомендовано проводить лечение, направленное на достижение контроля за клиническими проявлениями БА, включая только объективную оценку функции внешнего дыхания (ФВД) [110].

Понятие контроля астмы включает в себя два обязательных компонента - не только текущий контроль (контроль «сейчас» - отсутствие симптомов, минимальная потребность в препаратах скорой помощи, нормальные показатели легочной функции, а также возможность пациента вести активный образ жизни), но и снижение рисков (обострения, снижения функции легких, побочных эффектов лечения) в будущем (контроль «завтра»), как это представлено в новой версии GINA [110]. Лечение бронхиальной астмы, согласно новым рекомендациям, должно быть направлено: на достижение и поддержание контроля над заболеванием в течение длительного времени с использованием минимально необходимого для этого объема терапии; и на улучшение переносимости терапии и минимизацию неблагоприятных воздействий и экономических затрат.

С 2006 года GINA рекомендует классифицировать пациентов с БА на тех, у кого заболевание контролируется, частично контролируется и не контролируется. Критерии для оценки уровня контроля по GINA и их интерпретация представлены в таблице 1.1 Удобными и эффективными инструментами оценки контроля являются валидизированные опросники контроля БА – АСТ- тест и АСQ5 –тест [68; 69].

Принятие новой классификации БА, ориентированной на контроль, было связано с тем, что при использовании классификации, ориентированной на степень тяжести, больные дети и их родители часто недооценивали тяжесть своего состояния, переоценивая уровень контроля БА [252]. В результате,

имевшего место низкого уровня комплаентности, только треть пациентов с персистирующей астмой получали адекватную базисную терапию [25]. В Европе анкетирование детей с персистирующими симптомами астмы показало, что только 26% пациентов с тяжелой астмой, 33% – со среднетяжелым течением и 33% – с легкой персистирующей астмой используют ИГКС (в то время как GINA рекомендует их использование всем пациентам с персистирующей астмой) [275]. Но даже среди пациентов, использующих ИГКС, распространенность неконтролируемой БА варьировала от 20% в Исландии до 67% в Италии [25].

Таблица 1.1 Уровни контроля БА (GINA, 2011)

А. Оценка текущего клинического контроля (предпочтительно в течение 4 нед)			
Характеристики	Контролируемая БА (все перечисленное)	Частично контролируемая БА (наличие любого проявления в течение недели)	Неконтролируемая БА
Дневные симптомы	Нет (≤ 2 эпизодов в неделю)	> 2 раз в неделю	Наличие 3 или более признаков частично контролируемой БА в течение любой недели
Ограничение активности	Нет	Есть – любой выраженности	
Ночные симптомы/пробуждения	Нет	Есть – любой выраженности	
Потребность в препаратах неотложной помощи	Нет (≤ 2 эпизодов в неделю)	> 2 раз в неделю	
Показатели функции легких (ПСВ или ОФВ1; без использования короткодействующих $\beta 2$-агонистов)	Норма	$< 80\%$ от должного (или от наилучшего показателя для данного пациента)	
Обострения	Нет	1 или более раз в год	Любая неделя с обострением
Б. Оценка возможного риска (риск возникновения обострения, нестабильности, резкого снижения функций легких, побочных эффектов)			
Особенности, связанные с повышением риска неблагоприятных событий в будущем, включая:			
1. Недостаточный клинический контроль.			
2. Частоту обострений за последний год (любое обострение, требующее пересмотра объема терапии).			
3. Любую госпитализацию в отделение интенсивной терапии по поводу астмы.			
4. Низкий ОФВ1.			
5. Активное и пассивное курение.			
6. Высокие дозы лекарственных препаратов			

Международные исследования, проведенные в Европе, показали существенные различия между странами в достижении уровня контроля астмы. Распространенность неконтролируемой астмы колебалась от 65% в

Германии и 63% в Италии до 40% в Испании [281] и до 41% во Франции [279]. Подобные данные получены и в исследовании AIRAP (Asthma Insights and Reality in Asia-Pacific study), в котором принимали участие жители Азии [29]. Вследствие этого около 50% пациентов с тяжелой персистирующей астмой считали свое заболевание полностью или частично контролируемым, несмотря на использование препаратов неотложной помощи и неудовлетворительное общее состояние [275].

Внедрение контроль-ориентированного способа подбора базисной терапии БА улучшило комплаинс пациентов и позволило добиться должного уровня контроля у большего количества пациентов (74%) в рандомизированных контролируемых испытаниях с использованием комбинированных препаратов [50]. Тем не менее, в реальной клинической практике доля пациентов, не достигших контроля БА, остается очень высокой [249; 180; 211; 21; 159] и даже на фоне регулярного лечения ингаляционными кортикостероидами она достигает 50% как у взрослых, так и у детей [34;25], несмотря на отличные результаты клинических исследований.

В нашей стране ситуация выглядит еще менее оптимистично. В 2011 году были опубликованы результаты многоцентрового наблюдательного исследования «НИКА», указывающие на то, что только 23% российских пациентов с БА достигают полного контроля заболевания, а неконтролируемой БА остается у 42% пациентов [252]. Даже у пациентов с легким течением контроля БА достигают только 39% пациентов. Среди больных, у которых на момент осмотра отмечалось контролируемое течение астмы, 42% имели госпитализации по поводу астмы или тяжелые приступы, требовавшие вызова «скорой помощи». Таким образом, общего контроля над астмой «total control» (контроль над симптомами + отсутствие обострений в течение года) – достигли только 13,4% больных [252].

Возможной причиной редкого достижения контроля в реальной клинической практике является клиническая и патогенетическая

гетерогенность БА. Формированию астмы, резистентной к стандартной базисной терапии, способствует персистенция эозинофильного воспаления, ремоделирование бронхов, формирование вторичной кортикостероидной резистентности, реализация наследственной предрасположенности [283; 107].

Сегодня многие исследователи склоняются к тому, что БА не конкретная нозология, а скорее термин, объединяющий несколько заболеваний с общими клиническими проявлениями, и, вероятно, с различными генетическими и предрасполагающими факторами [51]. Гетерогенность БА подтверждается большим количеством уже давно известных фенотипов заболевания. Многие из этих фенотипов БА давно и успешно идентифицируются врачами. Так, например, выделение фенотипов интермиттирующей и персистирующей, а также легкой среднетяжелой и тяжелой БА проводится с целью выбора объема базисной терапии, на основании выраженности и частоты симптомов, нарушений функции легких, объема симптоматической терапии и ограничения активности пациента [278].

Под фенотипом понимается совокупность характеристик индивидуума, присущих ему на определенной стадии его развития [108]. По сути, каждый пациент может иметь собственный специфический фенотип БА, но выделение “фенотипа БА” подразумевает группу или подгруппу больных, объединенных общими клиническими и/или биологическими признаками заболевания [278]. У пациента, страдающего астмой, может присутствовать несколько фенотипов одновременно, более того, один фенотип может трансформироваться в другой. До настоящего времени не получено эпидемиологических данных относительно стабильности фенотипов. Недостаточно информации ни о клинической значимости, ни об особенностях фармакотерапии большинства фенотипов БА [269].

Кроме того, такие поведенческие особенности пациента, как приверженность к лечению и курение, являются дополнительными факторами, модифицирующими фенотип БА. Приверженность к лечению может улучшить

течение заболевания и перевести фенотип тяжелой астмы в БА средней тяжести [269]. С другой стороны, личностные особенности и невротические нарушения, а также неадекватные личностные реакции на заболевание (тревожно-депрессивные, фобические, анозогнозические, истерические, ипохондрические) определяют деструктивные формы поведения больных [31; 119; 24], которые затем трансформируются в поведенческие стереотипы, облегчающие развитие астматических симптомов по нервно-психическому механизму, могут приводить к торпидному течению БА, резистентному к стандартному лечению БА [19; 189; 212; 28].

Можно выделить несколько видов фенотипирования БА: клиническое, биохимическое и генетическое [269]. Под *клиническим фенотипированием* понимают формирование однородных подгрупп пациентов с БА объединенных одним или несколькими фенотипическими критериями: возраст (ранняя астма, подростковая астма, астма второй половины жизни); этиология (аллергическая, неаллергическая), коморбидные заболевания (ожирение, тревожно-депрессивные расстройства, сопутствующие аллергические заболевания и др.); характер развития заболевания (атопическая и неатопическая БА) и др. [277]. На сегодняшний день выделяют также три клинических фенотипа тяжелой неконтролируемой астмы (фатальная астма, фенотип «brittle» и «астма с фиксированной обструкцией») [283].

Наиболее распространенное и понятное выделение atopического и неатопического фенотипа БА, в свою очередь, не раскрывает все возможные варианты и различия в патогенезе субтипов данных фенотипов БА. Так у детей в 95% случаев имеет место аллергический/атопический фенотип БА, поэтому внутри него необходимо дифференцировать более клинически информативные эндотипы [258]. Потенциальные триггеры и некоторые сопутствующие (коморбидные) состояния обуславливают особенности клинической картины и течения БА, что уже позволило выделить в отдельные фенотипы вирус-индуцированную астму, астму физического усилия, аспирин-чувствительную

астму, астму курильщика, астму, сочетающуюся с ожирением, астму с обструктивным ночным апноэ и астму, сочетающуюся с гастро-эзофагально-рефлюксной болезнью [269].

Выявление доминирующего подтипа воспаления и биологических маркеров, которые присутствуют в моноварианте, либо дополняют друг друга, является задачей иммунологического фенотипирования. Выделяют несколько иммунологических фенотипов БА: эозинофильный, нейтрофильный, смешанный и агранулоцитарный [278].

Эозинофильный фенотип считается наиболее изученным, так как в большинстве случаев он ассоциирован с наиболее распространенной в детском возрасте атопической формой БА [74], для которой характерна взаимосвязь с атопическим дерматитом и аллергическим риноконъюнктивитом, дебютом в детском возрасте и обострениями после контакта с аллергеном. Данный фенотип БА характеризуется благоприятным течением и хорошим ответом на противовоспалительную терапию ИГКС [278]. Эозинофильный фенотип, однако, также характерен для аспирин-чувствительной астмы, гиперэозинофильного синдрома и бронхолегочного аспергиллеза, каждый вариант из которых отличается по патогенезу, клиническим особенностям и подходам к выбору терапии [269].

Нейтрофильное воспаление характерно для детей с неатопической астмой [166]. Данный фенотип воспаления ассоциируется с такими продуктами активных нейтрофилов, как нейтрофильная эластаза, $\alpha 1$ -антитрипсин, IL-8, IL-17, а поддержание нейтрофильного воспаления обусловлено ролью Th17-клеток [216]. До сих пор остается неясным, представляет ли это собой уникальную форму астмы или просто определенную степень тяжести, является следствием постоянной бактериальной колонизации или опосредовано воздействием инфекции дыхательных путей, или, возможно, развивается в результате воздействия табачного дыма, аэрополлютантов, профессиональных сенсibilизаторов и т.п. [269]. При этом не вызывает сомнения, что

нейтрофильный фенотип БА ассоциируется с агрессивным течением заболевания, выраженной деструкцией легких и характеризуется низким ответом на терапию кортикостероидами [278].

Агранулоцитарный фенотип БА наименее изучен. Он характеризуется отсутствием значимого числа воспалительных клеток, таких как эозинофилы, нейтрофилы и лимфоциты, в дыхательных путях больных БА. Возможно, это просто результат отсутствия воспалительных клеток в биопсийном материале, в таком случае можно говорить о “псевдагранулоцитарном фенотипе”, а быть может, это нетрадиционное воспаление, которое формируется активацией резидентных клеток – тучных, эпителиальных и гладкомышечных [247]. Некоторые авторы указывают на то, что агранулоцитарный тип воспаления может носить транзиторный характер [112]. Идентификация данного фенотипа БА осуществляется исключением эозинофильного и нейтрофильного фенотипов БА, так как биомаркеров этого фенотипа не существует [278].

Фенотип БА у каждого пациента, формируется на основе генотипа, опосредованного рядом внешних средовых факторов. Наличие генетических факторов, влияющих на развитие и течение астмы, послужило поводом к выделению генетических фенотипов БА. На сегодняшний день известно по крайней мере 50 генов, среди которых можно выделить «главные» гены, гены-«модификаторы» и гены-«кандидаты», взаимодействие которых определяет фенотипические особенности БА [259; 288]. Признано, что многочисленные гены взаимодействуют между собой при БА и атопии, повышая или уменьшая риск развития болезни. Эти сведения указывают на значение изучения взаимодействия генов при БА и объясняют их роль в развитии и прогрессировании болезни, но не позволяют использовать генетическое фенотипирование в реальной клинической практике [269].

Более подробное изучение критериев взаимосвязи между клиническими и биохимическими фенотипами критериев позволит выявить промежуточные фенотипы, которые можно будет оценивать более объективно. Именно

промежуточные фенотипы являются перспективным объектом генетических исследований [81; 104; 202; 103; 160; 143; 101; 1]. Эти фенотипы включают такие критерии как бронхиальная гиперреактивность, функция легких, уровень сенсибилизации, уровень эозинофилии. Генетические исследования промежуточных фенотипов в конечном итоге могут привести к обнаружению генов восприимчивости к астме и другим аллергическим заболеваниям [81;104;202], или помогут определить отдельные гены, которые приводят к изменению конкретного признака. С другой стороны, открытие локусов, ответственных за восприимчивость к астме и аллергии в конкретных фенотипических подгруппах, в конечном счете позволит определить персонализированные мишени терапии [51].

Таким образом, фенотип описывает клинически наблюдаемые характеристики, но не дает представления относительно этиологии заболевания и патофизиологии. Поэтому в последнее время было предложено выделять «эндотип астмы» – подтип болезни, определяющий ее индивидуальные специфические функциональные или патогенетические различия, клинический прогноз (через скрытые молекулярные механизмы или особый ответ на фармакотерапию) [269; 26].

Выделение и изучение эндотипов БА способствует прицельной группировке контингента пациентов в эпидемиологических испытаниях, что может способствовать лучшему определению уровней распространенности заболеваемости, летальности и оценке использования ресурсов здравоохранения, имеющих отношение к БА [231]. В генетических исследованиях связь эндотипа с генами может привести к нахождению более значимых ассоциаций. В исследованиях, связанных с фармакотерапией БА, эндотип-ориентированные критерии включения помогут идентифицировать подгруппы пациентов с особой выгодой от того или иного уже существующего или нового вида лечения. Ожидается, что в будущем эндотип ориентированный выбор терапии БА (персонализированная медицина) сможет привести к

оптимизации эффективности лечения, а в отдельных случаях и к полному выздоровлению; уменьшению затрат на здравоохранение, позволив назначать конкретную терапию только тем, кто извлечет из нее выгоду [231].

До настоящего времени нет общей договоренности относительно критериев, определяющих эндотип, но определенно уже можно выделить комплекс параметров, который позволяет охарактеризовать эндотип: особенности клинической картины, биомаркеров, физиологии легких, генетических факторов, гистопатологии, эпидемиологии и уникального ответа на лечение [269].

Наблюдаемое во всем мире возвращение к пониманию фенотипической и генетической гетерогенности БА, привело к росту исследований по разработке и изучению персонализированных подходов к терапии БА [107]. Очевидно, что перспективы более эффективной диагностики и фармакотерапии БА будут связаны с расшифровкой сути различных ее эндотипов в сочетании с индивидуальными клиническими, биохимическими, генетическими характеристиками каждого конкретного пациента [293].

1.2. Эозинофильное аллергическое воспаление и его фенотипические особенности

Эозинофильный или аллергический фенотип это один из первых выделенных в клинической практике фенотипов БА, который указывает на тип воспаления дыхательных путей с преимущественным вовлечением в его патогенез эозинофилов [247]. Активация эозинофилов в очаге воспаления происходит под влиянием интерлейкина 5 (ИЛ-5), образующегося после взаимодействия аллергена и Th2-клеток. Активированный эозинофил высвобождает эозинофильный катионный белок – ЕСР, эозинофильный нейротоксин –EDN, главный основной белок – МВР и матриксную металлопротеиназу-9 -ММР9 с формированием аллергического воспаления и повреждением эпителия дыхательных путей у больных БА [273]. Данный фенотип также часто называют Th2-опосредованным, т.к. в результате

недостаточной генерации регуляторных Т-клеток происходит смещение иммунного ответа в сторону Th2 клеток, что приводит к увеличению продукции целого ряда провоспалительных цитокинов (IL-4, IL-13, IL-5, IL-6, IL-10) [85]. Th2-клетки также экспрессируют на своей поверхности лиганд для CD40, что обеспечивает необходимый сигнал для В-клетки к индукции синтеза IgE – еще одного маркера данного фенотипа БА. Для эозинофильного фенотипа БА характерно повышение экспрессии специализированных рецепторов FcεRI, имеющих высокое сродство к IgE, повреждение эпителия, гиперплазия бокаловидных клеток, утолщение ретикулярной пластины базальной мембраны и гипертрофия гладкой мускулатуры [269].

По крайней мере, у половины взрослых пациентов и примерно у 80% детей с БА имеет место преимущественно эозинофильный тип воспаления дыхательных путей [273]. Лабораторными критериями, подтверждающими наличие данного фенотипа БА у пациента, являются увеличение процентного содержания эозинофилов $> 3\%$ в индуцированной мокроте и/или повышение уровня общего или одного из специфических IgE [125]. Доказанная способность ИГКС эффективно подавлять эозинофилию мокроты может существенно исказить результаты исследований и занижать распространенность данного фенотипа [74]. Определение маркеров эозинофильного воспаления уже используется для прогнозирования эффективности анти-IgE-терапии и специфической иммунотерапии [85].

Однако, эозинофильный тип воспаления определяется не только у больных с атопической БА. Его выявляют также у пациентов с неатопической, аспириновой [124] и профессиональной [45] астмой. Таким образом, этиологический триггер не определяет тип аллергического воспаления [278]. Наличие субфенотипов эозинофильной БА, указывает также большое клиническое значение выраженности и длительности эозинофильного воспаления. Так персистирующее эозинофильное воспаление находят у больных тяжелой БА, и его наличие тесно связано с риском тяжелых

обострений астмы [27; 74]. Число эозинофилов в мокроте тесно связано с обструкцией дыхательных путей и гиперреактивностью [221;210;188]. Уровень эозинофилов мокроты указывает на риск потери контроля, особенно у детей, где эозинофильный фенотип превалирует [198; 105]. Так, наличие больше чем 2% эозинофилов в индуцированной мокроте позволяет определить группу пациентов чувствительных к терапии кортикостероидами [175]. Недавнее исследование с участием пациентов с тяжелой астмой продемонстрировало, что уровень эозинофилов в индуцированной мокроте помогает идентифицировать больных с плохим контролем астмы и наибольшими затратами здравоохранения [15].

Определение эозинофилов мокроты в общей клинической практике ограничено необходимостью индукции мокроты у пациентов, сложностями специализированной обработки образца мокроты, трудностями подсчета [85]. Выявленная корреляционная связь высокого уровня эозинофилов мокроты с высокой фракционной экскрецией оксида азота (Fe_{NO}) в выдыхаемом воздухе позволяет рассматривать последний в качестве более удобного в определении маркера эозинофильного фенотипа воспаления [233].

Воспаление в дыхательных путях при эозинофильном фенотипе БА, заканчивается экспрессией индуцибельной синтетазы оксида азота (iNOS) [164; 130]. iNOS локализована во многих клетках, задействованных в патогенезе аллергического воспаления (эозинофилы, макрофаги, эпителиальные клетки), но наибольшее значение она имеет в эпителиальных клетках, где катализирует преобразование L-аргинина в L-цитрулин с образованием максимального количества NO [113]. Известно, что эпителиальный NO• служит дополнительным аутокринным или паракринным регулятором функций эпителия ДП: мукоцилиарного клиренса [48; 163], эпителиального транспорта ионов [186; 114], секреции слизи [7] и регуляции барьерных функций эпителия [123; 20]. Более того, эпителиальный NO – также вовлечен в развитие

воспаления, влияя на продукцию эпителиоцитами противовоспалительных медиаторов и ингибируя функциональную активность Т-лимфоцитов [116].

Экспрессию iNOS в эпителиальных клетках дыхательных путей при аллергическом воспалении индуцируют IL-4 и IL-13, продуцируемые Th2-лимфоцитами, через активацию транскрипционного фактора STAT-6 [241; 36]. Этот сигнальный путь является кортикостероид-чувствительным [12]. Интерферон гамма, продуцируемый Th1-клетками, является индуктором iNOS в случае развития инфекционного процесса. Экспрессия iNOS в данном случае связана с фактором транскрипции STAT-1 [12]. При этом оказалось, что оксид азота способен оказывать влияние на Th1/Th2-баланс, селективно угнетая продукцию цитокинов Th1-лимфоцитами (IFN γ и IL-2) [170; 141] и усиливая активацию промотора гена IL-4, и значительно угнетать индукцию промотора гена селективно инактивируя NF- κ B [165; 169].

В ряде исследований контроль противовоспалительной терапии с помощью Fe_{NO} не приводил к снижению частоты обострений астмы [15; 156; 215]. Это вероятнее всего связано с тем, что уровень Fe_{NO} отражает не все воспалительные процессы [215; 183; 33]. В отличие от тяжелой астмы у взрослых, которая, по всей видимости, включает в себя широкий спектр фенотипов [218], тяжелая астма у детей характеризуется сравнительно узким спектром расстройств, который ограничивается атопией и высоким уровнем Fe_{NO} [233]. В исследовании Fitzpatrick A. и др. (2006) Fe_{NO} была ниже у детей с легкой и среднетяжелой бронхиальной астмы, получавших низкие дозы ИГКС, чем у детей с тяжелой астмой на ежедневных удвоенных дозах ИГКС [93]. Результаты полученные другими исследователями убедительно доказывают, что персистирующее эозинофильное воспаление дыхательных путей может быть определяющим признаком в субпопуляции детей с тяжелой формой астмы [190; 122; 100].

Важным шагом вперед стало признание того, что «тяжесть» и «контроль» астмы взаимосвязанные, но не взаимозаменяемые понятия [3]. В соответствии с

определением ВОЗ, тяжелая астма определена как "отсутствие контроля над БА, которое может привести к риску частых тяжелых обострений (или смерти) и / или неблагоприятным реакциям на лекарства и/или к необратимым нарушениям функции легких или замедлению развития легких у детей" [230]. Следовательно, понятие «тяжелая астма», включает в себя три группы случаев: 1) тяжелая астма из-за несоблюдения рекомендаций по терапии или неverifiedированная из-за ошибок диагностики и отсутствия доступа к медицинской помощи тяжелая БА; 2) трудно поддающаяся лечению тяжелая астма из-за наличия сопутствующих заболеваний; 3) терапевтически резистентная тяжелая астма, для которой контроль не достигнут, несмотря на интенсивную терапию, и тяжелая астма, для которой контроль может быть сохранен только при постоянной интенсивной терапии [96].

Сохранение высокого уровня Fe_{NO} у детей с фенотипом тяжелой эозинофильной БА является фактором риска прогрессирования ремоделирования дыхательных путей [230]. Повышение продукции NO изначально носит приспособительно-адаптивный характер с целью увеличения концентрации в дыхательных путях эндогенного бронходилататора - нитрозоглутатиона (GSNO) [251]. Однако, у детей с БА регистрируется повышенная активность фермента, S-нитрозоглутатионредуктазы (GSNOR) [184; 208], поэтому уровни GSNO сильно снижены [47]. Лабораторные животные, имеющие делецию гена GSNOR, в эксперименте показали более низкий уровень гиперреактивности бронхов вызванной метахолином на фоне высоких значений GSNO [184]. У пациентов с БА GSNOR-активность, измеренная в образцах бронхоальвеолярного лаважа, была значительно увеличена по сравнению с контрольной группой и обратно коррелировала с провокационными концентрациями метахолина, вызывавшими 20% снижение $ОФВ_1$ [207]. Наблюдаемое параллельное снижение активности глутатион-S-трансферазы, приводящее к снижению восстановления глутатиона, необходимого для образования GSNO, тоже детерминировано генетически. В

исследованиях И.С. Сардарян, изучавших фенотипические особенности БА при аллельном полиморфизме генов глутатион-S-трансферазы T1 (GSTT1), глутатион-S-трансферазы M1 (GSTM1), было выявлено, что ассоциация генотипов GSTT1-/GSTM1- пятикратно повышает риск развития БА у детей по сравнению с общей популяцией. [282] Несмотря на то, что не было выявлено связи генетических полиморфизмов генов GSNOR и GST с астмией [102], они могут рассматриваться как самостоятельные факторы, влияющие на моделирование бронхов у пациентов с фенотипом тяжелой эозинофильной БА.

Постоянный недостаток GSNO из-за его повышенного разрушения может способствовать персистирующей продукции NO [266]. Избыток NO, в условиях сниженной активности антиоксидантной системы и сниженной активности глутатион-s-трансферазы (GST), отвечающей за синтез GSNO, будет вступать в реакцию с продуктами оксидативного стресса (активные формы кислорода), тем самым запуская нитрозилирующий стресс с образованием активных форм азота (пероксинитрит - ONOO-), которые принимают непосредственное участие в ремоделировании бронхов [267] (рисунок 1.1). Продемонстрировано влияние уровня пероксинитрита на продукцию фибронектина коллагена десмина (маркера миофибробластов) и увеличение синтеза трансформирующего фактора роста β за счет активности NF- κ B [178]. Главный эффект ONOO- связан с повреждением тирозина, что приводит к деструкции не только многих ферментных и структурных систем, но и блокированию клеточной сигнализации, опосредуемой тирозинкиназой [134]. Модификация тирозиновых остатков, происходящая при интенсификации окислительного и нитрозилирующего стрессов (накоплении активных форм кислорода и азота), может быть ведущей причиной персистенции воспаления и ремоделирования дыхательных путей при БА [268].

Синтезируемый газообразный NO может быть измерен неинвазивно в выдыхаемом воздухе как биомаркер хронической индукции iNOS, указывающей на наличие персистирующего аллергического воспаления [280].

На этой основе Fe_{NO} был одобрен Управлением по контролю за продуктами и лекарствами (Food and Drug Administration - FDA) США в целях оценки эффективности противовоспалительной терапии у пациентов с астмой [217]. При этом широкое использование данного маркера в клинической практике ограничено отсутствием четких практических руководств по его надлежащему использованию [236]. Доказано, что Fe_{NO} имеет более высокую предиктивную способность в отношении эффективности ИГКС, чем обычные меры, такие как пикфлоуметрия и спирометрия [236]. Исходный уровень Fe_{NO} ниже 25 ppb у взрослых и ниже 20 ppb у детей с БА является надежным индикатором того, что чувствительность к кортикостероидам маловероятна. В то время как Fe_{NO} больше 50 ppb у взрослых (>35 ppb у детей), является чувствительным критерием ожидаемой эффективности от назначения ИГКС [14].

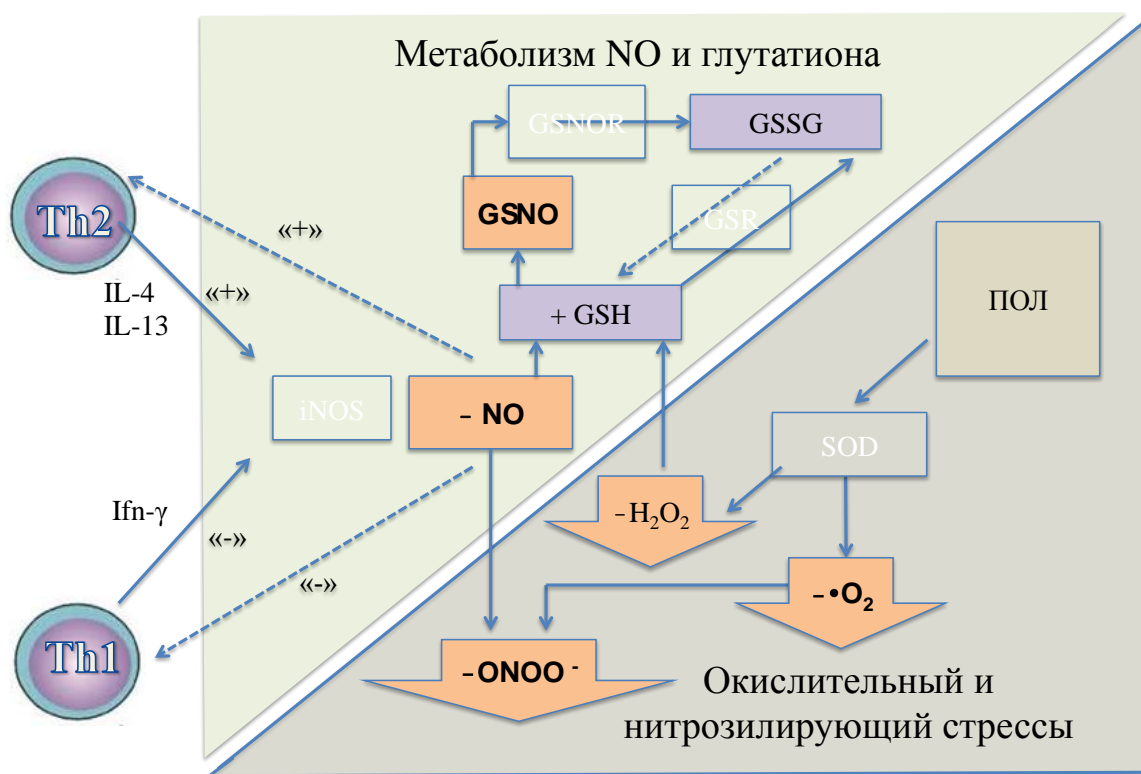


Рисунок 1.1 Нитрозирующий стресс при эозинофильном фенотипе бронхиальной астмы

Примечание: ПОЛ – перекисное окисление липидов; SOD – супероксиддисмутаза; iNOS – индуцибельная синтетаза оксида азота (NO); GSH – восстановленный глутатион; GSSG – окисленный глутатион; GSNO – нитроэглутатион; GSNOR – нитроэглутатионредуктаза; GSR – глутатионредуктаза.

Снижение Fe_{NO} на фоне проводимой противовоспалительной терапии позволило рассматривать этот критерий как маркер эффективности лечения. Увеличение Fe_{NO} связано с ухудшением контроля астмы [220], а его снижение зависит от дозы противовоспалительной терапии [78; 91]. Таким образом существует несколько направлений возможного использования определения Fe_{NO} в клинической практике – мониторинг выраженности аллергического воспаления во время подбора оптимальной базисной терапии до достижения стабильного контроля; мониторинг контролируемого течения на подобранной базисной терапии и прогнозирование обострений БА; динамическое наблюдение за уровнем аллергического воспаления при снижении объема базисной терапии [14].

Для Fe_{NO} в исследовании Fritsch и др. [178] были показаны 80% чувствительность и 60% специфичность для предсказания обострений в пороговой точке 23 ppb. В клинических исследованиях Fe_{NO} доказал свою полезность в выявлении пациентов с риском будущего ухудшения или утраты контроля астмы во время сокращения или прекращения лечения ИГКС [155]. Вероятность изменить уровень контроля астмы от контролируемого до частично контролируемого и неконтролируемого с учетом изменений Fe_{NO} у детей с БА увеличивается на 133% [97]. Дети с БА имеют значительно более высокий Fe_{NO} , чем здоровые дети, а уровень Fe_{NO} коррелирует с уровнем контроля астмы [237]. При использовании измерения Fe_{NO} , поддерживающие дозы ингаляционных кортикостероидов могут быть значительно уменьшены без ущерба для контроля астмы [235; 179].

Результаты исследований по использованию Fe_{NO} -стратегии для подбора базисной терапии и мониторинга контроля БА оказались разноречивы. Отсутствие преимуществ от использования Fe_{NO} было показано в ряде исследований [223; 88]. Однако, результаты нескольких мета-анализов показали, что Fe_{NO} -ориентированный подбор терапии связан с уменьшением

количества обострений, замедлением скорости их наступления и увеличением дозы ИГКС [214; 4; 77; 76; 158; 30].

Наличие повышенного (среднего или высокого) уровня Fe_{NO} (больше 25 ppb у взрослых и больше 20 ppb у детей) у пациентов, которых на фоне проводимой терапии продолжают беспокоить симптомы, и которые не достигают клинического контроля БА, указывает на субоптимальное управление над воспалительным процессом [90]. Высокий уровень Fe_{NO} у пациентов с БА позволяет поставить вопрос о наличии у них фенотипа тяжелой БА [93]. Для таких пациентов, крайне важно оценить приверженность к лечению и технику ингаляций, исключить наличие провоцирующих факторов и коморбидных состояний, которые могут препятствовать достижению клинического эффекта от противовоспалительной терапии. У пациентов, не достигших контроля над БА и имеющих повышенный уровни Fe_{NO} необходимо рассмотреть вопрос об увеличении объема базисной терапии [14].

Использование определения Fe_{NO} в лечении БА у детей приносит пользу не только пациентам, но также уменьшает расходы здравоохранения, связанные с астмой [13; 54] за счет сокращения нерационального использования высоких доз ИГКС (верифицируя пациентов, у которых увеличение дозы будет неэффективно или у пациентов, которые достигли стабильного контроля путем снижения ИГКС дозы); снижения затрат связанных с госпитализациями и лечением обострений у пациентов, для которых повышение объема базисной терапии или назначение дополнительной терапии может быть более выгодным [182].

В ряде исследований с целью повысить эффективность базисной терапии БА дополнительно назначались препараты с антиоксидантным действием (витамин С, витамин D, магний) [172; 59; 232; 41]. Однако, эффективность этих препаратов при БА зависит от исходного вклада окислительного и нитрозилирующего стресса, а также дефицита эндогенных антиоксидантов в патогенез заболевания у конкретного пациента [82]. Таким образом,

целесообразность использования этих препаратов требует персонализированного подхода к их назначению.

Противоречивые данные об эффективности препаратов магния при БА, возможно, связаны с неравнозначной ролью данного катиона в патогенезе различных фенотипов БА [213]. В исследовании Bede O. et al. 12-недельный курс цитрата магния у детей с БА проявил антиоксидантную активность и оказал выраженное влияние на окислительно-восстановительную систему глутатиона [82]. Роль антиоксидантной системы наиболее значима у пациентов с фенотипом эозинофильной БА, где высокие концентрации NO, на фоне нарушений метаболизма глутатиона и высокой скорости образования активных форм кислорода, приводят к запуску нитрозилирующего стресса [267; 268; 266]. Ряд исследований указывают на то, что сопутствующий дефицит магния у пациентов с БА способствует персистенции аллергического воспаления и плохому достижению контроля на фоне проводимой терапии [204]. Поэтому пациенты с эозинофильным фенотипом БА и сопутствующим дефицитом магния могут сформировать новый эндотип БА, требующий особого персонализированного терапевтического подхода.

1.3. Дефицит магния, механизмы и результаты его влияния на клинику и патогенез бронхиальной астмы

Исследования, посвященные изучению содержания микронутриентов у пациентов с астмой, указывают на широкую распространенность в данной популяции дефицита магния (до 27%) [10; 9]. Является ли данный дефицит одним из пусковых факторов БА или формируется в результате ее прогрессирования, оказывая влияние на патогенез заболевания, на сегодняшний день окончательно неизвестно [145]. Однако, в ряде исследований было показано, что у детей без бронхолегочной патологии недостаточное потребление магния с пищей связано с более низкими объемными и скоростными показателями ФВД (ОФВ₁, МОС₂₅, МОС₇₅) [73] и гиперреактивностью [72]. В крупном когортном исследовании было

установлено, что дети с более высоким уровнем магния в сыворотке крови имеют более низкую вероятность развития астмы в будущем [205]. В исследовании Rosenlund H (2012) потребление магния было обратно пропорционально связано с выявлением астмы и атопической сенсibilизацией, а также продемонстрировало протективное действие магния при детской астме [18]. Это еще раз подтверждает, что изменение статуса питания связанное с ограничениями в рационе из-за аллергических заболеваний, может повлиять на потребление с пищей антиоксидантов, к которым относится магний [245].

У пациентов с атопической и неатопической БА отмечается более низкое содержание магния в моче и эритроцитах, по сравнению с концентрациями данного катиона в контрольной группе [83]. При этом у пациентов с БА и низким уровнем сывороточного магния имело место трехкратное увеличение количества госпитализаций по сравнению с пациентами, у которых уровень магния в сыворотке крови оставался в пределах референтных значений. В этом же исследовании гипомагниемия чаще определялась при более тяжелом течении астмы [9; 10]. Низкое содержание магния в эритроцитах коррелировало с уровнем гиперреактивности в тесте с метахолином [83]. На фоне гистамин-индуцированной гиперреактивности наблюдалось снижение магния в эритроцитах, при неизменных значениях его в плазме. [153] Гипомагниемия у пациентов со стабильной астмой коррелировала с тахипноэ, тяжелой формой астмы, предыдущими и последующими обострениями [204].

При обострении атопической бронхиальной астмы концентрация магния в эритроцитах значительно снижается и коррелирует с уровнем гистамина и количеством эозинофилов, а после купирования обострения его концентрация восстанавливается до исходного уровня, наблюдаемого при контролируемой астме, но все равно остается более низкой, чем у здоровых людей [185]. В межприступный период БА даже на фоне нормального содержания магния в плазме и эритроцитах, отмечается сниженное содержание этого катиона в полиморфноядерных клетках (эозинофилы, базофилы, нейтрофилы) [131]. In

vitro было продемонстрировано, что высокие дозы магния способны ингибировать продукцию цитокинов только в случае наличия исходного его дефицита в иммунных клетках [115].

Магний дефицитная модель дерматита получила широкое распространение в экспериментальных исследованиях по доклиническому изучению противовоспалительной эффективности новых фармакологических субстанций [32]. Экспериментальный дефицит магния не только приводит к формированию клинических проявлений дерматита в виде экзематозных поражений кожи и потери воды, но и приводит к повышению экспрессии мРНК Th₂-цитокинов (IL-4 и IL-10), увеличению в сыворотке крови уровней общего IgE и провоспалительных медиаторов, таких как оксид азота и лейкотриен В₄ [174]. Таким образом, подтверждается роль дефицита магния в патогенезе аллергического воспаления у лабораторных животных на модели атопического дерматита (АтД). Данные экспериментальных исследований не противоречат результатам, полученным в ходе клинических наблюдений. Так было показано наличие более низкого уровня ионов магния в сыворотке крови и эритроцитах при АтД, коррелирующее с тяжестью заболевания [257]. При этом еще в 1964 году Lipkin G. с соавторами в своем исследовании показали значительное увеличение уровня магния в коже пациентов с АтД и предположили наличие у них неизвестной причины, препятствующей реализации физиологических (противовоспалительных, антиоксидантных) свойств магния [144]. Снижение внутриклеточного уровня магния приводит к увеличению внутриклеточного содержания кальция и может обусловить нарушение микроциркуляции, активности NO-синтаз, прогрессированию перекисного окисления липидов [257].

На экспериментальных моделях у животных получены данные о провоспалительных эффектах дефицита магния. На фоне дефицита магния у грызунов увеличивается производство IL-1, фактора некроза опухоли альфа и гамма-интерферона. Эти медиаторы иммунной системы могут стимулировать

производство кислородных радикалов в клетках эндотелия, гладкой мускулатуры и лейкоцитах [154]. В тоже время дефицит магния у крыс приводит к повышению уровня вещества P, которое способно стимулировать производство оксида азота [84; 213]. Увеличение плазменного IL-6 и белков острой фазы воспаления было обнаружено у крыс, находившихся на магниевом дефицитной диете [121]. У крыс с дефицитом магния увеличен выброс гистамина из тучных клеток. Магний стабилизирует T-лимфоциты и, ингибирует дегрануляцию тучных клеток, таким образом, уменьшая выработку провоспалительных медиаторов. [43].

Гомеостаз магния в организме обеспечивается балансом между процессами поступления, распределения и выведения. Регуляция магниевых гомеостаза осуществляется с помощью белков TRP (transient receptor potential) — TRPM6, TRPM7 [201; 219]: TRPM6 ответственен за магниевый гомеостаз на организменном, а TRPM7 — на клеточном уровне. TRPM6 экспрессируется преимущественно в почках, кишечнике, легких, TRPM7 — в широком диапазоне типов клеток, включая клетки воспаления, например: моноциты, макрофаги, нейтрофилы и лимфоциты [120; 8]. Оба белка-транспортера выполняют двойную функцию, во-первых обладают киназной активностью, во-вторых являются ионными каналами [38; 187; 222]. Снижение содержания магния в пище приводит к усилению экспрессии гена TRPM6 в почках и кишечнике, что вызывает усиление реабсорбции магния в восходящем колоне петли Генле и усиление абсорбции магния в кишечнике [264]. TRPM7 является низко селективным транспортером двухвалентных катионов, который имеет примерно одинаковое высокое сродство к катионам магния и кальция [5]. Однако регуляция активности канала зависит от баланса ионизированного внутриклеточного магния $[Mg^{2+}]_i$ и Mg^{2+} -АТФ. Внутриклеточный дефицит $[Mg^{2+}]_i$ приводит к экспрессии TRPM7 и увеличению трансмембранного тока ионов магния [245]. Формирование дефицита магния реализуется через изменение функционирования ионных каналов TRPM6/TRPM7, которое

сопровождается нарушением баланса между кишечным всасыванием, тканевым распределением и почечной экскрецией магния [140].

Ранее было изучено отношение между почечной экспрессией мРНК TRPM6 и формированием гипомagneмии на модели бронхиальной астмы у мышей. Снижение почечной экспрессии мРНК TRPM6 было более значительным в группе животных с астмой и положительно коррелировало со сниженным уровнем магния в плазме и эритроцитах, подтверждая важную роль TRPM6 в формировании магниевых дефицита при астме [64].

Известно, что у пациентов с первичными формами гипомagneмии причиной формирования дефицита магния является наличие генетической мутации в TRPM6-локусе, которая приводит к снижению функциональной активности данного ионного канала [264]. У пациентов со сниженным транспортом магния по TRPM6 каналам фармакотерапевтическая коррекция дефицита магния высокими его дозами оказывается эффективной за счет включения альтернативных транспортных путей через кишечную стенку [245].

Формирование внутриклеточного дефицита магния в клетках, принимающих непосредственное участие в патогенезе аллергического воспаления (Т- и В-лимфоцитах, тучных клетках, гладкомышечных клетках бронхов) связано с изменением функционирования TRPM7 и TRPM2 ионных каналов. [140]. Т-лимфоциты играют центральную роль в развитии и поддержании хронического воспаления, которое заканчивается повреждением тканей дыхательных путей [79]. При астме субпопуляция Th₂-лимфоцитов играет доминирующую роль в опосредовании аллергической реакции [161] через секрецию интерлейкинов IL-4 и IL-13, которые стимулируют синтез IgE В-лимфоцитами; IL-5, который стимулирует дифференцировку эозинофилов, и IL-9, который приводит к вовлечению и дифференцировке тучных клеток [92;118;135]. (Рисунок 1.2)

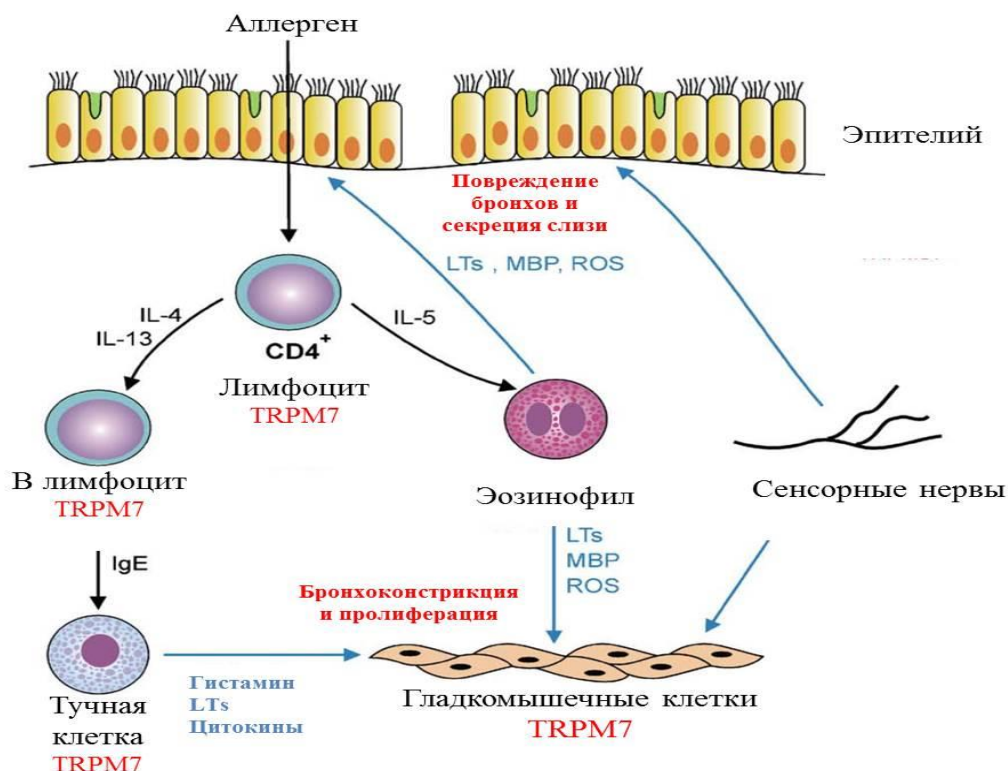


Рисунок 1.2 Роль TRPM7 в иммунопатогенезе бронхиальной астмы

Примечание: ROS – активные формы кислорода; LTs – лейкотриены; MBP – главный основной белок эозинофилов.

Многие исследования продемонстрировали, что TRPM7 вовлечен в фундаментальные клеточные процессы, включая гибель клетки, ее выживание, пролиферацию, апоптоз, гомеостаз магния, синоптическую миграцию пузырька и клеточную адгезию [99; 66; 98; 222]. В эксперименте было установлено, что лабораторные животные, имеющие делецию домена TRPM7 гена и гомозиготные по этому признаку имели 100% раннюю эмбриональную летальность, а гетерозиготные по делеции TRPM7 гена мыши были жизнеспособны, но имели гипомагниемия и низкий уровень абсорбции магния в кишечнике [229]. В исследовании Linjie Huang et al. (2014) повышение экспрессии TRPM7 было найдено в тучных клетках крыс с астмой и сопровождалось повышенной секрецией этими клетками провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-13, TNF- α , гистамин). Блокирование TRPM7 было связано с выраженным уменьшением секреции воспалительных медиаторов [129]. Удаление TRPM7 гена приводило к снижению пролиферации и некрозу В-

лимфоцитов цыплёнка и сопровождалось уменьшением общего клеточного магния. Эти дефекты могли быть частично устранены при выращивании клеток в среде с высокой концентрацией внеклеточного магния [187]

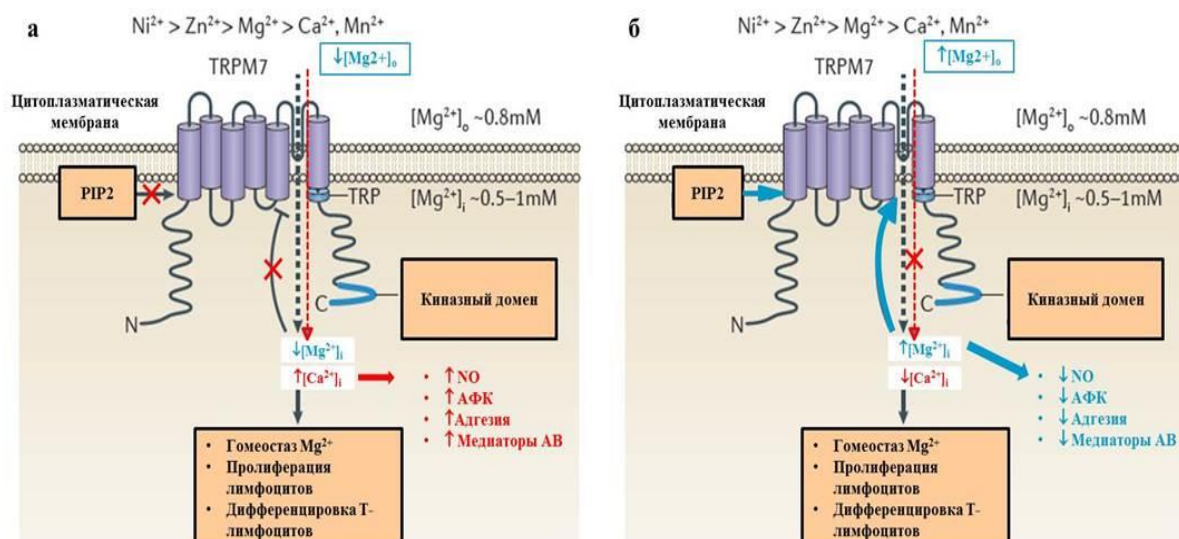


Рисунок 1.3 Регуляция TRPM7 каналов при дефиците магния (а) и при его фармакологической коррекции (б)

Примечание: АФК – активные формы кислорода; PIP2 – фосфатидилинозитол-4,5-би-фосфат-опосредованный сигнальный путь; $[Mg^{2+}]_o$ и $[Ca^{2+}]_o$ - внеклеточные ионизированные магний и кальций; $[Mg^{2+}]_i$ и $[Ca^{2+}]_i$ – внутриклеточные ионизированные магний и кальций;

Механизмы, регулирующие экспрессию TRPM6 и TRPM7 в настоящий момент активно изучаются. TRPM каналы могут быть активированы широким диапазоном химических и физических стимулов. Модуляция работы TRPM-каналов может иметь благоприятные эффекты для воздействия на главные механизмы патогенеза респираторных заболеваний, включая воспаление дыхательных путей, повышенную реактивность дыхательных путей, секрецию слизи и кашель [245]. Примерно 95% всего внутриклеточного магния (около 10 ммоль/л) находится в связанном с биомолекулами (фосфолипиды, рибосомальные нуклеотиды и особенно АТФ) состоянии, 5% - это ионизированный магний $[Mg^{2+}]_i$ [194; 195; 197]. Снижение уровня $[Mg^{2+}]_i$ модулирует уровень $[Ca^{2+}]_i$, который является главным определяющим фактором сокращения клеток, их пролиферации, миграции и секреции [106;

16]. Магний регулирует уровень $[Ca^{2+}]_i$ в значительной степени через его отрицательные модулирующие эффекты на многочисленный мембранный Ca^{2+} -каналы, влияя на Ca^{2+} -АТФазную активность, и мобилизацию внутриклеточного Ca^{2+} из ретикулярного депо [243; 193]. Минимальные изменения в $[Mg^{2+}]_i$ могут привести к значительным эффектам на сигнальные проводящие пути, которые регулируют клеточные функции [140]. При БА с коморбидным дефицитом магния повышение $[Ca^{2+}]_i$ внутри клетки является сильным стимулом для клеточной активации и играет центральную роль в регуляции активности всех типов клеток, как постоянно присутствующих в легких, таких как макрофаги, тучные клетки, эпителиальные клетки и гладкомышечные клетки дыхательных путей, так и мигрирующих в ткани легкого при патологических процессах (эозинофилы, нейтрофилы, моноциты и Т- и В-лимфоциты) [94]. Напротив противовоспалительные эффекты магния связаны с ингибированием L-каналов Ca^{2+} , и снижением эндотоксин-индуцированной выработки провоспалительных медиаторов [147].

Ионизированный кальций играет важную роль в определении клеточной реактивности, регулируя широкий диапазон функциональных реакций, включая пролиферацию клеток, генерацию активных форм кислорода, синтез медиаторов липидной природы и сокращение гладкой мускулатуры дыхательных путей [140]. Антагонистическое действие кальция и магния подтверждается результатом исследования, в котором ингибирующее влияние высоких концентраций магния на активность 5-липоксигеназы и продукцию эйкозаноидов полиморфноядерными лейкоцитами человека имело обратную зависимость от концентрации Ca^{2+} в инкубационной среде [128].

Продукция H_2O_2 и активных форм кислорода моноцитами, макрофагами и нейтрофилами играет важную роль в защите организма в устранении внедрившихся чужеродных микроорганизмов [35]. Но при чрезмерном оксидативном стрессе с усиленным и персистирующим образованием активных форм кислорода и активных форм азота, клетками, вовлеченными в процесс

воспаления, играет важную роль в патогенезе многих болезней, включая тяжелую астму и хроническую обструктивную болезнь легких [39; 228]. Продукты окислительного стресса могут повышать экспрессию TRPM-каналов и способствуют повышению уровня $[Ca^{2+}]$ [162]. Обратным регулятором активности TRPM-каналов является внутриклеточная концентрация свободного магния [36]. При повышенном потреблении ионов магния в клетке (функционирование антиоксидантной системы) и/или сниженном его поступлении в организм (алиментарные или генетические факторы) внутриклеточный уровень остается низким, что поддерживает повышенный транспорт ионов кальция через TRPM7 ионные каналы [234]. Высокие концентрации магния в свою очередь уменьшили «окислительный взрыв» в нейтрофилах взрослых пациентов с БА [49]. Поэтому коррекция дефицита магния может приводить к нормализации внутриклеточного ионного баланса и стабилизировать клетки, задействованные в аллергическом воспалении, у пациентов с БА [80].

Ятрогенная причина развития дефицита магния у пациентов с БА была связана с длительным использованием противоастматических препаратов и рассматривалась в нескольких исследованиях. В одних исследованиях никакого влияния терапии бета-агонистами, ингаляционными стероидами или теофиллинами на уровень сывороточного магния выявлено не было [10; 9]. В исследовании Kumar Das Sibes и др. были установлены статистически значимые ассоциации гипомагниемии с применением длительно действующих бета-агонистов, ингаляционных стероидов и теофиллина. [204]. Доказано, что бета-агонисты могут стимулировать «утечку» магния в периферических тканях, способствуя формированию его клеточного дефицита [196; 117; 137], при сохраненном уровне магния в сыворотке крови, а коррекция препаратами магния препятствует формированию этого дефицита [232]. При этом не менее интересным является изучение обратного влияния дефицита магния на

эффективность препаратов, применяемых при БА, и терапевтическую полезность его коррекции.

1.4. Препараты магния, опыт и перспективы их применения в терапии БА

Хорошо известно, что магний вызывает релаксацию гладкомышечных клеток бронхов в результате торможения поглощения ими ионов кальция [116]. Однако, терапевтические эффекты препаратов магния у пациентов с астмой обусловлены не только их бронхолитическим действием [117], но также их способностью снижать образование и выброс гистамина тучными клетками [118], выделение ацетилхолина нервными окончаниями [119] и седативным действием [65, 120].

В GINA-2011 отражены рекомендации, согласно которым магния сульфат может быть использован внутривенно в терапии обострения БА в следующих клинических ситуациях:

- у взрослых пациентов с ОФВ1 25-30% от должных значений;
- у взрослых и детей при отсутствии ответа на стартовую терапию;
- у детей с ОФВ1 не достигшим 60% от должного через 1 час после начала лечения [110; 151; 95; 100].

В национальной программе «БА у детей. Стратегия лечения и профилактика» (2008) внутривенное введение (1,2 – 2 мг $MgSO_4$) или небулайзерные ингаляции сульфата магния (2,5 мг изотонического раствора $MgSO_4$) показаны при тяжелых приступах БА для «улучшения проходимости дыхательных путей» с указанием на невысокую доказательность данных методов [274].

На текущий момент результаты проведенных исследований позволяют ожидать от добавления внутривенного $MgSO_4$ к стандартной терапии обострения умеренной и тяжелой БА у детей лучшего купирования

бронхоспазма, уменьшения клинических симптомов и количества будущих госпитализаций [53]. Ряд исследований показали клиническое улучшение у больных с тяжелой астмой, получавших внутривенно $MgSO_4$ [70; 149; 206].

Мета-анализ 16 клинических исследований по применению ингаляционного $MgSO_4$ не установил достоверных свидетельств, которые позволили бы рекомендовать вдыхание $MgSO_4$ вместо β_2 – агонистов [127]. Использование ингаляций $MgSO_4$ в дополнение к β_2 - агонистам показало свою эффективность в отношении улучшения легочной функции как у детей, так и у взрослых, но только при тяжелых обострениях астмы (ОФВ1 меньше чем 50%) [58; 148].

Способность $MgSO_4$ при добавлении к стандартному лечению БА, приводить к более быстрому уменьшению гиперреактивности бронхов [132], позволила многим авторам ожидать положительный эффект от профилактического назначения препаратов магния у пациентов вне обострения БА [41; 136].

В исследовании Vede O., у детей с легкой и среднетяжелой БА, которые использовали бета2адреномиметики по потребности для купирования приступов, но не получали базисную терапию, оценивалась эффективность 12 недельного курса цитрата магния в возрастной дозировке. На фоне приема препаратов магния потребовалось меньшее количество доз бронходилататора, но не было отмечено значимых различий в клинике и динамике ФВД по сравнению с группой-плацебо [232].

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании двухмесячная терапия пероральным препаратом магния (300 мг/сут) у детей, на фоне базисной терапии флутиказоном (250 мкг 2 раза в сутки) и симптоматической терапии сальбутамолом (по потребности) приводила к более значимому снижению бронхиальной реактивности к метахолину, уменьшению аллерген-индуцированных кожных проб. Группа пациентов, получавших магний, имела меньшее количество обострений БА и использовала меньшее количество доз

бронхолитика быстрого действия по сравнению с группой плацебо. Отличий между группами по показателям ФВД (ФЖЕЛ, ОФВ₁, МОС25, МОС75, индекс Тиффно) установлено не было [173].

При этом в близком по дизайну исследовании у взрослых пациентов (18-60 лет) с БА, преимуществ добавления к базисной терапии ИГКС трехмесячного курса препаратом магния (450мг/сут) в отношении показателей ФВД, метахолин-индуцированной гиперреактивности, снижения дозы ИГКС и уменьшения кратности использования симптоматических препаратов не было установлено [172; 59].

В другом исследовании у взрослых пациентов с БА назначение перорального магния на 6,5 месяцев статистически значимо увеличило провокационную дозу метахолина, улучшило показатели пикфлоуметрии, качество жизни по AQLQ и уровень контроля по ACQ –тесту. Несмотря на эти улучшения, никаких существенных изменений ни одного из маркеров магниевоего статуса установлено не было [80].

Избирательная эффективность препаратов магния, возможно, связана с неравнозначной ролью данного катиона в патогенезе различных фенотипов БА. Так, в исследовании Vede O. et al. 12-недельный курс цитрата магния у детей с БА проявил антиоксидантную активность и оказал выраженное влияние на окислительно-восстановительную систему глутатиона. В свою очередь, роль антиоксидантной системы наиболее значима у пациентов с фенотипом эозинофильной БА, где высокие концентрации NO, на фоне нарушений метаболизма глутатиона и высокой скорости образования активных форм кислорода, приводят к запуску нитрозилирующего стресса [267; 268; 266]

Причина противоречивых результатов исследований эффективности препаратов магния при БА, по мнению самих же авторов, может заключаться в различиях по уровню контроля БА, объему базисной терапии и возрасту включенных в них пациентов [232]. Так наиболее эффективной оказалась терапия пероральными формами магния у пациентов детского возраста,

которые не контролировали свое заболевание на исходной базисной терапии [173]. В большинстве из опубликованных исследований при назначении препаратов магния пациентам с БА не учитывалось наличие дефицита этого иона. Хотя оценка эффективности препаратов магния у пациентов с БА, назначенных с учетом наличия у них исходных нарушений магниевого гомеостаза, могла бы позволить выделить новый эндотип заболевания и изучить возможные варианты персонализированного подхода к фармакотерапии БА у таких пациентов.

Таким образом, сопутствующий дефицит магния при БА у детей может влиять на клиническое течение и патогенез данного заболевания, способствуя прогрессированию и персистенции аллергического воспаления, что может требовать индивидуальных подходов при подборе базисной терапии и терапии обострений у таких пациентов. Эффективность коррекции сопутствующего дефицита магния у пациентов с БА на сегодняшний день изучена недостаточно, поэтому представляется перспективным проведение исследований направленных на оценку эффективности такого рода фармакотерапевтических вмешательств и разработку рекомендаций по их использованию в реальной клинической практике.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Организация исследования

Диссертационное исследование выполнено в клинике кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии ФУВ и клинической аллергологии ФУВ ГБОУ ВПО Волгоградского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор и заведующий кафедрой академик РАН, д.м.н., профессор В.И. Петров) на базе Волгоградского областного детского центра аллергологии и иммунологии (НУЗ "Отделенческая клиническая больница на ст. Волгоград-1 ОАО "РЖД") в соответствии с перспективным планом научно-исследовательских работ .

Исследование проводилось в четыре этапа.

На первом этапе работы с целью изучения распространенности дефицита магния и его влияния на клиническое течение БА у детей было проведено одномоментное описательное клиническое исследование.

Для изучения влияния дефицита магния на динамику аллергического воспаления и клиническую эффективность базисной фармакотерапии БА у детей на втором этапе работы было выполнено проспективное рандомизированное сравнительное одноцентровое клиническое исследование в параллельных группах.

На третьем этапе работы в сравнительном, проспективном, рандомизированном клиническом исследовании было изучено влияние сопутствующего дефицита магния и его фармакотерапевтической коррекции на динамику аллергического воспаления и клиническую эффективность базисной фармакотерапии БА у детей с учетом фенотипических особенностей заболевания.

Четвертый этап работы заключался в проведении фармакоэкономического исследования по результатам полученным на втором и третьем этапах исследования.

2.1.1. Дизайн 1-го этапа исследования

На первом этапе работы было обследовано 211 пациентов обоего пола (137 мальчика и 74 девочки) в возрасте от 2 до 18 лет с верифицированным диагнозом БА, которые обратились за консультативной и стационарной медицинской помощью в Волгоградский областной детский центр аллергологии и иммунологии (НУЗ "Отделенческая клиническая больница на ст. Волгоград-1 ОАО "РЖД") в период с 01.01.2012 по 01.01.2014 и соответствовали *критериям включения в исследование:*

1. Верифицированный на момент включения в исследование диагноз БА различных степеней тяжести и уровней контроля, согласно критериев GINA-2011 года.
2. Доказательства наличия атопии – повышенный уровень общего IgE в анамнезе или положительные результаты кожно-скарификационных проб к одному или нескольким распространенным аллергенам.
3. Адекватная техника дыхания при оценки параметров ФВД для детей старше 6 лет.

Критерии исключения:

1. Наличие любого клинически значимого заболевания нижних дыхательных путей кроме БА.
2. Наличие любого клинически значимого заболевания мочевыделительной системы.
3. Наличие клинических признаков инфекции дыхательных путей за 1 месяц до момента включения в исследование.

4. Обострение астмы в течение 1 месяца до момента включения в исследование.

5. АСИТ на протяжении последних 12 месяцев до момента включения в исследование.

6. Отказ ребенка и/или законного представителя от участия в клиническом исследовании.

На каждого пациента, соответствующего критериям включения, была заполнена индивидуальная регистрационная карта (ИРК), которая содержала анамнестические данные и результаты проведенного обследования (рисунок 2.1).

Для дальнейшего анализа собирались следующие анамнестические данные:

1. Демографические данные больного: возраст, пол, масса тела и рост на момент включения в исследование.

2. Критерии верификации диагноза БА (GINA-2011).

3. Сведения о личном atopическом анамнезе: наличие аллергического ринита, atopического дерматита, аллергического конъюнктивита, крапивницы/отека Квинке, пищевой и лекарственной аллергии. Заболевания и состояния будут вноситься в ИРК, если они были отмечены даже однократно в течение жизни ребенка.

4. Данные наследственного аллергического анамнеза: наличие бронхиальной астмы, atopического дерматита, аллергического конъюнктивита, крапивницы/отека Квинке, пищевой и лекарственной аллергии у родителей, у sibсов или у других близких родственников пациента.

5. Сроки появления первых симптомов atopии.

6. Сроки появления первых симптомов БА, сроки постановки диагноза БА.

7. Данные, свидетельствующие о реальной тяжести течения БА: клинические показатели, а именно ночные и дневные приступы, количество доз бронхолитиков, средняя частота, сезонность и длительность обострений за текущий год.

8. Результаты лабораторного (количество эозинофилов, гематокрит, общий IgE) и инструментального (показатели ФВД, бронхопровокационные и бронходилатационные пробы) обследований за предшествующий включению в исследование год.

9. Сведения о частоте обращений в поликлинику за амбулаторной помощью по поводу обострений БА и в плановом порядке за последний год.

10. Сведения о частоте обращений и длительности госпитализаций по поводу БА в плановом порядке и с обострениями.

11. Сведения о лекарственных препаратах, которые больной получал для долговременного контроля за симптомами БА в течение последнего года.

12. Сведения о терапии, которую больной получал в период обострений БА за последний год.

Протокол исследования включал в себя однократную оценку уровня контроля БА по ACQ5-тесту, количественное определение уровня NO в выдыхаемом воздухе, исследование ФВД с проведением бронходилатационной пробы с сальбутамолом, лабораторное обследование (общий анализ крови, общий IgE, концентрация магния в плазме и эритроцитах).

График регистрации данных и обследования пациентов представлен в таблице 2.1.

Таблица 2.1 Схема обследования пациентов и регистрации данных. Этап 1

№	Процедуры исследования	День исследования	
		1	2
1	Подписание информированного согласия	+	
2	Сбор анамнеза жизни	+	
3	Сбор анамнеза болезни	+	
4	Оценка соответствия критериям включения/невключения	+	
5	Оценка уровня контроля БА по GINA	+	
6	Оценка уровня контроля БА по ACQ5	+	
7	Антропометрия	+	
8	Исследование показателей ФВД	+	
9	Проведение бронходилатационной пробы с сальбутамолом	+	
10	Проведение бронходилатационной пробы с атровентом		+
11	Определение концентрации NO в выдыхаемом воздухе		+
12	Забор крови для лабораторных методов обследования (общий анализ крови, общий IgE, концентрация магния в плазме и эритроцитах)		+

Фазы исследования. Этап 1

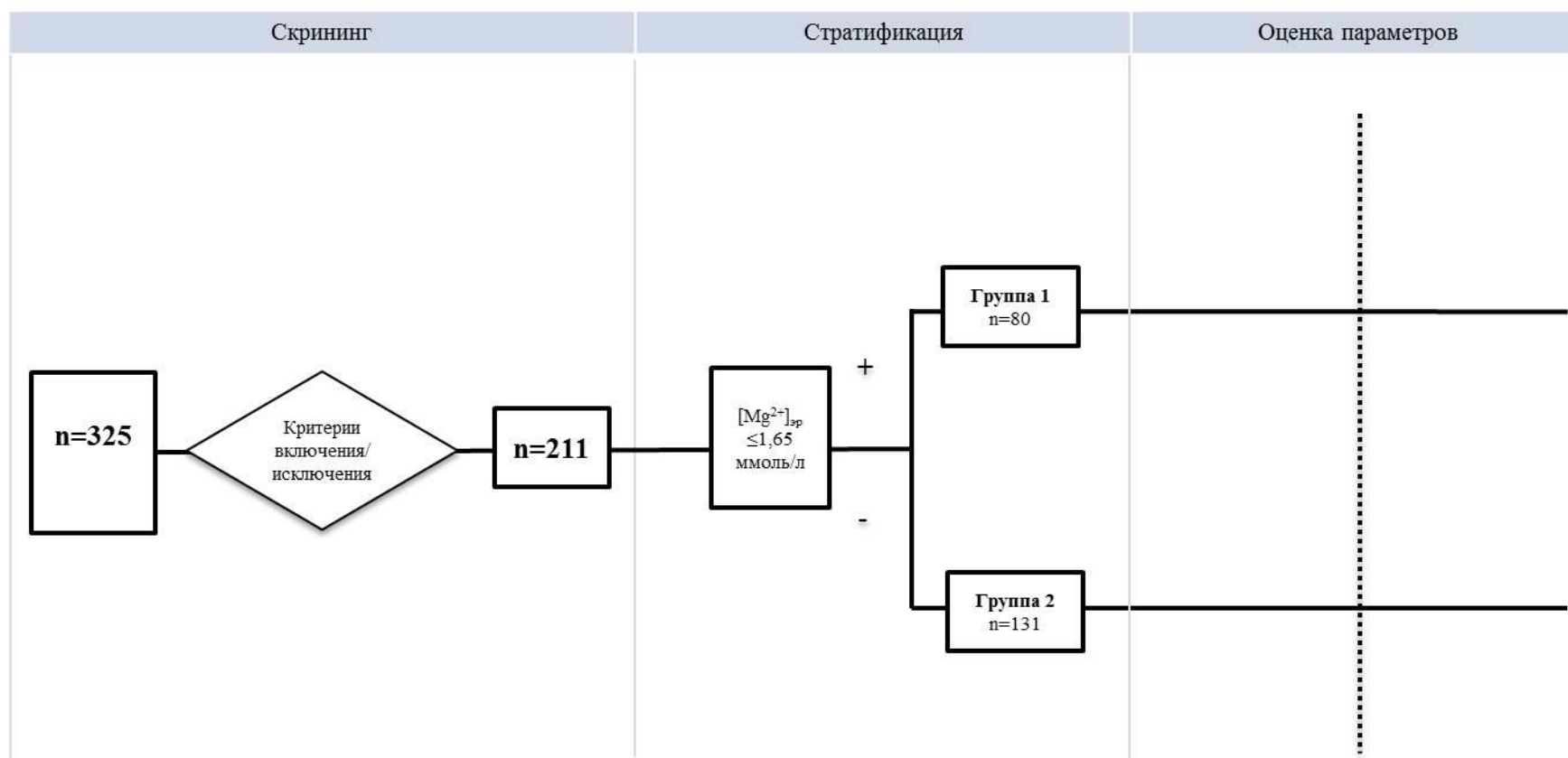


Рисунок 2.1 Дизайн 1-го этапа исследования

2.1.2. Дизайн 2-го этапа исследования

Во второй этап работы в открытое рандомизированное сравнительное 24-недельное исследование в параллельных группах было включено 72 ребенка из когорты пациентов, скринированных на первом этапе исследования, с верифицированным диагнозом «неконтролируемая бронхиальная астма» в соответствии с критериями GINA (2011) и высоким уровнем оксида азота в выдыхаемом воздухе. Все пациенты соответствовали дополнительным критериям включения в исследование.

Критерии включения:

1. Возраст старше 6 лет.
2. Базисная терапия в постоянной дозе не менее 12 недель до рандомизации или отсутствие базисной терапии минимум 4 недели до рандомизации.
3. Уровень $Fe_{NO} > 50$ ppb у детей старше 12 лет и $Fe_{NO} > 45$ ppb у детей младше 12 лет;
4. Отсутствие контроля БА по ACQ-5 тесту (значение $ACQ5 \geq 1,5$)

В ходе стратификационной рандомизации было сформировано 4 группы. Стратификация проводилась по уровню эритроцитарного магния ($\geq 1,65$ ммоль/л и $< 1,65$ ммоль/л (2:1) и по степени базисной терапии, предшествовавшей включению в исследование. Пациенты с уровнем эритроцитарного магния ниже 1,65 ммоль/л включались в группу 1 (n=12) или группу 2 (n=12); пациенты с уровнем магния в эритроцитах больше или равным 1,65 ммоль/л были включены в группу 3 (n=24) или группу 4 (n=24). Страта $\geq 1,65$ ммоль/л была заполнена раньше в связи с большей распространенностью; после этого такие пациенты не рандомизировались (рисунок 2.2).

Пациентам всех групп после рандомизации терапия была пересмотрена в направлении «step up» в соответствии с рекомендациями GINA, 2011.

На протяжении 24 недель исследования базисная терапия БА у пациентов подвергалась пересмотру (таблица 2.2). У пациентов **групп 1 и 3** терапия пересматривалась на основании ежемесячных измерений оксида азота в выдыхаемом воздухе с помощью портативного анализатора NObreath (BedfontScientificLtd), при значении $Fe_{NO} > 45$ ppb (<12 лет) и $Fe_{NO} > 50$ ppb (>12 лет) пациенты переводились на следующую ступень базисной терапии. Если через 12 недель лечения пациент не достигал контролируемого течения БА, он переводился на следующую ступень базисной терапии по GINA-2011 независимо от уровня Fe_{NO} .

Таблица 2.2 Схема пересмотра базисной терапии у пациентов в ходе исследования

Предшествующая терапия	«step up»	Предшествующая терапия	«step down»
Без терапии	ндИГКС	ндИГКС	АЛТР
АЛТР	ндИГКС/ДДБА	ндИГКС/ДДБА	ндИГКС
ндИГКС	ндИГКС/ДДБА	сдИГКС/ДДБА	ндИГКС/ДДБА
ндИГКС/ДДБА	сдИГКС/ДДБА		
сдИГКС	сдИГКС/ДДБА		

Примечание: ндИГКС и сдИГКС – низкие и средние дозы ингаляционных глюкокортикостероидов; АЛТР – антагонисты антилейкотриеновых рецепторов; ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты

У пациентов **2 и 4 групп** был предусмотрен однократный плановый пересмотр базисной терапии в сторону увеличения через 12 недель в том случае, если БА к этому моменту оставалась частично-контролируемой или неконтролируемой.

Решение об уменьшении объема базисной терапии «step down» принималось на очередном визите после достижения пациентом постоянного контроля по критериям GINA-2011 в течение 12 недель.

В случае развития обострений (см. Раздел 2.3.) пациенты госпитализировались для их лечения в Волгоградский областной детский центр аллергологии и иммунологии (НУЗ "Отделенческая клиническая больница на ст. Волгоград-1 ОАО "РЖД")

Родители всех участников исследования, подписавшие информированное согласие, регистрировали утренние и вечерние показатели пикфлоуметрии, симптомы заболевания и потребность в бронхолитиках короткого действия в дневниках наблюдения ежедневно. Результаты анализировали во время плановых визитов каждые 4 недели терапии и в ходе внеочередных визитов при ухудшении состояния и подозрении на развитие обострения у пациента.

Основные оцениваемые параметры через 4, 8, 12, 16, 20 и 24 недели терапии: число дневных/ночных симптомов, ограничение активности, потребность в бронхолитиках. Контроль бронхиальной астмы, согласно критериям GINA, 2011 проводился по данным дневников за каждую неделю и с помощью опросника ACQ-5 ежемесячно на очередном визите (см. Раздел 2.2.). Исходно и через 24 недели терапии у всех пациентов проводились лабораторные исследования: общий анализ крови, уровень общего IgE, концентрация магния в плазме и эритроцитах (см. Разделы 2.4. и 2.5.). Параметры функции внешнего дыхания (ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОВФ1, индекс Тиффно, ПСВ, МОС50 и МОС25) оценивались у всех пациентов исходно, через 12 и через 24 недели исследования (см. Раздел 2.6.). Через каждые 4 недели у всех пациентов производилось измерение оксида азота в выдыхаемом воздухе с помощью портативного анализатора NObreath (BedfontScientificLtd) (см. Раздел 2.7.). План исследования представлен в таблице 2.3.

После окончания исследования во всех группах рассчитывались:

- число баллов симптомов БА (общее, в дневное и ночное время) за 12 и 24 недели терапии;
- частота применения препаратов для облегчения симптомов БА за 12 и 24 недели терапии;

- количество недель с контролируемым течением БА за 12 и 24 недели терапии;
- частота обострений за 12 и 24 недели терапии;
- время до первого обострения БА;
- доля пациентов, потребовавших изменения терапии через 12 недель терапии;
- доля пациентов, достигших постоянного 12-ти недельного контроля за 24 недели терапии;
- доля пациентов с ≥ 1 обострением БА за 24 недели терапии;
- прирост преддилататорного ОФВ1 и постдилататорного ОФВ1;
- изменение уровня FeNO через 12 и 24 недели терапии;
- изменение результатов ACQ-5 теста через 12 и 24 недели терапии.

Таблица 2.3 Схема обследования пациентов и регистрации данных. Этап 2

	Процедуры исследования	Недели исследования						
		0	4	8	12	16	20	24
1	Подписание информированного согласия	+						
2	Сбор анамнестических данных	+						
3	Оценка количества симптомов (дневные, ночные) БА за предшествующие 4 недели	+	+	+	+	+	+	+
4	Оценка ограничений активности за предшествующие 4 недели	+	+	+	+	+	+	+
5	Оценка потребности в бронхолитиках за предшествующие 4 недели	+	+	+	+	+	+	+
6	Оценка контроля БА по GINA	+	+	+	+	+	+	+
7	Измерение FeNO	+	+	+	+	+	+	+
8	ACQ-5 тест	+	+	+	+	+	+	+
9	Лабораторные параметры: ОАК, общий IgE, магний в плазме, магний в эритроцитах.	+						
10	Оценка показателей ФВД	+	+	+	+	+	+	+

Фазы исследования. Этап 2

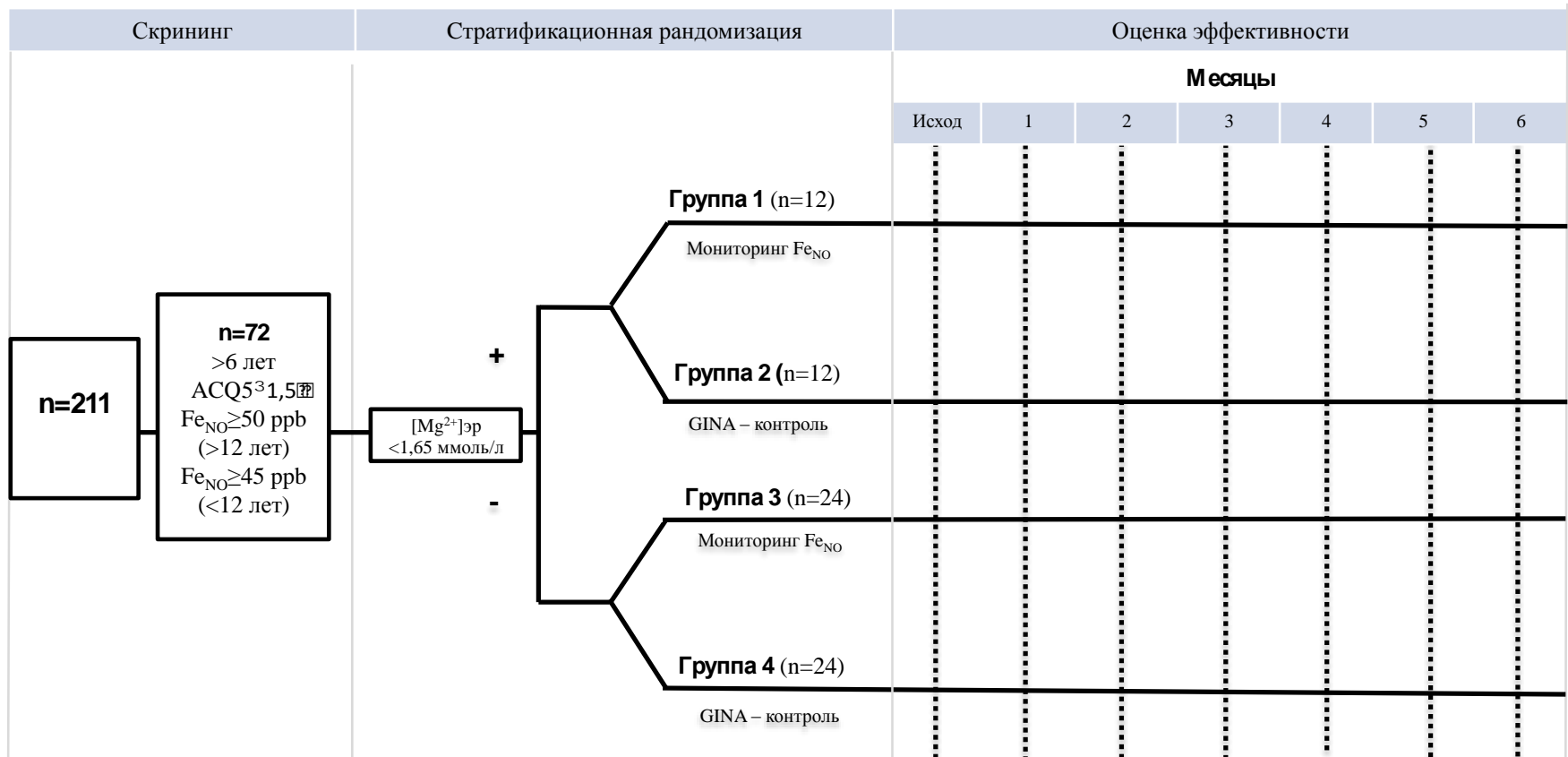


Рисунок 2.2 Дизайн 2-го этапа исследования

2.1.3. Дизайн 3-го этапа исследования

В третьем этапе работы в открытое рандомизированное сравнительное 24-недельное исследование в параллельных группах было включено 75 детей от 6 до 18 лет (средний возраст $13,44 \pm 2,8$ лет, мальчики/девочки 54/21) с верифицированным в соответствии с критериями GINA (2011) диагнозом «бронхиальная астма». Для включения в исследование пациенты должны были иметь все перечисленные ниже критерии включения.

Критерии включения:

1. Предоставление информированного согласия до проведения каких-либо процедур исследования
2. Диагноз бронхиальной астмы, выставленный врачом, требующей назначения базисной терапии 2 степени по GINA (2011), т.е. применения низких доз ИГКС (эквивалент <250 мкг флутиказона сухого порошка в сутки) или АЛТР, в течение не менее 12 месяцев до включения в исследование.
3. Базисная терапия 2 степени по GINA (2011) в постоянной дозе не менее 12 недель до рандомизации.
4. Утренний предилаторный ОФВ1 должен быть $<90\%$ от должной величины на момент включения в исследование.
5. Число баллов ACQ-5 ≥ 1.5 на момент включения в исследование.
6. Анамнестическая постдилаторная обратимость ОФВ1 $>12\%$ и >200 мл ОВФ1 в течение 12 месяцев до даты включения в исследование.
7. Подтвержденный атопический фенотип БА (повышенный уровень общего IgE и положительные кожные пробы с одним или более аллергенами).

8. Уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе (F_{eNO}) на момент включения в исследование должен быть >36 ppb.

9. Пациенты должны продемонстрировать приемлемую технику использования ингалятора, анализатора оксида азота в выдыхаемом воздухе и спирометрии до момента включения в исследование.

10. Дополнительным критерием включения в 1 и 2 группы было наличие у пациентов уровня эритроцитарного магния менее 1,65 ммоль/л.

Пациенты не могли быть включены в исследование при наличии какого-либо из критериев исключения.

Критерии исключения

1. Клинически значимое заболевание легких за исключением астмы (например, активная легочная инфекция, ХОБЛ, бронхоэктазы, пневмосклероз, муковисцидоз, синдром гиповентиляции, связанный с ожирением, рак легких, дефицит альфа 1 антитрипсина, первичная дискинезия реснитчатого эпителия) или наличие диагноза легочного или системного заболевания, кроме астмы, которое сопровождается повышением эозинофилов периферической крови (например, аллергический бронхолегочный аспергиллез/микоз, синдром Churg-Strauss, синдром гиперэозинофилии)

2. Любая патология не являющаяся стабильной, по мнению исследователя, и способная:

- Повлиять на безопасность пациента во время исследования
- Повлиять на результаты исследования или их интерпретацию
- Помешать пациенту полностью завершить исследование

3. Острые инфекции верхних или нижних дыхательных путей, требующие назначения антибиотиков или противовирусных препаратов в течение 30 дней до предоставления информированного согласия.

4. Наличие в анамнезе состояния иммунодефицита, в том числе наличие положительного теста на вирус иммунодефицита человека (HIV)

5. Клинически значимое, по мнению исследователя, обострение астмы в течение 30 дней до момента включения в исследование.

6. Изменение противоаллергической иммунотерапии или новой противоаллергической иммунотерапии в течение 30 дней до момента включения в исследование или планируемое изменение иммунотерапии во время исследования

Пациенты были включены в соответствии с уровнем эритроцитарного магния, определенным до подписания информированного согласия, с целью включения пациентов с $<1,65$ ммоль/л против пациентов с $>1,65$ ммоль/л в соотношении 2:1.

Пациенты соответствующие критериям включения/исключения были стратифицированы на 3 группы по возрасту, уровню контроля, исходной базисной терапии БА и уровню оксида азота в выдыхаемом воздухе. Пациенты имевшие уровень эритроцитарного магния менее 1,65 ммоль/л были рандомизированы методом непрозрачных конвертов на две группы - 1 и 2 группы. Группа 3 была сформирована из пациентов имеющих уровень эритроцитарного магния выше 1,65 ммоль/л.

По результатам рандомизации пациентам на 3 месяца был назначен один из следующих терапевтических режимов:

1 группа – базисная терапия БА в соответствии с GINA + коррекция дефицита магния в течение 1 месяца;

2 группа – базисная терапия БА в соответствии с GINA

3 группа – базисная терапия БА в соответствии с GINA

В соответствии с рекомендациями GINA (2011) пациентам, не достигшим клинического контроля за 3 месяца предшествующей терапии, базисная терапия была увеличена на одну ступень:

- пациентам получавшим АЛТР была назначена комбинация АЛТР и низких доз ИГКС;
- пациентам получавшим низкие дозы ИГКС была назначена комбинация низких доз ИГКС с ДДБА;

С целью коррекции сопутствующего дефицита магния в 1 группе назначали Магний В6 форте (Sanofi-Aventis, Франция) внутрь в дозе 400 мг/сут по ионизированному магнию (Mg^{2+}) в 4 приема. Продолжительность данной терапии составляла один месяц. (Рисунок 2.3.)

На протяжении 24 недель исследования базисная терапия БА у пациентов подвергалась пересмотру. Если через 12 недель стартовой терапии тяжесть течения соответствовала критериям частично-контролируемой или неконтролируемой астмы ($ACQ5 > 0,75$), пациенты переводились на следующую ступень базисной терапии до момента окончания наблюдения или развития обострения. Решение об уменьшении объема базисной терапии «step down» принималось на очередном визите после достижения пациентом постоянного контроля по критериям GINA в течение 12 недель. (таблица 2.4)

Таблица 2.4 Схема пересмотра базисной терапии у пациентов в ходе исследования

Предшествующая терапия	«step up»	Предшествующая терапия	«step down»
АЛТР	ндИГКС/АЛТР	ндИГКС	АЛТР
ндИГКС	ндИГКС/ДДБА	ндИГКС/АЛТР	ндИГКС
ндИГКС/ДДБА	сДИГКС/ДДБА	ндИГКС/ДДБА	ндИГКС
ндИГКС/АЛТР	сДИГКС/ДДБА	сДИГКС/ДДБА	ндИГКС/ДДБА
сДИГКС/ДДБА	вДИГКС/ДДБА	вДИГКС/ДДБА	сДИГКС/ДДБА

Родители всех участников исследования, подписавшие информированное согласие, регистрировали симптомы заболевания и потребность в бронхолитиках короткого действия в дневниках наблюдения ежедневно на протяжении 24 недель. Результаты фиксировали во время плановых визитов каждые 4 недели терапии. При развитии обострения у пациента любой группы лечения его госпитализировали в областной аллергологический центр и назначали стандартную терапию обострения в соответствии с рекомендациями GINA (2011).

Эффективность проводимой терапии оценивали через 3 и 6 месяцев по уровню контроля БА, потребности в симптоматической терапии, выраженности основных симптомов бронхиальной астмы, количеству обострений и бессимптомных дней. Уровень контроля оценивали ежемесячно с помощью опросника ACQ-5, и еженедельно по дневникам пациентов в соответствии с рекомендациями GINA. Исходно, через 1, 3 и 6 месяцев после начала терапии для оценки выраженности аллергического воспаления в дыхательных путях проводили определение уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе (Fe_{NO} - fractional exhaled nitric oxide) с помощью прибора NObreath (BedfontScientificLtd). Определение уровня магния в плазме и эритроцитах проводили фотокolorиметрическим методом по цветной реакции с титановым желтым исходно, через 3 и 6 месяцев после начала терапии.

Основные оцениваемые параметры через 4, 8, 12, 16, 20 и 24 недели терапии: число дневных/ночных симптомов, ограничение активности, потребность в бронхолитиках. Контроль бронхиальной астмы, согласно критериям GINA, 2011 проводился через 12 и 24 недели терапии. А также определялись доля пациентов, потребовавших изменения терапии через 12 недель; доля пациентов, достигших постоянного 12-ти недельного контроля в группах разной стартовой терапии; доля пациентов, достигших постоянного 12-ти недельного контроля на неизменной терапии в течение 24-х недель. План исследования представлен в таблице 2.5.

Таблица 2.5 Схема обследования пациентов и регистрации данных. Этап 3

	Процедура исследования	Недели исследования						
		0	4	8	12	16	20	24
1	Подписание информированного согласия	+						
2	Сбор анамнестических данных	+						
3	Оценка количества симптомов (дневные, ночные) БА за предшествующие 4 недели	+	+	+	+	+	+	+
4	Оценка ограничений активности за предшествующие 4 недели	+	+	+	+	+	+	+
5	Оценка потребности в бронхолитиках за предшествующие 4 недели	+	+	+	+	+	+	+
6	Оценка контроля БА по GINA	+	+	+	+	+	+	+
7	Измерение FeNO	+	+	+	+	+	+	+
8	АСQ-5 тест	+	+	+	+	+	+	+
9	Маркеры аллергического воспаления эозинофилы крови, общий IgE, IL-4, IL-5, IL-8, ECP, γ -IFN, sICAM-1, магний в плазме, магний в эритроцитах	+			+			
10	Оценка показателей ФВД	+	+	+	+	+	+	+

Фазы исследования. Этап 3

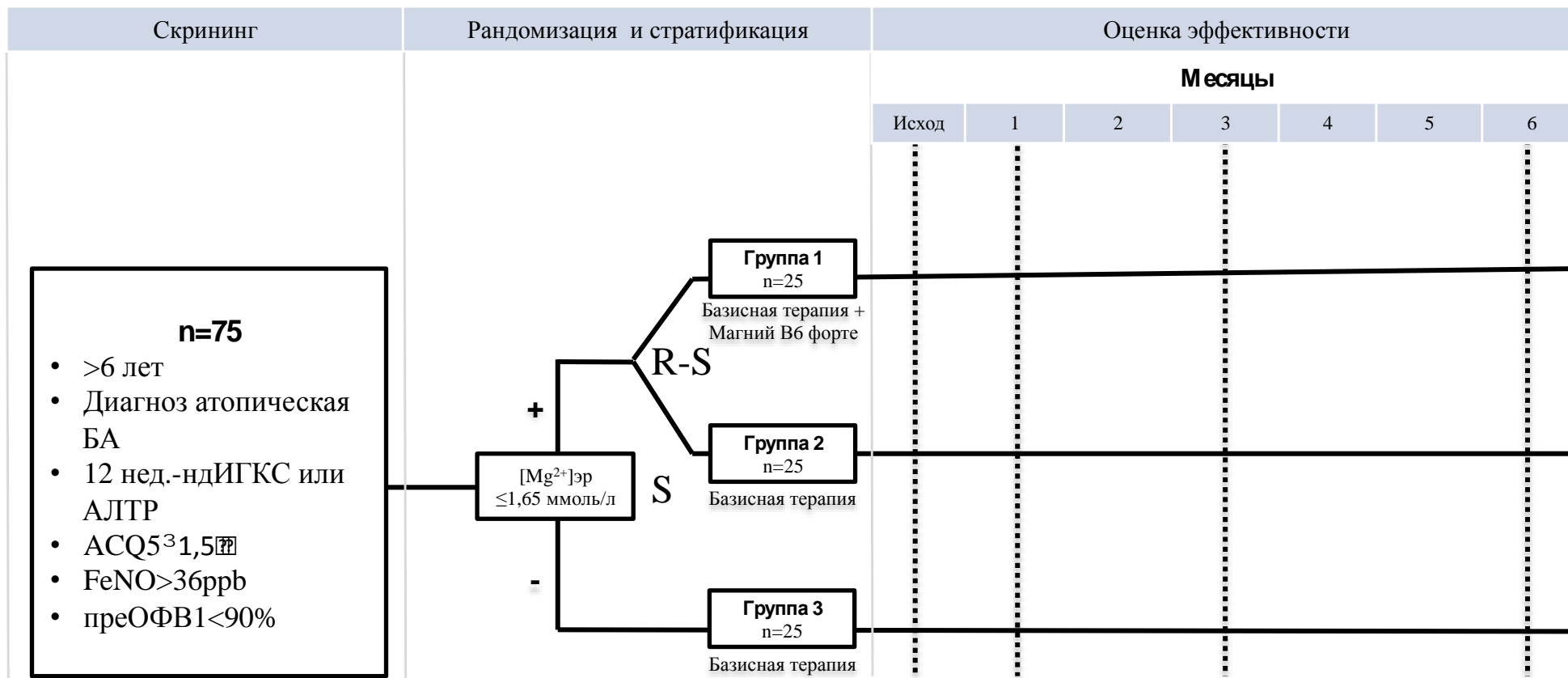


Рисунок 2.3 Дизайн 3-го этапа исследования

2.1.3. Дизайн 4-го этапа исследования

По результатам полученным в ходе проспективных клинических исследований был проведен фармакоэкономический анализ с расчетом критерия «затраты-эффективность» (CER). В качестве критериев клинической эффективности были выбраны следующие критерии:

- достижение 1 бессимптомного дня;
- достижения одного случая контролируемого течения через 12 и 24 ;
- достижения одного постоянного контроля в течение 12 недель;
- достижение 1 случая течения астмы без развития обострения;

Расчет коэффициента «затраты-эффективность» производился по формуле: $CER=C/E$, где:

CER – коэффициент «затраты-эффективность»,

D – прямые затраты,

E –эффективность лечения.

В том случае, когда более эффективный метод оказывался более дорогим проводился инкрементальный анализ, позволявший определить стоимость дополнительных преимуществ более дорогого метода. Для этого рассчитывалось инкрементальное соотношение «затраты-эффективность» (ICER) по формуле: $ICER=(D1-D2)/(E1-E2)$, где:

ICER - инкрементальное соотношение «затраты-эффективность»,

D1 - прямые затраты первого метода лечения,

D2 – прямые затраты второго метода лечения,

E1 – эффективность первого метода лечения,

E2 – эффективность второго метода лечения.

При расчете коэффициента CER по каждому критерию эффективности для каждого из режимов фармакотерапии оценивали только прямые затраты, которые включали в себя стоимость базисной и сопутствующей терапии,

средств симптоматической терапии, затраты на госпитализацию в связи с обострением БА, затраты связанные с проведением мониторинга FeNO .

Информацию о затратах на лекарственную терапию получили из Государственного реестра предельных отпускных цен (<http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx>); стоимость суток госпитализации в связи с обострением бронхиальной астмы – из Генерального тарифного соглашения в сфере обязательного медицинского страхования Волгоградской области от 29.03.2013г.

2.2. Оценка контроля БА

Оценка эффективности фармакотерапии на всех этапах исследования производилось с помощью мониторинга контроля БА. Контроль БА оценивался еженедельно в соответствии с рекомендациями «Глобальной стратегии по лечению и профилактике БА – Global Initiative For Asthma» (GINA-2011) разработанной Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) и экспертным советом по астме, которая была адаптирована и принята в России. В соответствии с которой, выделяют неконтролируемую, частично контролируемую и контролируемую БА. Оценка уровня контроля производилась в соответствии с количеством дневных и ночных симптомов, ограничением активности, потребностью в препаратах неотложной помощи за предшествующую неделю (таблица 2.6). У всех пациентов включенных в проспективные клинические исследования производилась оценка контроля БА с помощью Теста по оценке контроля симптомов астмы ACQ-5 (Asthma control questionnaire, автор Juniper E.F). У детей в возрасте от 6 до 10 лет опросник заполнялся врачом-исследователем в ходе проведения интервью, а у детей старше 11 лет самостоятельно пациентом. Полученные результаты интерпретировались следующим образом:

$< 0,75$ – контролируемая БА;

$0,75-1,5$ – частично контролируемая БА;

$\geq 1,5$ – неконтролируемая БА.

Таблица 2.6. Уровни контроля над БА [GINA, 2011]

Характеристики	Контролируемая БА (все перечисленное)	Частично контролируемая БА (наличие любого проявления в течение недели)	Неконтролируемая БА
Дневные симптомы	Нет (≤ 2 эпизодов в неделю)	> 2 раз в неделю	Наличие 3 или более признаков частично контролируемой БА в течение любой недели
Ограничение активности	Нет	Есть - любой выраженности	
Ночные симптомы/ пробуждения	Нет	Есть - любой выраженности	
Потребность в препаратах неотложной помощи	Нет (≤ 2 эпизодов в неделю)	> 2 раз в неделю	
Показатели функции легких (ПСВ или ОФВ1)	Норма	$< 80\%$ от должного (или от наилучшего показателя для данного пациента)	

В качестве дополнительного критерия эффективности проводимой терапии был выбран критерий «непрерывного 12 недельного контроля БА» - «total control», достижение которого служило поводом к уменьшению базовой фармакотерапии на одну ступень ниже.

2.3. Оценка обострений астмы

В ходе исследования обострение астмы определялось как ухудшение астмы, которое сопровождалось появлением новых или ухудшением уже имеющихся симптомов и/или признаков астмы (при осмотре или обследовании легочной функции), которые беспокоили пациента. Объективными критериями обострения считались:

- $>50\%$ увеличение применения препарата облегчения в течение хотя бы 2 из 3 последовательных дней в сравнении со средним применением в течение предшествующей недели, и/или

- ночные пробуждения из-за астмы, потребовавшие применения препарата облегчения в течение хотя бы 2 из 3 последовательных ночей, и/или
- обращение за неотложной медицинской помощью, потребовавшее назначения системных кортикостероидов

В случае ухудшения самочувствия пациент сообщал об этом врачу-исследователю и ему назначался амбулаторный визит, на котором пациент обследовался, анализировались данные его дневников и решался вопрос о дальнейшей терапевтической тактике. В случае подтвержденного обострения пациенты госпитализировались в аллергологическое отделение.

Обострение астмы, которое развилось в течение ≤ 7 дней после приема последней дозы системных стероидов (пероральных, в/м, в/в), назначенных по поводу предшествовавшего обострения, считалось одним событием обострения.

2.4. Определение лабораторных параметров, характеризующих гомеостаз магния

Определение уровня магния в плазме, моче и эритроцитах проводилось фотоколориметрическим методом по цветной реакции с титановым желтым (по Меньшикову В.В. с соавт., 1987), принцип которого заключается в том, что магний в щелочной среде образует комплекс красного цвета с титановым желтым, присутствие гидроксилamina стабилизирует окраску. Прямолинейная зависимость между оптической плотностью и концентрацией магния сохраняется от 0 до 3 ммоль/л (от 0 до 6,0 мэкв/л) (Kunkel H.O., Pearson P.V., Schweigert B.S. J. Lab. and Clin. Med., 1947, 32, 8, 1027-1033). Оптическую плотность определяли на спектрофотометре НІТАСНІ U-2900 при длине волны 560 нм. Референтные возрастные нормы магния в сыворотке крови новорожденные - 0,62-0,91 ммоль/л; 5 мес-6 лет - 0,70-0,95 ммоль/л; 6-12 лет - 0,70-0,86 ммоль/л; 12-20 лет - 0,70-0,91 ммоль/л; 20-60 лет - 0,66-1,07 ммоль/л; 60-90 лет - 0,66-0,99 ммоль/л; Старше 90 лет - 0,70-0,99 ммоль/л; эритроциты - 1,65-2,65 ммоль/л (Н.У.Тиц, 2001).

2.5. Определение лабораторных параметров, характеризующих аллергическое воспаление и атопию

Определение лабораторных параметров (общий анализ крови, общий IgE, маркеры аллергического воспаления) проводилось в клиничко-диагностическая лаборатория НУЗ "Отделенческая клиническая больница на ст. Волгоград-1 ОАО "РЖД". Общий анализ крови проводился на анализаторе Elite 3 Erba Lachema (Чехия).

Для изучения эффективности влияния изучаемых терапевтических режимов в отношении способности подавлять аллергическое воспаление у пациентов на 3 этапе исследования от начала терапии определялся уровень маркеров аллергического воспаления. Протокол исследования включал в себя определение содержания интерлейкина 4 (IL-4), интерлейкина 8 (IL-8) и гамма интерферона (γ -IFN) в крови иммуноферментным методом с использованием моноклональных антител (ELISA) с помощью лабораторных наборов ЗАО «Вектор-Бест» исходно и через 3 месяца после начала терапии. Определение концентрации молекул межклеточной адгезии (sICAM-1), интерлейкина 5 (IL-5) и эозинофильного катионного белка (ECP) в крови проводилось аналогичным методом с помощью лабораторных наборов «BenderMedSystems» (США) и «Aviscera Bioscience» (США).

2.6. Исследование показателей функции внешнего дыхания

В определенные дизайном 1, 2 и 3 этапов исследования сроки проводилась регистрация показателей функции внешнего дыхания, определение бронхиальной обратимости на фоне бронхолитика и исследование реактивности бронхов с помощью провокационной пробы с метахолином. Исследование ФВД проводилось в первой половине дня, после 20-минутного отдыха с использованием компьютерного спироанализатора «Flowscreen» (Erich Jaeger, Германия). Спирометрия выполнялась в соответствии с рекомендациями Американского торакального общества /Европейского респираторного

общества (ATS/ERS) (Miller et al 2005). Обязательным условием считалось правильное выполнение ребенком дыхательного маневра и получение воспроизводимых результатов.

Оценивались следующие показатели ФВД: жизненная емкость легких - ЖЕЛ (VC); форсированная жизненная емкость легких - ФЖЕЛ (FVC); объем форсированного выдоха за 1 секунду - ОФВ1 (FEV1); индекс Вотчала-Тиффно - ОФВ1/ЖЕЛ (FEV1/VC); пиковая объемная скорость - ПОС (PEF); мгновенная объемная скорость при выдохе 25 и 50% ЖЕЛ - МОС25 (MEF25) и МОС50 (MEF50). Величины показателей ФВД выражали в процентах по отношению к должной величине, зависящей от возраста и роста (Ширяева И.С. и др., 1990; Клемент Р.Ф., Зильбер Н.А., 1993). Нормальными считались показатели выше 80% от должной величины, умеренно сниженными - от 79 до 60%, значительно сниженными – ниже 60%. («Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика», 2011).

С целью выявления латентной бронхообструкции пациентам была проведена бронходилатационная проба с сальбутамолом. Регистрация показателей кривой «поток-объем» проводилась до ингаляции лекарственного средства и через 15 и 40 минут соответственно. Проба оценивалась по увеличению значений ОФВ1 или ПСВ после ингаляции. При наличии прироста более 12% проба считалась положительной («Стандартизация тестов исследования легочной функции», 2005).

Бронхопровокационная проба с метахолином проводилась согласно протоколу рабочей группы «Стандартизация тестов исследования легочной функции» (1993) методом непрерывного нормального дыхания. Метахолин (AcetylMethylcholine Pharm. Grade, Penta International Corporation) распылялся с использованием компрессионного ингалятора). Аэрозоль доставлялся с помощью небулайзера с лицевой маской в течение 2 минут, интервал между ингаляциями составлял 10 минут. Первым ингалируемым раствором был растворитель, при отрицательном результате (снижение ОФВ1 менее 15 %)

ингаляровался раствор метахолина, диапазон возможных концентраций с 0.03 мг/мл до 32 мг/мл. Выбор начальной концентрации метахолина основывался на базисном ОФВ1 и реакции на растворитель. Показатели ОФВ1 (ПОС) регистрировались до и через 30, 90 секунд и 10 минут после ингаляции. Оценка производилась при достижении ПК20 (РС20) -бронхопровоцирующей концентрации метахолина, приводящей к падению ОФВ1 (ПОС) на 20% и более или развитию клиники бронхоспазма.

2.7. Измерение содержания оксида азота в выдыхаемом воздухе

Определение содержания оксида азота (NO) в выдыхаемом воздухе проводилось при помощи портативного газового анализатора NObreath (Bedfont Scientific Ltd, Великобритания), который позволяет измерить долю оксида азота в выдыхаемом воздухе (F_{eNO}) в ppb (parts per billion - объем газообразного вещества в 10^9 объема выдыхаемого воздуха). Для оксида азота 1 ppb соответствует $1.25 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Диапазон измеряемых концентраций для данного прибора составляет 0-300 ppb. Чувствительность электрохимического датчика в 5 ppb позволяет поддерживать воспроизводимость ± 5 ppb при измерении значений ≤ 50 ppb и $\pm 10\%$ при измерении значений > 50 ppb.

Измерение проводилось не ранее чем через 2 часа после последнего приема пищи до проведения исследований ФВД. После обучающего дыхательного тренинга и достижения адекватной для проведения измерения дыхательной техники, пациенту производилось тоекратное измерение содержания оксида азота (NO) в выдыхаемом воздухе. Максимальный результат фиксировался в ИРК и учитывался в дальнейших расчетах.

Интерпретация результатов производилась исходя из рекомендаций производителя прибора:

Взрослые и дети старше 12 лет

Fe _{NO} , ppb	Уровень	Интерпретация результата
≤25	низкий	<ul style="list-style-type: none"> • Аллергическое воспаление маловероятно • Если пациент получает лечение по поводу бронхиальной астмы): <p>Есть симптоматика:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Нейтрофильная астма ✓ Гипервентиляционный синдром/тревога ✓ Дисфункция голосовых связок ✓ Риносинусит <p>Бессимптомный пациент, получающий ИГКС:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Хорошая приверженность лечению ✓ Рассмотрите возможность снижения дозы ИГКС или, в случае исходно низкой дозы, полной отмены ИГКС.
26- 49	средний	<ul style="list-style-type: none"> • Аллергическое воспаление имеется, но умеренное. • Если пациент получает лечение по поводу бронхиальной астмы): <p>Есть симптоматика:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Вирусная инфекция или большая экспозиция аллергена. ✓ Усиьте терапию (не ИГКС) ✓ Увеличьте дозу ИГКС <p>Бессимптомный пациент, получающий ИГКС:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Если течение стабильное терапию не изменяйте
≥50	высокий	<ul style="list-style-type: none"> • Аллергическое воспаление достоверно доказано. • Если пациент получает лечение по поводу бронхиальной астмы <p>Есть симптоматика:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Уточните, соблюдает ли пациент рекомендации полностью. ✓ Проверьте технику ингаляции. ✓ Неадекватно низкая доза ИГКС ✓ Продолжается контакт с большой дозой аллергена ✓ Угроза обострения/рецидива бронхиальной астмы <p>Бессимптомный пациент, получающий ИГКС:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Если течение стабильное терапию не изменяйте

Дети младше 12 лет

Fe _{NO} , ppb	Уровень	Интерпретация результата
≤20	низкий	<ul style="list-style-type: none"> • Аллергическое воспаление маловероятно • Если пациент получает лечение по поводу бронхиальной астмы): <p>Есть симптоматика: Повторно проведите дифференциальную диагностику:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Обструктивный бронхит ✓ Муковисцидоз ✓ Врожденная патология: например, бронхомаляция. ✓ Первичная цилиарная дискинезия ✓ Нейтрофильная астма ✓ Гипервентиляционный синдром/тревога ✓ Дисфункция голосовых связок ✓ Риносинусит <p>Бессимптомный пациент, получающий ИГКС:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Хорошая приверженность лечению ✓ Рассмотрите возможность снижения дозы ИГКС или, в случае исходно низкой дозы, полной отмены ИГКС.
21 – 44	средний	<ul style="list-style-type: none"> • Аллергическое воспаление имеется, но умеренное. • Если пациент получает лечение по поводу бронхиальной астмы): <p>Есть симптоматика:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Вирусная инфекция или большая экспозиция аллергена. ✓ Усиьте терапию (не ИГКС) ✓ Увеличьте дозу ИГКС ✓ Уточните, соблюдает ли пациент рекомендации полностью. ✓ Проверьте технику ингаляции. <p>Бессимптомный пациент, получающий ИГКС:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Если течение стабильное терапию не изменяйте
≥45	высокий	<ul style="list-style-type: none"> • Аллергическое воспаление достоверно доказано. • Если пациент получает лечение по поводу бронхиальной астмы <p>Есть симптоматика:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Уточните, соблюдает ли пациент рекомендации полностью. ✓ Проверьте технику ингаляции. ✓ Неадекватно низкая доза ИГКС ✓ Продолжается контакт с большой дозой аллергена ✓ Угроза обострения/рецидива бронхиальной астмы <p>Бессимптомный пациент, получающий ИГКС:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Если течение стабильное терапию не изменяйте

2.8. Статистическая обработка данных

Статистическую обработку всех результатов исследования проводили с помощью пакета программ SPSS 17.0 и BIOSTAT. Для всех данных была применена описательная статистика: данные проверены на нормальность распределения. Тип распределения определялся критерием Шапиро-Уилка. Для параметров с нормальным распределением рассчитывали средние величины и стандартные отклонения $M(SD)$; для распределений, отличающихся от нормального – медиану и перцентили $Me[Q1;Q2]$; для качественных величин – частоты встречаемости (%). Для установления внутригрупповых различий между исходными и результатами в процессе наблюдения использовали критерий Фридмана и Даннета; для межгрупповых сравнений - критерии Манна-Уитни, критерий χ^2 , критерий Фишера. Сравнение признаков в нескольких независимых группах проводилось с расчетом критериев Краскела-Уоллиса и Ньюмена-Кейлса. Для оценки корреляций использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считались значения $p < 0,05$.

Анализ прогностической значимости исследуемых параметров, а также оценку уровня пороговых значений показателей осуществляли методом характеристических кривых (receiver operator characteristic, ROC-кривые). Бинарный логистический регрессионный анализ был использован для выявления ассоциаций между исследуемыми параметрами. Для выявления наиболее значимых моделей, по которым можно прогнозировать неконтролируемое течение БА, применялся регрессионный анализ в виде бинарной логистической регрессии.

2.9. Этические вопросы проведения исследования

Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинкской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации (Сеул, 2008), трехсторонним соглашением по Надлежащей

Клинической Практике (ICH GCP), Конституцией РФ, Федеральным законом Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. N 323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации"

Окончательный вариант дизайна исследования, Индивидуальная регистрационная карта (ИРК) пациента, Информационный листок пациента и форма информированного согласия пациента на участие в исследовании были рассмотрены и одобрены Региональным независимым этическим комитетом. Поправки к исходному протоколу РНЭК не вносились.

Все пациенты и их законные представители были ознакомлены с информационным листком пациента содержит все сведения о предстоящем клиническом исследовании. Информированное согласие было получено у предполагаемых участников исследования и их законных представителей до начала выполнения любых процедур исследования.

ГЛАВА 3. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ВЛИЯНИЕ ДЕФИЦИТА МАГНИЯ НА КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

На первом этапе исследования для изучения распространенности дефицита магния у детей с atopической БА вне обострения и оценки его влияние на клиническое течение заболевания, в соответствии с критериями включения/исключения, была отобрана когорта детей из общего числа пациентов с atopической БА (325 человек), обратившихся за консультативной и стационарной медицинской помощью в Волгоградский областной центр аллергологии и иммунологии (НУЗ "Отделенческая клиническая больница на ст. Волгоград-1 ОАО "РЖД") в период с 01.01.2012 по 01.01.2014.

Основанием для невключения в исследование 114 пациентов с atopической БА было:

- выявление типичной и атипичной инфекции верхних дыхательных путей (39 человек);
- обострение БА за месяц до включения в исследование (59 человек);
- отказ от участия в исследовании (19 человек);
- АСИТ (7 человек);
- сопутствующие заболевания мочевыделительной системы (8 человек).

Среди сформированной когорты пациентов (211 человек) преобладали мальчики (64,5%). Подробные характеристики группы представлены в таблице 3.1.

У всех пациентов, включенных в исследование, были определены концентрации магния в плазме $[Mg^{2+}]_п$ и эритроцитах $[Mg^{2+}]_э$. Средняя $[Mg^{2+}]_п$ пациентов с БА составила $0,95 \pm 0,14$ ммоль/л, при этом у 99 % человек (209/211)

данный показатель был выше нижней границы референтных значений (0,7 ммоль/л). Средняя $[Mg^{2+}]_p$ составила $1,8 \pm 0,37$ ммоль/л. У 38% пациентов (80/211) был выявлен тканевой дефицит магния, т.к. $[Mg^{2+}]_t$ была ниже референтных значений (1,65-2,65 ммоль/л).

Таблица 3.1. Характеристика пациентов

Параметры		М	SE
Возраст, лет		11,63	4,34
Рост, см		146,98	24,38
Вес, кг		44,63	18,06
Стаж заболевания от момента появления симптомов, лет		3,61	2,9
Стаж заболевания от момента постановки диагноза, лет		1,64	1,52
Объем терапии ИГКС в пересчете на флутиказона пропионат		135,06	151,2
Клиника БА за последнюю неделю	Дневные симптомы, количество эпизодов	2,38	1,5
	Ночные симптомы, количество эпизодов	0,65	0,87
	Ограничение активности, количество эпизодов	0,68	0,48
	Потребность в КДБА, количество доз	2,27	1,73
Параметры		n	%
Уровень контроля	Контролируемая	61	28,9
	Частично контролируемая	56	26,5
	Неконтролируемая	94	44,6
Степень тяжести	Легкая	44	20,9
	Среднетяжелая	143	67,8
	Тяжелая	24	11,3
Базисной терапия	Без терапии	27	12,8
	АЛТР	33	15,6
	ИГКС	102	48,4
	ИГКС/ДДБА	49	23,2

При изучении взаимосвязи между концентрацией магния в плазме и эритроцитах с показателями характеризующими клиническое течение БА была

выявлена статистически значимая корреляционная связь $[Mg^{2+}]_э$ с возрастом, количеством дневных симптомов, ограничением активности, количеством доз коротко действующих бета-2-агонистов, Fe_{NO} , количеством эозинофилов в периферической крови. В группе пациентов старше 6 лет была выявлена корреляционная связь $[Mg^{2+}]_э$ с Fe_{NO} , $МОС_{50}$ и результатами АСQ5-теста. $[Mg^{2+}]_п$ не коррелировала ни с одним из оцениваемых параметров. Результаты проведенного корреляционного анализа представлены в таблице 3.2.

Таблица 3.2. Результаты проведенного корреляционного анализа

Параметр	$[Mg^{2+}]_п$		$[Mg^{2+}]_э$	
	r	p	r	p
Возраст	0,065	0,34	-0,197	0,004
Стаж от момента манифестации БА	0,04	0,53	-0,01	0,77
Стаж от момента постановки диагноза БА	-0,02	0,74	0,1	0,12
Объем базисной терапии (средняя доза ИГКС по флутиказону)	-0,05	0,5	-0,05	0,42
Дневные симптомы	0,016	0,8	-0,24	0,0004
Ночные симптомы	0,16	0,06	-0,057	0,4
Ограничение активности	0,05	0,47	-0,26	0,0001
Объем симптоматической терапии КДБА	0,06	0,37	-0,26	0,0001
Fe_{NO}	-0,001	0,98	-0,21	0,0036
IgE	-0,03	0,67	-0,14	0,04
Эозинофилы периферической крови	-0,08	0,23	-0,341	0,0001
ОФВ ₁	0,07	0,31	0,1	0,16
$МОС_{50}$	-0,03	0,67	0,26	0,0004
$МОС_{25}$	-0,03	0,66	0,12	0,1
АСQ5 тест	0,02	0,73	-0,18	0,02

Проведенный ROC-анализ установил, что $[Mg^{2+}]_e$ является важным предиктором достижения контролируемого течения БА. Площадь под ROC-кривой (AUC) для $[Mg^{2+}]_e$ составила $0,74 \pm 0,039$, что было на 39,2% выше данного показателя для $[Mg^{2+}]_п$ ($0,53 \pm 0,048$). Оптимальным пороговым уровнем магния в эритроцитах являлась концентрация 1,644 ммоль/л, которая соответствовала точке на ROC кривой с $SE=88,9\%$ и $SP=59,5\%$. AUC ниже 0,6 для $[Mg^{2+}]_п$ указывает на невозможность использования данного параметра в качестве маркера контроля БА у детей (Рисунок 3.1.).

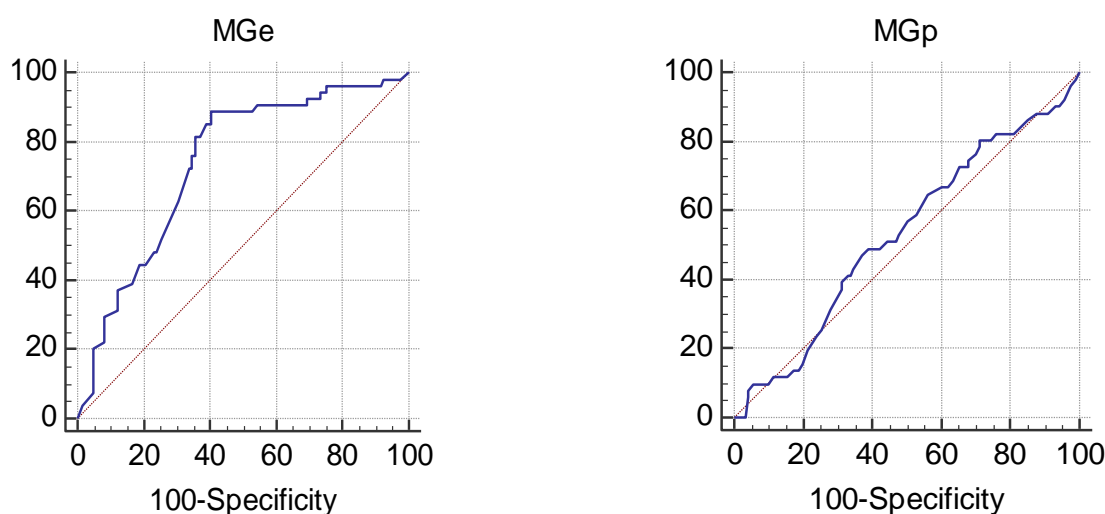


Рисунок 3.1. ROC-кривые чувствительности (Se) и специфичности (100-Sp) для концентрации магния в эритроцитах (MGe) и плазме (MGp).

Расчет отношения шансов подтвердил, что $[Mg^{2+}]_e$ ниже 1,65 ммоль/л являлся значимым фактором риска недостижения контроля над БА у детей ($OR=7,96 \pm 0,85$).

Несмотря на слабую корреляционную связь $[Mg^{2+}]_e$ с возрастом, было установлено, что у пациентов младше 6 летнего возраста, доля которых в общей когорте составляла 17,2% ($n=36$), $[Mg^{2+}]_e$ оказалась достоверно выше, чем у пациентов в возрасте 6 лет и старше ($1,93 \pm 0,2$ против $1,78 \pm 0,38$, $p=0,006$). Лишь у 2 пациентов младше 6 лет (5%) $[Mg^{2+}]_e$ оказалась ниже 1,65 ммоль/л и был верифицирован дефицит магния.

Концентрация эритроцитарного магния также была связана с уровнем контроля БА. Так между группами пациентов, стратифицированными по уровню контроля БА, были выявлены достоверные отличия по критерию Краскела-Уоллиса ($p=0,00001$). В тесте Ньюмена-Кейлса $[Mg^{2+}]_3$ в группе пациентов с контролируемой БА была статистически значимо выше на 20,4% и 12,4% по сравнению с группами частично-контролируемой и неконтролируемой БА (рисунок 3.2.). Между собой две последние группы не имели достоверных различий. По критерию Краскела-Уоллиса не было установлено статистически значимых различий $[Mg^{2+}]_3$ между группами пациентов с различными степенями тяжести БА (рисунок 3.3.).

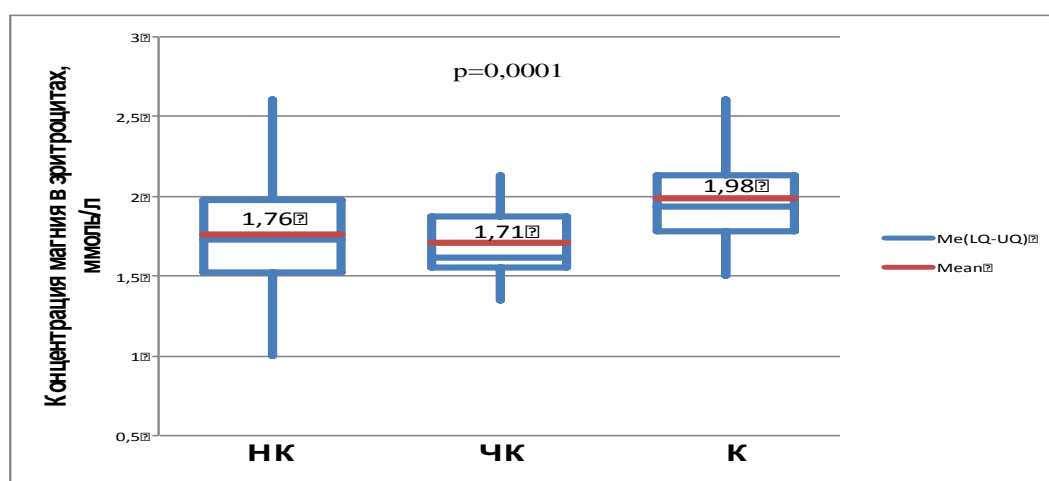


Рисунок 3.2. Содержание магния в эритроцитах у пациентов в зависимости от уровня контроля БА.

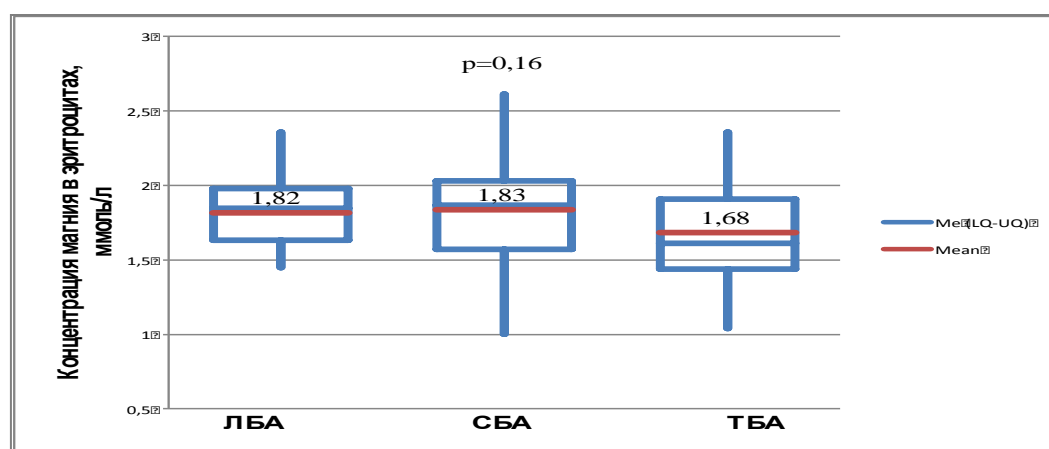


Рисунок 3.3. Содержание магния в эритроцитах у пациентов в зависимости от степени тяжести БА.

В дальнейшем пациенты были стратифицированы по уровню $[Mg^{2+}]_s$ на 2 группы: 1 группа (n=80) - $[Mg^{2+}]_s \leq 1,65$ ммоль/л; 2 группа (n=131) - $[Mg^{2+}]_s > 1,65$ ммоль/л. Между группам были выявлены статистически значимые ($p=0,017$) различия относительно стажа БА от момента появления первых ее симптомов – $4,23 \pm 3,1$ и $3,23 \pm 2,7$ лет в 1 и 2 группах соответственно. При этом группы были сопоставимы по стажу от момента постановки диагноза ($1,65 \pm 1,6$ против $1,64 \pm 1,48$, $p=0,73$).

У пациентов 1 группы количество эпизодов дневных симптомов и ограничений активности было статистически значимо больше по сравнению с пациентами 2 группы - на 21,5% и на 45,8% соответственно. Количество эпизодов ночных приступов между группам достоверно не отличалось. Объем базисной терапии ИГКС в пересчете на флутиказона пропионат был сопоставим между группами и составил 111 ± 110 и 148 ± 170 мкг в 1 и 2 группе соответственно. При этом количество доз коротко действующих бета2-агонистов, отражающее объем симптоматической терапии, было значительно выше у пациентов 1 группы ($2,6 \pm 1,3$ против $1,6 \pm 1,5$, $p=0,0001$).

Контролируемое течение БА имели 5% пациентов 1 группы и 42% пациентов 2 группы – при этом различия между группами были статистически значимыми. Соотношение уровней контроля в группах представлено на рисунке 3.4.

Балл по результатам ACQ5-теста у пациентов 1 группы был на 35% выше, чем у пациентов 2 группы (см. рисунок 3.5.).

Анализ результатов лабораторного обследования выявил достоверные различия между 1 и 2 группами. В группе 1 уровень IgE был на 25,4% выше, чем у пациентов группы 2 (321 ± 187 против 256 ± 144 ЕД/мл) (Рисунок 3.6.). При этом у пациентов 2 группы уровень эозинофилов крови был в 1,62 раза выше, чем в 1 группе (538 ± 238 против 332 ± 218 клеток /мкл) (Рисунок 3.7.).

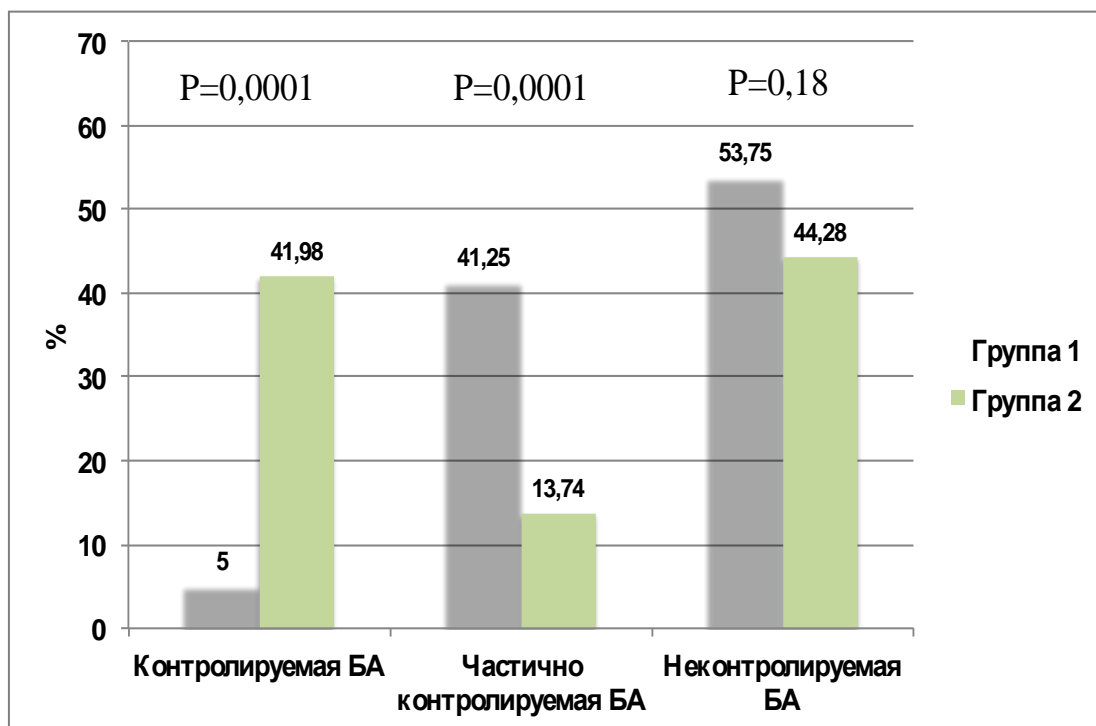


Рисунок 3.4. Уровень контроля БА при нормальном (2 группа) и сниженном (1 группа) содержании магния в эритроцитах у детей.

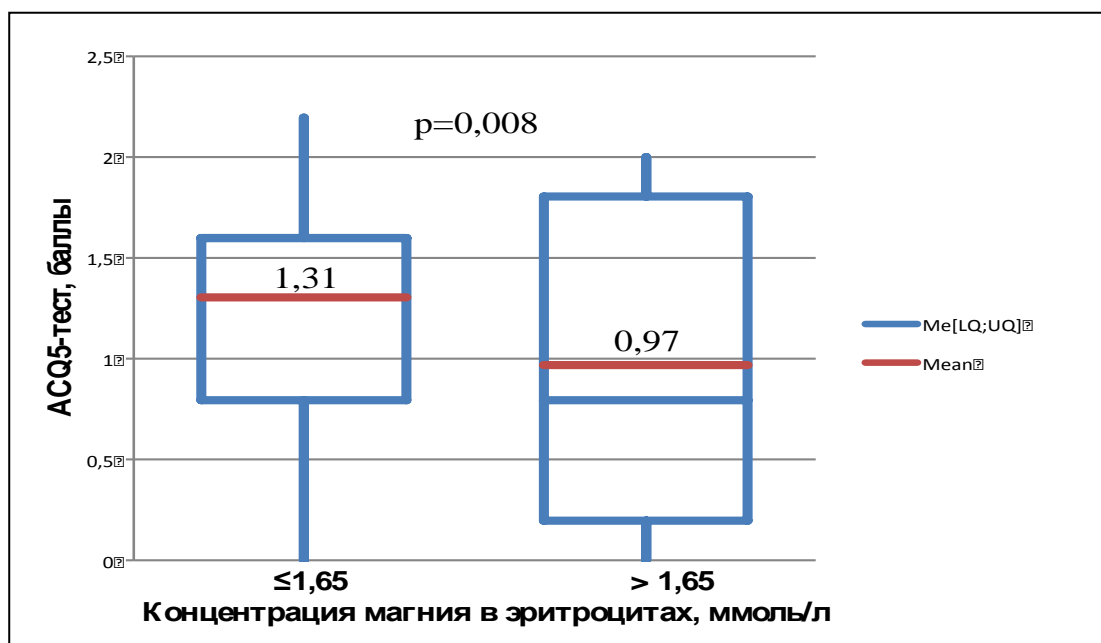


Рисунок 3.5. Результаты ACQ5-теста при нормальном и сниженном содержании магния в эритроцитах у детей с БА.

У пациентов старше 6 лет определялся уровень Fe_{NO} и оценивались показатели ФВД, которые также имели отличия между 1 и 2 группами. У пациентов 1 группа уровень Fe_{NO} составил $47,2 \pm 17,2$ ppb, что было на 23,2% выше по сравнению с данным показателем в группе 2 ($38,3 \pm 38,3$ ppb) (Рисунок 3.8).

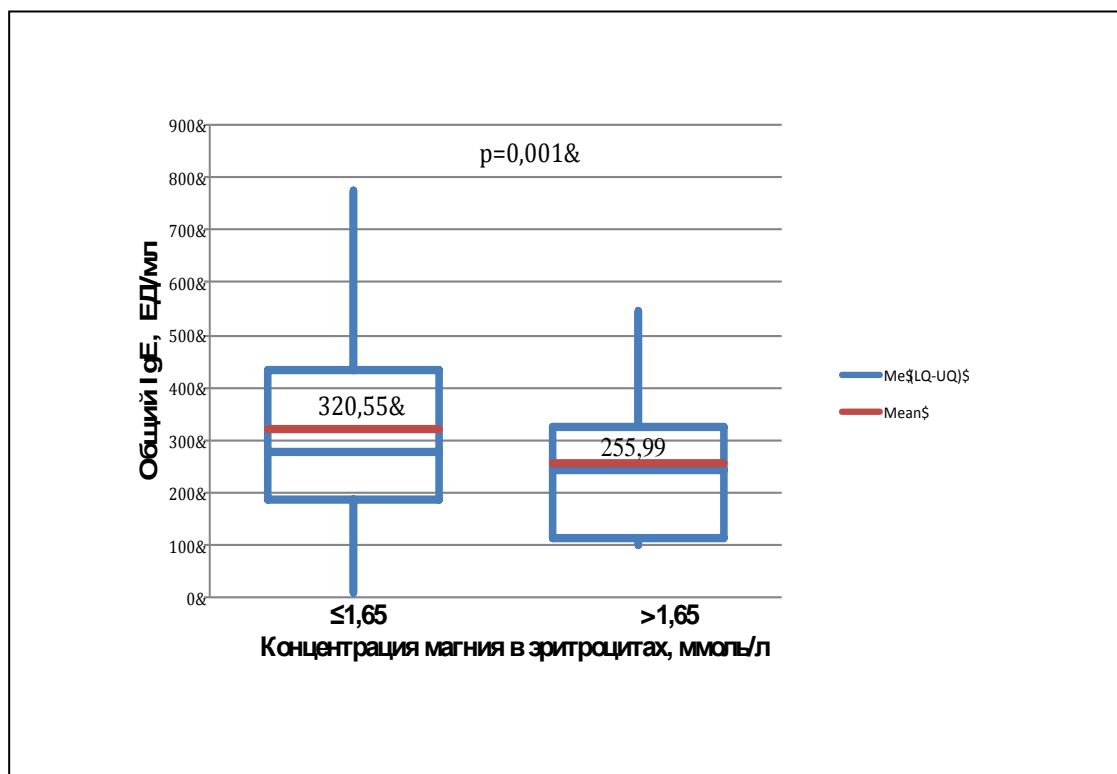


Рисунок 3.6. Уровень IgE при нормальном и сниженном содержании магния в эритроцитах у детей с БА.

Статистически значимые различия между группами были получены относительно показателя $ОФВ_1$ и $МОС_{50}$. У пациентов с $[Mg^{2+}]_e \leq 1,65$ ммоль/л уровень $ОФВ_1$ был на 6,5% ($89,5 \pm 18,5$ против $95,6 \pm 14,07$), а $МОС_{50}$ на 8,3% ($86,1 \pm 20,9$ против $93,9 \pm 22,61$) ниже по сравнению с группой пациентов, у которых $[Mg^{2+}]_e > 1,65$ ммоль/л. По показателю $МОС_{25}$ достоверных различий между группами выявлено не было – $87,55 \pm 18,9$ в 1 группе и $90,95 \pm 19,6$ во 2 группе (Рисунок 3.9).

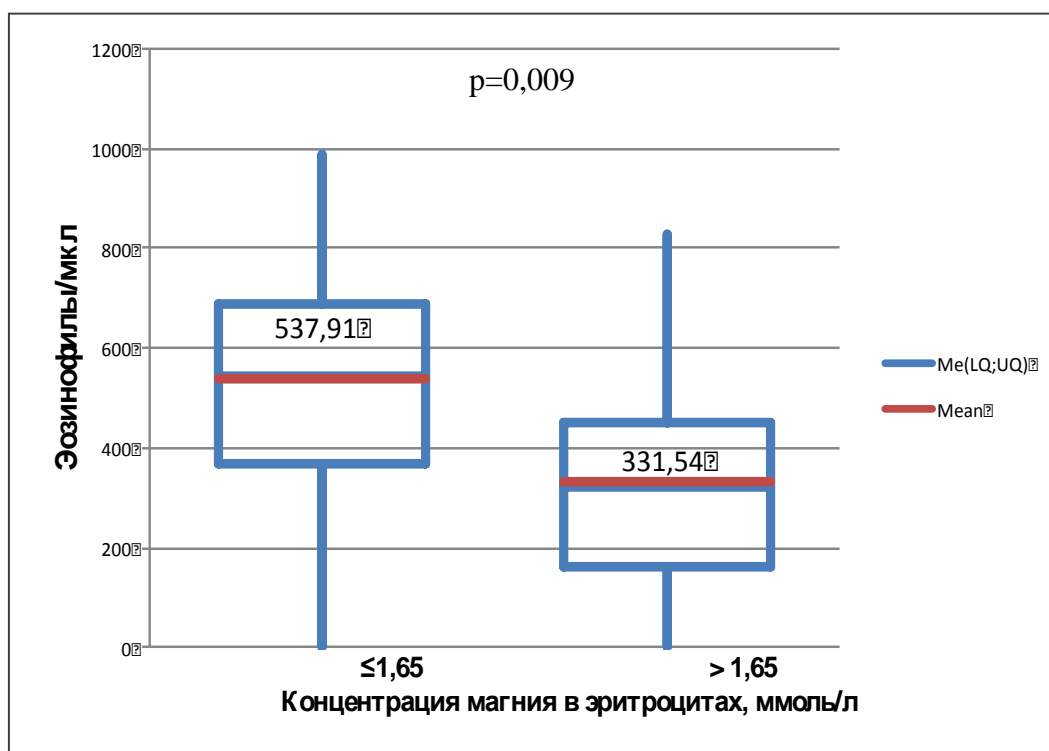


Рисунок 3.7. Уровень эозинофилов крови при нормальном и сниженном содержании магния в эритроцитах у детей с БА.

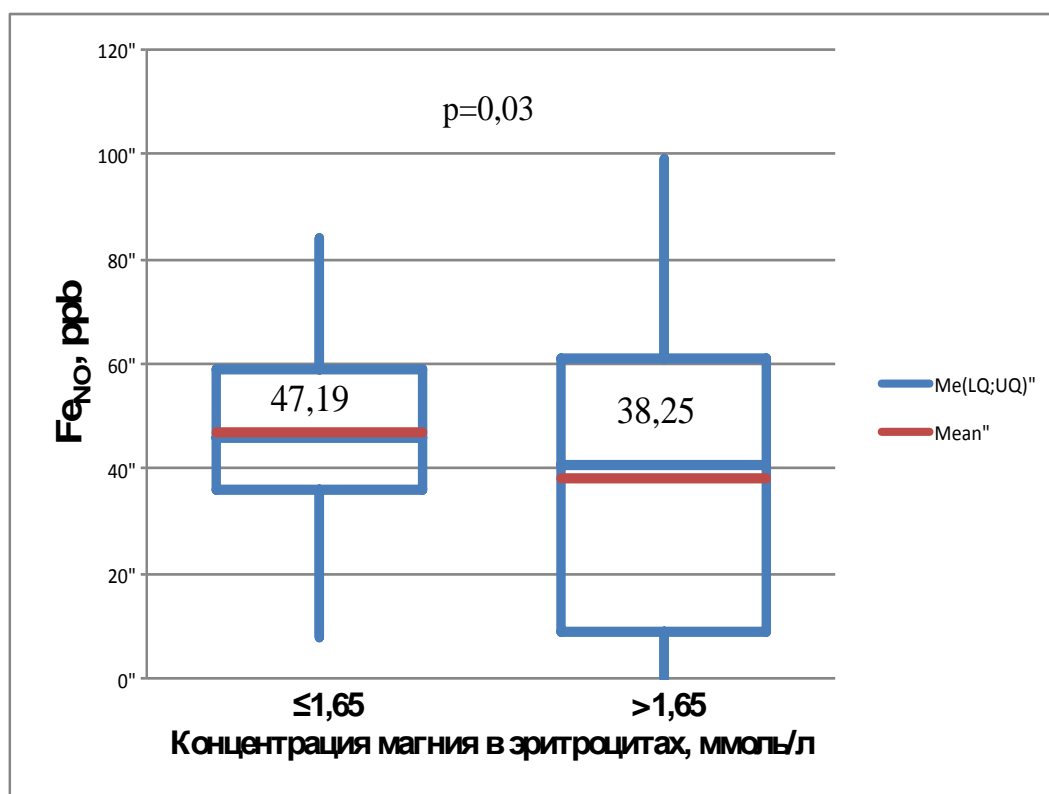


Рисунок 3.8. Уровень FeNO при нормальном и сниженном содержании магния в эритроцитах у детей с БА.

Доли пациентов имеющих $ОФВ_1 < 80\%$ в 1 и 2 группах статистически значимо отличались ($p=0,009$) и составили 32% (25/78) и 15,5% (15/97) соответственно. Доли пациентов с обратимой бронхообструкцией по результатам пробы с сальбутамолом были сопоставимы и не имели статистически значимых различий между 1 и 2 группами – 46 и 50,5 % соответственно.

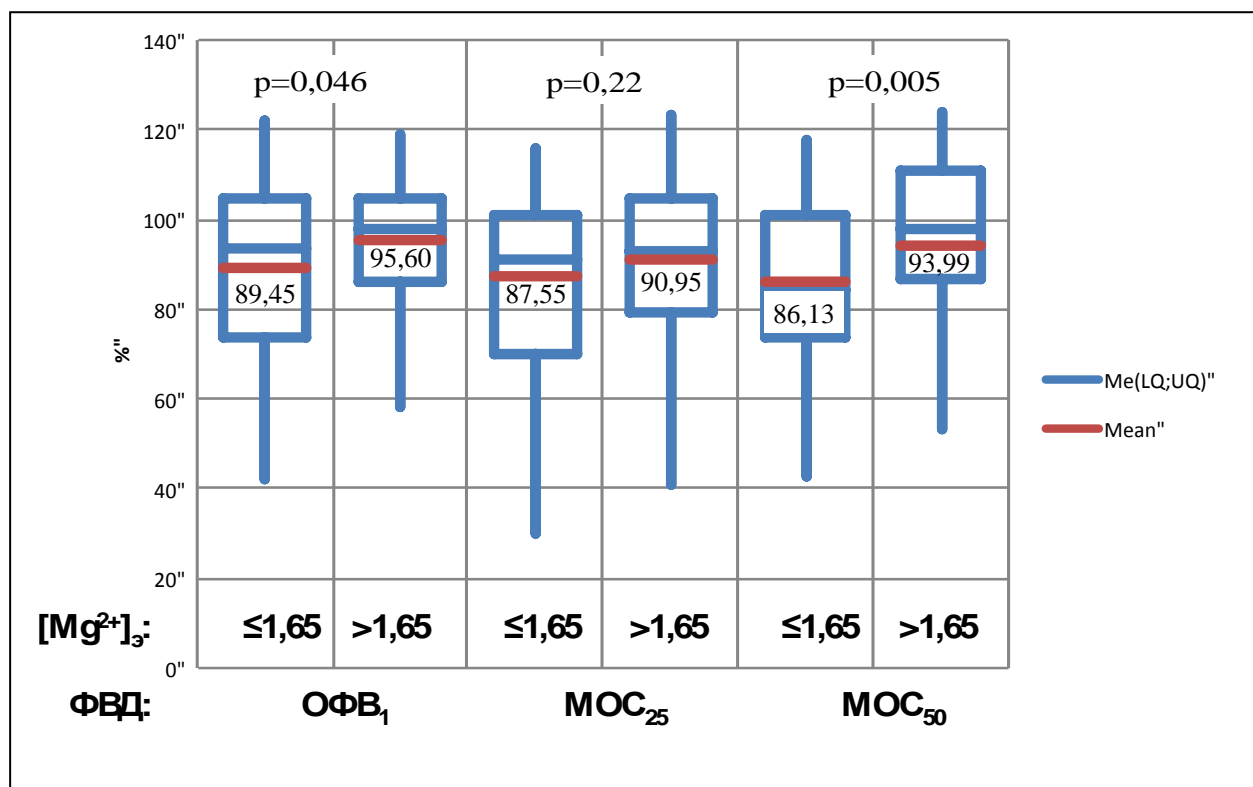


Рисунок 3.9. Уровень $ОФВ_1$, $МОС_{50}$ и $МОС_{25}$ при нормальном и сниженном содержании магния в эритроцитах у детей с БА.

С целью верификации наиболее значимых для достижения контроля БА предикторов и определения их порогового значения был проведен ROC-анализ для следующих параметров: уровень общего IgE, уровень эозинофилов в периферической крови (E_o), Fe_{NO} , $ОФВ_1$, $МОС_{25}$ и $МОС_{50}$ (рисунок 3.10, таблица 3.3). Максимальные значения AUC, свидетельствующие о высокой прогностической силе параметров, были выявлены для Fe_{NO} ($0,958 \pm 0,019$) и E_o ($0,738 \pm 0,04$). В качестве информативных критериев контролируемого течения

атопической БА могут рассматриваться уровень $Fe_{NO} \leq 20 \text{ppb}$ и уровень эозинофилов крови $\leq 385/\text{мкл}$.

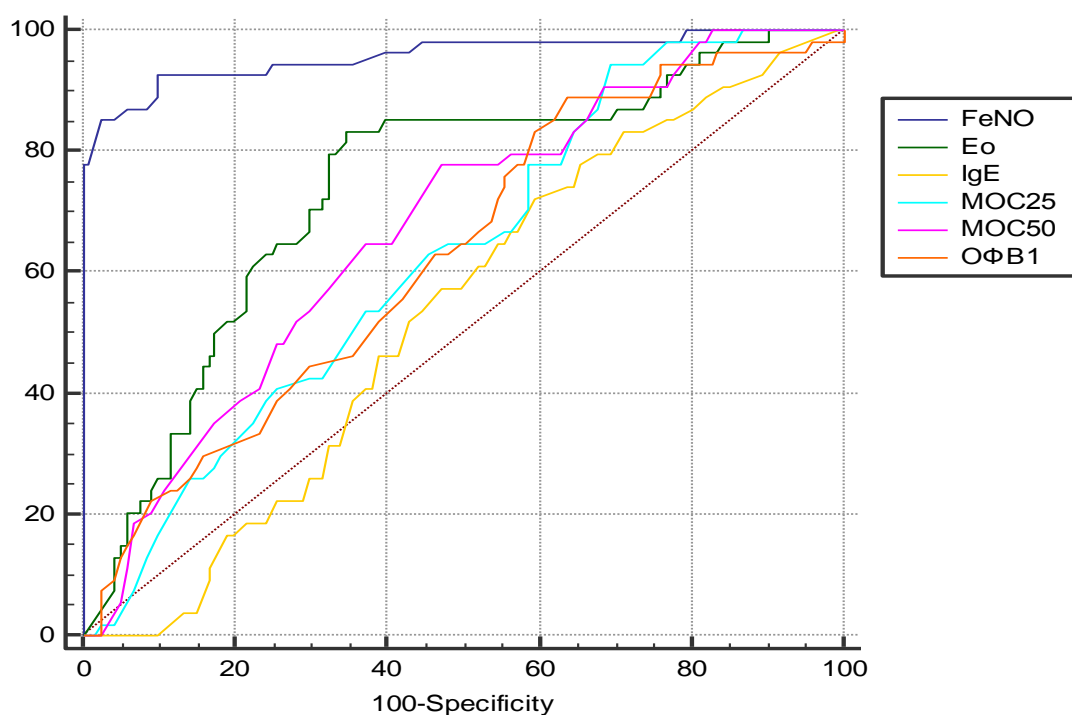


Рисунок 3.10. ROC-анализ предикторов контролируемого течения БА ($ACQ5 < 0.75$)

Таблица 3.3. ROC-анализ предикторов контролируемого течения БА

Параметр	AUC	SE ^a	95% ДИ	Youden индекс			
				Индекс с J	Ассоциативный критерий	Se	Sp
Fe_{NO}	0,96	0,02	0,917 - 0,983	0,83	≤ 20	85,19	97,52
Eo	0,74	0,04	0,666 - 0,801	0,49	≤ 385	83,33	65,29
IgE	0,53	0,04	0,454 - 0,607	0,13	> 198	72,22	40,50
MOC ₅₀	0,63	0,04	0,551 - 0,699	0,25	> 76	94,44	30,58
MOC ₂₅	0,67	0,04	0,599 - 0,743	0,31	> 92	77,78	52,89
ОФВ ₁	0,63	0,04	0,553 - 0,701	0,25	> 84	88,89	36,36
$[Mg^{2+}]_o$	0,74	0,04	0,665 - 0,801	0,48	$> 1,644$	88,89	59,50
$[Mg^{2+}]_n$	0,52	0,05	0,443 - 0,597	0,09	$> 0,954$	48,08	61,16

Наибольшей предиктивной силой относительно неконтролируемого течения БА обладали $ОФВ_1$, E_o и Fe_{NO} , для которых AUC составила $0,78\pm 0,063$, $0,72\pm 0,057$ и $0,625\pm 0,048$, соответственно. Маркерами недостижения контролируемого течения БА были $ОФВ_1 < 79\%$; $Fe_{NO} > 36$ ppb и $E_o > 486$ /мкл (рисунок 3.11., таблица 3.4).

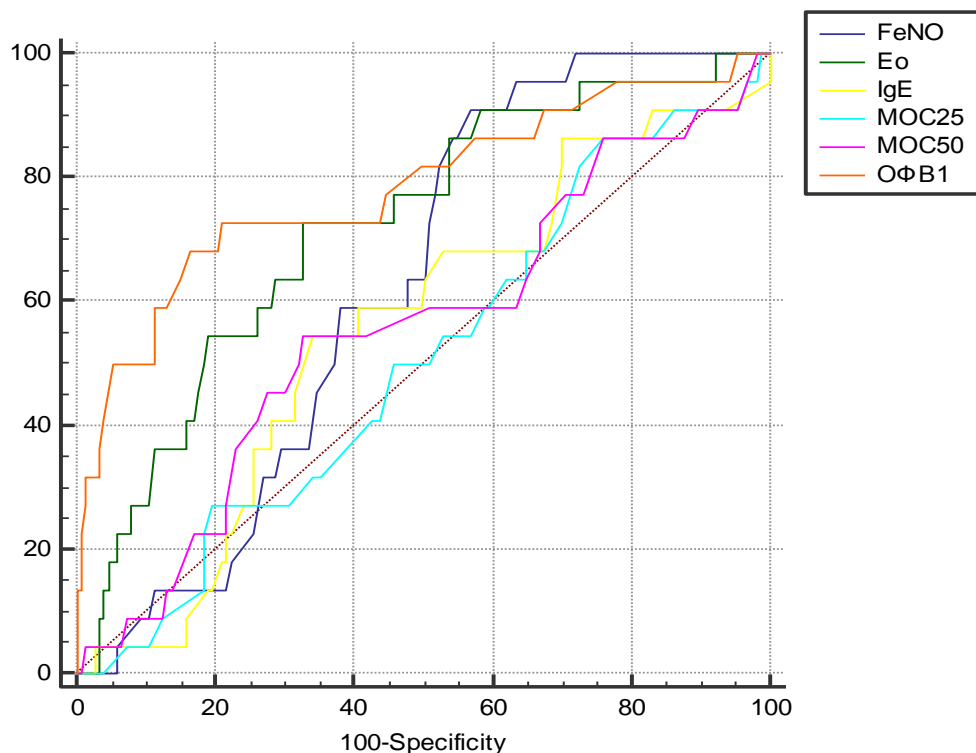


Рисунок 3.11. ROC-анализ предикторов неконтролируемого течения БА ($ACQ5 \geq 1.5$)

Проведенный логистический регрессионный анализ позволил выявить наиболее чувствительные предиктивные модели контролируемого и неконтролируемого течения атопической БА. Относительно контролируемого течения БА максимальная AUC ($0,954\pm 0,02$) была установлена для модели $Fe_{NO} + [Mg^{2+}]_9$. Максимальную предиктивную силу относительно неконтролируемого течения БА имели две модели $Fe_{NO} + [Mg^{2+}]_9$ и $Fe_{NO} + E_o$, для которых AUC составила $0,885\pm 0,025$ и $0,887\pm 0,025$, соответственно.

Таблица 3.4. ROC-анализ предикторов неконтролируемого течения БА

Параметр	AUC	SE ^a	95% ДИ	Youden индекс			
				Индекс J	Ассоциативный критерий	Se	Sp
Fe _{NO}	0,88	0,03	0,826 - 0,927	0,61	>36	91,95	69,32
E _o	0,68	0,04	0,601 - 0,745	0,31	>392	65,52	65,91
IgE	0,55	0,04	0,471 - 0,623	0,14	≤200	47,13	67,05
МОС ₅₀	0,64	0,04	0,566 - 0,713	0,23	≤101	82,76	39,77
МОС ₂₅	0,65	0,04	0,569 - 0,716	0,27	≤97	67,82	59,09
ОФВ ₁	0,67	0,04	0,596 - 0,740	0,28	≤86	47,13	80,68
[Mg ²⁺] _з	0,55	0,04	0,468 - 0,621	0,16	≤1,5	26,44	89,77
[Mg ²⁺] _п	0,51	0,04	0,437 - 0,591	0,09	>0,8	91,95	17,44

Таким образом, выявленный в нашем исследовании у 38% пациентов с atopической БА дефицит эритроцитарного магния связан с более тяжелым клиническим течением заболевания, более низкими объемными и скоростными показателями ФВД. На фоне эритроцитарного дефицита магния у пациентов отмечались более низкий уровень контроля бронхиальной астмы и больший объем препаратов скорой помощи. Отсутствие контроля заболевания у пациентов с низким уровнем тканевого магния может быть связано с тем, что дефицит магния препятствуют развитию противовоспалительного действия назначаемых лекарственных препаратов, способствуя поддержанию высокого уровня атопии и аллергического воспаления.

ГЛАВА 4. МОНИТОРИНГ ОКСИДА АЗОТА В ВЫДЫХАЕМОМ ВОЗДУХЕ КАК СПОСОБ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ С СОПУТСТВУЮЩИМ ДЕФИЦИТОМ МАГНИЯ

Во второй этап исследования, в соответствии с дополнительными критериями включения, были отобраны 72 ребенка с диагнозом БА из числа обследованных в ходе проведения первого этапа исследования. Средний возраст пациентов, включенных во 2 этап исследования, составил $13,29 \pm 2,9$ лет, а соотношение мальчики/девочки - 50/22. Все пациенты на момент включения имели неконтролируемое течение БА по критериям GINA (2011). Среднее значение АСQ-5 теста среди всех пациентов было $1,86 \pm 0,43$ баллов, при этом у каждого пациента АСQ-5 был $\geq 1,5$. Атопический фенотип БА у всех пациентов был подтвержден или анамнестически, или в ходе аллергообследования, проведенного в рамках данного этапа исследования – средний уровень IgE составил $432,2 \pm 236,6$ ЕД/мл. Среднее значение ОФВ₁ среди пациентов составило $89 \pm 14,8$ %. Средний уровень Fe_{NO} среди пациентов составил $62 \pm 13,1$ ppb. Средняя концентрация магния в плазме крови составила – $0,96 \pm 0,15$ ммоль/л, в эритроцитах $1,8 \pm 0,45$ ммоль/л. При этом у 24 человек (33%) уровень эритроцитарного магния был ниже $1,65$ ммоль/л.

Пациенты включенные в исследование до момента включения в исследование в течение минимум 3 месяцев находились на следующих степенях базисной терапии БА: 1 степень (без базисной терапии) – 24 человека (33,3%); 2 степень (ндИГКС или АЛТР) – 42 человека (58,3%); 3 степень (ндИГКС/ДДБА или сДИГКС) – 6 человек (8,4%). В соответствии с дизайном исследования у всех пациентов базисная терапия БА была увеличена на одну степень.

В результате стратификационной рандомизации были сформированы 4 группы, сопоставимые по возрасту, полу, предшествующей и стартовой базисной терапии. Характеристика групп представлена в таблице 4.1.

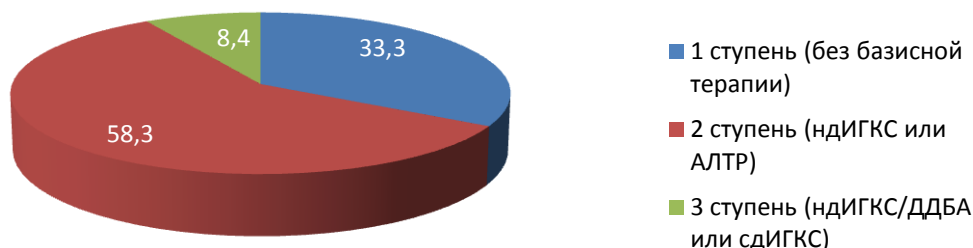


Рисунок 4.1. Исходный уровень базисной терапии у пациентов 2-го этапа исследования

У пациентов 2 и 4 групп оценка эффективности базисной терапии БА и увеличение ее объема в случае отсутствия контроля над заболеванием, производились через 3 месяца постоянного лечения в соответствии с рекомендациями GINA (2011) и Национальной программы «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» (2012). В 1 и 3 группах решение об увеличении объема базисной терапии принималось, опираясь на результаты ежемесячных измерений Fe_{NO} .

При этом через 4 недели сопоставимой по объему стартовой терапии у пациентов с сопутствующим дефицитом магния (1 и 2 группы) уровень Fe_{NO} оказался достоверно ($p < 0,05$) выше на 42% по сравнению с пациентами без дефицита (3 и 4 группы). (Рисунок 4.2.)

Через 4 недели доля пациентов имеющих уровень Fe_{NO} выше 36 ppb, указывающий на высокий риск недостижения контроля БА, в 1 и 2 группах с сопутствующим дефицитом магния были сопоставимы (50% и 58,3%, соответственно) и была достоверно в 2 раза выше, чем в группах 3 и 4 у

пациентов с нормальным уровнем эритроцитарного магния (по 25% в каждой из групп).

Таблица 4.1 Характеристика групп

Критерии		Единицы	Группы			
			Дефицит магния		Без дефицита магния	
			1 (FeNO)	2 (GINA)	3 (FeNO)	4 (GINA)
Количество	человек	n	12	12	24	24
Возраст	лет	M±SD	14,2±2,5	13,4±2,3	13,1±3,6	12,9±2,7
Пол	мужской	n, (%)	8(66,6)	8(66,6)	17(59)	17(59)
	женский	n, (%)	4(33,3)	4(33,3)	7 (41)	7(41)
Степень предшествующей терапии по GINA	1 Без базисной терапии	n, (%)	4(33,3)	4(33,3)	8(33,3)	8(33,3)
	2 ндИГКС или АЛТР	n, (%)	7(58,3)	7(58,3)	14(58,3)	14(58,3)
	3 ндИГКС/ДДБА или сдИГКС	n, (%)	1(8,4)	1(8,4)	2(8,4)	2(8,4)
Степень стартовой терапии по GINA	2 ндИГКС	n, (%)	4(33,3)	4(33,3)	8(33,3)	8(33,3)
	3 ндИГКС/ДДБА	n, (%)	7(58,3)	7(58,3)	14(58,3)	14(58,3)
	4 сдИГКС/ДДБА	n, (%)	1(8,4)	1(8,4)	2(8,4)	2(8,4)
Mg²⁺ в плазме	ммоль/л	M±SD	0,89±0,1	0,9±0,1	0,95±0,1	1,03±0,2
Mg²⁺ в эритроцитах	ммоль/л	M±SD	1,26±0,2	1,28±0,2	1,99±0,3	2,11±0,3
Общий IgE	МЕ/мл	M±SD	342±235	443±241	444±236	461±240
Эозинофилы крови	Клеток/мкл	M±SD	409±288	573±171	418±292	496±265
Fe_{NO}	ppb	M±SD	61±8,3	63±10,4	69±15,9	62±12,6
ОФВ₁	%	M±SD	80±11,5	83±11,2	95±12,9	93±12,2

Примечание: ндИГКС и сдИГКС – низкие и средние дозы ингаляционных глюкокортикостероидов; АЛТР – антагонисты антилейкотриеновых рецепторов; ндИГКС/ДДБА – комбинация низких доз ингаляционных глюкокортикостероидов и длительно действующих β₂-агонистов

В дальнейшем до 24 недели наблюдения динамика изменения Fe_{NO} между четырьмя сравниваемыми группами не имела статистически значимых отличий (рисунок 4.3.). При этом в каждой из наблюдаемых групп изменения Fe_{NO} по

сравнению с исходными показателями на протяжении 24 недель наблюдения носили достоверный характер ($p < 0,05$).

Таблица 4.2 Динамика уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе (ppb)

		Период наблюдения							P
		Исход	1 месяц	2 месяц	3 месяц	4 месяц	5 месяц	6 месяц	
1 группа	M	61,33	36,17	24,17	21,25	18,58	23,17	19,33	<0,05
	SD	8,34	16,10	18,93	11,56	15,54	10,68	8,74	
2 группа	M	63,00	36,17	33,83	29,75	22,42	24,08	18,00	<0,05
	SD	10,44	18,66	21,39	17,14	11,90	15,70	14,50	
3 группа	M	69,38	26,38	23,79	18,88	17,71	16,33	13,58	<0,05
	SD	15,93	22,39	15,91	12,42	11,47	12,02	10,64	
4 группа	M	62,58	24,58	27,88	21,88	21,96	17,92	19,13	<0,05
	SD	12,55	19,94	15,26	14,40	13,65	12,33	10,42	

Примечание: p - достоверные отличия изменений показателя внутри группы

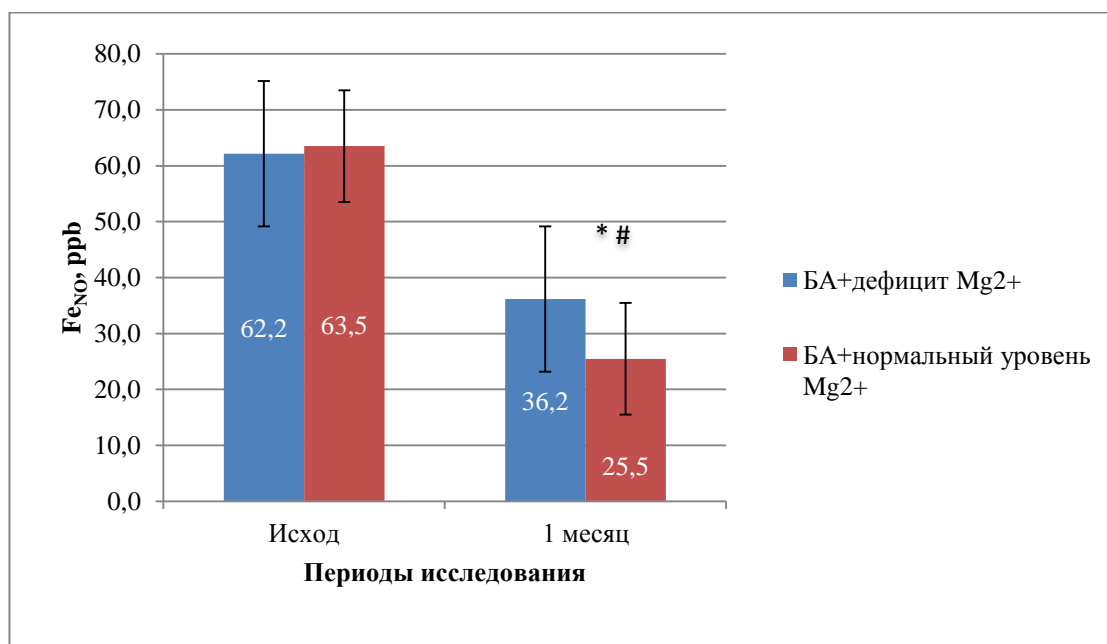


Рисунок 4.2. Динамика Fe_{NO} у пациентов с различным исходным уровнем магния через 1 месяц

Примечание: * - достоверные отличия внутри группы по сравнению с исходом ($p < 0,05$); # - достоверные отличия между группами ($p < 0,05$)

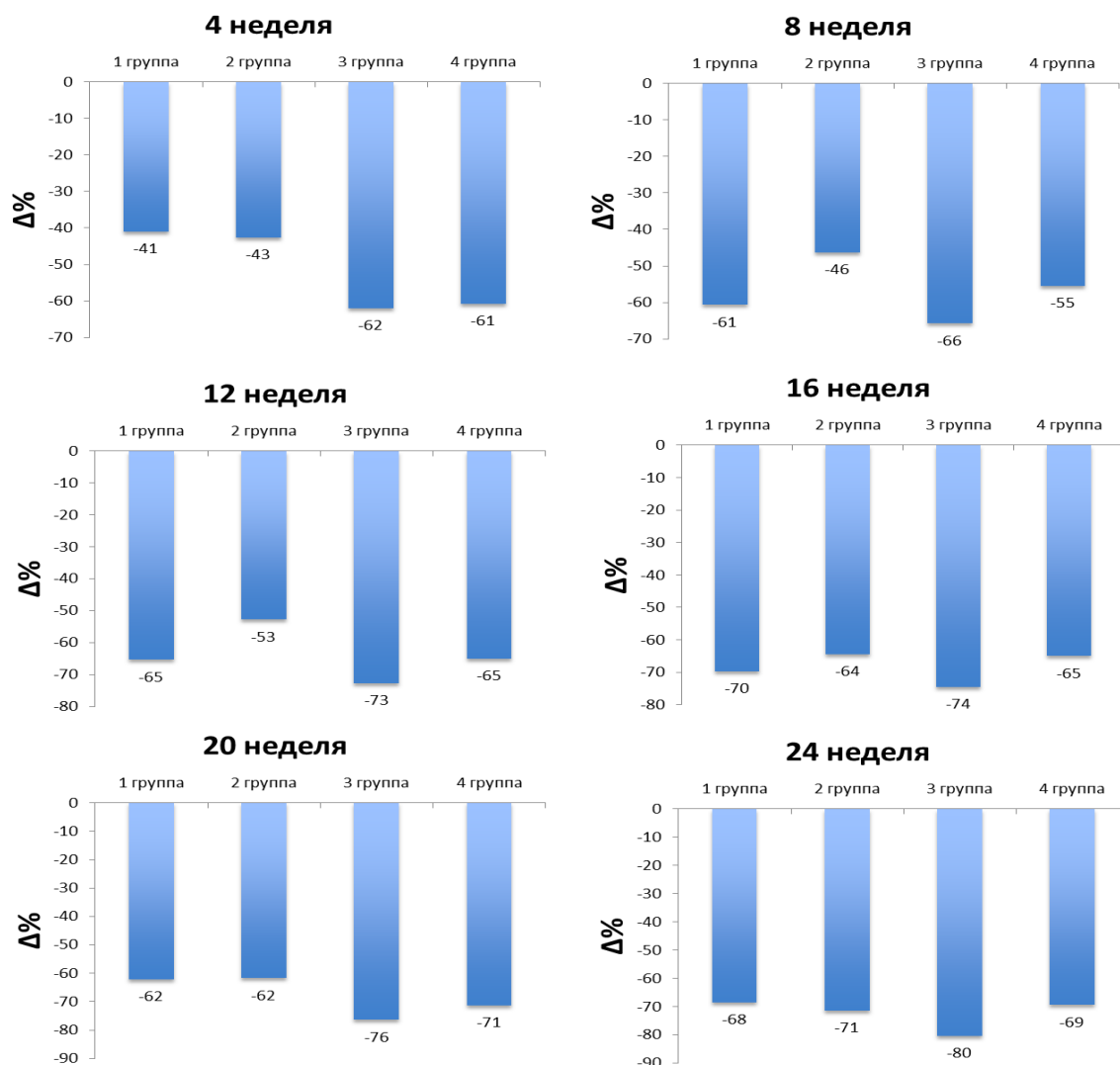


Рисунок 4.3. Динамика Fe_{NO} по отношению к исходному уровню в ходе исследования

Исходный объем базисной терапии ИГКС в 1, 2, 3 и 4 группах был сопоставим и составил $139,3 \pm 42$, $153,1 \pm 40,1$, $168,8 \pm 50,1$ и $150,7 \pm 59,2$ мкг/сут в пересчете на флутиказона дипропионат соответственно. На протяжении первых 12 недель объем базисной терапии в группах 2 и 4 оставался неизменным и был сопоставим - среднесуточная доза ИГКС в пересчете на флутиказона пропионат составила $154,17 \pm 58,2$ и $162,5 \pm 61,2$ мкг/сут во 2 и 4 группах соответственно. Через 3 месяца объем базисной терапии был увеличен у 58,3% (7/12) и 50% (12/24) пациентов во 2 и 4 группах соответственно. В 1 и 3 группах за первые 12 недель наблюдения на основании результатов мониторинга Fe_{NO} терапия была увеличена у 50% (6/12) и 33,3% (8/24)

пациентов соответственно, а среднесуточная доза ИГКС в пересчете на флутиказона пропионат составила $193,1 \pm 69,4$ мкг/сут и $181,3 \pm 103$ мкг/сут соответственно.

Объем терапии ИГКС за последние 12 недель наблюдения в 1 и 4 группах статистически достоверно увеличился по сравнению с таковым за первые 12 недель исследования. (Таблица 4.3.) Использование мониторинга Fe_{NO} у пациентов с нормальным уровнем магния (группа 3) не привело к увеличению среднесуточной дозы ИГКС. Объем терапии ИГКС за весь период исследования между группами статистически значимо не отличался

Таблица 4.3 Изменение объема базисной терапии ингаляционными глюкокортикостероидами в группах лечения

Группы		Среднесуточная доза ИГКС (мкг/сут)				
		1-3 месяц	3-6 месяц	p	1-6 месяц	p
1 группа	M	193,06	241,67	0,04	217,36	p>0,05
	SD	69,43	129,39		96,43	
2 группа	M	154,17	229,17	0,63	191,67	
	SD	58,23	140,55		89,40	
3 группа	M	181,25	195,14	0,34	188,19	
	SD	103,01	121,53		107,31	
4 группа	M	162,50	229,17	0,01	199,51	
	SD	61,24	135,87		85,55	

Через 12 недель после пересмотра терапии в 2 и 4 группах существенных различий в степенях базисной терапии по сравнению с 1 и 3 группами не было выявлено. При этом использование мониторинга оксида азота в выдыхаемом воздухе позволило пересмотреть базисную терапию у пациентов 1 и 3 групп через более короткий промежуток времени от начала лечения. (Рисунок 4.4.)

Уменьшение объема базисной терапии, связанное с достижением стабильного 12 недельного контроля БА, наиболее часто было произведено в группах, где использовался мониторинг Fe_{NO} - у 42% (5/12) в 1 группе и 45,8%

(11/24) в 3 группе, по сравнению с 25% (3/12) и 29% (7/24) во 2 и 4 группах соответственно.

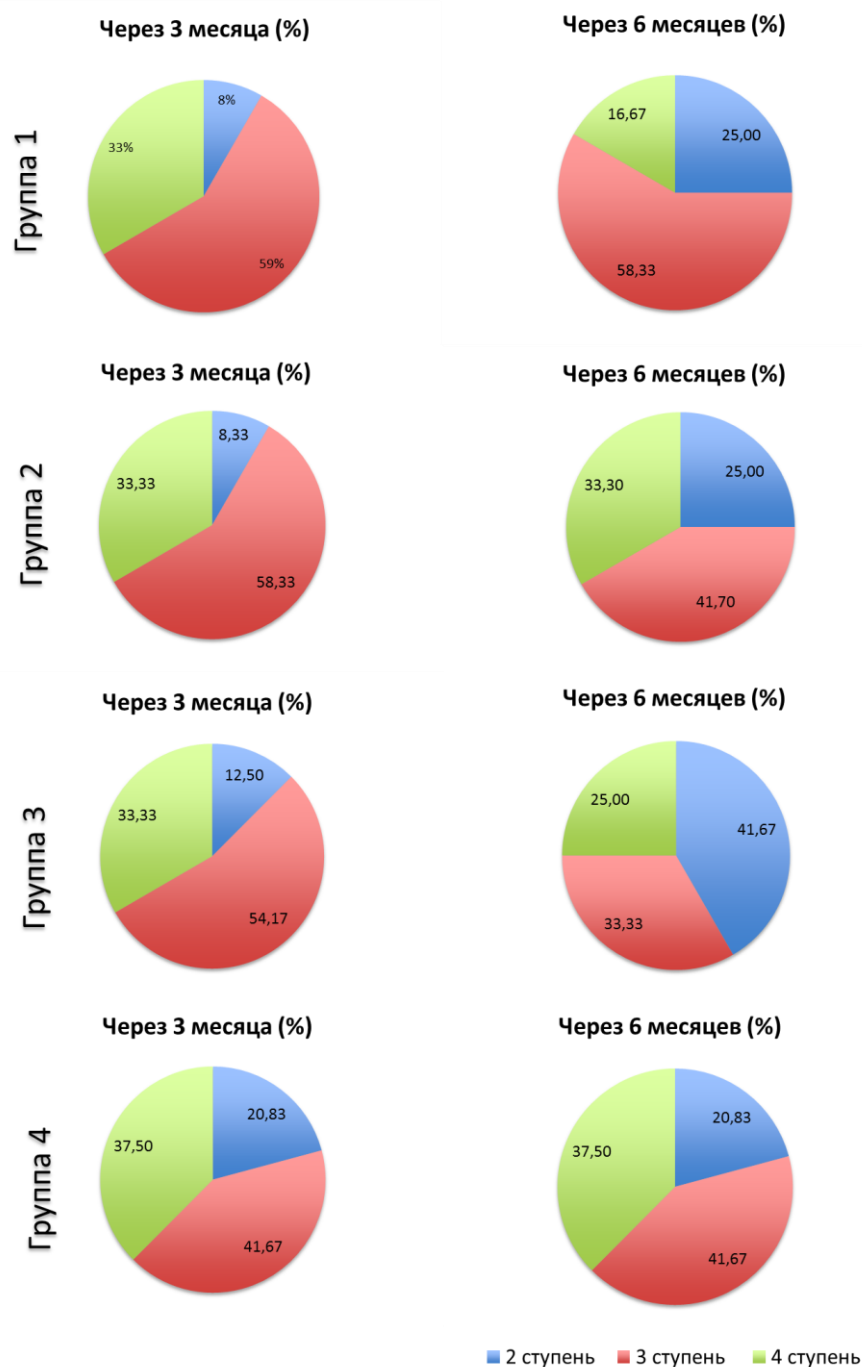


Рисунок 4.4. Динамика ступеней базисной терапии по GINA в ходе исследования

Примечание: 2 степень – низкие дозы ИГКС; 3 степень – низкие дозы ИГКС+ длительно действующие β_2 -агонисты; 4 степень – средние дозы ИГКС+ длительно действующие β_2 -агонисты.

К окончанию исследования (24 неделя) между 1 и 2 группами не было различий в соотношении ступеней базисной терапии. При этом доля пациентов, достигших 2 ступени базисной терапии по GINA, оказалась наибольшей в 3 группе - 41,7%, против 25% в 1 и 2 группах; и 20,8% пациентов в 4 группе. (Рисунок 4.4.)

Через 1 месяц после начала терапии неконтролируемое течение БА сохранялось чаще у пациентов с сопутствующим дефицитом магния (33,3% (4/12) и 41,7% (5/12) соответственно в 1 и 2 группах), чем в группах без дефицита магния (12,5% (3/24) и 16,7% (4/12) соответственно в 3 и 4 группах).

Между группами 2 и 4, в которых подбор терапии производился по критериям GINA, имелись статистически значимые различия в отношении уровней контроля БА как через 12 недель, так и через 24 недели лечения (рисунок 4.5.). Через 12 недель неконтролируемое течение БА имели 33,3% пациента 2 группы (4/12) и 16,7% пациентов 4 группы (4/24). При этом доля пациентов достигших контролируемого течения БА в обеих группах составила 50%. Через 24 недели терапии доля пациентов с неконтролируемым течением во 2 группе была в 2 раза больше по сравнению с пациентами 4 группы (8,33% против 4,16%).

Мониторинг Fe_{NO} через 12 недель лечения позволил добиться сопоставимого уровня контроля между группой пациентов с сопутствующим дефицитом магния (1 группа) и пациентами без дефицита магния (группа 3). Однако, через 24 недели исследования в группе 1 было в 2 раза больше пациентов с неконтролируемым течением БА (4,2% против 8,3%), чем в 3 группе. Между 1 и 2 группами к моменту окончания исследования статистически значимых различий не было.

Исходные результаты ACQ-5 теста между группами статистически значимых различий не имели. При этом через 4 недели в группах 1 и 2 с сопутствующим дефицитом магния результат ACQ-5 теста снизился менее выражено по сравнению с 3 и 4 группами, в которых у пациентов уровень

эритроцитарного магния был в пределах нормы. У пациентов 2 группы через 8 недель терапии среднее значение ACQ-5 теста практически не изменилось и было сопоставимо с исходными значениями. Результаты ACQ-5 теста через 12, 16 и 20 недель терапии также указывают на более низкий уровень контроля БА у пациентов с сопутствующим дефицитом магния и подбором терапии по GINA (группа 2) по сравнению с пациентами других групп. Через 24 недели статистически значимых различий по результатам ACQ-5 теста между группами установлено не было. (Таблица 4.4)

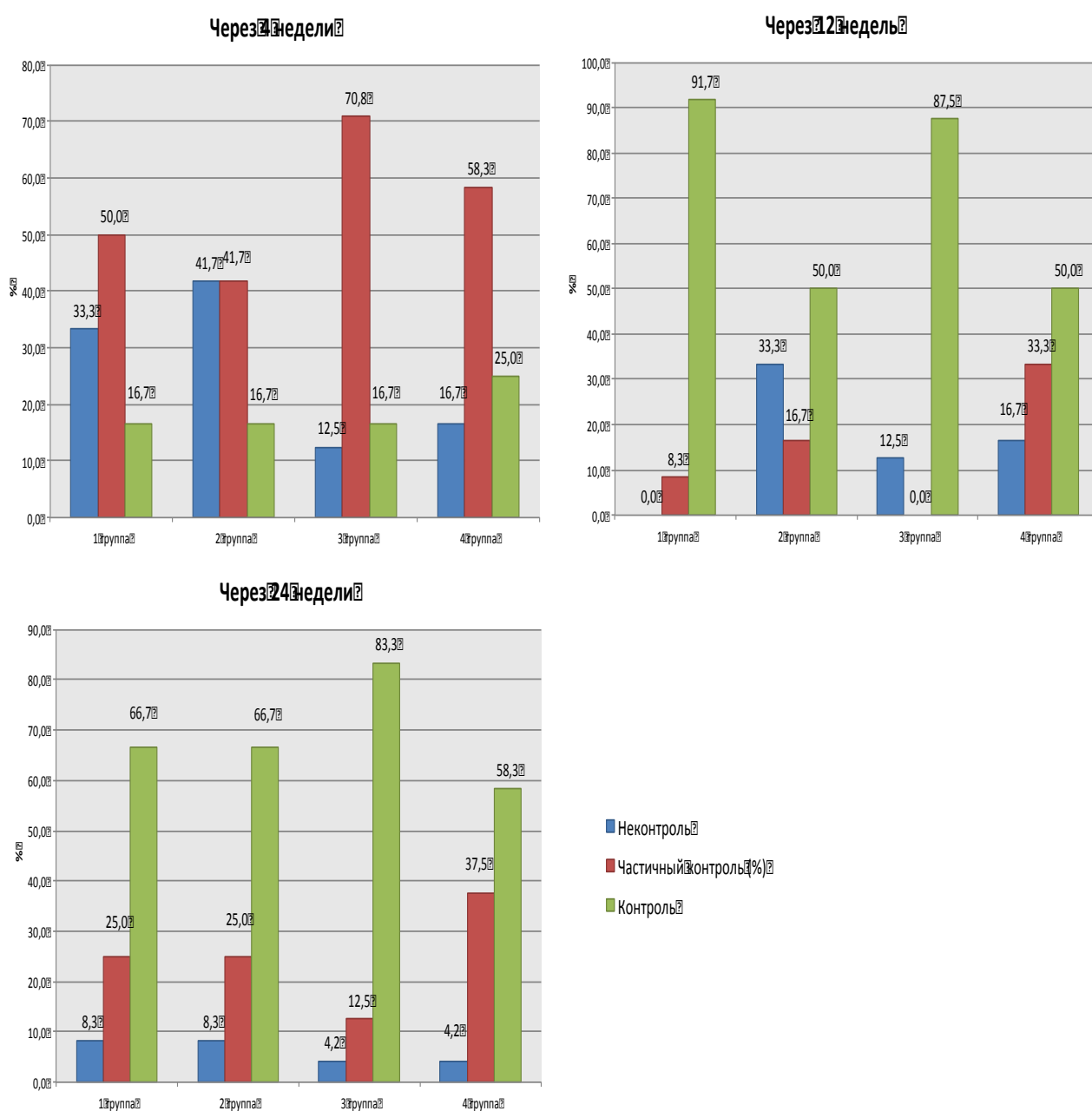


Рисунок 4.5. Динамика уровней контроля БА в ходе исследования

Таблица 4.4 Динамика результатов ACQ-5 теста в группах лечения

Этап исследования	Единицы измерения	Группа 1		Группа 2		Группа 3		Группа 4	
		М	SD	М	SD	М	SD	М	SD
Исход	Баллы	1,85	0,36	1,80	0,39	1,93	0,39	1,81	0,56
4 неделя	Баллы	1,78	0,94	1,72	0,83	1,40	0,63	1,48	1,00
	$\Delta\%$ к исходу	-3,60		-4,63		-27,78		-18,43	
8 неделя	Баллы	0,78	0,80	1,78	1,09	1,11	0,90	1,17	0,82
	$\Delta\%$ к исходу	-57,66		-0,93		-42,80		-35,48	
12 неделя	Баллы	0,48	0,29	1,40	1,18	0,76	0,96	1,24	0,92
	$\Delta\%$ к исходу	-73,87		-22,22		-60,92		-31,34	
16 неделя	Баллы	0,93	0,76	1,20	1,05	0,69	0,69	0,73	0,48
	$\Delta\%$ к исходу	-49,55		-33,33		-64,22		-59,45	
20 неделя	Баллы	0,65	0,45	1,48	1,06	0,69	0,46	0,63	0,79
	$\Delta\%$ к исходу	-64,86		-17,59		-64,22		-64,98	
24 неделя	Баллы	0,90	0,90	0,88	0,85	0,64	0,64	0,82	0,50
	$\Delta\%$ к исходу	-51,35		-50,93		-66,81		-54,84	

Результатом использования, ориентированного на мониторинг FeNO, подхода к подбору базисной терапии БА у пациентов с сопутствующим дефицитом магния, стало статистически достоверное ($p < 0,05$) увеличение на 60% количества недель с контролируемым течением заболевания за 24 недели наблюдения в 1 группе по сравнению со 2 группой. (Рисунок 4.6.) При этом пациенты 2 группы имели большее количество недель с неконтролируемым течением как по сравнению с пациентами 1 группы, так и с пациентами 3 и 4 групп ($p < 0,05$). Статистически значимых различий в продолжительности контролируемого и неконтролируемого течения БА за 24 недели наблюдения между группами с нормальным уровнем магния (группы 3 и 4) установлено не было.

В отношении кратности ночных и дневных симптомов, ограничений активности и количества использованных доз бронхолитиков исходно между группами статистически достоверных различий установлено не было. Через 12 недель исследования были установлены статистически значимые различия в отношении оцениваемых параметров ($p < 0,05$). (Таблица 4.5)

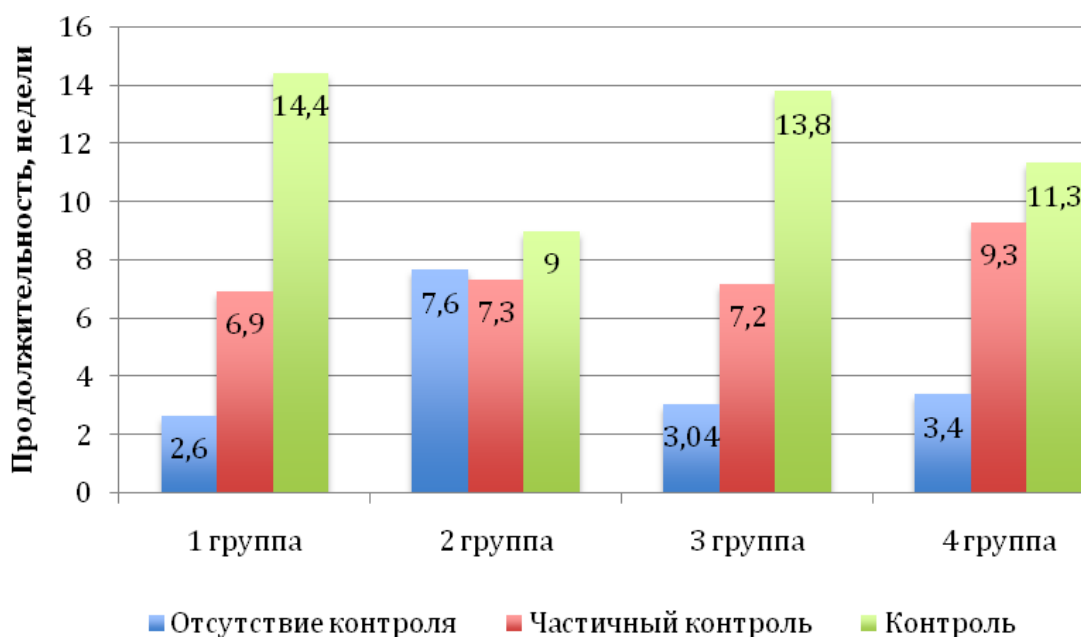


Рисунок 4.6. Продолжительность периодов с различным уровнем контроля БА в группах за 24 недели исследования

Через первые 12 недель минимальную кратность дневных симптомов имели пациенты 1 группы (статистически значимые различия по сравнению со 2, 3 и 4 группами). В дальнейшем за последние 12 недель и за весь период наблюдения по данному параметру различий между группами не было выявлено.

Более высокая кратность ночных симптомов в ходе исследования была зафиксирована у пациентов 2 группы (статистически значимые различия по сравнению со 1, 3 и 4 группами). При этом использование FeNO мониторинга для подбора базисной терапии БА позволило добиться у пациентов 3 группы меньшей кратности ночных симптомов, чем в группе 4, где подбор терапии был ориентирован только на оценку контроля БА.

Таблица 4.5 Динамика клинических симптомов и объема симптоматической терапии БА в группах лечения

Параметр	Этап исследования	Ед.измерения	Группа 1		Группа 2		Группа 3		Группа 4		p
			М	SD	М	SD	М	SD	М	SD	
Дневные симптомы	Исход	Кол-во в неделю	3,08	1,24	3,00	1,21	3,75	0,85	3,13	1,26	p>0,05
	1 - 12 неделя		2,39	0,57	3,10*	0,71	2,69*	0,75	3,11*	0,73	p<0,05
	12 - 24 неделя		1,99	0,77	2,35	0,92	1,89	0,77	1,97	0,82	p>0,05
	1-24 неделя		2,19	0,56	2,73	0,71	2,29	0,60	2,54	0,57	p>0,05
		Δ% к исходу	-28,94%	NA	-9,14%	NA	-38,89%	NA	-18,67%	NA	
Ночные симптомы	Исход	Кол-во в неделю	2,42	1,16	2,92	1,00	2,71	0,91	2,46	1,25	p>0,05
	1 - 12 неделя		0,95	0,76	1,98	1,63	0,63[#]	0,45	1,10^{\$}	0,93	p<0,05
	12 - 24 неделя		0,14	0,28	0,88	0,91	0,15[#]	0,36	0,27	0,55	p>0,05
	1-24 неделя		0,55	0,40	1,43*	1,08	0,39[#]	0,36	0,68[#]\$	0,68	p<0,05
		Δ% к исходу	-77,44%	NA	-50,95%	NA	-85,64%	NA	-72,25%	NA	
Объем симптоматической терапии	Исход	Доз в неделю	6,33	1,44	6,83	1,70	7,46	1,22	6,46	1,18	p>0,05
	1 - 12 неделя		3,07	1,33	3,58*	1,67	3,82*	1,78	4,44*	1,59	p<0,05
	12 - 24 неделя		2,07	1,65	3,10	2,14	1,85	1,64	2,07	1,81	p>0,05
	1-24 неделя		2,7	1,23	4,1	1,81	2,84	1,38	3,4	1,25	p>0,05
		Δ% к исходу	-59,43%	NA	-41,97%	NA	-61,96%	NA	-49,62%	NA	

Примечание: p – статистическая значимость межгрупповых различий; *- статистически значимые различия по отношению к группе 1; # - статистически значимые различия по отношению к группе 2; \$ - статистически значимые различия по отношению к группе 3;

Наилучшая динамика регресса ночных приступов в ходе исследования (первые 12 недель против последних 12 недель) отмечалась в 1 и 3 группах - на 85%, 76% соответственно. Пациенты 2 группы имели максимальное количество приступов за 24 недели наблюдения. (Рисунок 4.7.(а))

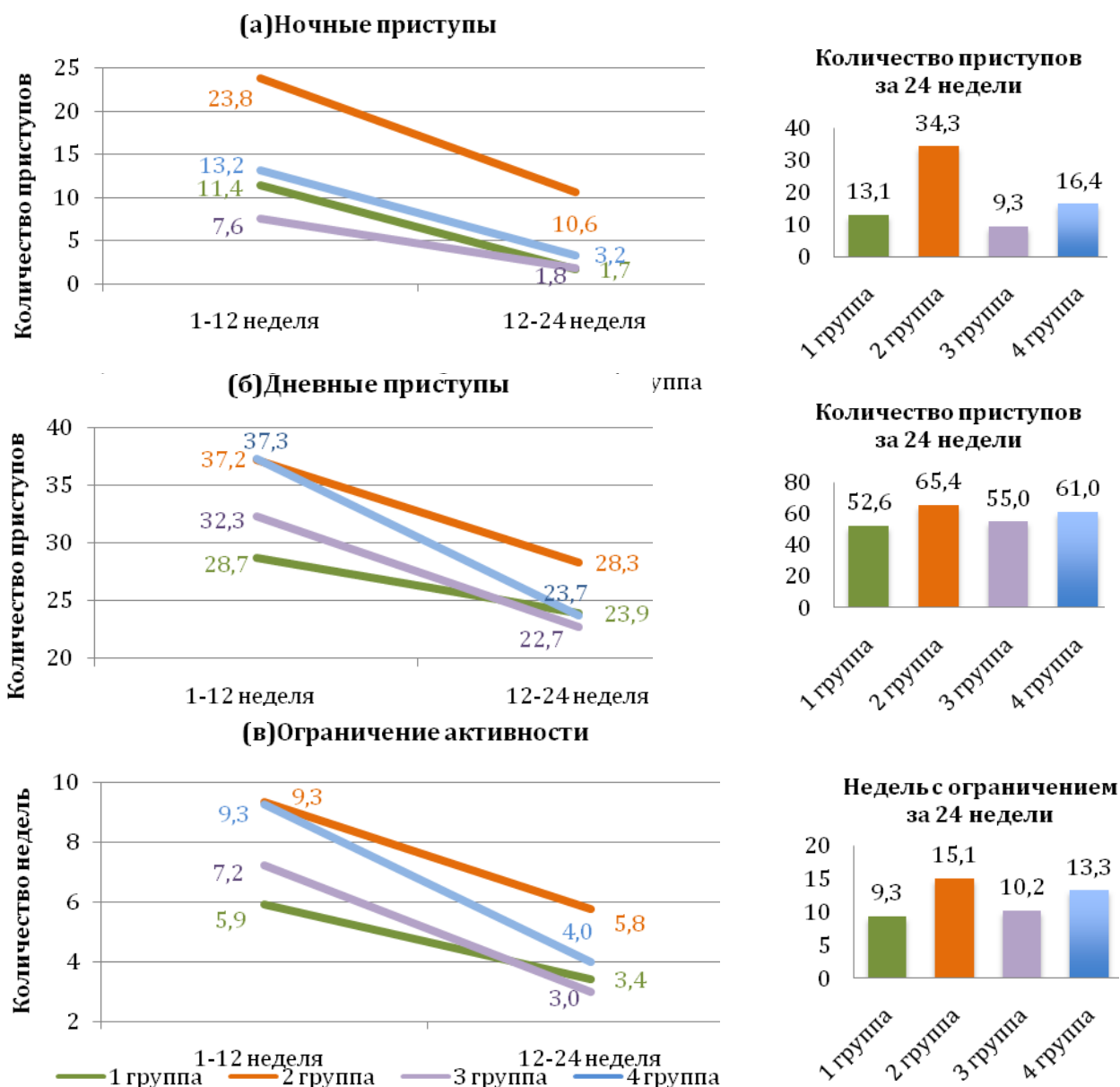


Рисунок 4.7. Динамика клинических симптомов БА в группах за 24 недели исследования

Наибольшее количество недель с ограничением активности из-за симптомов астмы за первые 12 недель и за весь период наблюдения имели пациенты 2 и 4 групп ($p < 0,05$) по сравнению с 1 и 3 группами. (Рисунок 4.7.(в))

Динамика дневных симптомов в ходе исследования не имела статистически значимых изменений. (Рисунок 4.7.(б))

Кратность использования бронхолитиков за первые 12 недель исследования между группами имела статистически значимые различия и была самой низкой у пациентов 1 группы (статистически значимые различия по сравнению со 2, 3 и 4 группами). (Таблица 4.5) За весь период наблюдения максимальный объем бронходилататоров короткого действия был использован пациентами 2 группы. (Рисунок 4.8.)

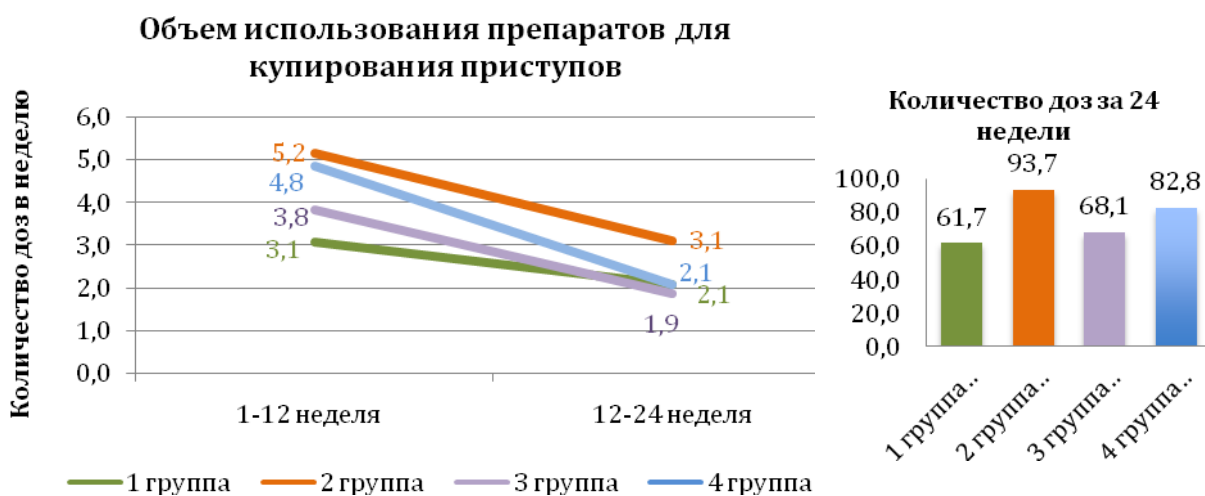


Рисунок 4.8. Динамика объема симптоматической терапии БА в группах в ходе исследования.

В ходе проведения исследования наблюдалась более прогрессивная динамика относительно увеличения количества бессимптомных дней у пациентов 1 и 3 групп по сравнению с группами 2 и 4. Несмотря на то, что к 6 месяцу количество бессимптомных дней в месяц было сопоставимо между группами, за весь период исследования количество бессимптомных дней в 1 группе было на 20,5% больше чем во 2 группе ($p < 0,05$) и составило 113 ± 15 дней. (Рисунок 4.9.)

Доля пациентов перенесших одно и более обострений за 24 недели исследования составила 16,7% (2/12), 50% (6/12), 16,7% (4/24) и 20,1% (5/24) соответственно в 1, 2, 3 и 4 группах. ($p < 0,05$) Непрерывного 12 недельного

контроля в ходе исследования удалось достичь у 41,7% (5/12), 25%(3/12), 45,8% (11/24) и 37,5% (9/24) пациентов соответственно в 1, 2, 3 и 4 группах ($p<0,05$).

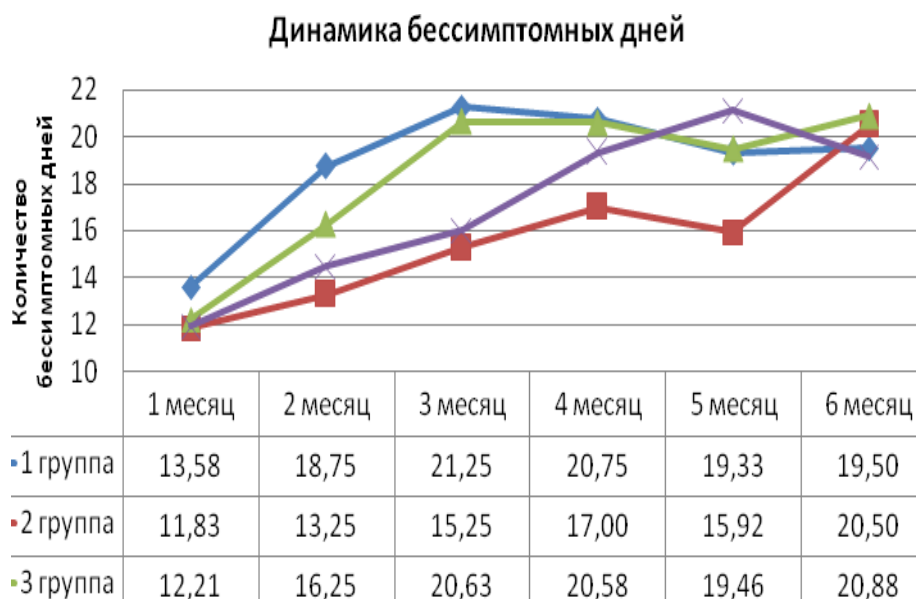


Рисунок 4.9. Динамика количества бессимптомных дней в ходе исследования.

Исходно группы не имели статистически значимых различий ни по одному из показателей функции внешнего дыхания. (Таблица 4.6) В 1 и 2 группах доля пациентов с $ОФВ_1 < 80\%$ от должного составила 83% (10/12) для каждой из групп и была выше, чем в 3 группе (70,8% (17/24)) и 4 группе (66,7% (16/24)).

Через 12 недель терапии между группами появились статистически значимые различия ($p<0,05$) относительно показателей характеризующих процесс обструкции в бронхах мелкого и среднего калибра - $МОС_{50}$ и $МОС_{25}$. В результате межгруппового сравнения было установлено, что уровень $МОС_{25}$ через 12 недель во 2 группе был достоверно ниже, чем в 3 и 4 группах на 22% и 25,3% соответственно, а уровень $МОС_{50}$ на 14% по сравнению с 4 группой. Во всех исследуемых группах к 12 неделе лечения был отмечен статистически достоверный ($p<0,05$) прирост $ОФВ_1$, $МОС_{50}$ и $МОС_{25}$. (Рисунок 4.10.(а)) При этом степень прироста $ОФВ_1$ во 2 группе была в 2 раза ниже, чем в 1 группе.

Через 24 недели степень прироста ОФВ₁, МОС₅₀ и МОС₂₅ к исходу между группами была сопоставима. (Рисунок 4.10.(б))

Таблица 4.6 Показатели ФВД в группах лечения

	Показатели ФВД	1 группа		2 группа		3 группа		4 группа		p
		М	SD	М	SD	М	SD	М	SD	
Исход	ЖЕЛ	95,5	10,1	93,3	9,9	91,5	18,0	91,4	13,0	>0,05
	ФЖЕЛ	98,2	8,2	91,6	7,8	91,4	17,6	93,9	8,6	>0,05
	ОФВ ₁	68,6	9,6	70,1	10,8	75,7	13,9	73,7	12,6	>0,05
	индекс Тиффно	70,7	14,0	77,1	13,4	87,0	28,8	78,8	13,5	>0,05
	ПСВ	94,3	17,5	92,1	13,7	98,2	19,6	97,0	18,0	>0,05
	МОС ₅₀	62,7	11,5	60,8	13,6	70,3	19,7	74,6	13,9	>0,05
	МОС ₂₅	67,5	13,7	62,4	22,9	71,3	20,3	76,0	17,1	>0,05
Через 3 месяца	ЖЕЛ	96,5	10,2	92,0	9,1	93,9	17,6	91,3	12,7	>0,05
	ФЖЕЛ	99,1	8,3	90,3	7,3	93,7	17,2	93,9	8,7	>0,05
	ОФВ ₁	92,2	10,8	82,1	10,7	92,8	16,2	91,8	13,3	>0,05
	индекс Тиффно	82,8	14,6	90,0	12,7	104,1	28,5	96,4	19,8	>0,05
	ПСВ	95,2	17,7	88,5	10,7	99,1	19,8	97,0	18,0	>0,05
	МОС ₅₀	83,5	9,7	75,7	11,7	85,9	19,4	88#	11,4	<0,05
	МОС ₂₅	82,0	8,1	71,4	17,3	91,8#	22,5	95,6*#	17,7	<0,05
Через 6 месяцев	ЖЕЛ	97,4	10,3	93,2	9,3	94,9	17,8	90,4	16,5	>0,05
	ФЖЕЛ	100,1	8,4	91,5	7,5	94,6	17,4	90,9	15,0	>0,05
	ОФВ ₁	92,3	7,9	91,2	9,7	93,8	16,4	93,2	13,5	>0,05
	индекс Тиффно	88,5	17,0	92,0	14,2	105,2	28,8	104,3	28,3	>0,05
	ПСВ	96,1	17,9	92,1	13,6	100,1	20,0	96,9	20,0	>0,05
	МОС ₅₀	90,9	14,8	79,1	29,8	87,7	21,1	95,2	21,6	>0,05
	МОС ₂₅	87,5	11,8	77,2	25,9	94,5	27,4	100,0	25,2	>0,05

Примечание: p – статистическая значимость межгрупповых различий; *-

статистически значимые различия по отношению к группе 1; # - статистически значимые различия по отношению к группе 2

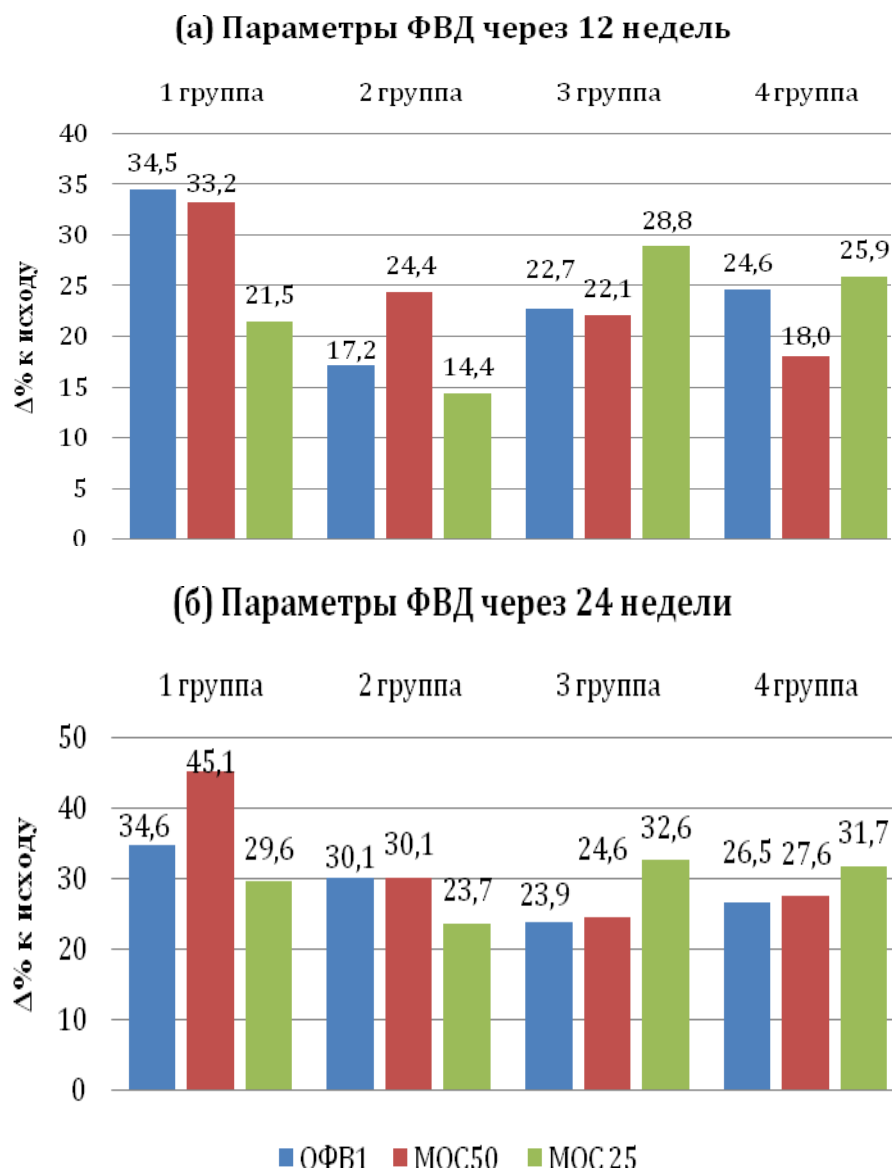


Рисунок 4.10. Динамика показателей ФВД через 12 (а) и 24 (б) недели лечения

Таким образом, алгоритм подбора базисной терапии по критериям GINA у пациентов 2 группы с дефицитом магния был менее эффективен как в отношении уменьшения количества симптомов БА, так и в отношении достижения контроля над заболеванием по сравнению с пациентами 1 группы, где решение об изменении базисной терапии принималось на основании результатов мониторинга Fe_{NO} . У пациентов с дефицитом магния повышенный

уровень Fe_{NO} в ходе исследования сохранялся более длительно по сравнению с пациентами без дефицита магния, что отражалось на динамике клинических симптомов и показателей ФВД. Мониторинг Fe_{NO} у пациентов с низким уровнем эритроцитарного магния способствовал более раннему пересмотру базисной терапии и скорейшему достижению ее оптимального объема для поддержания контроля БА, что привело к увеличению количества бессимптомных дней, снижению частоты обострений и объема симптоматической терапии. Однако, достижение такого результата потребовало назначения базисной терапии более высоких ступеней, по сравнению с пациентами без дефицита эритроцитарного магния.

ГЛАВА 5. ВЛИЯНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ДЕФИЦИТА МАГНИЯ НА ДИНАМИКУ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФАРМАКОТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

В третий этап исследования с целью изучения влияния коррекции дефицита магния на эффективность базисной терапии в отношении подавления аллергического воспаления были включены 75 детей с диагнозом БА. Все пациенты на момент включения имели неконтролируемое течение БА по критериям GINA (2011). Средний возраст пациентов включенных в 3 этап исследования составил $13,44 \pm 2,8$ лет, а соотношение мальчики/девочки - 54/21. Среднее значение ACQ-5 теста среди всех пациентов было $1,76 \pm 0,19$ баллов, при этом у каждого пациента ACQ-5 был $\geq 1,5$. Атопический фенотип БА у всех пациентов был подтвержден или анамнестически, или в ходе аллергообследования, проведенного в рамках данного этапа исследования – средний уровень общего IgE составил $406,1 \pm 224,1$ ЕД/мл. Среднее значение утреннего предилататорного (Пре-BD) ОФВ₁ среди пациентов составило $77,5 \pm 8,5\%$, при этом на момент включения в исследование у каждого пациента данный показатель был $< 90\%$ от должной величины. Средний уровень Fe_{NO} на момент включения в исследование среди пациентов составил $46,6 \pm 11,9$ ppb и у каждого из пациентов был > 36 ppb. Средняя концентрация магния в плазме крови составила – $0,96 \pm 0,15$ ммоль/л, в эритроцитах $1,72 \pm 0,27$ ммоль/л. При этом у 50 человек (66,6%) уровень эритроцитарного магния был ниже 1,65 ммоль/л.

Пациенты включенные в третий этап исследования до момента включения в исследование в течение минимум 3-х месяцев находились на второй ступени базисной терапии БА: 46 человек (61,3%) получали низкие дозы

ИГКС (эквивалент <250мкг флутиказона сухого порошка в сутки); 29 человек (38,7%) получали АЛТР в возрастной дозе. В соответствии с дизайном исследования после рандомизации у всех пациентов базисная терапия БА была увеличена на одну ступень.

В результате стратификационной рандомизации были сформированы 3 группы, сопоставимые по возрасту, полу, предшествующей и стартовой базисной терапии. Характеристика групп представлена в таблице 5.1.

Таблица 5.1 Характеристика групп

Критерии		Единицы	Группы		
			1 группа (Коррекция дефицита магния)	2 группа (Дефицит магния)	3 группа (Без дефицита магния)
Количество	человек	n	25	25	25
Возраст	лет	M±SD	13,3±2,9	13,6±2,8	13,4±3
Пол	мужской	n, (%)	18(72)	19(76)	17(68)
	женский	n, (%)	7(28)	6(24)	8 (32)
Предшествующая терапия по GINA	ндИГКС	n, (%)	15(60)	15(60)	16(60)
	АЛТР	n, (%)	10(40)	10(40)	9(40)
Стартовая терапия по GINA	ндИГКС/ДДБА	n, (%)	15(60)	15(60)	15(60)
	ндИГКС/АЛТР	n, (%)	10(40)	10(40)	10(40)
АСQ-5	баллы	M±SD	1,7±0,17	1,8±0,19	1,8±0,21
Mg²⁺ в плазме	ммоль/л	M±SD	0,95±0,14	0,93±0,13	0,97±0,15
Mg²⁺ в эритроцитах	ммоль/л	M±SD	1,56±0,1	1,54±0,1	2±0,1
Общий IgE	МЕ/мл	M±SD	357±219	369±185	491±246
Эозинофилы крови	Клеток/мкл	M±SD	338±182	327±152	415±257
FeNO	ppb	M±SD	47±14,3	44±8,6	49±12,1
ОФВ₁	% от должных значений	M±SD	77±8,5	77±8,0	78±9,2

Примечание: ндИГКС – низкие дозы ингаляционных глюкокортикостероидов; АЛТР – антагонисты антилейкотриеновых рецепторов; ДДБА – длительно действующие β₂-агонистов

Исходно частота дневных симптомов за месяц предшествовавший включению в исследование составила $3,4 \pm 1,5$, $3,4 \pm 1,4$ и $3 \pm 1,4$ приступа в неделю для 1, 2 и 3 групп соответственно и была сопоставима между группами. (Таблица 5.2) В течение 24 недель в каждой из групп исследования на фоне проводимой терапии отмечалась статистически значимое уменьшение дневных симптомов ($p < 0,05$). При этом динамика этих изменений между группами имела различия. Так к 3 месяцу исследования частота дневных симптомов в 1 группе стала статистически значимо ниже по сравнению со 2 и 3 группами. (Рисунок 5.1.)

Частота дневных симптомов за все время исследования во 2 группе была статистически достоверно ($p < 0,05$) выше на 13% по сравнению как с 1-й, так и 3-й группами. Между 1 и 3 группами по данному параметру статистически значимых различий не было.

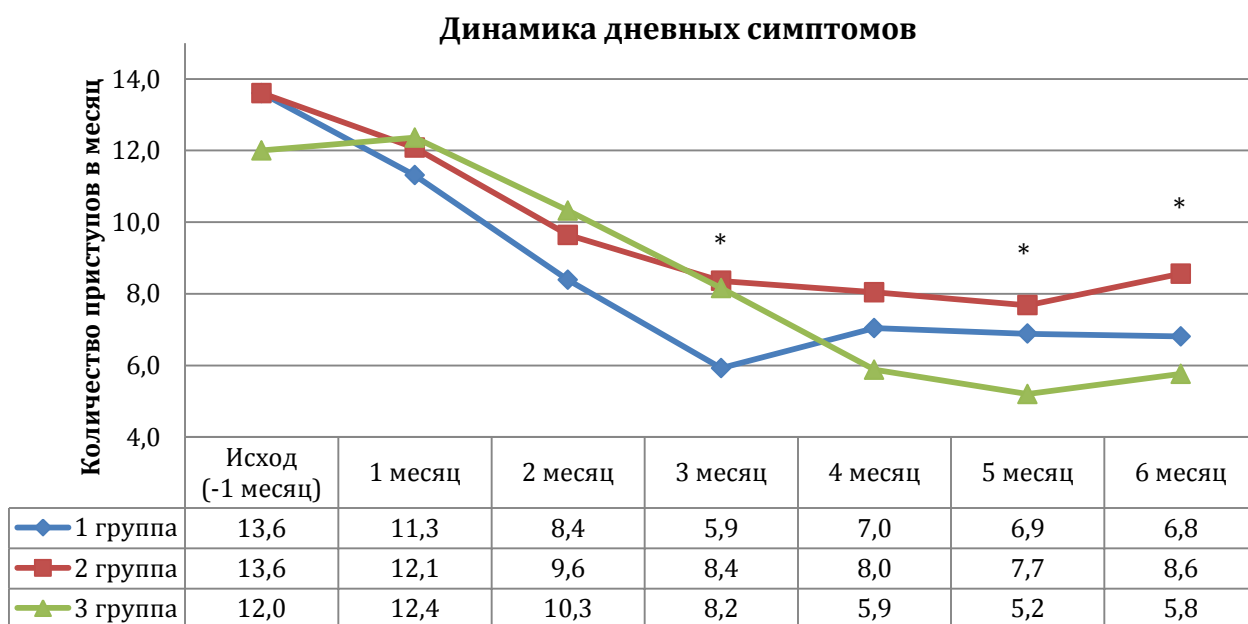


Рисунок 5.1. Динамика дневных приступов БА в ходе исследования

Примечание: * - достоверные отличия изменений показателя между группами

Относительно частоты ночных приступов исходно сравниваемые группы также были между собой сопоставимы - $1,16 \pm 0,85$, $1,2 \pm 0,76$ и $1,12 \pm 0,88$ приступа в неделю для 1, 2 и 3 групп соответственно. (Таблица 5.2) На протяжении первых 2х месяцев во всех сравниваемых группах наблюдалось

статистически значимое ($p < 0,05$) снижение частоты ночных приступов по сравнению с исходным уровнем. Частота ночных приступов за 3-й месяц исследования во 2 группе оказалась достоверно выше ($p < 0,05$) на 36% и 76% по сравнению с 1 и 3 группами соответственно. После пересмотра объема базисной терапии через 3 месяца лечения на протяжении 2-х последующих месяцев различия между группами по данному параметру отсутствовали. Однако, за последний месяц наблюдения частота ночных приступов в 1 и 2 группах с исходным низким уровнем эритроцитарного магния оказалась достоверно выше ($p < 0,05$) по сравнению с частотой в 3 группе на 84,6 % и 86,7% соответственно. (Рисунок 5.2.) Частота ночных приступов за все время исследования была статистически достоверно ($p < 0,05$) ниже на 32,4% в 1 группе и на 56,9% в 3 группе по сравнению со 2 группой. Между 1 и 3 группами по данному параметру статистически значимых различий не было.

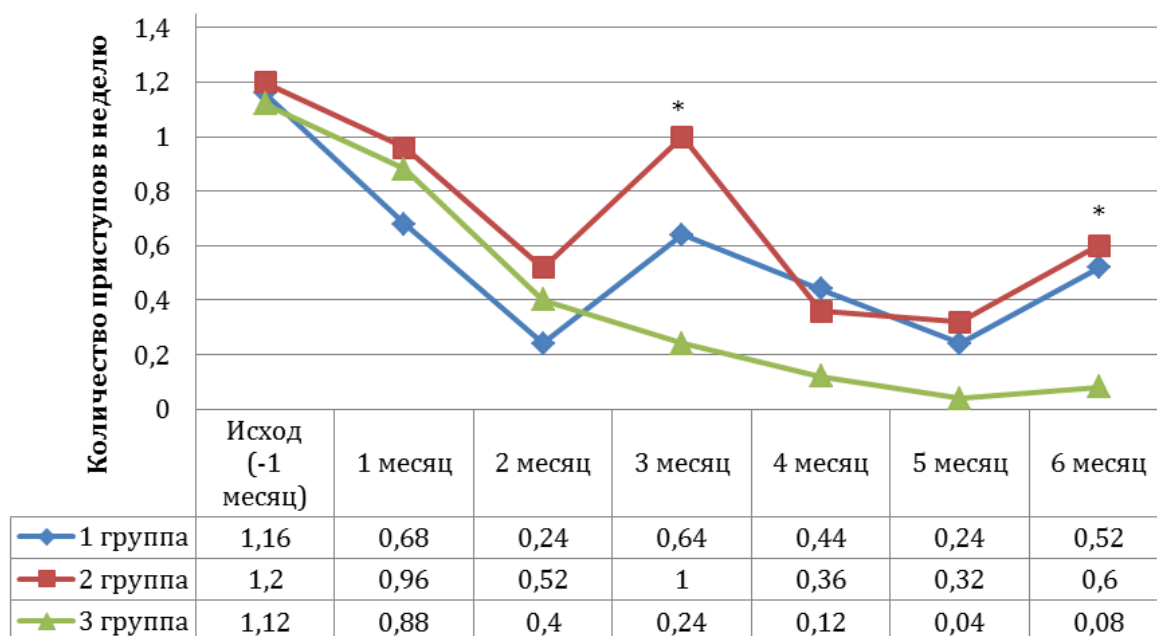


Рисунок 5.2. Динамика ночных приступов БА в ходе исследования

Примечание: * - достоверные отличия изменений показателя между группами

В ходе исследования во всех группах наблюдалось статистически достоверное уменьшение количества недель с ограничением активности из-за симптомов БА. При этом степень снижения данного параметра была неравнозначной между группами. Количество недель с ограничением активности из-за

симптомов астмы за первые три месяца статистически значимо между группами не отличалось ($p>0,05$). Однако, количество недель с ограничением активности из-за симптомов астмы за три последних месяцев исследования (12-24 неделя), статистически достоверно ($p<0,05$) отличалось между группами и было меньше, чем количество недель с ограничением активности за первые три месяца (1-12 неделя) в 1 группе на 38,6%, во 2 группе на 33,3 % и в 3 группе на 72,8%. (Рисунок 5.3.) За весь период исследования данный параметр статистически достоверно отличался между 1 и 2 группами ($p<0,05$) и составил $10,72\pm 5,3$ и $13,8\pm 4,5$ приступа за 24 недели в 1 и 2 группах соответственно. (Таблица 5.2)

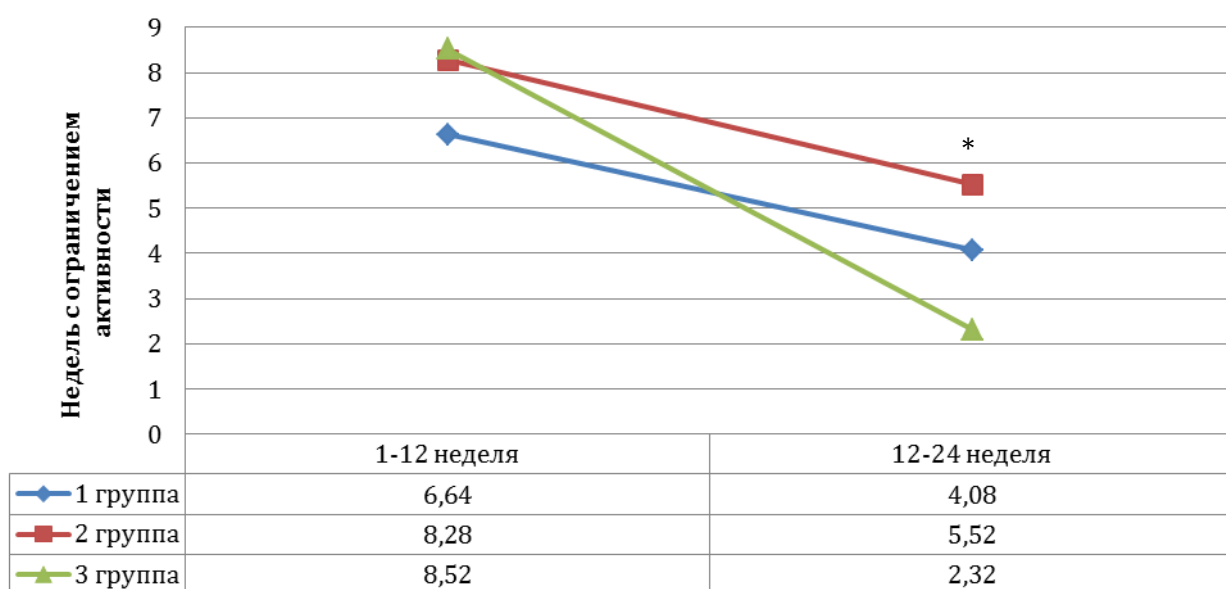


Рисунок 5.3. Ограничение активности из-за симптомов БА в ходе исследования

Примечание: * - достоверные отличия изменений показателя между группами

Уменьшение количества ночных и дневных симптомов в исследуемых группах привело к росту количества бессимптомных дней. Так количество бессимптомных дней за первые три месяца исследования составило $56\pm 8,8$, $50,9\pm 11,1$ и $51,4\pm 8,6$ дней за период в 1, 2 и 3 группах соответственно. Различия между 1 группой и группами 2 и 3 были статистически не значимыми ($p>0,05$). За последние три месяца количество бессимптомных дней увеличилось на 10,4%, 11,3% и 30,5% в 1, 2 и 3 группах соответственно по сравнению с

результатами за первые три месяца исследования. (Рисунок 5.4.) Количество бессимптомных дней за весь период исследования составило $117,9 \pm 15,9$, $107,6 \pm 14,7$ и $118,4 \pm 11,8$ дней за период в 1, 2 и 3 группах соответственно и было статистически значимо ($p > 0,05$) ниже у пациентов 2 группы.

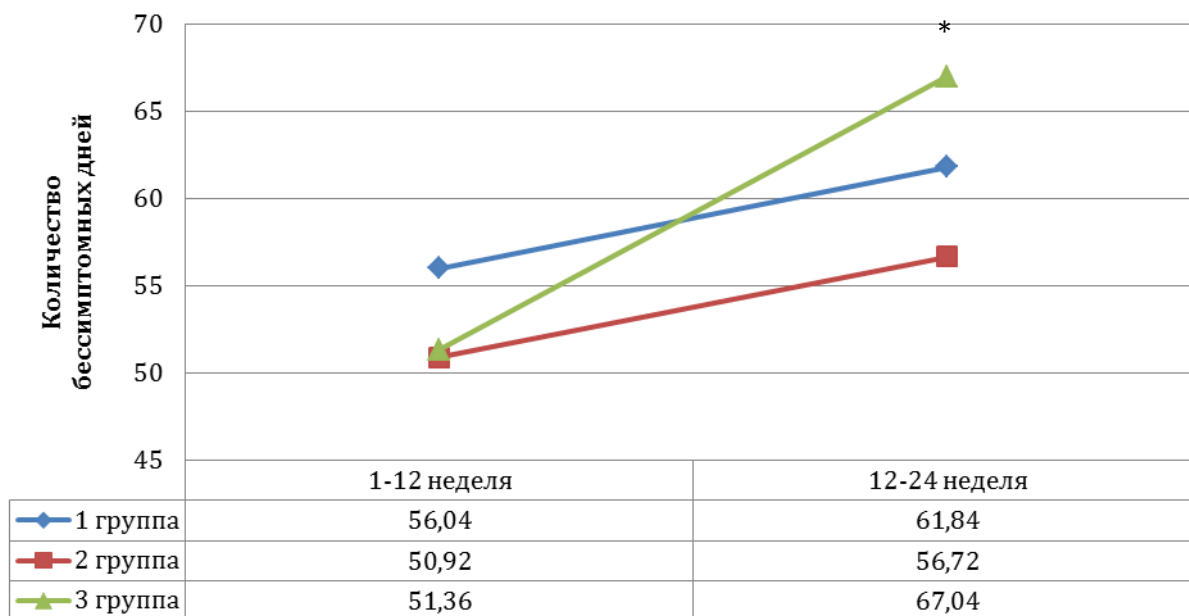


Рисунок 5.4. Динамика количества бессимптомных дней в ходе исследования

Примечание: * - достоверные отличия изменений показателя между группами

На фоне уменьшения клинических проявлений БА и роста количества бессимптомных дней на фоне проводимой базисной терапии БА в группах зафиксировано снижение объема использования препаратов для купирования приступов БА. Исходно объем использования бронхолитиков короткого действия пациентами 1, 2 и 3 групп был сопоставим. (Таблица 5.2) За первые три месяца исследования в 1 группе было использовано меньшее количество доз бронходилататоров короткого действия ($29,1 \pm 15,5$ доз) по сравнению с результатами во 2 группе ($44,1 \pm 22,2$ доз) и 3 группе ($40 \pm 15,7$ доз). Объем симптоматической терапии за последние три месяца исследования (12-24 неделя) в 1 и 2 группах был достоверно выше ($p > 0,05$), чем в 3 группе. За весь период наблюдения (1-24 неделя) сохранялись статистически значимые ($p > 0,05$) различия между 2 и 3 группами. (Рисунок 5.5)

Таблица 5.2 Динамика клинических симптомов и объема симптоматической терапии БА в группах лечения

Параметр	Этап исследования	Ед.измерения	Группа 1		Группа 2		Группа 3		p
			М	SD	М	SD	М	SD	
Дневные симптомы	Исход	Кол-во в неделю	3,40	1,50	3,40	1,47	3,00	1,47	p>0,05
	1 - 12 неделя		2,20	0,62	2,51	0,76	2,57	0,61	p>0,05
	12 - 24 неделя		1,75	0,81	2,02	0,67	1,40#	0,52	p<0,05
	1-24 неделя		1,97	0,54	2,27*	0,39	1,99#	0,46	p<0,05
	Δ% к исходу		-41,96%	NA	-33,24%	NA	-33,67%	NA	
Ночные симптомы	Исход	Кол-во в неделю	1,16	0,85	1,20	0,76	1,12	0,88	p>0,05
	1 - 12 неделя		0,52	0,66	0,83	0,80	0,51	0,62	p>0,05
	12 - 24 неделя		0,40	0,58	0,43*	0,50	0,08*#	0,20	p<0,05
	1-24 неделя		0,46	0,58	0,63*	0,40	0,29#	0,32	p<0,05
	Δ% к исходу		-60,34%	NA	-47,50%	NA	-74,11%	NA	
Объем симптоматической терапии	Исход	Доз в неделю	9,12	3,37	9,36	3,25	8,24	3,28	p>0,05
	1 - 12 неделя		2,43	1,29	3,67	1,85	3,33	1,31	p>0,05
	12 - 24 неделя		1,70	1,57	2,73	1,59	1,4*#	1,69	p<0,05
	1-24 неделя		2,06	1,07	3,20	1,23	2,37#	1,02	p<0,05
	Δ% к исходу		-77,38%	NA	-65,78%	NA	-71,24%	NA	

Примечание: p – статистическая значимость межгрупповых различий; *- статистически значимые различия по отношению к группе 1; # - статистически значимые различия по отношению к группе 2

Исходно группы не имели статистически значимых различий (p>0,05) ни по одному из оцениваемых параметров ФВД. (Таблица 5.3) У всех пациентов включенных в исследование уровень ОФВ₁ был ниже 90% от должного значения на момент включения в исследование.

Через 3 месяца терапии ОФВ₁, Индекс Тиффно, МОС₂₅ и МОС₅₀ в группе 2 были статистически значимо (p<0,05) ниже данных показателей ФВД в 1 и 3 группах. Уровень ПСВ был достоверно (p<0,05) выше в 1 группе по сравнению с 2 и 3 группой. Доля пациентов с уровнем ОФВ₁ выше 90% от должного во 2 группе составила 28% (7/25) и была достоверно (p<0,05) в 2 раза ниже по сравнению с 1 группой (64% (16/25)) и 3 группой (72%(18/25)).

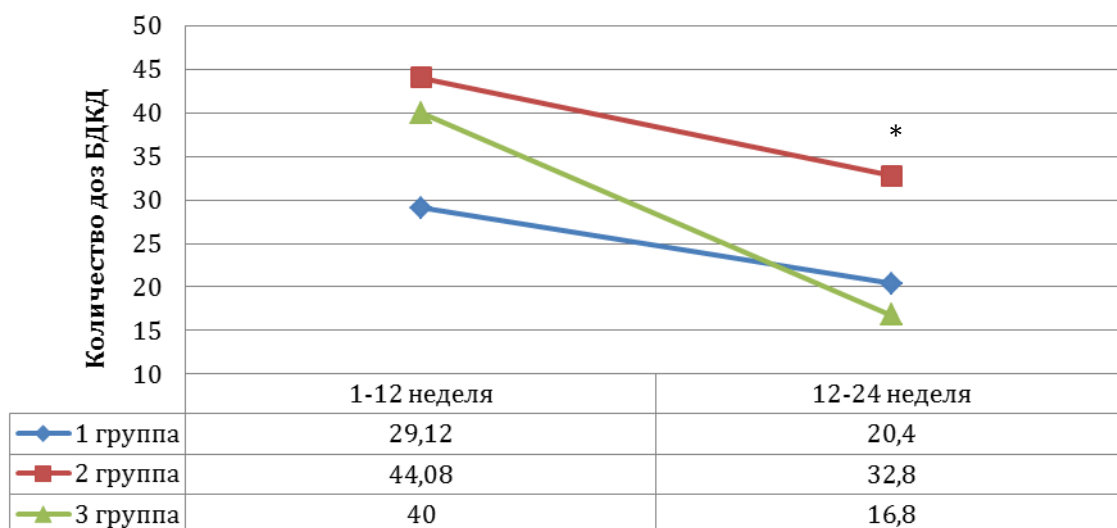


Рисунок 5.5. Динамика объема симптоматической терапии БА в группах в ходе исследования.

Примечание: * - достоверные отличия изменений показателя между группами

Через 6 месяцев терапии между группами имели место достоверные различия только относительно $МОС_{25}$ и $МОС_{50}$. Уровень $МОС_{25}$ и $МОС_{50}$ оказался статистически значимо ($p < 0,05$) ниже в 1 и 2 группах, у пациентов с исходным дефицитом магния, по сравнению с 3 группой. Доля пациентов с уровнем $ОФВ_1$ выше 90% от должного через 6 месяцев терапии между группами составила 48%, 60% и 64% соответственно в 1, 2 и 3 группе и достоверных межгрупповых отличий не имела ($p > 0,05$).

Латентный бронхоспазм в бронходилатационной пробе с сальбутамолом был выявлен у 48% (12/25) пациентов 1 и 2 групп; а также у 40% (10/25) пациентов 3 группы. Латентная бронхообструкция была выявлена у 16% (4/25), 32% (8/25) и 12% (3/25) пациентов через 3 месяца в 1, 2 и 3 группах соответственно. Через 6 месяцев в 1 группе доля пациентов с латентным бронхоспазмом выросла до 32% (8/25), а во 2 и 3 группах осталось неизменной.

Выраженность гиперреактивности бронхов по данным теста с метахолином исходно между группами была статистически достоверно ($p < 0,05$) выше в 1 и 2 группах по сравнению с 3 группой. Во всех группах на фоне проводимой базисной терапии отмечалось достоверное ($p < 0,05$) увеличение $РС20$ метахолина через 3 и 6 месяцев исследования по сравнению с исходом. (Рис. 5.7)

Таблица 5.3 Динамика показателей функции внешнего дыхания в группах лечения

Этап исследования	Группы	Единицы измерения	Показатели ФВД						
			ЖЕЛ	ФЖЕЛ	ОФВ ₁	индекс Тиффно	ПСВ	МОС ₅₀	МОС ₂₅
Исход	1 группа	М	93,7	93,3	76,5	83,0	84,3	77,7	75,0
		SD	16,1	12,5	8,5	11,7	13,9	24,1	29,5
	2 группа	М	87,9	89,2	76,9	88,6	82,3	77,2	78,7
		SD	10,2	12,5	8,0	19,6	12,6	18,2	20,8
	3 группа	М	96,2	96,8	79,0	82,7	85,5	90,0	93,1
		SD	11,5	10,0	9,2	14,5	11,9	23,5	32,1
	Межгрупповые различия	р	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
3 месяц	1 группа	М	102,4	96,5	94,2	97,9	98,0	89,9	87,8
		SD	7,1	7,8	7,7	7,1	7,8	10,3	10,0
		Δ% к исходу	9,3%	3,5%	23,2%	17,9%	16,2%	15,8%	17,1%
	2 группа	М	97,4	94,1	83,6*	89,4*	87,1*	70,6*	67,2*
		SD	7,4	7,3	9,8	12,9	4,5	8,5	9,0
		Δ% к исходу	10,7%	5,4%	8,6%	0,9%	5,8%	-8,5%	-14,6%
	3 группа	М	97,6	96,2	96,6#	101,7#	88,4*	90,0#	93,1#
		SD	10,3	11,5	6,4	13,1	8,8	23,5	32,1
		Δ% к исходу	1,5%	-0,6%	22,3%	23,0%	3,4%	0,0%	0,0%
	Межгрупповые различия	р	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
	6 месяц	1 группа	М	99,7	95,1	87,8	92,6	89,5	79,2
SD			8,6	6,7	11,2	12,7	8,4	13,6	13,9
Δ% к исходу			6,4%	2,0%	14,7%	11,6%	6,1%	2,0%	2,6%
2 группа		М	99,0	94,8	91,4	96,8	89,7	78,0	75,4
		SD	7,9	7,2	10,0	11,5	7,9	11,1	12,0
		Δ% к исходу	12,6%	6,2%	18,8%	9,3%	9,0%	1,0%	-4,3%
3 группа		М	99,8	99,7	95,9	96,7	86,0	96,2*#	97,5*#
		SD	8,0	9,6	5,8	7,6	8,9	19,0	27,2
		Δ% к исходу	3,7%	3,1%	21,4%	16,9%	0,6%	6,8%	8,0%
Межгрупповые различия		р	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05

Примечание: р – статистическая значимость межгрупповых различий; *- статистически значимые различия по отношению к группе 1; # - статистически значимые различия по отношению к группе 2

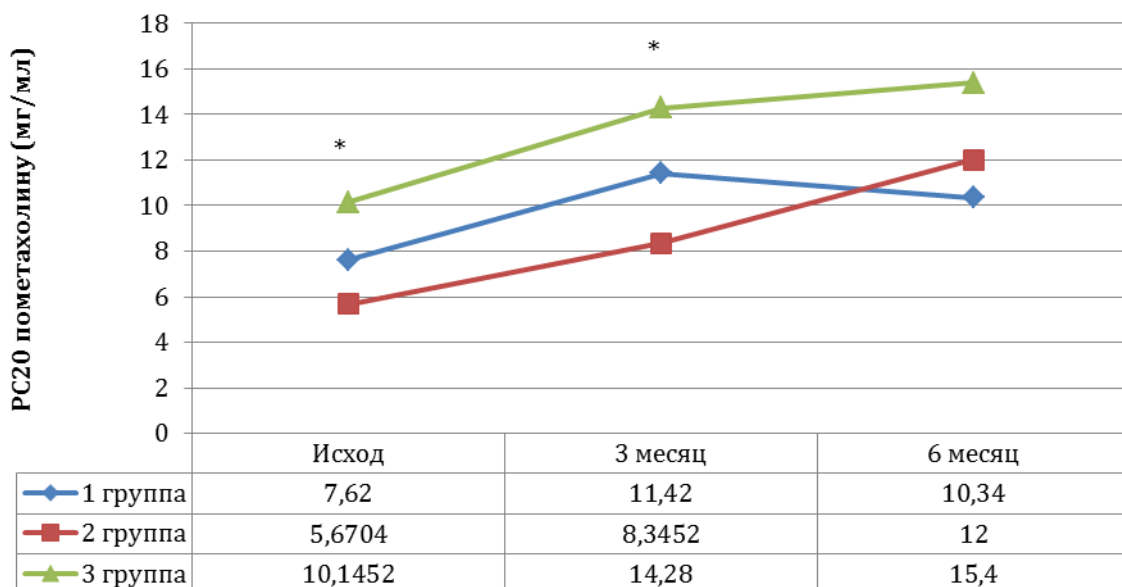


Рисунок 5.7. Динамика PC20 по метахолину (мг/мл) в группах в ходе исследования.

Примечание: * - достоверные отличия изменений показателя между группами

Величина PC20 метахолина через 3 месяца была достоверно ниже во 2 группе по отношению к 3 группе ($p < 0,05$). Однако, через 6 месяцев PC20 метахолина в группах была сопоставима и не имела статистически значимых различий. При этом максимальное снижение PC20 по метахолину было отмечено в группе пациентов не получавших коррекцию сопутствующего дефицита магния. (Таблица 5.4)

Таблица 5.3 Динамика PC20 по метахолину в группах лечения

Этап исследования		PC20 (мг/мл)		
		1 группа	2 группа	3 группа
Исход	М	7,62	5,67	10,15
	SD	9,03	7,42	8,63
3 месяц	М	11,42	8,35	14,28
	SD	9,41	7,75	9,25
	Δ% к исходу	49,9%	47,2%	40,8%
6 месяц	М	10,34	12,00	15,40
	SD	9,40	9,43	10,44
	Δ% к исходу	35,7%	111,6%	51,8%

Через 1 месяц после начала терапии неконтролируемое течение БА сохранялось чаще у пациентов, не получавших коррекцию сопутствующего дефицита магния (24% (6/25) во 2 группе), чем в группах с коррекцией дефицита магния и исходно нормальным уровнем магния (8% (2/25) и 12% (3/25) соответственно в 1 и 3 группах). Однако, выявленные различия не были достоверными. (Рисунок 5.8.)

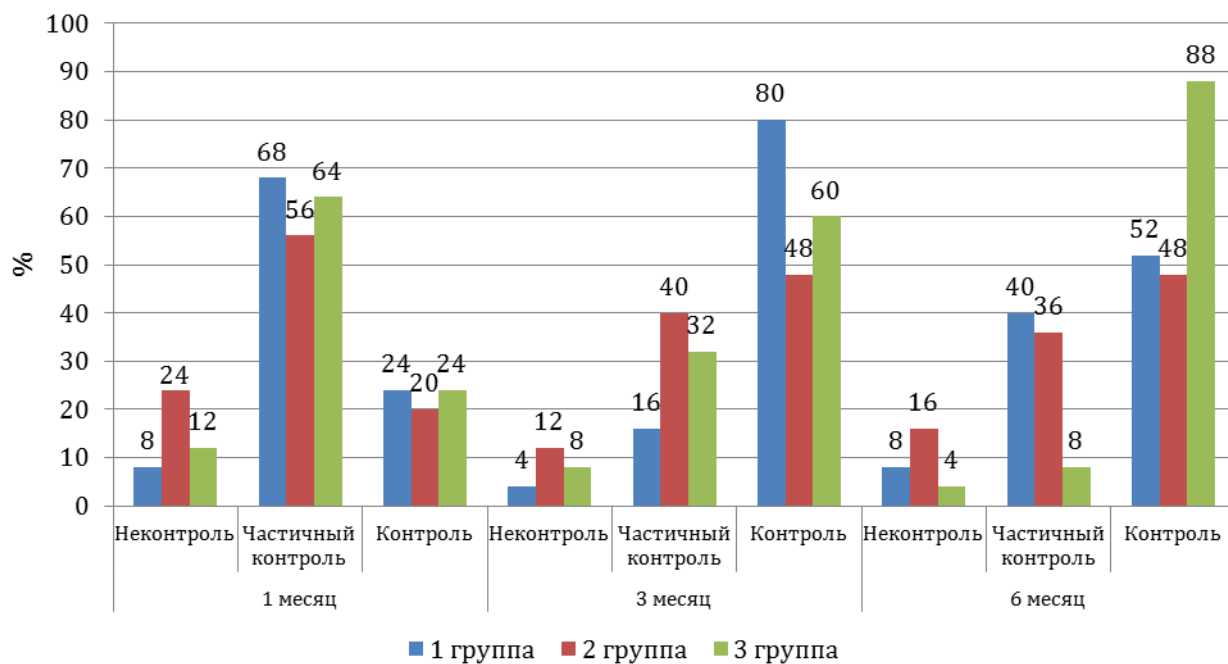


Рисунок 5.8. Динамика уровней контроля в ходе исследования в группах в ходе исследования.

Через 12 недель доля пациентов, достигших контролируемого течения БА, была наименьшей во 2 группе (48% (12/25)), по сравнению с 80% (20/25) и 60% (15/25) в 1 и 3 группах соответственно. Через 24 недели доли пациентов с контролируемым течением БА в 1 и 2 группах (52% (13/25) и 48% (12/25)) были сопоставимы, но были достоверно ($p < 0,05$) ниже по сравнению с 3 группой (88% (22/25)).

Назначенная, дополнительно к базисной терапии, коррекция сопутствующего дефицита магния МагнеВ6®форте (Санофи Винтроп Индустрия, Франция) в возрастной дозе у пациентов 1 группы, позволила

достоверно увеличить на 32% количество недель с контролируемым течением БА и снизить на 40,6% количество недель с неконтролируемым течением заболевания за 24 недели наблюдения по сравнению со 2 группой ($p < 0,05$). (Рисунок 5.9.) Статистически значимых различий в продолжительности контролируемого и неконтролируемого течения БА за 24 недели наблюдения между 1 и 3 группами установлено не было.

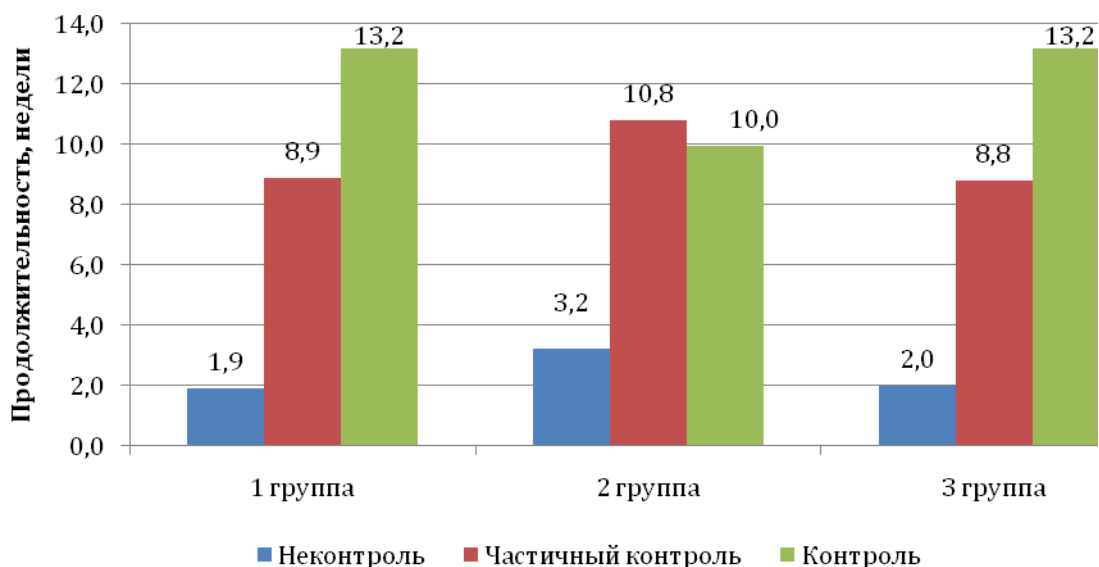


Рисунок 5.9. Продолжительность периодов с различным уровнем контроля БА в группах за 24 недели исследования

Результаты ACQ-5 теста показали в ходе исследования сходную динамику с результатами оценки уровня контроля по GINA. Через 4 недели во 2 группе результат ACQ-5 теста снизился менее выражено (на 18,2%) по отношению к исходному уровню, чем в 1 и 3 группах (на 38,5% и 36% соответственно). Однако, выявленные различия не были достоверными. Данная тенденция сохранялась на протяжении всего исследования. Через 8 недель в 1 группе результаты ACQ-5 теста были достоверно ($p < 0,05$) ниже по сравнению с результатами во 2 группе. Через 12 недель значения ACQ-5 теста в 1 и 3 группах были сопоставимы между собой и отличались от результатов во 2 группе. Через 24 недели результаты ACQ-5 теста в 1 и 2 группах были выше соответственно на 71% и 124% по сравнению с 3 группой. (Таблица 5.4) При

этом между сравниваемыми группами к моменту окончания исследования достоверных различий по результатам АСQ-5 теста установлено не было.

Таблица 5.4 Динамика результатов АСQ-5 теста в группах лечения

Этап исследования	Единицы измерения	Группа 1		Группа 2		Группа 3	
		Me	[Q2;Q4]	M	SD	M	SD
Исход	Баллы	1,70	0,17	1,76	0,19	1,80	0,21
4 неделя	Баллы	1,05	0,75	1,44	1,06	1,15	0,91
	Δ% к исходу	-38,50%		-18,18%		-36,00%	
8 неделя	Баллы	0,85	0,88	1,35*	0,92	1,07	0,93
	Δ% к исходу	-50,23%		-23,18%		-40,44%	
12 неделя	Баллы	0,87	0,84	1,29	0,98	0,85	0,87
	Δ% к исходу	-48,83%		-26,82%		-52,89%	
16 неделя	Баллы	0,88	0,98	0,87	0,79	0,64	0,62
	Δ% к исходу	-48,36%		-50,45%		-64,44%	
20 неделя	Баллы	0,73	0,70	0,98	1,03	0,52	0,24
	Δ% к исходу	-57,28%		-44,55%		-71,11%	
24 неделя	Баллы	0,99	0,95	1,30	1,07	0,58	0,69
	Δ% к исходу	-41,78%		-25,91%		-67,56%	

Примечание: *- статистически значимые различия по отношению к группе 1

Доля пациентов перенесших одно и более обострений за 24 недели исследования во 2 группе составила 56%(14/25) и была достоверно выше ($p<0,05$) по сравнению с 1 и 3 группой (28% (7/25)) и 16,7% (3/25) соответственно в 1 и 3 группе). Непрерывного 12 недельного контроля в ходе исследования удалось достичь у 48% (12/25), 28%(7/25) и 56%(11/24) соответственно в 1, 2, и 3 группах. Различия между 2 группой и группами 1 и 3 были статистически достоверными ($p<0,05$).

Результаты ежемесячного мониторинга Fe_{NO} , проводимого у пациентов на протяжении 6 месяцев исследования, представлены в таблице 5.5. Исходные уровни Fe_{NO} в сравниваемых группах достоверных отличий между собой не имели. Уровень Fe_{NO} через месяц после начала лечения снизился по сравнению к исходному во всех группах: на 40 % , 20% и 27% в 1, 2 и 3 группах

соответственно. Однако, выявленные различия между группами не были достоверными. Через два месяца уровень Fe_{NO} был статистически достоверно более высоким во 2 группе по сравнению с 1 и 3 группами ($p < 0,05$). Данная тенденция сохранялась на протяжении всего исследования. Начиная с 4 месяца и до окончания исследования уровень Fe_{NO} во 2 группе оставался достоверно ($p < 0,05$) более низким по сравнению с 3 группой. На протяжении последних 2х месяцев в 1 и 2 группах уровень Fe_{NO} был стал достоверно выше по сравнению с 3 группой ($p < 0,05$).

Таблица 5.5 Динамика уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе

		Период наблюдения							P
		Исход	1 месяц	2 месяц	3 месяц	4 месяц	5 месяц	6 месяц	
1 группа	M	46,48	27,88	23,48	19,96	19,40	20,44	20,32	<0,05
	SD	14,28	12,59	6,98	10,40	9,83	8,85	8,98	
2 группа	M	43,84	35,08*	30,52	26,12	26,20*	26,96*	24,12	<0,05
	SD	8,62	9,74	9,33	7,84	8,38	7,33	10,43	
3 группа	M	49,52	36,04	31,20	22,36	19,92#	14,04*#	12,88*#	<0,05
	SD	12,06	23,89	19,07	14,06	11,99	6,94	8,05	

Примечание: p - достоверные отличия изменений показателя внутри группы; *- статистически значимые различия по отношению к группе 1; # - статистически значимые различия по отношению к группе 2

Исходные уровни лабораторных маркеров аллергического воспаления не имели статистически значимых различий между группами. К 3 месяцу лечения на фоне проводимой терапии во всех группах отмечалось достоверное ($p < 0,05$) снижение по отношению к исходному уровню маркеров характеризующих активность эозинофильного аллергического воспаления – sICAM-1, ECP и IL-5. (Таблица 5.6) При этом между сравниваемыми группами достоверные различия были только относительно sICAM-1 и IL-5. Во 2 группе через 3 месяца уровень IL-5

был выше на 29,6% и на 44%, а уровень sICAM-1 на 29,4% и 27,8% по сравнению с 1 и 3 группой соответственно.

Уровни IL-8 и IFN- γ за 3 месяца статистически значимо относительно исходного уровня не изменились ($p>0,05$). Уровень IL-4 через 3 месяца статистически достоверно снизился ($p<0,05$) по сравнению с исходом только в группах с исходным дефицитом магния (1 и 2 группы). Только в 1 группе, где проводилась коррекция сопутствующего дефицита магния, через 3 месяца отмечалось достоверное ($p<0,05$) снижение уровня соотношения IL-4/ IFN γ .

Через 3 месяца от начала исследования в 1 группе, у пациентов с коррекцией сопутствующего дефицита магния, значение соотношения IL-4/IFN γ было достоверно выше ($p<0,05$) на 65,9% по сравнению со 2 группой.

Уровень эозинофилов в периферической крови, который исходно не отличался между группами, через 3 месяца был достоверно ($p<0,05$) на 30,9% и 34,1 % ниже в 1 и 3 группах по сравнению со 2 группой. (Рисунок 5.10.)

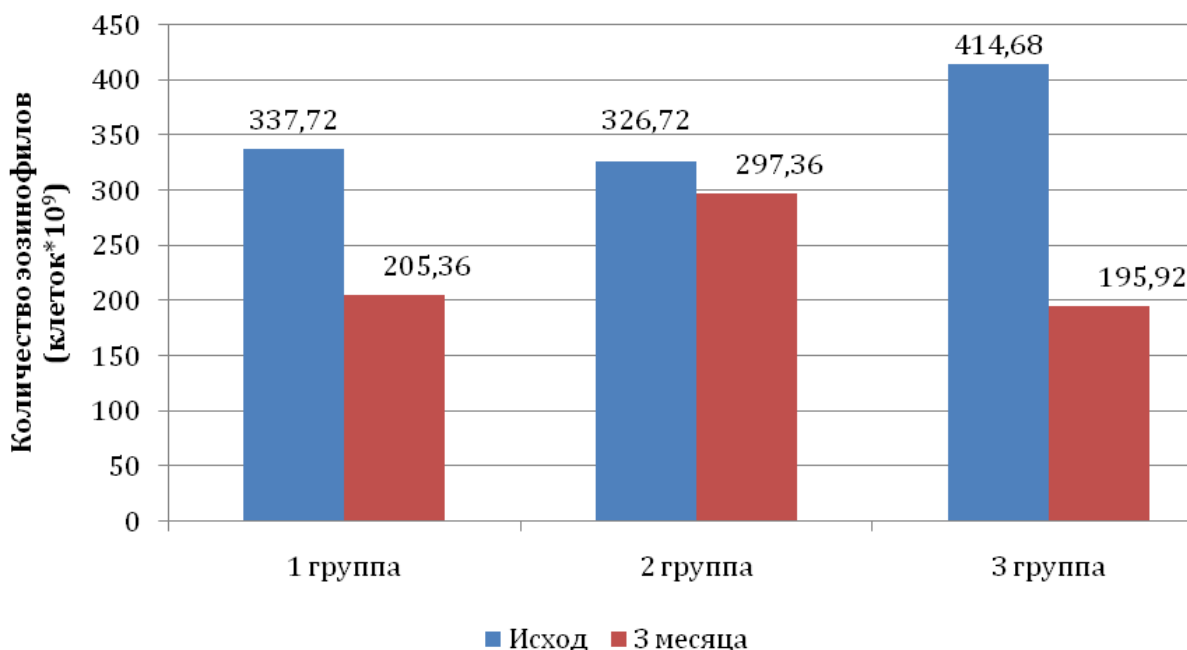


Рисунок 5.10. Уровень эозинофилов крови исходно и через 3 месяца исследования

Таблица 5.6 Динамика уровня лабораторных маркеров аллергического воспаления

Маркеры аллергического воспаления		Группа 1			Группа 2			Группа 3		
		Исходно	Через 3 месяца	р	Исходно	Через 3 месяца	р	Исходно	Через 3 месяца	р
sICAM-1	M	294,44	205,48	<0,05	307,80	265,96*	<0,05	299,04	208,04#	<0,05
	SD	93,75	89,83		82,12	78,18		85,48	76,15	
	Δ% к исходу	-30,21			-13,59			-30,43		
ECP	M	41,44	24,16	<0,05	43,76	28,16	<0,05	36,64	24,16	<0,05
	SD	11,04	9,82		10,07	11,85		10,81	9,82	
	Δ% к исходу	-41,70			-35,65			-34,06		
IL-5	M	77,52	41,80	<0,05	80,16	59,40*	<0,05	76,92	33,24#	<0,05
	SD	34,09	18,79		33,19	25,39		33,65	18,65	
	Δ% к исходу	-46,08			-25,90			-56,79		
IL-8	M	15,04	13,20	>0,05	15,92	12,88	>0,05	15,56	12,60	>0,05
	SD	10,80	7,71		12,37	9,56		12,42	7,51	
	Δ% к исходу	-12,23			-19,10			-19,02		
IL-4	M	21,08	12,74	<0,05	23,22	18,66	<0,05	19,76	13,84	>0,05
	SD	11,88	13,39		12,61	12,81		12,22	12,97	
	Δ% к исходу	-39,56			-19,64			-29,97		
IFN γ	M	44,80	53,60	>0,05	35,20	38,08	>0,05	55,16	54,08	>0,05
	SD	42,21	39,22		33,77	33,69		46,99	39,61	
	Δ% к исходу	19,64			8,18			-1,96		
IL-4/ IFN γ	Me	0,72	0,17	<0,05	0,92	0,7*	>0,05	0,3	0,19	>0,05
	[Q1;Q3]	[0,17;1,59]	[0,08;0,39]		[0,49;2,33]	[0,28;1,73]		[0,19;1,17]	[0,06;1]	
	Δ% к исходу	-76,4			-23,9			-36,7		

Примечание: р - достоверные отличия к исходу; *- статистически значимые различия по отношению к группе 1; # - статистически значимые различия по отношению к группе 2

Объем базисной терапии ИГКС предшествующей включению в исследование составил $96 \pm 88,9$, $88 \pm 83,26$ и $80 \pm 76,37$ мкг/сут в 1, 2 и 3 соответственно и достоверно между группами не отличался ($p > 0,05$). Стартовый объем базисной терапии ИГКС на протяжении первых 12 недель в 1, 2, 3 группах был сопоставим, и составил $180,4 \pm 45,8$, $168 \pm 47,6$ и $160,7 \pm 50$ мкг/сут флутиказона дипропионата в 1, 2 и 3 соответственно. Через 3 месяца объем базисной терапии был пересмотрен в сторону увеличения у 28%(7/25), 52%(13/25) и 32%(8/25) пациентов в 1, 2 и 3 группах соответственно. Достоверных отличий между группами выявлено не было.

Объем терапии ИГКС за последние 12 недель наблюдения во всех группах статистически достоверно увеличился по сравнению с таковым за первые 12 недель исследования. Объем терапии ИГКС за период с 3 по 6 месяц и за весь период исследования между группами статистически значимо не отличался. (Таблица 5.7.)

Таблица 5.7 Изменение объема базисной терапии ингаляционными глюкокортикостероидами в группах лечения

Группы		Среднесуточная доза ИГКС (мкг/сут)				
		1-3 месяц	3-6 месяц	p	1-6 месяц	p
1 группа	M	180,00	231,33	0,02	205,67	p>0,05
	SD	40,82	98,64		62,49	
2 группа	M	168,00	248,33	0,001	208,17	
	SD	47,61	116,52		75,87	
3 группа	M	160,00	226,00	0,06	193,00	
	SD	50,00	111,92		73,78	

Однако, распределение пациентов по ступеням терапии по GINA(2011) достоверно отличалось между группами как через 12, так и через 24 недели исследования. Через 12 недель в 1 группе (коррекция дефицита магния) у 72%

(18/25) пациентов и в 3 группе (без исходного дефицита магния) у 80% (20/25) пациентов была сохранена исходная 3 степень терапии, во 2 группе (без коррекции дефицита магния) доля таких пациентов составила 48% (14/25). (Рисунок 5.11) Отличия между группами по данному параметру были статистически не достоверными.

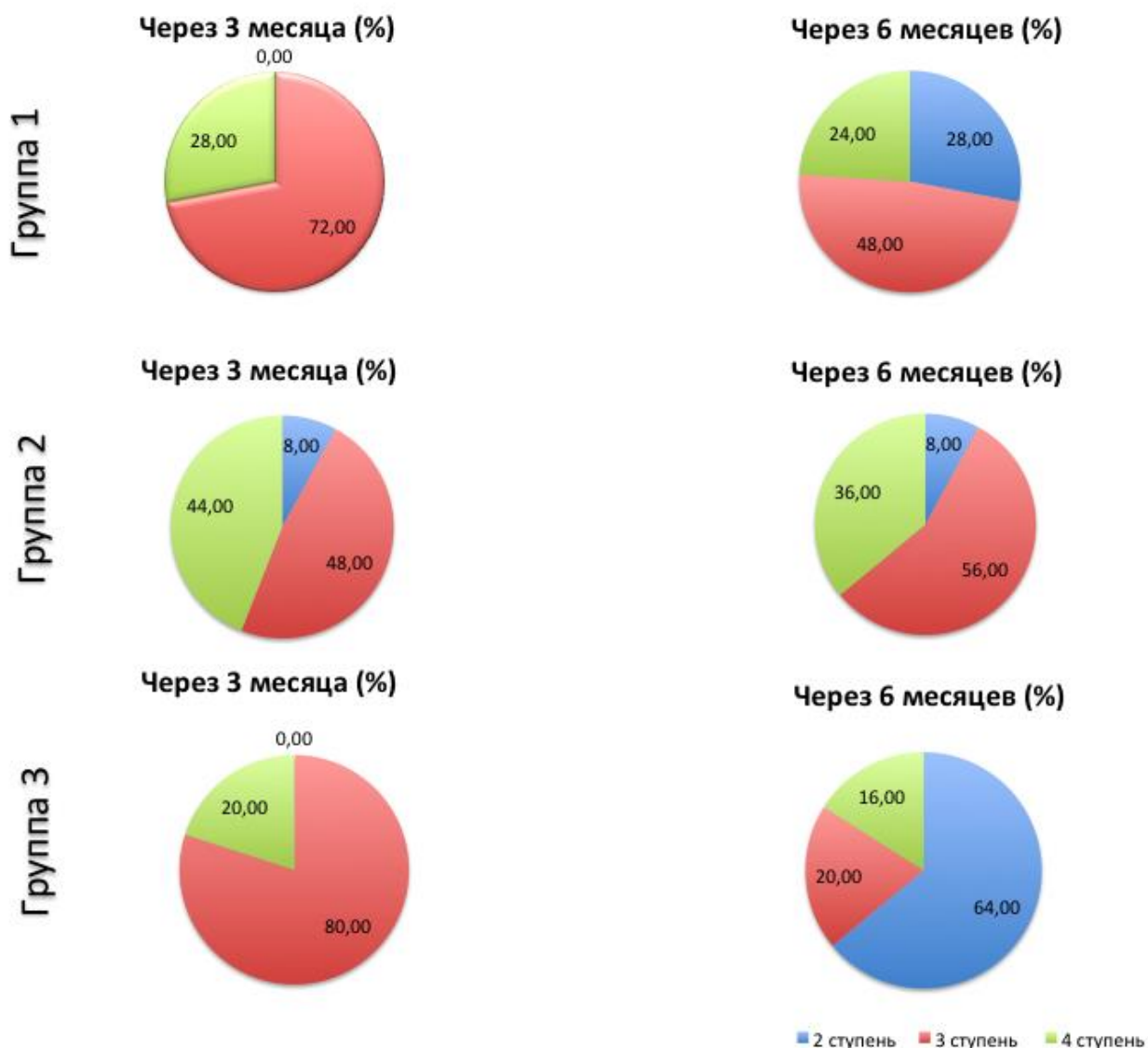


Рисунок 5.11. Динамика ступеней базисной терапии по GINA в ходе исследования

Уменьшение объема базисной терапии, связанное с достижением стабильного 12 недельного контроля БА, наиболее часто в ходе исследования было произведено у 48% (12/25) в 1 группе и 56% (14/25) в 3 группе, по сравнению с 28% (7/25) во 2 группе ($p < 0,05$). При этом через 24 недели

снижения базисной терапии до 2 степени удалось добиться только у 8% (2/25) пациентов 2 группы, что достоверно ($p < 0,05$) отличалось от результатов в 1 и 3 группах - 28%(7/25) и 64% (16/25) в 1 и 3 группе соответственно.

В ходе 3 этапа исследования во всех группах исходно, через 1, 3 и 6 месяцев был определен уровень магния в сыворотке крови и эритроцитах. (Таблица 5.8)

Таблица 5.8 Динамика уровня плазменного и эритроцитарного магния в группах исследования

		Группа 1		Группа 2		Группа 3	
		Магний в плазме	Магний в эритроцитах	Магний в плазме	Магний в эритроцитах	Магний в плазме	Магний в эритроцитах
Исход	М	0,95	1,53	0,94	1,55	0,97	2,03
	SD	0,14	0,10	0,13	0,08	0,15	0,24
Через 1 месяц	М	1,10^{&}	1,80^{&}	0,92*	1,54*	0,92*	1,97*[#]
	SD	0,13	0,17	0,11	0,13	0,15	0,29
	$\Delta\%$ к исходно	16,03	17,87	-1,44	-0,75	-5,12	-2,97
Через 3 месяца	М	0,97	1,65	0,96	1,53	0,95	1,96*[#]
	SD	0,12	0,26	0,14	0,15	0,14	0,21
	$\Delta\%$ к исходно	1,69	7,96	2,68	-1,11	-2,02	-3,57
Через 6 месяцев	М	0,97	1,66	0,98	1,51	0,93	1,98*[#]
	SD	0,12	0,11	0,14	0,21	0,14	0,26
	$\Delta\%$ к исходно	2,45	8,48	4,60	-2,16	-3,54	-2,92

Примечание: & - достоверные отличия к исходно; *- статистически значимые различия по отношению к группе 1; # - статистически значимые различия по отношению к группе 2

Исходно, через 3 месяца и через 6 месяцев уровень магния в сыворотке крови во всех группах достоверно не отличался между собой. Через 1 месяц коррекции сопутствующего дефицита магния МагнеВ6®форте (Санофи Винтроп Индустрия, Франция) в возрастной дозе у пациентов 1 группы было

отмечено достоверное ($p < 0,05$) повышение сывороточного магния по сравнению с исходным значением на 16%.

Концентрация магния в эритроцитах ниже 1,65 ммоль/л, которая расценивалась как дефицит внутриклеточного магния, была одним из ключевых критериев включения пациентов в 1 и 2 группы. Поэтому исходно средний уровень эритроцитарного магния был достоверно ($p < 0,05$) выше в 3 группе по сравнению с 1 и 2 группами. Между 1 и 2 группой по данному показателю достоверных различий не было. Концентрация плазменного магния в сравниваемых группах исходно была сопоставима. (Рисунок 5.11.)

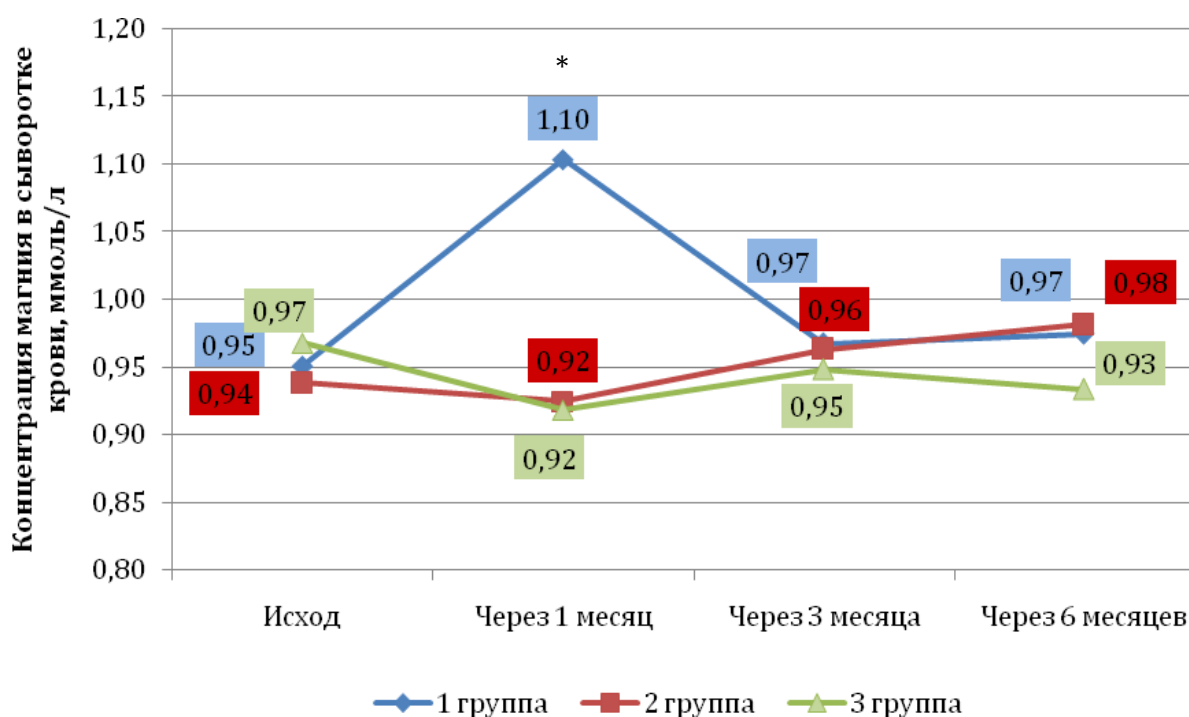


Рисунок 5.11. Изменение концентрации магния в сыворотке крови в ходе исследования

Примечание: * - достоверные отличия изменений показателя между группами

Через 1 месяц после начала исследования в 1 группе, в результате коррекции сопутствующего дефицита магния, уровень магния в эритроцитах достоверно вырос на 17,9% (Рисунок 5.12). Доля пациентов, у которых концентрация магния в эритроцитах превысила нижнюю границу референтных значений ($> 1,65$ ммоль/л), составила 76% (19/25) в 1 группе и 12% (3/25) во 2

группе. При этом в 3 группе, куда исходно были включены 25 пациентов с БА без дефицита магния, через 1 месяц лечения не было пациентов, у которых уровень эритроцитарного магния стал бы ниже 1,65 ммоль/л. Между группами различия были статистически достоверными ($p < 0,05$) – уровень магния в эритроцитах во 2 группе был на 14,4% и на 21,8% ниже по сравнению с 1 и 3 группами соответственно. В группах 2 и 3 оцениваемый лабораторный показатель через месяц достоверно не отличался по отношению к исходным данным.

Через 3 месяца терапии различия в концентрации магния между группами 1 и 2 сохранялись, но стали менее выраженными. Во 2 группе уровень магния в эритроцитах был ниже, чем в 1 и 3 группах на 7,8% и на 21,9% соответственно. При этом в 1 группе доля пациентов с уровнем эритроцитарного магния выше 1,65 ммоль/л уменьшилась до 56% (14/25), во 2 группе увеличилась до 20% (5/25) и 3 группах осталась неизменной - 100% (25/25). Статистически достоверных различия между 1 и 2 группами выявлено не было.

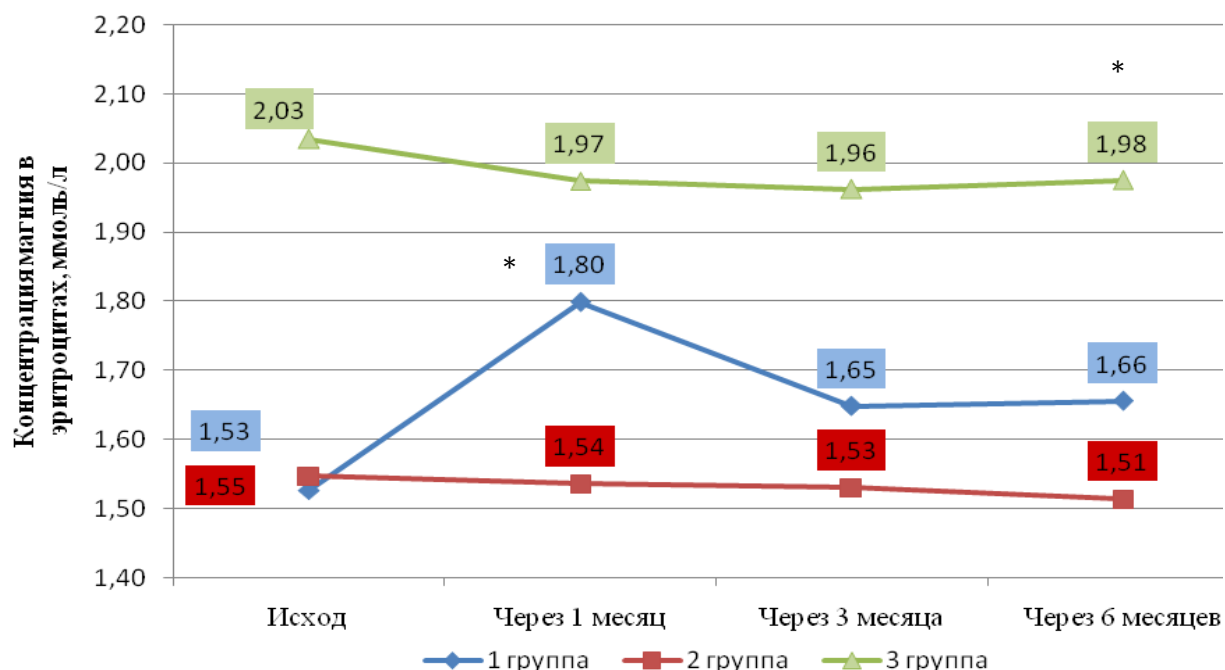


Рисунок 5.12. Изменение концентрации магния в эритроцитах в ходе исследования

Примечание: * - достоверные отличия изменений показателя между группами

Через 6 месяцев к моменту окончания исследования отсутствовали статистически достоверные различия в уровне эритроцитарного магния в 1 группе как по отношению к исходу, так и по сравнению со 2 группой. Результаты в 3 группе достоверно отличались от результатов 1 и 2 групп. Доля пациентов с уровнем эритроцитарного магния выше 1,65 ммоль/л сократилась в 1 группе до 44% (11/25), а во 2 группе выросла до 28% (7/25). В третьей группе у 2 пациентов (8%) через 24 недели терапии был выявлен уровень эритроцитарного магния ниже 1,65 ммоль/л.

Таким образом, коррекция сопутствующего тканевого дефицита магния препаратом МагнеВ6®форте (Санофи Винтроп Индустрия, Франция) в возрастной дозе в течение месяца у пациентов с неконтролируемой БА позволила добиться контролируемого течения заболевания у наибольшего числа пациентов и потребовала для этого использования базисной терапии меньших объемов по сравнению с пациентами, у которых дефицит тканевого магния сохранялся в ходе исследования. На фоне коррекции исходного дефицита магния у пациентов с БА наблюдалось более выраженное и быстрое снижение активности аллергического воспаления, которая оценивалась по динамике его маркеров в ходе исследования. Однако, к моменту окончания исследования было отмечено отсроченное снижение концентрации магния в эритроцитах, которое сопровождалось замедлением положительной динамики клинических признаков БА. Вопрос об экономической целесообразности коррекции дефицита магния у пациентов с БА может быть уточнен после проведения фармакоэкономического анализа «затраты/эффективность» для предлагаемого алгоритма персонализированной фармакотерапии БА.

ГЛАВА 6. ФАРМАКОЭКОНОМИКА ПЕРСОНИФИЦИРОВАННЫХ ПОДХОДОВ В ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ С СОПУТСТВУЮЩИМ ДЕФИЦИТОМ МАГНИЯ

Для оценки экономической целесообразности изученных в ходе исследования подходов к персонафицированной фармакотерапии БА у детей с сопутствующим дефицитом магния был проведен фармакоэкономический анализ по результатам 2 и 3 этапов работы.

Объем базисной терапии в ходе проведения 2 и 3 этапов работы изменялся в соответствии с дизайном исследования. Стоимость различных вариантов базисной терапии, назначенных пациентам в ходе исследования, а также симптоматической терапии, используемой пациентами по требованию, была рассчитана исходя из стоимости лекарственных средств, представленной в Государственном реестре предельных отпускных цен (<http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx>) на момент проведения фармакоэкономического анализа (28 января 2014 года). Для препаратов, не отраженных в данном реестре (МагнеВ6форте, Сингуляр), для расчетов использовалась средняя розничная цена лекарственных препаратов, сложившаяся на фармацевтическом рынке на момент проведения расчетов, по данным Волгоградского областного государственного унитарного предприятия «Волгофарм». В таблице 6.1 представлены цены на лекарственные препараты, которые были использованы при проведении фармакоэкономического анализа.

Стоимость лечения обострений, развившихся у пациентов в ходе исследования была рассчитана исходя из стоимости суток госпитализации в связи с обострением бронхиальной астмы. Одни сутки госпитализации в профильный стационар в соответствии с тарифами Генерального тарифного соглашения в сфере обязательного медицинского страхования Волгоградской обл. (от 29.03.2013 г., http://new.oms35.ru/document/territorialn/Tarif_soglash) оплачивались в размере 993 рубля 00 копеек.

Таблица 6.1 Данные по ценам лекарственных препаратов для фармакоэкономического анализа

Торговое наименование лекарственного препарата	МНН	Производитель	Лекарственная форма	Дозировка	Предельная цена (руб. без НДС)/ Коммерческая цена (руб. с НДС)	Количество доз препарата в упаковке	Стоимость одной дозы препарата
Пульмикорт	Будесонид	АстраЗенека АБ" - Швеция	суспензия для ингаляций дозированная	0,25	741,50	20,00	37,08
Пульмикорт	Будесонид	АстраЗенека АБ" - Швеция	суспензия для ингаляций дозированная	0,50	1028,30	20,00	51,42
Пульмикорт Турбухалер	Будесонид	АстраЗенека АБ" - Швеция	порошок для ингаляций дозированный	0,10	638,90	200,00	3,19
Пульмикорт Турбухалер	Будесонид	АстраЗенека АБ" - Швеция	порошок для ингаляций дозированный	0,20	634,40	100,00	6,34
Симбикорт Турбухалер	Будесонид+ Формотерол	АстраЗенека АБ" - Швеция	порошок для ингаляций дозированный	80	1515,19	120,00	12,63
Симбикорт Турбухалер	Будесонид+ Формотерол	АстраЗенека АБ" - Швеция	порошок для ингаляций дозированный	160	1984,56	120,00	16,54
Серетид	Салметерол+ Флутиказон	ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг» - Россия	аэрозоль для ингаляций дозированный	25/50	832,10	120,00	6,93
Серетид	Салметерол + Флутиказон	ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг» - Россия	аэрозоль для ингаляций дозированный	25/125	1125,55	120,00	9,38
Серетид	Салметерол+ Флутиказон	ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг» - Россия	аэрозоль для ингаляций дозированный	25/250	1632,10	120,00	13,60
Вентолин	Сальбутамол	ЗАО «ГлаксоСмитКляйн	аэрозоль для ингаляций дозированный	100	107,41	200,00	0,54

Торговое наименование лекарственного препарата	МНН	Производитель	Лекарственная форма	Дозировка	Предельная цена (руб. без НДС)/ Коммерческая цена (руб. с НДС)	Количество доз препарата в упаковке	Стоимость одной дозы препарата
		Трейдинг» - Россия					
Фликсотид	Флутиказон	ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг» - Россия	аэрозоль для ингаляций	50	515,00	120,00	4,29
Фликсотид	Флутиказон	ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг» - Россия	аэрозоль для ингаляций	125	715,00	60,00	11,92
МагнеВ ₆ [®] форте	нет	АО «Санофи-авентис груп» (Франция)	таблетки	100	600	30,00	20
Сингуляр	Монтелукаст	МЕРК ШАРП и ДОУМ ИДЕА, Инк. (Швейцария)	таблетки	5	625,94	14,00	44,71
Сингуляр	Монтелукаст	МЕРК ШАРП и ДОУМ ИДЕА, Инк. (Швейцария)	таблетки	10	625,94	14,00	44,71

Стоимость мониторинга Fe_{NO} , использованного во втором этапе исследования для персонифицированного подбора объема базисной терапии БА, соответствующего выраженности аллергического воспаления, складывалась из себестоимости определения оксида азота при помощи портативного газового анализатора NObreath (Bedfont Scientific LTD, Великобритания) в выдыхаемом воздухе и затрат на внеплановый врачебный прием аллерголога-иммунолога (192 руб. 60 копеек в соответствии с тарифами Генерального тарифного соглашения в сфере обязательного медицинского страхования Волгоградской обл.).

Стоимость каждой диагностической процедуры по определению концентрации оксида азота в выдыхаемом воздухе составила 161 руб. 00 копеек и включала в себя амортизационные расходы, связанные с использованием прибора, и стоимость расходных материалов. Исходя из наших расчетов дополнительные затраты на ежемесячный мониторинг Fe_{NO} в ходе проведенного 24-х недельного исследования составили 1127 рублей на 1 пациента.

Усредненные затраты на лечение одного пациента и структура затрат в ходе исследования для каждой из групп представлены в таблице 6.2. У пациентов 3 группы на фоне использования персонифицированного подбора базисной терапии с помощью мониторинга Fe_{NO} затраты за 24 недели исследования практически не отличались от затрат в 4 группе. Между 1 и 2 группой у пациентов с исходным сопутствующим дефицитом магния наблюдались более выраженные различия – в 1 группе, где использовался мониторинг Fe_{NO} , суммарные затраты были на 33,2% ниже, чем во 2 группе. Данные различия были связаны с более высокими затратами на лечение обострений и симптоматическую терапию в группах 2 и 4, где подбор базисной терапии производился по критериям GINA. Вклад расходов на симптоматическую терапию в общую структуру затрат составил менее 4% во всех группах и был мало значим. При этом суммарные затраты за 24 недели

персонализированной по объему базисной терапии в 1 группе у пациентов с дефицитом магния практически не отличались от затрат у пациентов без дефицита магния в 3 и 4 группах.

Затраты на базисную терапию в течение первых 12 недель на фоне мониторинга Fe_{NO} в 1 группе оказались более высокими по сравнению со 2 группой. При этом у пациентов с дефицитом магния использование мониторинга $FeNO$ (группа 1) привело к снижению расходов на базисную терапию за последние 12 недель на 13,3% по сравнению с затратами на данную статью за первые 12 недель. В других группах были отмечены обратные тенденции.

Общее количество бессимптомных дней за 24 недели исследования в 1 и 3 группах, где коррекция терапии проводилась персонализировано с использованием мониторинга Fe_{NO} , составило 1236 из 2016 дней и 2431 из 4032 дней соответственно. Во 2 и 4 группах, где подбор терапии осуществлялся в соответствии с существующими национальными и международными рекомендациями, общее количество бессимптомных дней за 24 недели оказалось ниже по сравнению с 1 и 3 группами - 1025 из 2016 и 2258 из 4032 дней для 2 и 4 группы соответственно.

Использование персонализированного подхода к подбору оптимального объема базисной терапии с помощью мониторинга $FeNO$ позволило снизить у пациентов с дефицитом магния (1 группа) стоимости одного бессимптомного дня на 44,6% по сравнению со 2 группой. Для пациентов без дефицита магния преимущества использования мониторинга $FeNO$ оказались менее значимыми - разница стоимости 1 бессимптомного дня между 3 и 4 группами составила всего 9,2%. (Таблице 6.3.)

Таблица 6.2 Структура затрат на лечение детей с неконтролируемой бронхиальной астмой в течение 12 и 24 недель при использовании различных подходов к подбору базисной терапии, руб./1 пациент (М)

Виды затрат	Дефицит магния						Без дефицита магния					
	1 группа (Мониторинг Fe _{NO})			2 группа (Критерии GINA)			3 группа (Мониторинг Fe _{NO})			4 группа (Критерии GINA)		
	1-12 нед	13-24 нед	1-24 нед	1-12 нед	13-24 нед	1-24 нед	1-12 нед	13-24 нед	1-24 нед	1-12 нед	13-24 нед	1-24 нед
Базисная терапия	1722,79	1493,75	3216,55	1388,52	1661,80	3050,32	1619,42	1658,27	3277,68	1727,39	1746,12	3473,51
Симптоматическая терапия	20,50	12,42	32,92	30,92	18,58	49,50	22,92	11,13	34,04	28,21	12,42	40,63
Госпитализации с обострениями	1406,75	662,00	2068,75	3144,50	4551,25	7695,75	1324,00	951,63	2275,63	3061,75	1075,75	4137,50
Мониторинг Fe _{NO}	1028,00	867,00	1895,00	0,00	0,00	0,00	1028,00	867,00	1895,00	0,00	0,00	0,00
ИТОГО	4178	3035	7213	4563	6231	10795	3994	3488	7482	4817	2834	7651,63

При расчете коэффициента CER было установлено, что в группе 1 в 2,7 раза по сравнению со 2 группой, а в 3 группе в 1,8 раза по сравнению с 4 группой потребовалось меньше затрат денежных средств для достижения одного случая контролируемого течения через 12 недель терапии. Через 24 недели описанные тенденции сохранялись.

Затраты за 24 недели наблюдения на достижение одного непрерывного контроля БА в течение 12 недель в группе 1 также были меньше, чем в группе 2 (в 2,5 раза), а в 3 группе меньше, чем в 4 группе (в 1,25 раза).

Таблица 6.3. Коэффициент CER (руб./ед. эффективности) для различных подходов к мониторингу эффективности базисной терапии БА у детей

Критерии эффективности	CER (руб./ед. эффективности)			
	Дефицит магния		Без дефицита магния	
	1 группа (Мониторинг Fe _{NO})	2 группа (Критерии GINA)	3 группа (Мониторинг Fe _{NO})	4 группа (Критерии GINA)
Достижение 1 контролируемого течения (12 недель терапии)	7868,96	21591,14	8551,25	15303,26
Достижение 1 контролируемого течения (24 недели терапии)	10819,82	16193,355	8978,82	13117,08
Достижение 1 постоянного контроля в течение 12 нед.	17311,71	43182,28	16325,12	20404,35
1 бессимптомный день (24 недели терапии)	70,03	126,39	73,87	81,33

Наличие дефицита магния у пациентов с БА при подборе терапии в соответствии с существующими национальными и международными рекомендациями было связано с увеличением затрат на достижение контроля как через 12, так и через 24 недели исследования по сравнению с пациентами без дефицита магния. Стоимость достижения 1 постоянного контроля в течение 12 недель и стоимость 1 бессимптомного дня у пациентов 2 группы была соответственно в 2,1 раза и 1,6 раза выше, чем в 4 группе

В фармакоэкономическом анализе «затраты-эффективность» по результатам 3 этапа исследования оценивалась экономическая целесообразность коррекции сопутствующего дефицита магния у детей с неконтролируемой БА. Дополнительные затраты на проводимую коррекцию дефицита магния составили 2613 рублей 13 копеек и складывались из стоимости, дополнительно назначенного, лекарственного препарата – МагнеВ6форте (АО «Санофи-авентис груп», Франция) и стоимости однократного лабораторного определения магния в эритроцитах.

Суммарные затраты за 24 недели были в 2,2 раза выше во 2 группе у пациентов с сопутствующим и нескорректированным дефицитом магния, чем в контрольной 3 группе пациентов с нормальным уровнем эритроцитарного магния. Затраты на базисную терапию между группами были сопоставимы, а различия были обусловлены более значительными расходами на лечение обострений у пациентов 2 группы. (Таблице 6.4.)

Коррекция сопутствующего дефицита магния у пациентов 1 группы привела к увеличению суммарных затрат за первые 12 недель исследования на 19,7% по сравнению со 2 группой, что было связано с дополнительными расходами по коррекции дефицита магния. Однако, затраты на базисную терапию между 1 и 2 группами за данный период были сопоставимы, а уровень затрат связанных с лечением обострений оказался примерно в 2 раза ниже в 1 группе.

Суммарные затраты за 24 недели в 1 группе после коррекции дефицита магния были на 14,4% ниже по сравнению со 2 группой пациентов, не получивших в ходе исследования МагнеВ6форте для коррекции дефицита магния. Затраты на базисную терапию в 1 группе оказались незначительно выше (на 3,5%), чем во 2 группе. При этом в 1 группе коррекции дефицита магния расходы на симптоматическую терапию и лечение обострений были соответственно в 1,55 раза и 2,5 раза ниже по сравнению со 2 группой.

Таблица 6.4 Структура затрат на лечение детей с неконтролируемой бронхиальной астмой в течение 12 и 24 недель на 3 этапе исследования, руб./1 пациент (М)

	1 группа (Дефицит магния+ МагнеВ6форте)			2 группа (Дефицит магния)			3 группа (Без дефицита магния)		
	1-12 нед	13-24 нед	1-24 нед	1-12 нед	13-24 нед	1-24 нед	1-12 нед	13-24 нед	1-24 нед
Базисная терапия	1904,54	1611,05	3515,60	1982,28	1413,58	3395,86	1902,49	1677,52	3580,01
Симптоматическая терапия	15,43	10,81	26,25	23,36	17,38	40,75	21,20	8,90	30,10
Госпитализации с обострениями	1668,24	1271,04	2939,28	3177,60	4011,72	7189,32	1271,04	0,00	1271,04
Коррекция дефицита магния (МагнеВ6форте)	2613,33	0,00	2613,33	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
ИТОГО	6201,55	2892,90	9094,45	5183,24	5442,68	10625,92	3194,73	1686,43	4881,16

В группе 1 через 12 недель зафиксировано более высокое на количество бессимптомных дней по сравнению со 2-й (на 9,1%) и 3-й (на 8,3%) группами. Через 24 недели исследования по количеству бессимптомных дней для 1 группы сохранились отличия только со 2 группой, где их количество было на 8,7% меньше. При расчете коэффициента CER было установлено, что в группе 1 на 34% меньше по сравнению со 2 группой, но на 45,6% больше, чем в 3 группе потребовалось затрат денежных средств для достижения одного случая контролируемого течения через 12 недель терапии. Через 24 недели разница между 1 и 2 группами в отношении затрат денежных средств на достижение 1 контролируемого течения уменьшилась до 21%. (Таблица 6.5.

Таблица 6.5. Коэффициент CER (руб./ед. эффективности) в группах 3 этапа исследования

Критерии эффективности	CER (руб./ед. эффективности)		
	1 группа (Дефицит магния+ МагнеВ6форте)	2 группа (Дефицит магния)	3 группа (Без дефицита магния)
Достижение 1 контролируемого течения (12 недель терапии)	7751,94	11780,09	5324,55
Достижение 1 контролируемого течения (24 недели терапии)	17489,33	22137,34	5546,77
Достижение 1 постоянного контроля в течение 12 нед.	20669,21	37949,72	8135,26
1 бессимптомный день (24 недели терапии)	77,15	98,72	41,23
Достижение 1 течения БА без обострений за 24 недели	12631,19	24149,82	5546,77

Затраты за 24 недели наблюдения на достижение одного непрерывного контроля БА в течение 12 недель в группе 1 были меньше, чем в группе 2 (в 1,8 раза), и больше по сравнению с 3 группой (в 2,5 раза).

Достижение 1 течения БА без обострений за 24 недели исследования потребовало в 4,5 раза больше затрат у детей с дефицитом магния в 1 группе по сравнению с пациентами 3 группы, у которых уровень эритроцитарного магния был в норме.

Пациентам исходно не достигшим контроля БА на фоне приема монтелукаста в 3 этапе исследования базисная терапия была усилена за счет добавления низких доз ингаляционных кортикостероидов. Данный вариант базисной терапии третьей ступени по GINA оказался наиболее затратным из использованных в исследовании за счет высокой стоимости дня терапии монтелукастом (44,71 руб. в день). Эффективность двух вариантов стартовой терапии БА (ндИГКС/АЛТР и ндИГКС/ДДБА) представлена в таблице таблица 6.6.

Таблица 6.6. Эффективность двух вариантов стартовой терапии БА у детей с различным уровнем эритроцитарного магния

Критерии эффективности	Эффективность					
	1 группа (Дефицит магния+ МагнеВ6форте)		2 группа (Дефицит магния)		3 группа (Без дефицита магния)	
	ндИГКС/АЛТР (n=10)	ндИГКС/ДДБА (n=15)	ндИГКС/АЛТР (n=12)	ндИГКС/ДДБА (n=13)	ндИГКС/АЛТР (n=10)	ндИГКС/ДДБА (n=15)
Контролируемого течения (24 недели терапии)	30% (3/10)	66,7% (10/15)	50% (6/12)	46,2% (6/13)	90% (9/10)	86,7 % (13/15)
Достижение 1 постоянного контроля в течение 12 нед.	50% (5/10)	46,7% (7/15)	41,7% (5/12)	15,4% (2/13)	70% (7/10)	53,3% (8/15)
1 бессимптомный день (24 недели терапии)	66,8% (1123/1680)	47% (1184/2520)	64,9% (1308/2016)	63,3% (1383/2184)	72,6% (1220/1680)	69,1% (1740/2520)
Достижение 1 течения БА без обострений за 24 недели	60% (6/10)	80% (12/15)	58,3% (7/12)	30,7% (4/13)	90% (9/10)	86,7 % (13/15)

Во 2 и 3 группах через 24 недели исследования суммарные затраты в подгруппах пациентов получавших после включение в исследование вариант терапии ндИГКС/АЛТР оказались ниже (9957,02 руб./чел и 4326,22 руб./чел соответственно в 2 и 3 группах), чем в подгруппах стартовавших на комбинации ндИГКС/ДДБА (11243,37 руб./чел и 5251,11 руб./чел соответственно в 2 и 3 группах). Результаты расчетов коэффициента CER для двух вариантов исходно назначенной в исследование базисной терапии представлены в таблице 6.7.

Таблица 6.7. Результаты анализа «затраты-эффективность» (CER) (руб./ед. эффективности) для двух вариантов стартовой терапии БА у детей с различным уровнем эритроцитарного магния

Критерии эффективности	CER (руб./ед. эффективности)					
	1 группа (Дефицит магния+ МагнеВбфорте)		2 группа (Дефицит магния)		3 группа (Без дефицита магния)	
	ндИГКС/АЛТР (n=10)	ндИГКС/ДДБА (n=15)	ндИГКС/АЛТР (n=12)	ндИГКС/ДДБА (n=13)	ндИГКС/АЛТР (n=10)	ндИГКС/ДДБА (n=15)
Достижение 1 контролируемого течения (24 недели терапии)	39390,20	10919,08	19914,04	24360,64	4806,91	6058,97
Достижение 1 постоянного контроля в течение 12 нед.	23634,12	15598,68	23896,85	73081,91	6180,31	9845,83
1 бессимптомный день (24 недели терапии)	105,23	92,22	91,35	105,69	35,46	45,27
Достижение 1 течения БА без обострений за 24 недели	19695,10	9099,23	17069,18	36540,95	4806,91	6058,97

В 1 группе у пациентов изначально получавших ндИГКС/АЛТР суммарные затраты за 24 недели были выше на 62% по сравнению с подгруппой пациентов, которым исходно была назначена комбинация ндИГКС/ДДБА. При этом эффективность в отношении достижения одного

постоянного 12-ти недельного контроля и достижения одного дополнительного бессимптомного дня оказалась выше у пациентов получавших комбинацию нДИГКС/АЛТР. Для расчета стоимости дополнительных преимуществ более дорогого варианта терапии был проведен инкрементальный анализ с расчётом инкрементального соотношения «затраты-эффективность» (ICER). Коэффициент ICER в отношении достижения одного дополнительного постоянного 12-ти недельного контроля составил 136130,25 рублей за единицу эффективности, а в отношении достижения одного дополнительного бессимптомного дня 135,99 рублей за единицу эффективности.

Полученные величины ICER не превышают величину «порога готовности платить», равную трем ВВП РФ на душу населения, поэтому использование более дорогого варианта терапии (нДИГКС/АЛТР) у пациентов при проведении коррекции дефицита магния является экономически оправданным.

Таким образом, у пациентов с БА и сопутствующим дефицитом магния достижение заявленных критериев эффективности было связано с более высоким уровнем финансовых затрат. Снижению уровня затрат на достижение единицы эффективности у пациентов с БА и дефицитом тканевого магния способствовало использование персонализированного подбора оптимального объема базисной терапии, ориентированного на уровень аллергического воспаления, с помощью мониторинга FeNO и коррекция дефицита магния. У детей с неконтролируемой БА и дефицитом магния, требующих назначения базисной терапии 2 степени по GINA, наиболее экономически эффективно использование комбинации нДИГКС/АЛТР.

ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Проблема низкой эффективности фармакотерапии БА в первую очередь связана с высокой клинической и патогенетической гетерогенностью данного заболевания. В последнем пересмотре GINA (2014) предпринята первая попытка ввести в клиническую практику фенотипическую классификацию БА, которая отражает разнообразие данного заболевания. Но уже очевидно, что в ближайшее время предложенная классификация будет расширяться за счет включения в нее новых клинически значимых фенотипов по мере их изучения.

Даже у одного индивида со временем астма модифицируется не только клинически, но и патогенетически. Наиболее благоприятным «терапевтическим окном» является детский возраст, когда у большинства пациентов ведущим в патогенезе является эозинофильное аллергическое воспаление. Снижение активности аллергического воспаления позволяет добиться контроля над клиническими проявлениями БА, а факторы, препятствующие подавлению эозинофильного воспаления и поддерживающие его персистенцию, влияют на эффективность проводимой базисной терапии и могут рассматриваться в качестве фенотипических критериев и мишеней для персонифицированной фармакотерапии.

Одной из причин роста в западных странах частоты БА и atopических заболеваний в детском возрасте по мнению экспертов считаются особенности питания, связанные со снижением в потребляемых продуктах питания

антиоксидантов. Важнейшим из природных антиоксидантов является магний. Дефицит магния в организме человека может быть как генетически детерминирован, так и быть следствием его алиментарной недостаточности.

Распространенность дефицита магния в общей популяции наиболее часто оценивается по уровню сывороточного магния и по данным крупных европейских популяционных исследований достигает 14,5%, неуклонно растет с возрастом и стабилизируется только в когорте старше 30 лет [200]. В исследованиях, посвященных изучению содержания микронутриентов у пациентов с астмой, распространенность гипомагниемии была выше, чем в общей популяции и достигала 27% [10; 9]. При этом исследования концентрации сывороточного магния у детей с астмой не показали достоверных различий по сравнению с контрольной группой. В нашем исследовании были получены аналогичные данные - только у 1% детей с астмой уровень сывороточного магния был ниже референтного уровня и указывал на наличии гипомагниемии.

Так как уровень сывороточного магния отражает лишь небольшую долю от общего количества ионов магния в организме, а основные физиологические функции данного катиона реализуются внутри клетки, измерение сывороточного магния не отражает его реального уровня в тканях. Наиболее часто о состоянии внутриклеточного уровня магния судят на основании определения эритроцитарного уровня магния. Так в целом ряде исследований у взрослых пациентов с астмой, было продемонстрировано снижение уровня магния в эритроцитах, но не уровня магния в сыворотке [83; 185; 153; 46]. Данные о распространенности и выраженности дефицита тканевого уровня магния у детей с астмой противоречивы и зависят от локального уровня

потребления магния. Так в исследованиях выполненных в азиатских странах, где рацион питания содержит большое количество продуктов богатых магнием, у детей с астмой не было выявлено снижения внутриклеточного уровня магния [242; 191]. В нашем исследовании распространенность эритроцитарного дефицита магния у детей с астмой, проживающих в Волгограде, составила 38%. Полученные данные согласуются с результатами других исследований, свидетельствующими о снижении тканевого уровня магния у детей с бронхиальной астмой как в период обострения, так и в межприступный период [146; 152].

Низкий уровень тканевого магния может влиять на активность биохимических процессов протекающих внутри клетки. Так даже минимальные изменения в концентрации ионизированного магния внутри клетки приводят к увеличению внутриклеточного содержания кальция, которое является сильным стимулом для клеточной активации и играет центральную роль в регуляции активности всех типов клеток (макрофаги, тучные клетки, эпителиальные клетки и гладкомышечные клетки дыхательных путей, эозинофилы, нейтрофилы, моноциты и Т- и В-лимфоциты). Мобилизация внутриклеточного Ca^{2+} из ретикулярного депо при дефиците магния является главным определяющим фактором сокращения клеток, их пролиферации, миграции и секреции [106; 16]. Возможно именно этим можно объяснить более низкие объемные и скоростные показатели ФВД и более высокий уровень гиперреактивности бронхов отмеченные в целом ряде исследований не только у детей уже страдающих БА [83; 153], но и у детей без бронхолегочной патологии [73; 72]. В нашем исследовании показатели ОФВ1 и МОС50, характеризующие уровень обструкции бронхов, имели более низкое значение у

детей с БА и сопутствующим дефицитом эритроцитарного магния, чем у пациентов без дефицита магния. При этом через 3 месяца сопоставимой по объему базисной терапии у детей с БА и сопутствующим дефицитом магния отмечалась более низкая эффективность в отношении улучшения показателей МОС50 и МОС25, что свидетельствовало о не полном купировании у таких пациентов обструкции на уровне мелких и средних бронхов. Дети с БА и сопутствующим дефицитом эритроцитарного магния в нашем исследовании имели также достоверно более высокий уровень гиперреактивности бронхов в пробе с метахолином как исходно, так и через 3 месяца сопоставимой по объему базисной терапии по сравнению с пациентами без дефицита магния.

Уровень эритроцитарного магния позволяет косвенно судить о наличии или отсутствии дефицита магния в клетках других тканей. Формирование внутриклеточного дефицита магния в клетках, принимающих непосредственное участие в патогенезе аллергического воспаления (Т- и В-лимфоцитах, тучных клетках, гладкомышечных клетках бронхов), способствует персистенции воспаления, длительному сохранению бронхообструкции, а в дальнейшем и ремоделированию бронхов [79]. В ряде исследований было показано, что экспериментальный дефицит магния приводит к повышению экспрессии мРНК Th₂-цитокинов, увеличению в сыворотке крови уровней общего IgE и провоспалительных медиаторов, таких как оксид азота и лейкотриен В4 [174].

Учитывая ключевую роль Th₂-лимфоцитов в патогенезе аллергического воспаления [161] в своем исследовании мы оценили влияние сопутствующего тканевого дефицита магния на динамику ряда провоспалительных медиаторов, секретируемых клетками данной субпопуляции лимфоцитов у детей с неконтролируемой БА на фоне 12 недельной базисной терапии. Было

установлено, что у детей с неконтролируемой БА и тканевым дефицитом магния через 3 месяца сопоставимой по объему базисной терапии сохранялся достоверно более высокий уровень IL-5, отвечающего за дифференцировку эозинофилов и отражающего выраженность эозинофильного типа аллергического воспаления, чем у пациентов без дефицита магния [92;118;135]. Это объясняло тот факт, что в нашем исследовании была выявлена статистически значимая корреляционная связь ($r=-0,34$; $p=0,0001$) уровня магния в эритроцитах с количеством эозинофилов в периферической крови. У детей с исходно неконтролируемой БА достоверные отличия между группами с дефицитом и без дефицита магния были также получены относительно уровня sICAM-1. Более высокий уровень sICAM-1 через 3 месяца сопоставимой по объему базисной терапии БА в группе пациентов с БА и сопутствующим дефицитом магния по сравнению с пациентами без дефицита указывает на более высокую активность миграции клеток поздней фазы аллергического воспаления.

В нашем исследовании наличие сопутствующего дефицита магния у детей с неконтролируемой БА через 3 месяца терапии привело к достоверному снижению уровня IL-4. При этом в группе без дефицита магния достоверного снижения концентрации IL-4 через 3 месяца сопоставимой базисной терапии отмечено не было. Высокий уровень продукции Th2-лимфоцитами IL-4 через активацию транскрипционного фактора STAT-6 индуцирует экспрессию iNOS в эпителиальных клетках дыхательных путей при аллергическом воспалении[241; 36], что сопровождается повышением продукции оксида азота этими клетками. В подтверждение сказанному выше на первом этапе нашей работы была выявлена статистически значимая корреляционная связь ($r=-0,21$;

$p=0,00036$) уровня магния в эритроцитах с уровнем оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO). В дальнейших этапах исследования наличие сопутствующего дефицита тканевого магния у детей с неконтролируемой БА было связано с меньшей эффективностью базисной терапии в отношении снижения FeNO через 1 месяц после начала лечения, а достижение сопоставимых с группой без дефицита магния результатов через 6 месяцев требовало назначения пациентам с сохраняющимся дефицитом магния базисной терапии более высоких ступеней.

Высокий уровень выработки FeNO у детей с БА и дефицитом тканевого магния способен оказывать влияние на Th1/Th2-баланс за счет угнетения оксидом азота продукции цитокинов Th1-лимфоцитами (ИНФ γ и IL-2) [170; 141] и усиления активации промотора гена ИЛ-4 Th2-лимфоцитами [169]. Наши результаты также показали, что даже на фоне регулярной базисной терапии в течение 3 месяцев у детей с БА и сопутствующим дефицитом магния достоверного снижения индекса IL-4/ IFN γ не происходит.

Влияние дефицита магния на выраженность аллергического воспаления может оказывать значительное влияние на достижение контроля над заболеванием у детей с БА, что подтверждается результатами проведенного нами ROC-анализа. Для двухкомпонентной модели «оксид азота в выдыхаемом воздухе – магний в эритроцитах» была показана высокая предиктивная сила как относительно неконтролируемого течения БА ($AUC=0,885\pm 0,025$), так и относительно достижения контролируемого течения БА ($AUC=0,954\pm 0,02$). Маркерами высокого риска неконтролируемого течения БА у детей оказались уровень FeNO >36 ppb и концентрация магния в эритроцитах $\leq 1,5$ ммоль/л, а

достижение контроля было сопряжено с уровнем $\text{FeNO} \leq 20$ ppb и концентрация магния в эритроцитах $>1,644$ ммоль/л.

По данным исследований у пациентов с БА на фоне сопутствующего дефицита магния отмечается увеличение количества госпитализаций [83], более тяжелое течение астмы [9; 10]. Результаты наших исследований продемонстрировали, что низкий уровень эритроцитарного магния статистически значимо коррелировал с количеством ночных симптомов БА, продолжительностью ограничения активности из-за симптомов БА и кратностью использования препаратов для купирования приступов БА. Все эти параметры в совокупности определяют уровень контроля БА. В ходе проведения проспективной части исследования установлено, что у детей с БА и дефицитом магния через 24 недели терапии доля пациентов, имеющих неконтролируемое течение заболевания, примерно в 2 раза выше, чем в группе пациентов без дефицита магния.

Высокая распространенность дефицита магния в популяции детей с БА и описанные выше последствия дефицита тканевого магния для клинического течения и патогенеза БА, позволяют рассматривать данную группу пациентов, как новый клинически значимый фенотип БА.

Разработка персонализированных фенотипоориентированных подходов терапии заключается в подборе оптимального объема и компонентного состава базисной терапии, позволяющего добиться максимальной эффективности лечения у пациентов с конкретным фенотипом БА. У пациентов с дефицитом магния персонализированная терапия может заключаться как в подборе оптимального объема базисной терапии, так и в коррекции сопутствующего

дефицита магния или назначение более эффективного для данного фенотипа варианта базисной терапии.

Сложившийся на сегодняшний день подход к выбору объема базисной терапии БА у детей и взрослых, подразумевает использование для оценки эффективности проводимого лечения мониторинга уровня контроля над заболеванием по количеству клинических проявлений БА. В соответствии с GINA-2011 года, понятие контроля астмы включает в себя не только отсутствие симптомов, минимальную потребность в препаратах скорой помощи, нормализацию показателей легочной функции и возможность пациента вести активный образ жизни (контроль «сейчас»), но и снижение рисков (обострения, снижения функции легких, побочных эффектов лечения) в будущем (контроль «завтра») [2]. Однако, в большинстве стран результаты использования рекомендуемого алгоритма подбора базисной терапии, примерно у половины пациентов с БА не позволяют добиться должного уровня контроля. Так по данным многоцентрового наблюдательного исследования «НИКА» полного контроля над заболеванием достигают только 23% российских пациентов с БА, а неконтролируемой БА остается у 42% пациентов [252]. Доля пациентов с неконтролируемым течением БА среди детей с сопутствующим дефицитом магния по результатам нашего исследования составила 53,8% и была выше, чем в группе пациентов без дефицита магния. В связи с этим в последние годы активно проводится поиск более эффективных методов подбора базисной терапии БА.

Подбор терапии ориентированный на динамику маркеров аллергического воспаления по результатам ряда исследований имел преимущества перед

сложившимся алгоритмом подбора эффективного объема терапии [214; 4; 77; 76; 158; 30].

Результаты нескольких мета-анализов по использованию FeNO-стратегии для подбора базисной терапии показали, что применение мониторинга FeNO в клинической практике связано с уменьшением количества обострений, замедлением скорости их наступления и увеличением дозы ИГКС. Однако, в ряде других исследований было показано отсутствие преимуществ от использования FeNO [223; 88]. В рамках проведенного нами исследования мониторинг FeNO позволил добиться лучших результатов в отношении достижения контроля как у пациентов с дефицитом магния, так и у пациентов без дефицита. Однако, преимущества используемого метода были более значимыми в группе детей с БА и дефицитом эритроцитарного магния.

Использование мониторинга FeNO в нашем исследовании позволило пересмотреть базисную терапию у детей с БА и дефицитом магния на более раннем этапе, что привело к достижению контролируемого течения БА у большего числа пациентов по сравнению с группой, где использовался традиционный метод подбора базисной терапии по GINA. При этом использование мониторинга FeNO у пациентов с БА и сопутствующим дефицитом магния не привело к увеличению среднесуточной дозы ИГКС за 24 недели по сравнению с контрольной группой. Так как при пересмотре терапии, ее объем увеличивался за счет перевода пациентов на комбинированные варианты терапии, сопоставимые по дозе ИГКС с предшествующей ступенью терапии.

В нашем исследовании у детей с БА и сопутствующим дефицитом магния использование для подбора базисной терапии FeNO-стратегии привело к

достоверному ($p < 0,05$) увеличению общего количества бессимптомных дней (на 20%), более частому (в 1,67 раза) достижению непрерывного 12 недельного контроля, сокращению количества обострений за 24 недели исследования (в 3 раза) и снижению кратности использования препаратов для купирования приступов астмы (в 1,55 раза) по сравнению с группой, где использовался традиционный подход к подбору базисной терапии по GINA. Использование мониторинга FeNO в группе детей с БА и нормальным уровнем эритроцитарного магния не способствовало сокращению количества обострений и увеличению кратности случаев достижения непрерывного 12 недельного контроля по сравнению с подходом к подбору базисной терапии по GINA. Увеличение объема терапии в ходе исследования в данной группе отмечено не было.

Таким образом мониторинг FeNO в нашем исследовании не приводил к статистически значимому увеличению объема назначаемых для базисной терапии БА ИГКС, а позволял оптимизировать их использование у каждого конкретного пациента с учетом персональных особенностей патогенеза его заболевания и подобрать оптимальный объем базисной терапии в более короткие сроки.

Результаты полученные нами в группе детей с БА и дефицитом тканевого магния не совпадают с данными ряда исследований, в которых при использовании мониторинга FeNO для подбора терапии пациентам с БА не были выявлены изменения вторичных исходов (частота обострений, количество использованных доз бронходилататоров короткого действия, изменение показателей ФВД) и выявивших значительное увеличение средней дозы ИГКС [89; 157; 60]. Однако, все проведенные исследования имели

серьезные расхождения в дизайнах, которые касались тяжести БА, возраста пациентов, кратности определения FeNO и алгоритмов пересмотра базисной терапии. В нашем исследовании мониторинг FeNO использовался у пациентов с неконтролируемой БА, с исходно высоким уровнем FeNO (у детей старше 12 лет >50 ppb; у детей младше 12 лет >45 ppb) и четкими критериями пересмотра терапии. К тому же в нашем исследовании была предусмотрена возможность уменьшения объема базисной терапии в ходе исследования у пациентов достигших стабильного 12-ти недельного контроля. Возможно, именно такой подход к скринингу пациентов стал залогом высокой эффективности мониторинга FeNO, относительно уменьшения клинических проявлений БА, продемонстрированной в нашем исследовании, и позволил подобрать оптимальную по объему базисную терапию у детей с БА и сопутствующим дефицитом магния.

Коррекция дефицита тканевого магния и восстановление его нормального уровня представляется эффективным способом повышения эффективности фармакотерапии БА у детей с сопутствующим дефицитом магния. В крупном когортном исследовании было установлено, что дети с более высоким уровнем магния в сыворотке крови имеют меньшую вероятность развития астмы в будущем [205]. Результаты другого исследования сообщают о значительно более низком по сравнению со здоровыми детьми уровне внутриклеточного магния у детей с бронхиальной астмой в период ее обострения [146] и согласуются с выводами мета-анализов и систематических обзоров, в которых продемонстрирована эффективность использования внутривенного сульфата магния для лечения обострений БА у детей [146]. Использование ингаляций MgSO₄ в дополнение к β₂-агонистам короткого действия оказалось

эффективным, только при тяжелых обострениях астмы (ОФВ1 меньше, чем 50%) [58; 148]. После купирования обострения концентрация магния в эритроцитах восстанавливается до исходного уровня, наблюдаемого при контролируемой астме, но все равно остается более низкой, чем у здоровых людей [185].

У взрослых пациентов вне обострения БА назначение дополнительно к базисной терапии ИГКС трехмесячного курса препарата магния, без учета его исходного уровня, не продемонстрировало преимуществ в отношении показателей ФВД, метахолин-индуцированной гиперреактивности, снижения дозы ИГКС и уменьшения кратности использования симптоматических препаратов. Это может быть связано с тем, что *in vitro* было продемонстрировано, что высокие дозы магния способны ингибировать продукцию цитокинов только в случае наличия исходного его дефицита в иммунных клетках [115]. Таким образом, у пациентов с нормальным уровнем магния в организме, назначение препаратов магния не будет влиять на эффективность базисной терапии БА. Исследований посвященных изучению эффективности препаратов магния, назначенных с целью коррекции сопутствующего дефицита магния при БА в межприступный период нами в базах медицинской периодики найдено не было.

В своем исследовании мы поставили перед собой задачу изучить эффективность месячного курса терапии препаратом МагнеВ6форте в дозе 400 мг/сут у детей с БА и сопутствующим дефицитом эритроцитарного магния. У пациентов, получавших коррекцию сопутствующего дефицита магния, через 1 месяц от начала исследования неконтролируемое течение БА сохранялось реже

(8% (2/25)) , чем в группах без коррекции дефицита магния (24% (6/25)) и с исходно нормальным уровнем магния (12% (3/25)).

Несмотря на то, что по данным нашего исследования средняя доза ИГКС за 24 недели терапии в группе коррекции дефицита магния достоверно не отличалась по сравнению с другими группами, доля пациентов, получавших через 12 и 24 недели от момента начала исследования моноварианты терапии 2 ступени, оказалась в ней наиболее высокой. Это указывает на уменьшение объема базисной терапии на фоне коррекции сопутствующего дефицита магния у детей с БА.

В нашем исследовании коррекция сопутствующего дефицита магния препаратом МагнеВ6форте в дозе 400 мг/сут у детей с БА приводила к более быстрому и выраженному уменьшению симптомов заболевания, снижению кратности использования симптоматических препаратов и доли пациентов с неконтролируемым течением заболевания через 12 недель лечения по сравнению с группой, где коррекция дефицита магния не проводилась. Назначенная, дополнительно к базисной терапии, коррекция сопутствующего дефицита магния, позволила достоверно увеличить на 32% количество недель с контролируемым течением БА и снизить на 40,6% количество недель с неконтролируемым течением заболевания за 24 недели наблюдения у детей с БА, по сравнению с группой пациентов, получавших только базисную терапию БА ($p < 0,05$).

Динамика FeNO у детей с БА также убедительно подтверждает эффективность проводимой коррекции дефицита магния. Уровень FeNO в группе без коррекции дефицита магния через 1 и 3 месяца оказался достоверно ($p < 0,05$) выше, чем в группе, где пациенты получали в течение месяца

МагнеВ6форте в дозе 400 мг/сут для коррекции сопутствующего дефицита магния. Влияние коррекции дефицита магния на механизмы аллергического воспаления прослеживается также и в динамике маркеров аллергического воспаления. Через 12 недель сопоставимой базисной терапии у детей с неконтролируемой БА в группе коррекции дефицита магния уровень лабораторных маркеров аллергического воспаления (sICAM-1, IL-5, IL-4/ IFN γ) был достоверно ($p < 0,05$) ниже, чем в группе с сохраняющимся тканевым дефицитом магния и достоверно не отличался от уровня в контрольной группе пациентов без дефицита магния. Данные изменения прямо указывают на выраженное уменьшение активности эозинофилов, которое согласуется с более выраженным уменьшением их количества в периферической крови в группе детей с БА после проведенной коррекции дефицита магния.

Персонифицированное назначение магнийсодержащего препарата дополнительно к базисной терапии БА пациентам, исходно имеющим сниженный уровень магния в эритроцитах, через 3 месяца терапии привело к более выраженному улучшению показателей ФВД (ОФВ₁, МОС₂₅, МОС₅₀), снижению гиперреактивности бронхов и уменьшению доли пациентов с выявленным латентным бронхоспазмом по сравнению с группой, где коррекция дефицита магния не проводилась, и сопоставимой с результатами в контрольной группе пациентов без сопутствующего дефицита магния.

Однако, через 24 недели терапии различия между группами с коррекцией и без коррекции дефицита магния по большинству клинических и инструментальных параметров стали недостоверными, в то же время между контрольной группой без дефицита магния и группами с дефицитом магния появились статистически значимые различия относительно показателей ФВД

(MOC50 и MOC25), что указывает на исчезновение различий между группами, которое можно объяснить кратковременностью терапевтического эффекта проведенного курса препаратом МагнеВ6форте в дозе 400 мг/сут у детей с БА.

В нашем исследовании через 1 месяц коррекции сопутствующего дефицита магния было отмечено достоверное ($p < 0,05$) повышение, как сывороточного магния (на 16%), так и уровня магния в эритроцитах (на 17,9%), по сравнению с исходными значениями. Доля пациентов, у которых через 1 месяц удалость скорректировать тканевой дефицит магния (уровень эритроцитарного магния выше 1,65 ммоль/л) составила 76% (19/25), а через 3 и 6 месяцев снизилась до 56% (14/25) и 44% (11/25) соответственно. Таким образом, назначение на 1 месяц курса препарата МагнеВ6форте в дозе 400 мг/сут у детей с БА оказалось не эффективным в отношении коррекции дефицита тканевого уровня магния у 24% пациентов. А через 24 недели у 42% пациентов, у которых благодаря коррекции был достигнут нормальный уровень магния через 1 месяц терапии, этот показатель снова стал ниже 1,65 ммоль/л.

Причин выявленной динамики уровня магния в эритроцитах может быть несколько. Так было доказано, что длительное применение базисной противовоспалительной и симптоматической бронхолитической терапии, используемых в лечении астмы, может привести к истощению магния в организме человека [9]. При этом бета-агонисты могут стимулировать «утечку» магния в периферических тканях, способствуя формированию его клеточного дефицита [196; 117; 137], при сохраненном уровне магния в сыворотке крови, а коррекция препаратами магния препятствует формированию этого дефицита [232]. Фармакотерапевтическая коррекция дефицита магния у пациентов с первичными формами гипомagneмии и сниженным транспортом магния по

TRPM6 каналам оказывается эффективной только на высоких дозах магния за счет включения альтернативных транспортных путей через кишечную стенку [264; 245]. В то же время аллергическое воспаление через свои медиаторы способно снижать почечную экспрессию мРНК TRPM6 и приводить к потерям магния на организменном уровне.

Полученные данные указывают на высокую клиническую эффективность коррекции сопутствующего дефицита магния препаратом МагнеВ6форте в дозе 400 мг/сут у детей с БА в течение месяца, но свидетельствуют о необходимости проведения мониторинга уровня магния в эритроцитах каждые 6 месяцев для принятия решения о назначении повторных курсов коррекции дефицита магния.

Бронхиальная астма по объему затрат относится к дорогим заболеваниям – в РФ на одного пациента с БА тратится больше 100 тысяч рублей в год. Общие затраты на БА складываются из прямых (медицинские и немедицинские), непрямых (недоуплаченные налоги, недопроизведенный продукт) и неосязаемых (качество жизни пациентов и их близких) затрат. К прямым медицинским затратам государства относятся расходы ресурсов здравоохранения на госпитализации в стационары, вызовы скорой помощи, амбулаторные визиты, льготное обеспечение медикаментами. Структура прямых медицинских затрат на лечение БА зависит от уровня контроля заболевания. У пациентов с неконтролируемой БА наиболее затратной (примерно 80%) частью прямых расходов государства являются стационарная помощь и экстренная помощь, связанные с обострением. У больных с контролируемым течением БА преобладают расходы на базисную терапию (личные или в рамках программ государственных гарантий) и амбулаторные

визиты к врачу, но они несопоставимо ниже затрат, чем у пациентов с неконтролируемой БА.

Главной задачей любого нового персонифицированного подхода к лечению БА является не только его высокая клиническая эффективность, но и экономическая целесообразность его использования в реальной клинической практике. Нами был проведен фармакоэкономический анализ двух апробированных в рамках данного исследования подходов персонифицированной терапии БА у детей с сопутствующим дефицитом магния.

Пациенты, имеющие сопутствующий дефицит магния в нашем исследовании, потребовали более высоких суммарных затрат за 24 недели терапии. Ведущей статьёй расходов у таких пациентов были затраты на госпитализацию по поводу возникших обострений (71%). Достижение 1 постоянного контроля в течение 12 нед и достижение 1 течения БА без обострений за 24 недели обходилось у детей с БА и сопутствующим дефицитом магния в 4 раза дороже, чем у пациентов без дефицита.

Использование мониторинга FeNO для подбора оптимального объема базисной терапии у детей с БА и сопутствующим дефицитом магния позволило уменьшить сумму общих затрат за 24 недели исследования более чем на 30% за счет уменьшения в структуре затрат доли расходов на госпитализацию и симптоматическую терапию БА. Пациенты, у которых подбор базисной терапии проводился при помощи мониторинга FeNO, имели более низкую стоимость 1 бессимптомного дня, 1 контролируемого течения БА через 12 и 24 недели, а также 1 случая течения БА без обострений в течение 24 недель.

Величина затрат на достижение 1 постоянного 12 недельного контроля при использовании того или иного варианта лечения БА, позволяет судить не только об их клинической эффективности, но и косвенно об их влиянии на уровень контроля над аллергическим воспалением. Использование FeNO стратегии для персонифицированного подбора базисной терапии БА у детей с сопутствующим дефицитом магния в нашем исследовании позволило снизить затраты на достижение 1 постоянного 12 недельного контроля в 2,5 раза по сравнению с пациентами, у которых осуществлялся традиционный подбор терапии по критериям GINA. В группе без дефицита магния экономические преимущества использования мониторинга FeNO были менее выраженными, чем в группе с исходным дефицитом магния.

Проведение коррекции сопутствующего дефицита магния в дополнение к базисной терапии у детей с БА и дефицитом эритроцитарного магния было также экономически оправдано. Несмотря на то, что в результате проведенной коррекции дефицита магния сумма общих затрат за 24 недели лечения 1 пациента снизилась всего на 14,4%, отмечалось значительное уменьшение стоимости достижения 1 случая течения БА без обострений за 24 недели (в 1,9 раза), что указывает на высокую экономическую выгоду данного варианта терапии.

В рамках проведенного нами исследования пациентам назначались два вида стартовой базисной терапии: ндИГКС/АЛТР и ндИГКС/ДДБА. Анализ экономической эффективности их использования продемонстрировал целесообразность назначения комбинации ндИГКС/АЛТР детям с сохраняющимся дефицитом магния, а варианта ндИГКС/ДДБА - пациентам в группе коррекции дефицита магния. Это может быть связано с тем, что у

пациентов с дефицитом тканевого магния бронхорасширяющий эффект ДДБА реализуется не полностью.

Таким образом, полученные нами результаты показывают, что для повышения клинической и экономической эффективности лечения детей с БА при сопутствующем тканевом дефиците магния могут быть использованы оба метода персонафицированной терапии, апробированные в рамках данного исследования. Не исключено, что совместное их использование окажется еще более эффективным.

ВЫВОДЫ

1. Тканевой дефицит магния (концентрация магния в эритроцитах $<1,65$ ммоль/л) выявлен у 38% детей с БА в возрасте от 2 до 18 лет в г. Волгограде.

2. Установлена статистически значимая обратная корреляция концентрации эритроцитарного магния с количеством дневных симптомов ($r=-0,24$), объемом симптоматической терапии ($r=-0,26$), уровнем FeNO ($r=-0,21$), количеством эозинофилов периферической крови ($r=-0,34$), результатами ACQ5-теста ($r=-0,18$) и прямая корреляция с уровнем МОС50 ($r=0,26$) у детей с БА.

3. У детей с контролируемой БА уровень эритроцитарного магния достоверно ($p=0,0001$) выше, чем при неконтролируемом/частично контролируемом течении и не зависит от тяжести течения заболевания. Уровень эритроцитарного магния $>1,644$ ммоль/л обладает высокой прогностической силой (ROC-анализ $AUC=0,74$) относительно достижения контролируемого течения БА у детей.

4. У детей с БА и сопутствующим тканевым дефицитом магния уровень FeNO, общего IgE, эозинофилов периферической крови был достоверно ($p<0,05$) выше, а уровень показателей ОФВ1 и МОС50 достоверно ($p<0,05$) ниже, чем у пациентов без дефицита магния. Максимальную предиктивную силу относительно контролируемого течения БА по результатам ROC-анализа ($AUC 0,954\pm 0,02$) имела двухкомпонентная

модель «оксид азота в выдыхаемом воздухе (<20 ppb) и магний в эритроцитах(>1,644 ммоль/л)».

5. Показатель FeNO в подгруппе детей с неконтролируемой БА и сопутствующим тканевым дефицитом магния через месяц назначения сопоставимой по объему базисной терапии был достоверно ($p<0,05$) выше по сравнению с подгруппой пациентов без дефицита магния.

6. У детей с неконтролируемой БА и сопутствующим тканевым дефицитом магния использование мониторинга FeNO с целью коррекции объема базисной терапии было достоверно ($p<0,05$) более эффективным относительно достижения непрерывного 12-ти недельного контролируемого течения заболевания (41,7%), за 24 недели наблюдения, чем традиционный подход к подбору терапии (25%).

7. Коррекция дефицита эритроцитарного магния ($1,53\pm 0,1$ ммоль/л) у детей с неконтролируемой БА препаратом МагнеВ6форте в суточной дозе 400 мг по ионизированному магнию в течение 1 месяца приводила к достоверному ($p<0,05$) повышению концентрации магния в эритроцитах через 1 и 3 месяца ($1,8\pm 0,17$ и $1,65\pm 0,26$ ммоль/л соответственно) от начала лечения.

8. У детей с неконтролируемой БА коррекция сопутствующего дефицита эритроцитарного магния на фоне сопоставимой базисной терапии приводит к достижению непрерывного 12-ти недельного контролируемого течения заболевания у достоверно ($p<0,05$) большего числа пациентов (48%), за 24 недели наблюдения по сравнению с группой, в которой коррекция дефицита магния не проводилась (28%).

9. Через 12 недель сопоставимой базисной терапии у детей с неконтролируемой БА и сохраняющимся тканевым дефицитом магния уровень лабораторных маркеров аллергического воспаления (sICAM-1, IL-5, IL-4/ IFN γ) и FeNO был достоверно ($p < 0,05$) выше, чем в группах коррекции дефицита магния и контроля.

10. Персонализированный подбор оптимального объема базисной терапии у детей с неконтролируемой БА с использованием мониторинга FeNO экономически более выгоден для достижения 1 бессимптомного дня, 1 случая контролируемого течения через 12 и 24 недели терапии и достижения 1 случая постоянного контроля в течение 12 недель, по сравнению с традиционным методом коррекции базисной терапии.

11. Коррекция дефицита эритроцитарного магния у детей с неконтролируемой БА препаратом МагнеВ6форте в суточной дозе 400 мг по ионизированному магнию в течение 1 месяца привела к снижению затрат на достижение 1 случая течения БА без обострения за 24 недели в 1,9 раза.

12. У детей с дефицитом магния и неконтролируемой БА, требующей назначения 2 ступени терапии по GINA, наиболее экономически эффективной оказалась стартовая комбинированная базисная терапия низкими дозами флутиказона дипропионата и монтелукаста в возрастной дозе.

13. У детей с неконтролируемой БА, требующей назначения 2 ступени терапии по GINA, на фоне коррекции дефицита магния наиболее экономически эффективной оказалась стартовая базисная терапия фиксированной комбинацией флутиказона дипропионат/сальметерол в низких дозах.

Практические рекомендации

1. Рекомендовать определение уровня эритроцитарного магния у детей с БА

2. Рекомендовать подбор базисной терапии БА с использованием ежемесячного мониторинга FeNO у детей с неконтролируемой БА и сопутствующим дефицитом магния.

3. Рекомендовать назначение МагнеВ6форте 400 мг/сут в течение 1 месяца с целью коррекции сопутствующего дефицита магния у детей с неконтролируемой БА.

4. Рекомендовать мониторинг уровня магния в эритроцитах каждые 6 месяцев у детей с неконтролируемым течением БА и дефицитом тканевого магния в анамнезе

5. Рекомендовать назначение в качестве стартовой базисной терапии фиксированной комбинации флутиказона дипропионат/сальметерол в низких дозах детям с неконтролируемой БА, требующей назначения 2 ступени терапии по GINA, на фоне коррекции дефицита магния.

Список литературы

1. A genome-wide search for quantitative trait loci underlying asthma / S. E. Daniels [et al.] // *Nature*. – 1996. – Vol. 383. – P. 247–250.
2. A Key Role for Mg²⁺ in TRPM7's Control of ROS Levels During Cell Stress / H.-C. Chen [et al.] // *Biochem. J.* – 2012. – Vol. 445, I. 3. – P. 441–448.
3. A new perspective on concepts of asthma everity and control / D. R. Taylor [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2008. – Vol. 32, I. 3. – P. 545–554.
4. A systematic review and meta-analysis: tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (exhaled nitric oxide or sputum eosinophils) / H. L. Petsky [et al.] // *Thorax*. – 2012. – Vol. 67. – P. 199–208.
5. Aarts, M. M. TRPM7 and ischemic CNS injury / M. M. Aarts, M. Tymianski // *Neuroscientist*. – 2005. – Vol. 11. – P. 116–123. ; McNulty, S. The role of TRPM channels in cell death / S. McNulty, E. Fonfria // *Pflugers Arch.* – 2005. – Oct. – P. 235–242.
6. Activities of Rat Cytochrome P450 3A and 2C Isoforms are Increased In Vivo by Magnesium Sulfate as Evidenced by Enhanced Oxidation of Bupivacaine and Testosterone in Liver Microsomes / M. Saito [et al.] // *Drug. Metab. Pharmacokinet.* – 2006. – Vol. 21, I. 3. – P. 201–207.
7. Adler, K. B. Airway epithelium and mucus: intracellular signaling pathways for gene expression and secretion / K. B. Adler, Y. Li // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* – 2001. – Vol. 5. – P. 397–400.

8. ADP-ribose gating of the calcium-permeable LTRPC2 channel revealed by Nudix motif homology / A. L. Perraud [et al.] // *Nature*. – 2001. – Vol. 411. – P. 595–599.
9. Alamoudi, O. S. Electrolyte disturbances in patients with chronic, stable asthma: effect of therapy / O. S. Alamoudi // *Chest*. – 2001. – Vol. 120, I. 2. – P. 431–436.
10. Alamoudi, O. S. Hypomagnesaemia in chronic, stable asthmatics: prevalence, correlation with severity and hospitalization / O. S. Alamoudi // *Eur. Respir. J.* – 2000. – Vol. 16, I. 3. – P. 427–431.
11. Altura, B. M. Magnesium deficiency-induced spasms of umbilical vessels: relation to preeclampsia, hypertension, growth retardation / B. M. Altura, B. T. Altura, A. Carella // *Science*. – 1983. – Vol. 221. – P. 376–378.
12. Alving, K. Basic aspects of exhaled nitric oxide / K. Alving, A. Malinovschi // *Eur. Respir. Mon.* – 2010. – Vol. 49. – P. 1–31.
13. An investigation of asthma care best practices in a community health center / D. Lester [et al.] // *J. Health. Care Poor. Underserv.* – 2012. – Vol. 23, (3 Suppl). – P. 255–264.
14. An Official ATS Clinical Practice Guideline: Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (FENO) for Clinical Applications / Raed A. Dweik [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2011. – Vol. 184. – P. 602–615.
15. Analyses of asthma severity phenotypes and inflammatory proteins in subjects stratified by sputum granulocytes / A. T. Hastie [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2010. – Vol. 125. – P. 1028–1036.

16. Antagonistic modulatory roles of magnesium and calcium on release of endothelium-derived relaxing factor and smooth muscle tone / M. E. Gold [et al.] // *Circ. Res.* – 1990. – Vol. 66. – P. 355–366.
17. Antioxidant intake and allergic disease in children / H. Rosenlund [et al.] // *Clin. Exp. Allergy.* – 2012. – Vol. 42, I. 10. – P. 1491–1500.
18. Antioxidant intake and allergic disease in children / H. Rosenlund [et al.] // *Clin. Exp. Allergy.* – 2012. – Vol. 42, I. 10. – P. 1491–1500.
19. Anxiety and depression in relation to respiratory symptoms and asthma / C. Janson [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1994. – Vol. 149. – P. 930–934.
20. Apical, but not basolateral, endotoxin preincubation protects alveolar epithelial cells against hydrogen peroxide-induced loss of barrier function: the role of nitric oxide synthesis / F. Rose [et al.] // *J. Immunol.* – 2002. – Vol. 169. – P. 1474–1481.
21. Assessment of asthma control in primary care / M. Mintz [et al.] // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2009. – Vol. 25, I. 10. – P. 2523–2531.
22. Assessment of the health system and policy environment as a critical complement to tracking intervention coverage for maternal, newborn, and child health / T. Boerma [et al.] // *Lancet.* – 2008. – № 4. – P. 1284–1293.
23. Association of blood pressure and metabolic syndrome components with magnesium levels in drinking water in some Serbian municipalities / Z. Rasic-Milutinovic [et al.] // *J. Water Health.* – 2012. – Vol. 10, I. 1. – P. 161–169.
24. Asthma and panic in young adults: a 20-year prospective community study / G. Hasler [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2005. – Vol. 171, I. 11. – P. 1224–1230.

25. Asthma control in Europe: a real-world evaluation based on an international population-based study / L. Cazzoletti [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2007. – Vol. 120, I. 6. – P. 1360–1367.

26. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome / J. Lötval [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2011. – Vol. 127. – P. 355–360.

27. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial / R. H. Green [et al.] // *Lancet.* – 2002. – Vol. 360. – P. 1715–1721.

28. Asthma exacerbations in children immediately following stressful life events: a Cox's hierarchical regression / S. Sandberg [et al.] // *Thorax.* – 2004. – Vol. 59, I. 12. – P. 1046–1051.

29. Asthma Insights and Reality in Asia-Pacific Steering Committee. Asthma control in the Asia-Pacific region: the Asthma Insights and Reality in Asia-Pacific Study / C. K. Lai [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2003. – Vol. 111, I. 2 (Feb.). – P. 263–268.

30. Asthma outcomes: exacerbations / A. Fuhlbrigge [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2012. – Vol. 3. – S. 34–48.

31. Asthma, life events and psychiatric disorders: a population-based study / Y. Lu [et al.] // *Soc. Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* – 2013. – Vol. 48, I. 8. – P. 1273–1282.

32. Atopic dermatitis-like symptoms in HR-1 hairless mice fed a diet low in magnesium and zinc / M. Makiura [et al.] // *J. Int. Med. Res.* – 2004. – Vol. 32, I. 4. – P. 392–399.

33. ATS Workshop Proceedings: Exhaled nitric oxide and nitric oxide oxidative metabolism in exhaled breath condensate: Executive summary // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2006. – Vol. 173. – P. 811–813.
34. Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study / M. R. Partridge [et al.] // *BMC Pulm. Med.* – 2006. – Vol. 6. – P. 13.
35. Babior, B. M. Phagocytes and oxidative stress / B. M. Babior // *Am. J. Med.* – 2000. – Vol. 109. – P. 33–44.
36. Banner, K. H. TRP channels: emerging targets for respiratory disease / K. H. Banner, F. Igney, C. Poll // *Pharmacol Ther.* – 2011. – Vol. 130, I. 3. – P. 371–384.
37. Banner, K. H. TRP channels: Emerging targets for respiratory disease / K. H. Banner, F. Igney, C. Poll // *Pharmacol. Ther.* – 2011. – Vol. 130. – P. 371–384.
38. Banner, K. H. TRP channels: Emerging targets for respiratory disease / K. H. Banner, F. Igney, C. Poll // *Pharmacol. Ther.* – 2011. – Vol. 130. – P. 371–384.
39. Barnes, P. J. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease / P. J. Barnes // *Nat. Rev. Immunol.* – 2008. – Vol. 8. – P. 183–192.
40. Barnes, P. J. Nitric oxide and asthmatic inflammation / P. J. Barnes, F.Y. Liew // *Immunol. Today.* – 1995. – Vol. 16. – P. 128.
41. Bichara, D. M. Magnesium for treatment of asthma in children / D. M. Bichara, R. D. Goldman // *Can. Fam. Physician.* – 2009. Vol. 55, I. 9. – P. 887–889.

42. Bichara, M. D. Magnesium for treatment of asthma in children / M. D. Bichara, R. D. Goldman // *Can. Fam. Physician.* – 2009. – Vol. 55, I. 9. – P. 887–889.
43. Bois, P. Effect of magnesium deficiency on mast cells and urinary histamine in rats / P. Bois // *Br. J. Exp. Pathol.* – 1963. – Vol. 44. – P. 151–155.
44. Bois, P. Effect of magnesium deficiency on mast cells and urinary histamine in rats / P. Bois // *Br. J. Exper. Pathol.* – 1963. – Vol. 44. – P. 151–155.
45. Bronchial inflammation in occupational asthma due to western red cedar / A. J. Frew [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1995. – Vol. 151. – P. 340–344.
46. Bronchial reactivity and intracellular magnesium / L. J. Dominguez [et al.] // *Clin. Sci. (Lond).* – 1998. – Vol. 95, I. 2. – P. 137–142.
47. Bronchodilator S-nitrosothiol deficiency in asthmatic respiratory failure / B. Gaston [et al.] // *Lancet.* – 1998. – Vol. 351. – P. 1317–1319.
48. Bronchodilator S-nitrosothiol deficiency in asthmatic respiratory failure / B. Gaston [et al.] // *Lancet.* – 1998. – Vol. 351. – P. 1317–1319.
49. Cairns, C. B. Magnesium attenuates the neutrophil respiratory burst in adult asthmatic patients. / C. B. Cairns, M. Kraft // *Acad. Emerg. Med.* – 1996. – Vol. 3, I. 12. – P. 1093–1097.
50. Can guideline-defined asthma control be achieved? The gaining optimal asthma control study / E. D Bateman [et al.] // *Am J. Respir. Crit. Care Med.* – 2004. – Vol. 170. – P. 836–844.
51. Carole, O. The Genetics of Asthma and Allergic Disease: a 21st Century / O. Carole, T.-C. Yao // *Immunol Rev.* – 2011. – Vol. 242, I. 1. – P. 10–30.

52. Cheuk, D. K. A meta-analysis on intravenous magnesium sulphate for treating acute asthma / D. K. Cheuk, T. C. Chau, S. L. Lee // Archives of Disease in Childhood. – 2005. – Vol. 90, I. 1. – P. 74–77.

53. Cheuk, D. K. A meta-analysis on intravenous magnesium sulphate for treating acute asthma / D. K. Cheuk, T. C. Chau, S. L. Lee // Arch. Dis. Child. – 2005. – Vol. 90, I. 1. – P. 74–77.

54. Childhood asthma research and education network of the national heart, lung, and blood institute: cost-effectiveness of fluticasone versus Montelukast in children with mild-to-intermediate persistent asthma in the pediatric asthma controller trial / L. Wang [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2011. – Vol. 127. – P. 161–166.

55. Clinical and molecular characterization of Turkish patients with familial hypomagnesaemia: novel mutations in TRPM6 and CLDN16 genes / T. Guran [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2012. – Feb. – P. 667–673.

56. Clinical aspects of using exhaled NO in asthma diagnosis and management / D. Ludviksdottir [et al.] // Clin. Respir. J. – 2012. – Vol. 6, I. 4. – P. 193–207.

57. Colsoul, B. On the putative role of transient receptor potential cation channels in asthma / B. Colsoul, B. Nilius, R. Vennekens // Clin. Exp. Allergy. – 2009. – Vol. 39, I. 10. – P. 1456–1466.

58. Comparison of nebulised magnesium sulphate and salbutamol combined with salbutamol alone in the treatment of acute bronchial asthma: a randomised study / P. Aggarwal [et al.] // Emerg. Med. J. – 2006. – Vol. 23, I. 5. – P. 358–362.

59. Corticosteroid sparing effects of vitamin C and magnesium in asthma: a randomised trial / A. Fogarty [et al.] // *Respir. Med.* – 2006. – Vol. 100, I. 1. – P. 174–179.
60. Daily telemonitoring of exhaled nitric oxide and symptoms in the treatment of childhood asthma / J. C. de Jongste [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2009. – Vol. 179. – P. 93–97.
61. Decreased renal mRNA expression of TRPM6 is associated with hypomagnesemia in C57BL/6 asthmatic mice / S.-P. Jiang [et al.] // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2010. – Vol. 14. – P. 935–940.
62. Decreased renal mRNA expression of TRPM6 is associated with hypomagnesemia in C57BL/6 asthmatic mice / S.-P. JIANG [et al.] // *Eur. Rev. for Med. and Pharmacol. Sciences.* – 2010. – Vol. 14. – P. 935–940.
63. Decreased renal mRNA expression of TRPM6 is associated with hypomagnesemia in C57BL/6 asthmatic mice / S. P. Jiang [et al.] // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2010. – Vol. 14, I. 11. – P. 935–940.
64. Decreased renal mRNA expression of TRPM6 is associated with hypomagnesemia in C57BL/6 asthmatic mice / S. P. Jiang [et al.] // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2010. – Vol. 14, I. 11. – P. 935–940.
65. Del Castillo, J. The nature of the neuromuscular block produced by magnesium / J. Del Castillo, L. Engbaek // *J. Physiol.* – 1954. – Vol. 124, I. 2. – P. 370–384.
66. Deletion of TRPM7 disrupts embryonic development and thymopoiesis without altering Mg²⁺ homeostasis / J. Jin [et al.] // *Science.* – 2008. – Vol. 322. – P. 756–760.

67. Determining asthma treatment by monitoring sputum cell counts: effect on exacerbations / L. Jayaram [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 483–494.
68. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control / E. F. Juniper [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 1999. – Vol. 14. – P. 902–907.
69. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control / R. A. Nathan [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2004. – Vol. 113. – P. 59–65.
70. Dib, J. G. Intravenous magnesium sulfate treatment in a child with status asthmaticus / J. G. Dib, F. M. Engstrom, T. S. Sisca // *Am. J. Health. Syst. Pharm.* – 1999. – Vol. 56, I. 10. – P. 997–1000.
71. Dietary magnesium, lung function, wheezing, and airway hyper-reactivity in a random adult population sample / J. Britton [et al.] // *Lancet.* – 1994. – Vol. 344. – P. 357–362.
72. Dietary magnesium, lung function, wheezing, and airway hyperreactivity in a random adult population sample / J. Britton [et al.] // *Lancet.* – 1994. – Vol. 344. – P. 357–362.
73. Dietary Magnesium, Potassium, Sodium, and Children's Lung Function / Frank D. Gilliland [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 2002. – Vol. 155, I. 2. – P. 125–131.
74. Different inflammatory phenotypes in adults and children with acute asthma / F. Wang [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2011. – Vol. 38. – P. 567–574.
75. Donohue, J. F. Exhaled nitric oxide to predict corticosteroid responsiveness and reduce asthma exacerbation rates / J. F. Donohue, N. Jain // *Respir. Med.* – 2013. – Vol. 107, I. 7. – P. 943–952.

76. Donohue, J. F. Exhaled nitric oxide to predict corticosteroid responsiveness and reduce asthma exacerbation rates / J. F. Donohue, N. Jain // *Respir. Med.* – 2013. – Vol. 107. – P. 943–952.

77. Donohue, J. F. Exhaled nitric oxide to predict corticosteroid responsiveness and reduced asthma exacerbation rates / J. F. Donohue, N. Jain // *Respir. Med.* – 2013. – Vol. 3. – P. 943–952.

78. Dose-dependent onset and cessation of action of inhaled budesonide on exhaled nitric oxide and symptoms in mild asthma / S. A. Kharitonov [et al.] // *Thorax.* – 2002. – Vol. 57. – P. 889–896.

79. Effect of ciclesonide treatment on allergen-induced changes in T cell regulation in asthma / I. H. Heijink [et al.] // *Int. Arch. Allergy Immunol.* – 2008. – Vol. 145, I. 2. – P. 111–121.

80. Effect of Oral Magnesium Supplementation on Measures of Airway Resistance and Subjective Assessment of Asthma Control and Quality of Life in Men and Women with Mild to Moderate Asthma: A Randomized Placebo Controlled Trial / Alexandra G. Kazaks [et al.] // *J. of Asthma.* – 2010. – Vol. 47, I. 1. – P. 83–92.

81. Effect of variation in CHI3L1 on serum YKL-40 level, asthma risk, and lung function / C Ober [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 358. – P. 1682–1691.

82. Effects of magnesium supplementation on the glutathione redox system in atopic asthmatic children / O. Bede [et al.] // *Inflamm. Res.* – 2008. – Vol. 57, I. 6. – P. 279–286.

83. Emelyanov, A. Reduced intracellular magnesium concentrations in asthmatic patients / A. Emelyanov, G. Fedoseev, P. J. Barnes // *Eur. Respir. J.* – 1999. – Vol. 13. – P. 38–40.
84. Enhanced NO production during Mg deficiency and its role in mediating red blood cell glutathione loss / I. T. Mak [et al.] // *Am. J. Physiol.* – 1996. – Vol. 271. – C. 385–390.
85. Erzurum, Serpil C. Biomarkers in Asthma: A Real Hope to Better Manage / Serpil C. Erzurum, Benjamin M. Gaston // *Asthma Clin. Chest. Med.* – 2012. – Vol. 33, I. 3. – P. 459–471.
86. Evidence for different subgroups of difficult asthma in children / D. N. Payne [et al.] // *Thorax.* – 2001. – Vol. 56. – P. 345–350.
87. Exhaled nitric oxide in the diagnosis and management of asthma: clinical implications / G. W. Rodway [et al.] // *Chron. Respir. Dis.* – 2009. – Vol. 6. – P. 19–29.
88. Exhaled nitric oxide in the management of childhood asthma: a prospective 6-months study / M. Fritsch [et al.] // *Pediatr. Pulmonol.* – 2006. – Vol. 41. – P. 855–862.
89. Exhaled nitric oxide in the management of childhood asthma: a prospective 6-months study / M. Fritsch [et al.] // *Pediatr. Pulmonol.* – 2006. – Vol. 41. – P. 855–862.
90. Exhaled nitric oxide measurements: clinical application and interpretation / D. R. Taylor [et al.] // *Thorax.* – 2006. – Vol. 61, I. 9. – P. 817–827.
91. Exhaled NO and assessment of anti-inflammatory effects of inhaled steroid: dose-response relationship / S. L. Jones [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2002. – Vol. 20. – P. 601–608.

92. Expression of mRNA for interleukin-5 in mucosal bronchial biopsies from asthma / Q. Hamid [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 1991. – Vol. 87. – P. 1541–1546.
93. Features of severe asthma in school-age children: Atopy and increased exhaled nitric oxide / A. M. Fitzpatrick [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2006. – Vol. 118, I. 6. – P. 1218–1225.
94. Feske, S. Ion channels and transporters in lymphocyte function and immunity / S. Feske, E. Y. Skolnik, M. Prakriya // *Nat. Rev. Immunol.* – 2012. – Vol. 12, I. 7. – P. 532–547.
95. FitzGerald, J. M. Magnesium sulfate is effective for severe acute asthma treated in the emergency department / J. M. FitzGerald // *West. J. Med.* – 2000. – Vol. 172, I. 2. – P. 96.
96. Fitzpatrick, A. M. Severe asthma in childhood: recent advances in phenotyping and pathogenesis / A. M. Fitzpatrick, C. E. Baena-Cagnani, L. B. Bacharier // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* – 2012. – Vol. 12, I. 2. – P. 193–201.
97. Fractional exhaled nitric oxide in monitoring and therapeutic management of asthma / B. Melo [et al.] // *Acta Med. Port.* – 2014/ – Vol. 27, I. 1. – P. 59–66.
98. Functional expression of transient receptor potential melastatin- and vanilloid-related channels in pulmonary arterial and aortic smooth muscle / X. R. Yang [et al.] // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* – 2006. – Vol. 290. – L. 1267–1276.

99. Functional transient receptor potential melastatin 7 channels are critical for human mast cell survival / R. C. Wykes [et al.] // *J. Immunol.* – 2007. – Vol. 179. – P. 4045–4052.

100. Gallegos-Solórzano, M. C. Usefulness of inhaled magnesium sulfate in the coadjuvant management of severe asthma crisis in an emergency department / M. C. Gallegos-Solórzano, R. Pérez-Padilla, R. J. Hernández-Zenteno // *Pulm. Pharmacol. Ther.* – 2010. – Vol. 23, I. 5. – P. 432–437.

101. Genetic susceptibility to asthma--bronchial hyperresponsiveness coinherited with a major gene for atopy / D. S. Postma [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1995. – Vol. 333. – P. 894–900.

102. Genetic Variation in S-nitrosoglutathione Reductase (GSNOR) and Childhood Asthma / H. Wu [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2007. – Vol. 120, I. 2. – P. 322–328.

103. Genome-wide association study identifies five loci associated with lung function / E. Repapi [et al.] // *Nat. Genet.* – 2010. – Vol. 42. – P. 36–44.

104. Genome-wide scan on total serum IgE levels identifies FCER1A as novel susceptibility locus / S. Weidinger [et al.] // *PLoS Genet.* – 2008. – Vol. 4. – e1000166.

105. Gibson, P. G. Use of induced sputum to examine airway inflammation in childhood asthma / P. G. Gibson // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 1998. – Vol. 102. – S. 100–101.

106. Gilbert D'Angelo, E. K. Magnesium relaxes arterial smooth muscle by decreasing intracellular Ca²⁺ without changing intracellular Mg²⁺ / E. K. Gilbert D'Angelo, H. A. Singer, C. M. Rembold // *J. Clin. Invest.* – 1992. – Vol. 89. – P. 1988–1994.

107. Global Atlas of ALLERGY / Editors: Cezmi A. Akdis. – Published by the European Academy of Allergy and Clinical Immunology, 2014. – 389 p.

108. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2015 update) [Электронный ресурс] // Global Initiative for Asthma (GINA). – Режим доступа: www.ginasthma.org

109. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary // *Eur. Respir. J.* – 2008. – Vol. 31. – P. 143–178.

110. Global strategy for asthma management and prevention [(updated 2011)] [Электронный ресурс] // Global Initiative for Asthma (GINA). – Режим доступа: www.ginasthma.org

111. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: phase three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) / C. K. Lai [et al.] // *Thorax.* – 2009. – Vol. 64. – P. 476–483.

112. Green, R. H. Stability of inflammatory phenotypes in asthma / R. H. Green, I. Pavord // *Thorax.* – 2012. – Vol. 67. – P. 665–667.

113. Guo, F. H. Characterization of inducible nitric oxide synthase expression in human airway epithelium / F. H. Guo, S. C. Erzurum // *Environ Health Perspect.* – 1998. – Vol. 106, Suppl. 5. – P. 1119–1124.

114. Helms, M. N. Role of SGK1 in nitric oxide inhibition of ENaC in Na⁺-transporting epithelia / M. N. Helms, L. Yu, B. Malik // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* – 2005. – Vol. 289. – P. 717–726.

115. High-magnesium concentration and cytokine production in human whole blood model / Wojciech Nowacki [et al.] // *Magnes. Res.* – 2009. – Vol. 22, I. 2. – P. 93–96.

116. Human bronchial epithelium controls Th2 responses by Th1-induced, nitric oxide-mediated STAT5 dephosphorylation: implications for the pathogenesis of asthma / U. Eriksson [et al.] // *J. Immunol.* – 2005. – Vol. 175. – P. 2715–2720.

117. Ianello, S. Hypomagnesemia and smooth muscle contractility: diffuse oesophageal spasm in an old female patient / S. Ianello, M. Spina, P. Leotta // *Miner. Electrol. Metab.* – 1998. – Vol. 24, I. 5. – P. 348–356.

118. IL-4 and IL-5 mRNA and protein in bronchial biopsies from patients with atopic and non atopic asthma: evidence against “intrinsic asthma” being a distinct immunopathologic entity / M. Humbert [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1996. – Vol. 154. – P. 1497–1504.

119. Immobility stress induces depression-like behaviour in the forced swim test in mice: effect of magnesium and imipramine / E. Poleszak [et al.] // *Pharm. reports.* – 2006. – Vol. 58. – P. 746–752.

120. Immunocyte Ca²⁺ influx system mediated by LTRPC2 / Y. Sano [et al.] // *Science.* – 2001. – Vol. 293. – P. 1327–1330.

121. Inflammatory response following acute magnesium deficiency in the rat / C. Malpuech-Brugere [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2000. – Vol. 1501, I. 2/3. – P. 91–98.

122. Increase in exhaled nitric oxide levels in patients with difficult asthma and correlation with symptoms and disease severity despite treatment with oral and inhaled corticosteroids / R. G. Stirling [et al.] // *Thorax.* – 1998. – Vol. 53. – P. 1030–1034.

123. Increased iNOS activity is essential for pulmonary epithelial tight junction dysfunction in endotoxemic mice / X. Han [et al.] // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* – 2004. – Vol. 286. – P. 259–267.

124. Inflammatory cell populations in bronchial biopsies from aspirin-sensitive asthmatic subjects / S. M. Nasser [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1996. – Vol. 153. – P. 90–96.

125. Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using induced sputum / J. L. Simpson [et al.] // *Respirology.* – 2006. – Vol. 11. – P. 54–61.

126. Influence of atopy and asthma on exhaled nitric oxide in an unselected birth cohort study / Martha Scott [et al.] // *Thorax.* – 2010. – Vol. 65, I. 3. – P. 258–262.

127. Inhaled magnesium sulfate in the treatment of acute asthma. / C. Powell [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2012. – Vol. 12. – P. 12. – CD003898.

128. Inhibition of eicosanoid formation in human polymorphonuclear leukocytes by high concentrations of magnesium ions / P. Ludwig [et al.] // *Biol. Chem. Hoppe Seyler.* – 1995. – Vol. 376, I. 12. – P. 739–744.

129. Inhibition of TRPM7 Channels Reduces Degranulation and Release of Cytokines in Rat Bone Marrow-Derived Mast Cells / Linjie Huang [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2014. – Vol. 15. – P. 11817–11831.

130. Interferon gamma and interleukin 4 stimulate prolonged expression of inducible nitric oxide synthase in human airway epithelium through synthesis of soluble mediators / F. H. Guo [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 1997. – Vol. 100. – P. 829–838.

131. Intracellular (polymorphonuclear) magnesium content in patients with bronchial asthma between attacks / P. Fantidis [et al.] // *J. R. Soc. Med.* – 1995. – Vol. 88, I. 8. – P. 441–445.

132. Intravenous magnesium sulfate for bronchial hyperreactivity: a randomized, controlled, double-blind study / P. Schenk [et al.] // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2001. – Vol. 69, I. 5. – P. 365–371.

133. Investigation of the effect of short-term change in dietary magnesium intake in asthma / J. Hill [et al.] // *Eur. Resp. J.* – 1997. – Vol. 10. – P. 2225–2259.

134. Ischiropoulos, H. Biological selectivity and functional aspects of protein tyrosine nitration / H. Ischiropoulos // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2003. – Vol. 305. – P. 776–783.

135. Kay, A. B. The role of T-lymphocytes in asthma / A. B. Kay // *Chem. Immunol. Allergy.* – 2006. – Vol. 91. – P. 59–75.

136. Kelley, P. J. Use of magnesium sulfate for pediatric patients with acute asthma exacerbations / P. J. Kelley, T. D. Arney // *J. Infus. Nurs.* – 2005. – Vol. 28, I. 5. – P. 329–336.

137. Khilnani, G. Hypomagnesemia due to beta 2- agonist in bronchial asthma / G. Khilnani, H. Parchani, G. Toshnival // *J. Assoc. Physicians. India.* – 1992. – Vol. 40, I. 5. – P. 346.

138. Kim, J.-H. Diet and asthma: looking back, moving forward / J.-H. Kim, P. E. Ellwood, M. I. Asher // *Respiratory Research.* – 2009. – Vol. 10. – P. 49.

139. Lebrikizumab treatment in adults with asthma / J. Corren [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 365. – P. 1088–1098.

140. Li, S. Transient receptor potential (TRP) channels as potential drug targets in respiratory disease / Su Li, John Westwick, Chris Poll // *Cell. Calcium.* – 2003. – Vol. 33. – P. 551–558.

141. Lin, C. C. Pulmonary function changes and increased Th-2 cytokine expression and nuclear factor kB activation in the lung after sensitization and allergen challenge in brown Norway rats / C. C. Lin, C. Y. Lin, H. Y. Ma // *Immunol. Lett.* – 2000. – Vol. 73. – P. 57–64.

142. Lindeman, K. S. Effect of magnesium sulfate on bronchoconstriction in the lung periphery / K. S. Lindeman, C. A. Hirshman, A. N. Freed // *J. Appl. Physiol.* – 1989. – Vol. 66, I. 6. – P. 2527–2532.

143. Linkage analysis of IL4 and other chromosome 5q31.1 markers and total serum immunoglobulin E concentrations / D. G. Marsh [et al.] // *Science.* – 1994. – Vol. 264. – P. 1152–1156.

144. Lipkin, G. Magnesium in epidermis, dermis, and whole skin of normal and atopic subjects / G. Lipkin, C. March, J. Gowdey // *J. Invest. Dermatol.* – 1964. – Vol. 42. – P. 293–304.

145. Litonjua, A. A. Dietary factors and the development of asthma / A. A. Litonjua // *Immunol. Allergy Clin. North. Am.* – 2008. – Vol. 28, I. 3. – P. 603–629.

146. Low magnesium concentration in erythrocytes of children with acute asthma / M. Sedighi [et al.] // *Iran. J. Allergy Asthma Immunol.* – 2006. – Vol. 5, I. 4. – P. 183–186.

147. L-type calcium channels are involved in mediating the anti-inflammatory effects of magnesium sulphate / C. Y. Lin [et al.] // *Br. J. Anaesth.* – 2010. – Vol. 104, I. 1. – P. 44–51.

148. Lu, X. Y. [Comparison of different vehicles for nebulized salbutamol in treatment of bronchial asthma exacerbations: a Meta-analysis] / X. Y. Lu, J. Y.

Zhou // Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. – 2006. – Vol. 35, I. 3. – P. 336–341.

149. Magnesium sulfate for treating exacerbations of acute asthma in the emergency department / B. H. Rowe [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2000. – I. 2. – CD001490.

150. Magnesium sulfate is effective for severe acute asthma treated in the emergency department / B. Rowe [et al.] // Evidence-Based Med. – 1999. – Vol. 138.

151. Magnesium sulfate is effective for severe acute asthma treated in the emergency department / B. Rowe [et al.] // West. J. Med. – 2000. – Vol. 172, I. 2. – P. 96.

152. Magnesium concentration in plasma, leukocytes and urine of children with intermittent asthma / R. N. Mircetić [et al.] // Clin. Chim. Acta. – 2001. – Vol. 312, I. 1/2. – P. 197–203.

153. Magnesium levels in plasma and erythrocytes before and after histamine challenge / E. Zervas [et al.] // Eur. Respir. J. – 2000. – Vol. 16, I. 4. – P. 621–625.

154. Magnesium deficiency elevates circulating levels of inflammatory cytokines and endothelin / W. B. Weglicki [et al.] // Mol. Cell. Biochem. – 1992. – Vol. 110, I. 2. – P. 169–173.

155. Mahr, T. A. Inflammometry in pediatric asthma: a review of fractional exhaled nitric oxide in clinical practice / T. A. Mahr, J. Malka, J. D. Spahn // Allergy Asthma Proc. – 2013. – Vol. 3. – P. 1–10.

156. Management of asthma based on exhaled nitric oxide in addition to guideline-based treatment for inner-city adolescents and young adults: a

randomised controlled trial / S. J. Szefler [et al.] // *Lancet*. – 2008. – Vol. 372. – P. 1065–1072.

157. Management of asthma based on exhaled nitric oxide in addition to guideline-based treatment for inner-city adolescents and young adults: a randomised controlled trial / S. J. Szefler [et al.] // *Lancet*. – 2008. – Vol. 372. – P. 1065–1072.

158. Management of asthma in pregnancy guided by measurement of fraction of exhaled nitric oxide: a double-blind, randomized controlled trial / H. Powell [et al.] // *Lancet*. – 2011. – Vol. 3. – P. 983–990.

159. Medication use and disease control of asthmatic patients in Flanders: a cross-sectional community pharmacy study / E. Mehuys [et al.] // *Respir. Med.* – 2006. – Vol. 100, I. 8. – P. 1407–1414.

160. Meta-analyses of genome-wide association studies identify multiple loci associated with pulmonary function / D. B. Hancock [et al.] // *Nat. Genet.* – 2010. – Vol. 42. – P. 45–52.

161. Meyer, E. H. T cells and NKT cells in the pathogenesis of asthma / E. H. Meyer, R. H. DeKruyff, D. T. Umetsu // *Annu. Rev. Med.* – 2008. – Vol. 59. – P. 281–292.

162. Mg(2+)- and ATP-dependent inhibition of transient receptor potential melastatin 7 by oxidative stress / H. Inoue [et al.] // *Free Radic. Biol. Med.* – 2014. – Vol. 72. – P. 257–266.

163. Modulation of airway epithelial cell ciliary beat frequency by nitric oxide / B. Jain [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1993. – Vol. 191. – P. 83–88.

164. Molecular mechanisms of increased nitric oxide (NO) in asthma: evidence for transcriptional and post-translational regulation of NO synthesis / F. H. Guo [et al.] // *J. Immunol.* – 2000. – Vol. 164. – P. 5970–5980.

165. Murad, F. Discovery of some of the biological effects of nitric oxide and its role in cell signaling / F. Murad // *J. Biosci. Rep.* – 1999. – Vol. 19, I. 3. – P. 133–154.

166. Neutrophilic airway inflammation is a main feature of induced sputum in nonatopic asthmatic children / A. C. Drews [et al.] // *Allergy.* – 2009. – Vol. 64. – P. 1597–1601.

167. Nielsen, F. H. Magnesium, inflammation, and obesity in chronic disease / F. H. Nielsen // *Nutr. Rev.* – 2010. – Vol. 68. – P. 333–340.

168. Nievas, I. Federico Fernandez. Severe Acute Asthma Exacerbation in Children: A Stepwise Approach for Escalating Therapy in a Pediatric Intensive Care Unit / I. Federico Fernandez Nievas, J. S. Anand Kanwaljeet // *J. Pediatr. Pharmacol. Ther.* – 2013. – Vol. 18, I. 2. – P. 88–104.

169. Nitric oxide and asthma / N. H. Hacken [et al.] // *Ned. Tijdschr. Geneeskd.* – 1999. – Vol. 143, I. 31. – P. 1606–1611.

170. Nitric oxide increased interleukin-4 expression in T lymphocytes / R. H. Chang [et al.] // *Immunology.* – 1997. – Vol. 90, I. 3. – P. 364–369.

171. Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: "Asthma Control and Exacerbations" / K. Helen [et al.] // *Am. J. of Respir. and Crit. Care Med.* – 2009. – Vol. 180, I. 1. – P. 59–99.

172. Oral magnesium and vitamin C supplements in asthma: a parallel group randomized placebo-controlled trial / A. Fogarty [et al.] // *Clin. Exp. Allergy.* – 2003. – Vol. 33, I. 10. – P. 1355–1359.

173. Oral magnesium supplementation in asthmatic children: a double-blind randomized placebo-controlled trial / C. Gontijo-Amaral [et al.] // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2007. – Vol. 61, I. 1. – P. 54–60.

174. Park B, Kim DH, Pyo MY, Choi S, Son M, Jin M. Blockade of atopic dermatitis-like skin lesions by DA-9102, a natural medicine isolated from *Actinidia arguta*, in the Mg-deficiency induced dermatitis model of hairless rats / J. Choi [et al.] // *Exp. Biol. Med. (Maywood)*. – 2008. – Vol. 233, I. 8. – P. 1026–1034.

175. Pathological features and inhaled corticosteroid response of eosinophilic and non-eosinophilic asthma / M. Berry [et al.] // *Thorax*. – 2007. – Vol. 62. – P. 1043–1049.

176. Pavord, I. D. Exhaled nitric oxide and blood eosinophilia: Independent markers of preventable risk / I. D. Pavord, Mona Bafadhel // *J. of Allergy and Clin. Immunology*. – 2013. – Vol. 132, I. 4. – P. 828–829.

177. Penner, R. The Mg²⁺ and Mg(2+)-nucleotide-regulated channel-kinase TRPM7 / R. Penner, A. Fleig // *Handb. Exp. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 179. – P. 313–328.

178. Peroxynitrite augments fibroblast mediated tissue remodeling via myofibroblast differentiation / T. Ichikawa [et al.] // *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* – 2008. – Vol. 295. – L. 800–808.

179. Pijnenburg, M. W. H. Exhaled nitric oxide in childhood asthma: a review / M. W. H. Pijnenburg, J. C. De Jongste // *Clin. and Experimental Allergy*. – 2007. – Vol. 38, I. 2. – P. 246–259.

180. Predictors of uncontrolled asthma in adult and pediatric patients: analysis of the Asthma Control Characteristics and Prevalence Survey Studies / R. H. Stanford [et al.] // *J. Asthma*. – 2010. – Vol. 47, I. 3. – P. 257–262.

181. Prevalence of hypo- and hypermagnesemia in an Iranian urban population / L. Syedmoradi [et al.] // *Ann. Hum. Biol.* – 2011. – Vol. 38, I. 2. – P. 150–155.

182. Price, D. An economic evaluation of NIOX MINO airway inflammation monitor in the United Kingdom / D. Price, J. Berg, P. Lindgren // *Allergy*. – 2009. – Vol. 64. – P. 431–438.

183. Proceedings of the ATS workshop on refractory asthma: current understanding, recommendations, and unanswered questions. American Thoracic Society // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2000. – Vol. 162. – P. 2341–2351.

184. Protection from experimental asthma by an endogenous bronchodilator / L. G. Que [et al.] // *Science*. – 2005. – Vol. 308. – P. 1618–1621.

185. Reduced intracellular Mg concentrations in patients with acute asthma / E. Zervas [et al.] // *Chest*. – 2003. – Vol. 123, I. 1. – P. 113–118.

186. Regulation of amiloride-sensitive Na⁺ transport by basal nitric oxide / K. M. Hardiman [et al.] // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* – 2004. – Vol. 30. – P. 720–728.

187. Regulation of vertebrate cellular Mg²⁺ homeostasis by TRPM7 / C. Schmitz [et al.] // *Cell*. – 2003. – Vol. 114. – P. 191–200.

188. Relationship between airway inflammation, hyperresponsiveness, and obstruction in asthma / P. G. Woodruff [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2001. – Vol. 108. – P. 753–758.

189. Relationship between anxiety, depression, and morbidity in adult asthma patients / L. D. Rimington [et al.] // *Thorax*. – 2001. – Vol. 56, I. 4. – P. 266–271.

190. Relationship between exhaled nitric oxide and mucosal eosinophilic inflammation in children with difficult asthma, after treatment with oral prednisolone / D. N. Payne [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 164. – P. 1376–1381.

191. Relationship between Intracellular Magnesium Level, Lung Function, and Level of Asthma Control in Children with Chronic Bronchial Asthma / H. H. Sein [et al.] // *Malays. J. Med. Sci.* – 2014. – Vol. 21, I. 5. – P. 30–36.

192. Respiratory disease: mortality and morbidity statistics / M. Greskevitch [et al.] // *J. Agromedicine*. – 2007. – Vol. 133, I. 12. – P. 5–10.

193. Role of Cav1.2 L-type Ca²⁺ channels in vascular tone: effects of nifedipine and Mg²⁺ / J. Zhang [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2007. – Vol. 292. – H. 415–425.

194. Romani, A. M. Magnesium homeostasis in mammalian cells / A. M. Romani // *Front. Biosci.* – 2007. – Vol. 12. – P. 308–331.

195. Romani, A. M. Regulation of magnesium homeostasis and transport in mammalian cells / A. M. Romani // *Arch. Biochem. Biophys.* – 2007. – Vol. 458. – P. 90–102.

196. Romani, A. Regulation of cell magnesium / A. Romani, A. Scarpa // *Arch. Biochem. Biophys.* – 1992. – Vol. 298. – P. 1–12.

197. Rubin, H. The logic of the Membrane, Magnesium, Mitosis (MMM) model for the regulation of animal cell proliferation / H. Rubin // *Arch. Biochem. Biophys.* – 2007. – Vol. 458. – P. 16–23.

198. Safety and application of induced sputum analysis in childhood asthma / R. A. Covar [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2004. – Vol. 114. – P. 575–582.

199. Schimatschek, H. F. Prevalence of hypomagnesemia in an unselected German population of 16,000 individuals / H. F. Schimatschek, R. Rempis // *Magnes Res.* – 2001. – Vol. 4. – P. 283–290.

200. Schimatschek, H. F. Prevalence of hypomagnesemia in an unselected German population of 16,000 individuals / H. F. Schimatschek, R. Rempis // *Magnes. Res.* – 2001. – Vol. 14, I. 4. – P. 283–290.

201. Schlingmann, K. P. A critical role of TRPM channel-kinase for human magnesium transport / K. P. Schlingmann, T. Gudermann // *J. Physiol.* – 2005. – Vol. 566. – P. 301–308.

202. Sequence variants affecting eosinophil numbers associate with asthma and myocardial infarction / D. F. Gudbjartsson [et al.] // *Nat. Genet.* – 2009. – Vol. 41. – P. 342–347.

203. Serpil, C. Erzurum, Biomarkers in Asthma: A Real Hope to Better Manage Asthma in final edited form as / Serpil C. Erzurum, Benjamin M. Gaston // *Clin. Chest. Med.* – 2012. – Vol. 33, I. 3 (Sept.). – P. 459–471.

204. Serum magnesium and stable asthma: Is there a link? / Kumar Das Sibes [et al.] // *Lung India.* – 2010. – Vol. 27, I. 4. – P. 205–208.

205. Serum micronutrient concentrations and childhood asthma: the PIAMA birth cohort study / A. A. van Oeffelen [et al.] // *Pediatr. Allergy Immunol.* – 2011. – Vol. 22, I. 8. – P. 784–793.

206. Silverman, R. A. IV magnesium sulfate in the treatment of acute severe asthma: a multicenter randomized controlled trial / R. A. Silverman, H. Osborn, J. Runge // *Chest*. – 2002. – Vol. 122, I. 2. – P. 489–497.

207. S-nitrosoglutathione reductase: an important regulator in human asthma / L. G. Que [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2009. – Vol. 180, I. 3. – P. 226–231.

208. S-nitrosoglutathione reductase: an important regulator in human asthma / L. G. Que [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2009. – Vol. 180. – P. 226–231.

209. Soutar, A. Bronchial reactivity and dietary antioxidants / A. Soutar, A. Seaton, K. Brown // *Thorax*. – 1997. – Vol. 52. – P. 166–170.

210. Sputum eosinophilia is more closely associated with airway responsiveness to bradykinin than methacholine in asthma / R. Polosa [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 1998. – Vol. 12. – P. 551–556.

211. Status of asthma control in pediatric primary care: results from the pediatric Asthma Control Characteristics and Prevalence Survey Study / A. H. Liu [et al.] // *J. Pediatr.* – 2010. – Vol. 157, I. 2. – P. 276–281.

212. Stress-induced breathlessness in asthma / S. Rietveld [et al.] // *Psychol. Med.* – 1999. – Vol. 29, I. 6. – P. 1359–1366.

213. Systemic oxidative and antioxidative status in Chinese patients with asthma / J. C. Mak [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2004. – Vol. 114, I. 2. – P. 260–264.

214. Tailored interventions based on exhaled nitric oxide versus clinical symptoms for asthma in children and adults / H. L. Petsky [et al.] // *A Cochrane Database Syst. Rev.* – 2009. – Vol. 3. – CD006340.

215. Temporal association of nitric oxide levels and airflow in asthma after whole lung allergen challenge / S. B. Khatri [et al.] // *J. Appl. Physiol.* – 2003. – Vol. 95. – P. 436–440.

216. Th17-cells: new players in asthma pathogenesis / L. Cosmi [et al.] // *Allergy.* – 2011. – Vol. 66. – P. 989–998.

217. The Aerocrine exhaled nitric oxide monitoring system NIOX is cleared by the US Food and Drug Administration for monitoring therapy in asthma / P. E. Silkoff [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2004. – Vol. 114. – P. 1241–1256.

218. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma / The ENFUMOSA Study Group // *Eur. Respir. J.* – 2003. – Vol. 22. – P. 470–477.

219. The epithelial Mg²⁺ channel transient receptor potential melastatin 6 is regulated by dietary Mg²⁺ content and estrogens / W. M. Groenestege [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2006. – Vol. 17, I. 4. – P. 1035–1043.

220. The predictive value of exhaled nitric oxide measurements in assessing changes in asthma control / S. L. Jones [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 164. – P. 738–743.

221. The relationship between airways inflammation and asthma severity / R. Louis [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2000. – Vol. 161. – P. 9–16.

222. The TRPM7 ion channel functions in cholinergic synaptic vesicles and affects transmitter release / G. Krapivinsky [et al.] // *Neuron.* – 2006. – Vol. 52. – P. 485–496.

223. The use of exhaled nitric oxide to guide asthma management / D. E. Shaw [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2007. – Vol. 3. – P. 231–237.

224. The use of exhaled nitric oxide to guide asthma management: a randomized controlled trial / D. E. Shaw [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2007. – Vol. 176. – P. 231–237.

225. The world health report 2013: research for universal health coverage / World Health Organization. – Luxembourg, 2013. – 146 p.

226. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma / P. G. Woodruff [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2009. – Vol. 180. – P. 388–395.

227. Touyz, R. M. Transient receptor potential melastatin 6 and 7 channels, magnesium transport, and vascular biology: implications in hypertension *American Journal of Physiology* / R. M. Touyz // *Heart and Circ. Physiol.* – 2008. – Vol. 294. – H. 1103–1118.

228. TRPM2 channel properties, functions and therapeutic potentials / L. H. Jiang [et al.] // *Expert Opin. Ther. Targets.* – 2010. – Vol. 14. – P. 1–16.

229. TRPM7 is essential for Mg²⁺ homeostasis in mammals / Lillia V. Ryazanova [et al.] // *Nat. Commun.* – 2010. – Vol. – P. 109.

230. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma / J. Bousquet [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2010. – Vol. 126, I. 5. – P. 926–938.

231. Untangling asthma phenotypes and endotypes / I. Agache [et al.] // *Allergy.* – 2012. – Vol. 67. – P. 835–846.

232. Urinary magnesium excretion in asthmatic children receiving magnesium supplementation: a randomized, placebo-controlled, double-blind study / O. Bede [et al.] // *Magnes Res.* – 2003. – Vol. 16, I. 4. – P. 262–270.

233. Use of Exhaled Nitric Oxide Measurement to Identify a Reactive, at-Risk Phenotype among Patients with Asthma / Raed A. Dweik [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2010. – Vol. 181, I. 10. – P. 1033–1041.

234. Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma / A. D. Smith [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352. – P. 2163–2173.

235. Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma / A. D. Smith [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352. – P. 2163–2173.

236. Using fractional exhaled nitric oxide (FeNO) to diagnose steroid-responsive disease and guide asthma management in routine care / D. Price [et al.] // *Clin. Transl. Allergy.* – 2013. – Vol. 3. – P. 37.

237. Value of fractional nitric oxide concentration in exhaled breath in assessing level of asthma control in children / L. Xiang [et al.] // *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* – 2013/ - Vol. 15, I. 1. – P. 29–32.

238. Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) // *Eur. Respir. J.* – 1996. – Vol. 9. – P. 687–695.

239. Vascular biology of magnesium and its transporters in hypertension / A. Yogi [et al.] // *Magnes Res.* – 2010. – Vol. 23, I. 4. – S. 207–215.

240. Wacker, W. E. Magnesium metabolism / W. E. Wacker, B. L. Vallee // *N. Engl. J. Med.* – 1958. – Vol. 259, I. 10. – P. 475–482.

241. Walford, Hannah H. STAT6 and lung inflammation / H. H. Walford, T. A Doherty // *JAKSTAT.* – 2013. – Vol. 2, I. 4. – e25301.

242. Wang, J. L. Magnesium deficiency and its lack of association with asthma in Taiwanese elementary school children / J. L. Wang, N. S. Shaw, M. D. Kao // *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* – 2007. – Vol. 16, (Suppl 2). – P. 579–584.

243. Wang, M. Voltage-dependent modulation of L-type calcium currents by intracellular magnesium in rat ventricular myocytes / M. Wang, J. R. Berlin // *Arch. Biochem. Biophys.* – 2007. – Vol. 458. – P. 65–72.

244. Warner, J. O. Third International Pediatric Consensus statement on the management of childhood asthma: International Pediatric Asthma Consensus Group / J. O. Warner, C. K. Naspitz // *Pediatr. Pulmonol.* – 1998. – Vol. 25, I. 1. – P. 1–17.

245. Watson, R. R. Magnesium in Human Health and Disease / R. R. Watson, V. R. Preedy, S. Zibadi // *Nutrition and Health.* – 2013. – XVI, 309 p.

246. Weglicki, W. B. Hypomagnesemia and inflammation: clinical and basic aspects / W. B. Weglicki // *Rev. Nutr.* – 2012. – Vol. 32. – P. 55–71.

247. Wenzel, S. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes / S. Wenzel // *Lancet.* – 2006. – Vol. 368. – P. 804–813.

248. Wijst, J. van der. Mg²⁺homeostasis: the balancing act of TRPM6 / Jenny van der Wijst, R. J. M. Bindels, J. G. J. Hoenderop // *Current Opinion in Nephrology & Hypertension.* – 2014. – Vol. 23, I. 4. – P. 361–369.

249. Worldwide severity and control of asthma in children and adults: the global asthma insights and reality surveys / K. F. Rabe [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2004. – Vol. 114, I. 1. – P. 40–47.

250. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema / ISAAC. The International Study of

Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee // *Lancet*. – 1998. – Vol. 351. – P. 1225–1232.

251. Абатуров, А. Е. Роль монооксида азота в системе неспецифической защиты респираторного тракта / А. Е. Абатуров // *Здоровье ребенка*. – 2009. – № 1. – С. 130–137.

252. Архипов, В. В. Контроль над бронхиальной астмой в России: результаты многоцентрового наблюдательного исследования НИКА / В. В. Архипов, Е. В. Григорьева, Е. В. Гавришина // *Пульмонология*. – 2011. – № 6. – С. 87–93.

253. Афолина, Н. А. Заболеваемость детского населения болезнями органов дыхания как медико-социальная проблема (обзор литературы) / Н. А. Афолина // *Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова*. – 2010. – Вып. 4. – С. 157–162.

254. Афолина, Н. А. Заболеваемость детского населения болезнями органов дыхания как медико-социальная проблема (обзор литературы) / Н. А. Афолина // *Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова*. – 2010. – № 12. – С. 76–81.

255. Балаболкин, И. И. Влияние экологических факторов на аллергическую заболеваемость детского населения Российской Федерации / И. И. Балаболкин, Р. Н. Терлецкая, Е. Л. Дыбунова // *Сибирское медицинское обозрение*. – 2008. – № 6. – С. 64–67.

256. Баранов, А. А. Современные подходы в изучении заболеваемости детского населения России / А. А. Баранов, В. Ю. Альбицкий, В. И. Бондарь [и др.] // *Российский педиатрический журнал*. – 2008. – № 5. – С. 4–7.

257. Болотная, Л. А. Использование препаратов магния в комплексной терапии атопического дерматита / Л. А. Болотная, Ю. В. Качук // Международный медицинский журнал. – 2007. – № 2. – С. 119–123.

258. Бронхиальная астма у детей. Клинические рекомендации / Л. Д. Горячкина [и др.] // Практика педиатра. – 2008. – Сент. – С. 7–18.

259. Генетика бронхиальной астмы и атопии / В. М. Делягин [и др.] // Мед. совет. – 2012. – № 5. – С. 33–39.

260. Громова, О. А. Магнезиальная терапия в акушерстве: приоритет доказательств и дифференцированного подхода к выбору препарата магния / О. А. Громова //

261. Громова, О. А. Применение магния в зеркале доказательной медицины и фундаментальных исследований в терапии / О. А. Громова, И. В. Гоголева // Фарматека. – 2007. – № 12. – С. 104–110.

262. Забелина, В. Д. Магний и магнийсодержащие препараты. С магнием по жизни / В. Д. Забелина // Consilium Provisorum. – 2003. – Т. 3, № 5.

263. Зелинская, Д. И. Задачи здравоохранения по снижению заболеваемости и смертности при бронхолегочной патологии в детском возрасте / Д. И. Зелинская // Педиатрия. – 2000. – № 1. – С. 22.

264. Зиновьева, В. Н. Гомеостаз магния: механизмы и наследственные нарушения / В. Н. Зиновьева, И. Н. Иежица, А. А. Спасов // Биомедицинская химия. – 2007. – Т. 53, вып. 6. – С. 683–704.

265. Иллариошкин, С. Н. Недостаточность магния: некоторые неврологические аспекты и пути коррекции / С. Н. Иллариошкин // Атмосфера. Нервные болезни. – 2005. – № 1. – С. 37–40.

266. Козина, О. В. Метаболизм нитрозотиолов при аллергическом воспалении / О. В. Козина // Бюллетень СО РАМН. – 2010. – Т. 30, № 1. – С. 109–116.

267. Козина, О. В. Механизмы участия нитрозилирующего стресса в формировании клинического полиморфизма бронхиальной астмы : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.03.03 / Козина О. В. ; [НИИ фармакологии СО РАМН]. – Томск, 2010. – 47 с.

268. Козина, О. В. Образование и биологическая роль NO при аллергическом воспалении / О. В. Козина, Л. М. Огородова // Бюллетень сибирской медицины. – 2009. – № 3. – С. 95–105.

269. Курбачева, О. М. Фенотипы и эндотипы бронхиальной астмы: от патогенеза и клинической картины к выбору терапии / О. М. Курбачева, К. С. Павлова // Российский аллергологический журнал. – 2013. – № 1. – С. 15–24.

270. Ляпунов, А. В. Биологические маркеры аллергического воспаления при бронхиальной астме у детей // А. В. Ляпунов, И. И. Балаболкин // Российский аллергологический журнал. – 2004. – № 1. – С. 32–37.

271. Межевитинова, Е. А. Магний дефицитные состояния в гинекологической практике: клиническая оценка и методы коррекции / Е. А. Межевитинова, А. Н. Акопян // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2007. – Т. 6, № 4. – С. 91–99.

272. Мизерницкий, Ю. Л. О роли заболеваний органов дыхания в структуре заболеваемости и смертности детей и подростков и вытекающих из этого задачах Детского научно-практического центра Минздрава России / Ю.

Л. Мизерницкий, А. А. Корсунский // Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. – Москва, 2001. – Вып. 1. – С. 7–16.

273. Многоликая бронхиальная астма, диагностика, лечение и профилактика / под ред.: Г. Б. Федосеева, В. И. Трофимова, М. А. Петровой. – Санкт-Петербург : Нордмедиздат, 2011. – 344 с.

274. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». – 4-е изд., испр. и доп. – Москва : Оригинал-макет, 2012. – 182 с. : ил.

275. Недельская, С. Н. Контроль бронхиальной астмы у детей: определение и возможности достижения / С. Н. Недельская, Д. А. Ярцева // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. – 2011. – № 9/10 (дек.). – С. 12–16.

276. Недостаточность магния - достоверный фактор риска коморбидных состояний: результаты крупномасштабного скрининга магниевого статуса в регионах России / О. А. Громова [и др.] // Фарматека. – 2013. – № 6. – С. 114–129.

277. Ненашева, Н. М. Клинические фенотипы атопической бронхиальной астмы и дифференцированная тактика диагностики и лечения : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Ненашева Н. М. – Москва, 2008. – 47 с. (дис. 2009. – 285 с., 40 л. ил.)

278. Ненашева, Н. М. Современное представление о фенотипах бронхиальной астмы / Н. М. Ненашева // Фарматека. – 2013. – № 4. – С. 41–46.

279. Обновление по контролю астмы в пяти европейских странах: результаты опроса 2008 года / P. Demoly [et al.] // Eur Respir Rev. – 2010. – Vol. 19, I. 116. – P. 150–157.

280. Опыт клинического использования портативного электрохимического анализатора монооксида азота (NO) в выдыхаемом воздухе / Д. О. Хан [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2010. – № 3. – С. 213–215.

281. Распространенность контроля астмы среди взрослых во Франции, Германии, Италии, Испании и Великобритании / P. Demoly [et al.] // Eur. Respir. Rev. – 2009. – Vol. 18, I. 112. – P. 105–112.

282. Сардарян, И. С. Фенотипические особенности бронхиальной астмы у детей при различных аллельных полиморфизмах генов «предрасположенности» (GSTT1, GSTM1, ACE, eNOS) : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Сардарян И. С. – Санкт-Петербург, 2009. – 22 с.

283. Селиванова, П. А. Клинико-функциональные, патоморфологические и молекулярные особенности тяжелой терапевтически резистентной бронхиальной астмы : автореф. дис. ... канд. мед. наук : специальность 14.00.43 / Селиванова П. А. – Томск, 2009. – 24 с. : ил.

284. Семиголовский, Н. Ю. Дефицит магния как общемедицинская проблема / Н. Ю. Семиголовский // Трудный пациент. – 2008. – № 7. – С. 21–29.

285. Система цитохрома P450 в лёгких: роль в патогенезе заболеваний и фармакокинетики лекарственных средств / Т. М. Пономаренко [и др.] // Фармакокинетика. Фармакодинамика. – 2012. - № 1 (4). – С. 25–28.

286. Сомова, Л. М. Оксид азота как медиатор воспаления / Л. М. Сомова, Н. Г. Плехова // Вестник ДВО РАН. – 2006. – № 2. – С. 77–80.

287. Суриц, О. В. Дефицит фтора, кальция и магния в питьевой воде и его отражение на заболеваемости населения ЕАО : дис. ... канд. биол. наук : 03.00.16 / Суриц О. В. – Владивосток, 2009. – 138 с. : ил.

288. Фрейдин, М. Б. Полиморфизм генов интерлейкинов и их рецепторов: популяционная распространенность и связь с атопической бронхиальной астмой / М. Б. Фрейдин, В. П. Пузырев, Л. М. Огородова // Генетика. – 2002. – Т. 38, № 12. – С. 1710–1718.

289. Цитокины и оксид азота при бронхиальной астме / Ф. И. Петровский [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2002. – № 1. – С. 70–74.

290. Цыпленкова, С. Э. Клиническое значение определения оксида азота в выдыхаемом воздухе при бронхиальной астме у детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук : (14.00.09) / Цыпленкова, С. Э. – Москва, 2009. – 28 с.

291. Шилов, А. М. Дефицит магния и сердечно-сосудистые заболевания / А. М. Шилов, А. Т. Абдуллаева // Врач. - 2012. - N 7. - С.28-33.

292. Энциклопедия клинических лабораторных тестов / под ред. Н. Тица ; пер. с англ. под ред. В. В. Меньшикова). – Москва : Изд-во «Лабинформ», 1997. – 960 с.

293. Яковлева, О. А. Гетерогенность и фармакотерапия бронхиальной астмы : по материалам Европейского респираторного общества / О. А. Яковлева, А. О. Жамба // Рациональная фармакотерапия. – 2010. – № 2. – С. 34–36.