

АЛЛЕРГОЛОГИЯ и ИММУНОЛОГИЯ в ПЕДИАТРИИ

№ 3 (58), сентябрь 2019 г.

Журнал «Аллергология и Иммунология в Педиатрии» — рецензируемое научно-практическое периодическое издание, предназначенное для педиатров, аллергологов-иммунологов, а также специалистов разного профиля, работа которых связана с областью педиатрической аллергологии и иммунологии. Журнал является официальным печатным органом Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России (АДАИР); издается при участии ведущих специалистов страны — педиатров, аллергологов, клинических иммунологов. На страницах издания — оригинальные статьи, образовательные программы для врачей, клинические наблюдения, дискуссии, информация о последних достижениях отечественной, зарубежной науки и практики. Все публикации журнала связаны с вопросами диагностики, лечения, профилактики аллергических и других иммуноопосредованных заболеваний у детей с акцентом на детскую аллергологию.

Официальный печатный орган Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России (АДАИР)

При поддержке

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России
ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России
Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России

Главный редактор Заместитель главного редактора

Ю.С. Смолкин
Н.А. Лян

Главный научный консультант

И.И. Балаболкин

Научный консультант

Р.Я. Мешкова

Редакционная коллегия

Э.Б. Белан — *Волгоград*
О.В. Борисова — *Самара*
Е.А. Бородулина — *Самара*
В.А. Булгакова — *Москва*
А.В. Жестков — *Самара*
О.В. Зайцева — *Москва*
А.Л. Заплатников — *Москва*
И.Н. Захарова — *Москва*
А.В. Караулов — *Москва*
И.В. Кондратенко — *Москва*
И.М. Корсунская — *Москва*
А.В. Кудрявцева — *Москва*
Л.В. Лусс — *Москва*

Т.Г. Маланичева — *Казань*
Н.В. Малюжинская — *Волгоград*
Т.П. Маркова — *Москва*
Н.Б. Мигачёва — *Самара*
Д.Ю. Овсянников — *Москва*
А.Н. Пампура — *Москва*
Д.В. Печуров — *Самара*
В.А. Ревякина — *Москва*
Г.И. Смирнова — *Москва*
Р.Ф. Хакимова — *Казань*
М.А. Хан — *Москва*
А.А. Чебуркин — *Москва*
Э.В. Чурюкина — *Ростов-на-Дону*

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ журнал «Аллергология и иммунология в педиатрии» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.



Ассоциация детских аллергологов
и иммунологов России (АДАИР)

Адрес в Интернете: www.adair.ru
E-mail: adair@adair.ru

Журнал «Аллергология и иммунология в педиатрии» зарегистрирован в Министерстве по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций РФ. Регистрационный номер: ПИ №77-17742 от 9.03.2004 г. Тираж: 5000 экз. Номер подписан в печать: 25.09.2019 г. При перепечатке любых материалов разрешение и ссылка на журнал «Аллергология и Иммунология в Педиатрии» обязательны.

Подписку на журнал «Аллергология и Иммунология в Педиатрии» можно оформить в любом отделении связи на территории России. Подписной индекс издания 47432.

ALLERGOLOGY and IMMUNOLOGY in PEDIATRICS

Volume 58 • Number 3 • September 2019

The aim of this journal is to promote and maintain professional contacts and interactions between basically and clinically oriented allergologists and immunologists. This journal is the official organ of the Association of Pediatric Allergists and Immunologists of Russia (APAIR). «Allergology and Immunology in Pediatrics», founded in 2003, is devoted to the wide spectrum of interests of the pediatricians, allergists and immunologists in clinical practice and related research. As the journal intends promoting productive communication between scientists engaged in the basic research and clinicians working with children, both experimental and clinical research related findings are accepted for publication. The regular format of the Journal includes original articles, concise communications, case reports, discussions, comprehensive reviews, book reviews, correspondence, news, recent advances in clinical research, and selected APAIR proceedings. The Journal also presents Selected Abstracts from other periodicals in related disciplines. Areas of interest also includes but not limited to the evaluation, management and prevention of allergic and other immune-mediated diseases with a special attention to the pediatric allergy and asthma. Furthermore, new sections and activities focusing on the continuing medical education will be introduced shortly. «Allergology and Immunology in Pediatrics» is published quarterly (4 volumes per annum).

Official journal of the Association of Pediatric Allergists and Immunologists of Russia (APAIR)

With support of	Kazan State Medical University Samara State Medical University Academy of postgraduate education under FSBU FSCC of FMBA of Russia	
Editor-in-Chief	Smolkin Yuri S., <i>Moscow, Russia</i>	
Associate Editor	Lyan Natalya A., <i>Moscow, Russia</i>	
Chief Scientific Consultant	Balabolkin Ivan I., <i>Moscow, Russia</i>	
Scientific Consultant	Meshkova Raisa Y., <i>Smolensk, Russia</i>	
Editorial Board	Belan Eleonora B., <i>Volgograd, Russia</i>	Malanicheva Tatiana G., <i>Kazan, Russia</i>
	Borisova Olga V., <i>Samara, Russia</i>	Maluzhinskaya Natalia V., <i>Volgograd, Russia</i>
	Borodulina Elena A., <i>Samara, Russia</i>	Markova Tatiana P., <i>Moscow, Russia</i>
	Bulgakova Vilya A., <i>Moscow, Russia</i>	Migacheva Natalya B., <i>Samara, Russia</i>
	Chebуркин Andrei A., <i>Moscow, Russia</i>	Ovsyannikov Dmitry U., <i>Moscow, Russia</i>
	Churyukina Ella V., <i>Rostov-on-Don, Russia</i>	Pampura Alexander N., <i>Moscow, Russia</i>
	Karaulov Aleksander V., <i>Moscow, Russia</i>	Pechkurov Dmitry V., <i>Samara, Russia</i>
	Khakimova Rezeda F., <i>Kazan, Russia</i>	Revyakina Vera A., <i>Moscow, Russia</i>
	Khan Maya A., <i>Moscow, Russia</i>	Smirnova Galina I., <i>Moscow, Russia</i>
	Kondratenko Irina V., <i>Moscow, Russia</i>	Zakharova Irina N., <i>Moscow, Russia</i>
	Korsunskaya Irina M., <i>Moscow, Russia</i>	Zaplatnikov Andrei L., <i>Moscow, Russia</i>
	Kudryavtseva Asya V., <i>Moscow, Russia</i>	Zaytseva Olga V., <i>Moscow, Russia</i>
	Luss Ludmila V., <i>Moscow, Russia</i>	Zhestkov Aleksander V., <i>Samara, Russia</i>

ОБЗОР

ТЯЖЕЛАЯ БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА У ДЕТЕЙ <i>С.В. Зайцева, О.В. Зайцева, Э.Э. Локина, А.К. Застрожина, О.А. Муртазаева</i>	4
--	---

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

ОСОБЕННОСТИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В ГОРОДСКИХ И СЕЛЬСКИХ РАЙОНАХ САМАРСКОЙ ОБЛАСТИ <i>В.В. Кулагина, О.С. Козлова, Е.В. Сухова</i>	15
НЕКОТОРЫЕ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ У ДЕТЕЙ, ИМЕЮЩИХ ЧАСТЫЕ И ДЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ С МОНОНУКЛЕОЗОПОДОБНЫМ СИНДРОМОМ <i>Р.Ф. Махмутов, Т.Ф. Голубова, А.И. Бобровицкая, В.Г. Воробьева, Н.В. Юринок, Л.А. Захарова</i>	21
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ: МЕТААНАЛИЗ <i>Д.А. Кравчук, Д.Ю. Овсянников</i>	27
ОМАЛИЗУМАБ: ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ У ДЕТЕЙ С ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В РОСТОВСКОЙ ОБЛАСТИ <i>О.Е. Семерник, А.А. Лебеденко, Т.Д. Тараканова, С.В. Мальцев, Е.Б. Тюрина, Н.Ю. Швыдченко</i>	33
РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА В г. САМАРЕ <i>Н.Б. Мизачева</i>	38

Contents

REVIEW

SEVERE BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN <i>S.V. Zaitseva, O.V. Zaitseva, E.E. Lokshina, A.K. Zastrozhina, O.A. Murtazaeva</i>	4
--	---

ORIGINAL ARTICLE

PECULIARITIES OF BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN LIVING IN URBAN AND RURAL AREAS OF THE SAMARA AREA <i>V.V. Kulagina, O.S. Kozlova, E.V. Sukhova</i>	15
SOME CLINICAL AND LABORATORY PECULIARITIES IN CHILDREN HAVING PRIVATE AND LONG DISEASE WITH MONOUNKLOSOPHODE SYNDROME <i>R.F. Makhmurov, T.F. Golubova, A.I. Bobrovitskaya, V.G. Vorobyeva, N.V. Yurinok, L.A. Zakharova</i>	21
EPIDEMIOLOGY OF BRONCHIAL ASTHMA IN PREMATURE CHILDREN: META-ANALYSIS <i>D.A. Kravchuk, D.Yu. Ovsyannikov</i>	27
OMALIZUMAB: EXPERIENCE IN CHILDREN WITH SEVERE ASTHMA LIVING IN THE ROSTOV REGION <i>O.E. Semernik, A.A. Lebedenko, T.D. Tarakanova, S.V. Maltsev, E.B. Tyurina, N.U. Shvydchenko</i>	33
THE PREVALENCE OF ATOPIC DERMATITIS IN SCHOOL-AGE CHILDREN IN SAMARA CITY <i>N.B. Migacheva</i>	38

ТЯЖЕЛАЯ БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА У ДЕТЕЙ

С.В. Зайцева¹, О.В. Зайцева¹, Э.Э. Локшина¹, А.К. Застрожина², О.А. Муртазаева¹

¹ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Россия

² ГБУЗ «Детская государственная поликлиника № 42 Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва, Россия

Тяжелая, трудно контролируемая бронхиальная астма у детей до настоящего времени остается серьезной проблемой в педиатрии и детской аллергологии. Заболевание существенно снижает качество жизни пациентов, членов их семей и значительно увеличивает фармако-экономические затраты здравоохранения на лечение заболевания.

По данным GINA-2019, 24% пациентов используют объем терапии, соответствующий тяжелой БА, из них у 17% пациентов удается установить факторы, определяющие низкую контролируемость симптомов заболевания. Среди этих факторов основными являются: низкая приверженность терапии, плохой комплаенс, ошибки техники использования препаратов, сопутствующих заболеваниям, а в некоторых случаях – неправильная диагностика заболевания. Однако у 3,7% пациентов диагностируется тяжелая рефрактерная к терапии астма.

В статье представлены особенности клиники, диагностики и терапии тяжелой бронхиальной астмы у детей.

Ключевые слова: тяжелая бронхиальная астма, дети.

Severe bronchial asthma in children

S.V. Zaitseva¹, O.V. Zaitseva¹, E.E. Lokshina¹, A.K. Zastrozhina², O.A. Murtazaeva¹

¹ Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

² Children's City Polyclinic No.42 of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

Severe, difficult to control bronchial asthma in children is still a serious problem in pediatrics and allergology. The disease significantly reduces the quality of life of patients and their families and increases health care costs.

According to GINA 2019, 24% of patients use the amount of therapy corresponding to severe asthma, of which in 17% of patients it is possible to establish the factors of low symptom control. These factors include low adherence to therapy, poor compliance, errors in the technique of using drugs, concomitant diseases, and in some cases incorrect diagnosis. However, severe refractory asthma, is diagnosed in 3,7% of patients.

The article presents clinical, diagnostic and treatment features of severe bronchial asthma in children.

Keywords: severe asthma, children.

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Бронхиальная астма (БА) является самой распространенной в педиатрической практике хронической болезнью органов дыхания. Согласно статистическим данным Департамента мониторинга анализа и стратегического развития здравоохранения МЗ РФ, в 2017 году в России было зарегистрировано 262 793 детей с БА или 1028,6 случаев БА на 100000 детского населения до 14 лет [1]. Тяжелая, трудно контролируемая БА по данным мировой статистики встречается в 5–10% всех случаев заболевания и существенно снижает качество жизни детей, членов их семей и значительно увеличивает фармако-экономические

затраты здравоохранения на лечение заболевания [2–10].

Основным направлением в лечении БА является терапия, направленная на купирование воспаления в дыхательных путях. Препаратами контролирующей (синонимы – базисной, противовоспалительной, поддерживающей) терапии БА являются ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), фиксированные комбинации ИГКС с длительно действующими β_2 -адреномimetиками (ДДБА), антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛТР) и препараты молекулярно-таргетной терапии. Тактика назначения этих препаратов носит ступенчатый характер и определяется многими факторами, среди которых основными в педиатрии являются возраст пациента,

фенотип БА, уровень контроля и степень тяжести заболевания [11–13].

Согласно рекомендациям GINA (Global Initiative for Asthma) и национальным программным документам, у детей до 6 лет препаратами контролирующей терапии являются ИГКС и АЛТР, а у детей после 6 лет могут быть использованы не только ИГКС, но и их комбинации с ДДБА, тиотропий и некоторые препараты таргетной терапии. У большинства детей контроль над симптомами БА достигается при назначении низких и средних доз ИГКС. Однако при тяжелой астме контроль достигается не всегда, и дети имеют высокий риск серьезных обострений заболевания, прогрессирующую потерю функции легких, повышенный риск неблагоприятных исходов [14].

В ранних руководящих принципах Глобальной инициативы по астме (GINA) общая тяжесть астмы рассматривалась главным образом на основе клинических характеристик пациента до начала лечения. В 2014 году целевая группа при поддержке Европейского респираторного общества и Американского торакального общества (ERS/ATS) обновила определение тяжелой астмы у взрослых и детей в возрасте 6 лет и старше. А в ноябре 2018 года представлен обновленный документ GINA для практического здравоохранения по тяжелой астме у взрослых и подростков.

В России согласительный документ объединенной группы экспертов Ассоциации русскоговорящих специалистов в области респираторной медицины, Российского респираторного обще-

ства, Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов по тяжелой бронхиальной астме создан в 2018 году на основе рекомендаций GINA и международного консенсуса Европейского респираторного общества и Американского торакального общества (ERS/ATS) по тяжелой БА.

Представленные согласительные документы определяют тяжесть БА с учетом объема терапии заболевания, используемого для поддержания адекватного контроля симптомов. Согласно данным документам, тяжелая БА – это БА, которая требует лечения, соответствующего ступеням 4–5 терапии по GINA в предыдущий год, или потребовавшая применения системных глюкокортикостероидов $\geq 50\%$ от объема предыдущего года для достижения и сохранения контроля и которая остается неконтролируемой, несмотря на эту терапию [15–17]. При этом течение контролируемой тяжелой БА будет ухудшаться при снижении высоких доз ИГКС или системных ГКС (или биологических препаратов).

В документах представлено следующее определение неконтролируемой БА, включая наличие по крайней мере одного из следующих признаков:

- плохой контроль симптомов: $>1,5$ балла согласно опроснику по контролю БА (Asthma Control Questionnaire, ACQ); <20 баллов согласно тесту по контролю БА (Asthma Control Test, ACT) или отсутствие контроля по критериям GINA;
- частые тяжелые обострения БА: ≥ 2 курсов системных ГКС (продолжительностью >3 дней каждый) в предыдущий год;

Сведения об авторах:

Зайцева Светлана Владимировна – к.м.н., доцент кафедры «Педиатрия» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, e-mail: zcv16@mail.ru.

Зайцева Ольга Витальевна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой «Педиатрия» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, e-mail: olga6505963@yandex.ru.

Локшина Эвелина Эдуардовна – к.м.н., доцент кафедры «Педиатрия» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, e-mail: elokshina@yandex.ru.

Застрожина Анастасия Константиновна – врач аллерголог-иммунолог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Детская государственная поликлиника №42 Департамента здравоохранения города Москвы», 117463, Москва, ул. Полубинская, д. 23, корп. 2, e-mail: etc_@bkk.ru.

Муртазаева Ольга Анатольевна – к.м.н., ассистент кафедры «Педиатрия» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, e-mail: msmsu@msmsu.ru.

- серьезные обострения: по крайней мере 1 госпитализация, пребывание в отделении интенсивной терапии или использование механической вентиляции в предыдущий год;
- ограничение бронхиальной проходимости: объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ1) <80% должного при условии, что ОФВ1/ФЖЕЛ (форсированная жизненная емкость легких) менее нижней границы нормальных значений.

Необходимо обратить внимание на то, что термин тяжелая астма включает два подтипа заболевания [15, 16]. Выделяют трудную для лечения, неконтролируемую астму и астму, рефрактерную к терапии. У пациентов с трудно контролируемой БА недостаточный контроль симптомов обусловлен причинами, не связанными с самим заболеванием. Среди этих причин основными являются низкая приверженность терапии, отсутствие комплаенса и коморбидные состояния, а иногда и неправильно установленный диагноз БА. Рефрактерная к терапии астма считается в том случае, когда все внешние причины устранены, а контроль симптомов отсутствует из-за частичного ответа на терапию. Такая тяжелая БА может быть связана с отсутствием чувствительности к глюкокортикоидам, различной степенью кортикостероидной зависимости или стероид-резистентностью. Устойчивую к кортикостероидам БА у взрослых пациентов диагностируют в случае, когда значения $\text{ОФВ1} \leq 75\%$, и отсутствует улучшение ($\leq 15\%$) после лечения пероральным преднизолоном (40 мг/день) в течение 2 недель. Кортикостероид-зависимая БА требует непрерывного лечения системными глюкокортикоидами для контроля симптомов заболевания [15].

Согласно представленным данным GINA, среди пациентов с БА терапию 4 и 5 ступени получают около 24% больных, среди них астма, трудная для терапии, встречается у 17% пациентов. В то время как истинно тяжелая, резистентная к терапии астма выявлена лишь у 3,7% пациентов [16].

ОСОБЕННОСТИ ТРУДНОЙ ДЛЯ ТЕРАПИИ, ТЯЖЕЛОЙ БА У ДЕТЕЙ

Необходимо учитывать, что течение тяжелой астмы у детей во многом отличается от тяжелой

БА у взрослых, и нередко изменяется со временем.

У взрослых пациентов тяжелая БА имеет стойкий характер симптомов, в то время как в детской практике чаще приходится встречаться с пациентами, у которых БА имеет характер тяжелых обострений, по поводу которых пациент поступает в стационар или реанимационные отделения. При этом между приступами БА контроль симптомов у ребенка нередко остается хорошим. Обострения БА у детей наиболее часто связаны с вирусными инфекциями или воздействием причинно-значимого аллергена [18, 19].

Многочисленные исследования по БА у детей свидетельствуют, что первые приступы бронхообструкции у пациентов с тяжелым течением заболевания появляются в раннем возрасте, и у большинства детей имеется сопутствующая аллергическая патология в виде тяжелого атопического дерматита и пищевой аллергии [18–21]. В последующем более чем у 90% детей с тяжелым течением БА формируется атопический фенотип БА. У данной группы пациентов отмечен более высокий уровень иммуноглобулина E (IgE) в сыворотке. У многих детей имеют место постоянно высокие показатели эозинофилии в клиническом анализе крови и полисенсibilизация. Дети с тяжелой формой астмы отличаются повышенным уровнем выдыхаемого оксида азота (FENO) [14, 20, 21].

Важно, что функциональные показатели легких у пациентов с тяжелой БА могут находиться в нормальных пределах несмотря на тяжесть симптомов и постоянное использование лекарственных препаратов. Эпидемиологические исследования показывают, что со временем у детей с атопической астмой наблюдается медленное снижение функции легких [22–24]. Эти особенности тяжелой БА у детей необходимо учитывать при диагностике и рекомендации терапии тяжелой бронхиальной астмы.

Как свидетельствуют многочисленные исследования, тяжелая БА у детей часто обусловлена не только постоянным воспалением дыхательных путей и относительной нечувствительностью к кортикостероидам, но и плохим контролем астмы из-за ряда внешних факторов [15–17, 25–27]. Их влияние значительно снижает контроль симптомов БА у детей, и только исключив их, можно

говорить об истинной резистентности пациента к терапии.

Среди таких факторов в настоящее время большое внимание уделяется приверженности терапии пациентов с БА. Согласно определению ВОЗ [28], приверженность терапии – это степень, отражающая, насколько поведение пациента соответствует назначенным медицинским рекомендациям. Неудовлетворительный уровень приверженности терапии отмечается, если пациент выполняет менее 80% или более 120% медицинских рекомендаций. Низкая приверженность терапии способствует ее неэффективности, увеличивает число обострений БА, снижая качество жизни пациентов [29–34]. Согласно проведенному нами исследованию по оценке контроля БА, у 55,32% детей было выявлено отсутствие приверженности терапии. Необходимо отметить, что 44,23% этих пациентов были в возрасте 12–17 лет. Мы выявили статистически значимую зависимость между отсутствием комплаенса и снижением контроля симптомов БА ($p=0,034$), причем отсутствие полной приверженности терапии отмечалось статистически чаще в группе детей 12–17 лет ($p=0,027$) [26].

Рассматривая факторы, влияющие на эффективность терапии и контроль симптомов у детей с тяжелой астмой, необходимо учитывать правильность выполнения ингаляций, особенно у детей дошкольного возраста и подростков. Именно для этих возрастных периодов характерны ошибки при выполнении техники ингаляций и несоблюдение рекомендаций по использованию средств доставки лекарственного препарата в дыхательные пути (небулайзеров, спейсеров, аэроамбуров).

Анализируя недостаточную эффективность терапии, необходимо учитывать, что при некоторых фенотипах БА отмечается относительная резистентность к действию ИГКС. Так, у детей с вирус-индуцированной БА, аспирин-индуцированной респираторной болезнью, БА курильщика, у пациентов с ожирением достижение контроля симптомов БА требует выполнения рекомендаций по соблюдению определенного образа жизни и исключение факторов, провоцирующих обострение заболевания. Не менее важным в достижении контроля симптомов при тяжелой атопической астме у детей является оценка аллер-

генов, способствующих обострению заболевания. В этом плане соблюдение рекомендаций по элиминационным мероприятиям часто определяет повышение эффективности медикаментозной терапии. В подростковом периоде высок риск развития жизнеугрожающих состояний вследствие курения и употребления запрещенных препаратов.

В ходе многочисленных наблюдений по неконтролируемой БА у детей установлено, что значительное влияние на терапию оказывают проблемы взаимоотношений в семье. Особенно высок риск развития тяжелой неконтролируемой астмы у детей и подростков, находящихся под постоянным воздействием стресса. Исследования показали, что дети с тяжелой астмой имеют более высокий уровень тревоги и депрессии по сравнению с детьми с легкой астмой. С другой стороны, дети с тяжелой БА могут подвергаться риску возникновения сопутствующих психологических расстройств [35–37].

Анализ отношений в семье показал, что родители детей с тяжелой астмой также имеют высокие показатели депрессии, тревожности и посттравматического стрессового расстройства [38–40]. Проведенное нами исследование выявило высокий уровень различных видов тревожности ($p<0,05$), патологический тип воспитания ($p<0,05$) у детей с тяжелой неконтролируемой астмой. Эти дети достоверно чаще переживают отрицательные эмоции при восприятии воспитательной тактики со стороны своих семей ($p<0,025$). В ходе исследования нами установлена прямая корреляционная зависимость между уровнем высокой тревожности детей с тяжелой неконтролируемой астмой и воспитательной тактикой родителей: доминирующей гиперпротекцией ($r=0,65$); фобиями утраты ребенка ($r=0,57$); воспитательной неуверенностью ($r=0,68$); чрезмерностью требований-запретов ($r=0,75$) [41]. Особенности психологического статуса родителей и детей влияют на выполнение рекомендаций врача, коррелируют с неправильной техникой ингаляции, невыполнением рекомендаций по использованию определенных доз препаратов, плохим пониманием целей и задач терапии и отсутствием уверенности в возможности достижения контроля симптомов БА у ребенка [42].

Не менее важной проблемой, влияющей на контроль симптомов БА, являются сопутствующие заболевания. Проведенные исследования показали, что гастро-эзофагальный рефлюкс, патология щитовидной железы, синусит и дисфункция голосовых связок могут быть причиной обострений астмы или имитировать ее. Дети с сопутствующей патологией не имеют контроля симптомов БА даже несмотря на объем терапии, соответствующий 4, 5 ступеням по GINA. Диагностика и терапия сопутствующей патологии улучшают контроль симптомов БА. Так, согласно нашим исследованиям, из 52 детей с тяжелой астмой контроль симптомов заболевания на фоне адекватной противовоспалительной терапии БА был достигнут только у 89% пациентов [26]. Диагностика и лечение сопутствующей патологии способствовали повышению контроля симптомов заболевания у 95% больных, однако 5% детей имели неконтролируемую тяжелую астму, и достичь хорошего контроля симптомов не удалось [26].

Согласно рекомендациям GINA, отсутствие контроля симптомов БА требует внимательного рассмотрения причин неэффективности терапии и даже возможности пересмотра диагноза БА. В круг дифференциальной диагностики БА должны быть включены все обструктивные состояния органов дыхания, которые протекают с клинической картиной, аналогичной БА. Среди них пороки развития органов дыхания, наследственные заболевания органов дыхания, инфекционные заболевания органов дыхания, новообразования, инородные тела органов дыхания и желудочно-кишечного тракта.

Таким образом, тяжелая, трудная для контроля БА у детей является гетерогенным заболеванием и требует тщательной клинической диагностики, анализа причин низкой эффективности терапии. Необходимо помнить, что истинно тяжелая, резистентная к глюкокортикоидам БА может быть установлена только после коррекции неблагоприятных факторов.

ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

Согласно программным документам, тяжелая БА – это астма, которая требует лечения, соответствующего ступеням 4, 5 терапии по GINA –

высокие дозы ИГКС совместно с ДДБА или АЛТР, биологическими препаратами [11–13, 15, 16].

Необходимо учитывать, что у детей до 6 лет терапия 4 ступени включает высокие дозы ИГКС в комбинации с АЛТР. У детей в возрасте ≥ 6 лет и старше существует терапия не только 4, но и 5 ступени. При этом на 4 ступени терапии рекомендуют использовать фиксированные комбинации высоких доз ИГКС в сочетании с ДДБА, а вот 5 ступень терапии предполагает использование биологических препаратов таргетной терапии – моноклональных антител антииммуноглобулин Е (анти-IgE) и антиинтерлейкин 5 (анти-ИЛ-5), а также включить тиотропий. В качестве альтернативной терапии на 4 ступени возможно использовать комбинированную терапию ИГКС с АЛТР, а на 5 ступени – оральные ГКС.

ПРЕПАРАТЫ КОНТРОЛЯ ТЯЖЕЛОЙ БА У ДЕТЕЙ

Системные глюкокортикостероиды

Системные глюкокортикостероиды очень редко используются у детей с тяжелой БА для поддержания контроля БА. Это обусловлено системными побочными эффектами. Среди них задержка роста, подавление надпочечников и изменение метаболизма кожи и костей. Поэтому при использовании системных глюкокортикостероидов их доза должна постепенно уменьшаться до минимальной дозы, которая поддерживает контроль симптомов [11–13, 15, 16] с последующим переходом на ИГКС. По эффективности 400–600 мкг/сут беклометазона дипропионата эквивалентны 5–10 мг преднизолона, при этом безопасность ИГКС значительно выше, чем у таблетированных ГКС.

Ингаляционные глюкокортикостероиды

Ингаляционные глюкокортикостероиды являются препаратами первой линии терапии БА у детей. Данная группа препаратов обладает наибольшей противовоспалительной эффективностью в дыхательных путях. Их действие направлено не только на подавление провоспалительных белков [27], но и, как свидетельствуют современные исследования, на восстановление структурных изменений дыхательных путей (ремоделирование дыхатель-

ных путей), вызванных длительным персистирующим воспалением [43, 44].

При тяжелой БА терапия ИГКС проводится в высоких дозах. Согласно данным литературы, лечение ИГКС, начатое в детском возрасте, влияет на тяжесть БА в последующем, приводит к менее серьезным обострениям заболевания и меньшему снижению функции легких [11–13]. Однако необходимо учитывать, что высокие дозы ИГКС у детей связаны с повышенным риском подавления надпочечников [27]. Поэтому при использовании высоких доз ИГКС в педиатрической практике необходим мониторинг динамики роста и функции надпочечников [25].

Необходимо учитывать, что большая часть терапевтических эффектов ИГКС наблюдается при их использовании в сравнительно низких дозах. Высокие дозы незначительно усиливают положительный эффект [27]. Это является обоснованием для назначения пациентам с тяжелой БА комбинированной терапии.

β₂-адреномиметики длительного действия

Комбинированная терапия у детей старше 6 лет при лечении тяжелой БА может быть представлена сочетанием ИГКС с длительно действующими β₂-адреномиметиками (ДДБА). Данная комбинация продемонстрировала лучшую эффективность, чем монотерапия ИГКС в более высоких дозах. В настоящее время доказательная база эффективности комбинаций ИГКС+ДДБА у маленьких детей недостаточна, с чем связано ограничение в рекомендациях детям младше 4–5 лет.

В настоящее время установлено, что для повышения комплаенса и приверженности терапии особенно эффективно использование фиксированных комбинаций ИГКС и ДДБА, которые у части пациентов могут быть использованы и для купирования обострения БА в режиме «одного ингалятора». Данный подход также снижает вероятность чрезмерного применения ДДБА и недостаточного использования ИГКС, предупреждая возможность развития серьезных нежелательных эффектов.

На сегодняшний день для базисной терапии астмы на территории России доступны следующие комбинированные препараты ИГКС+ДДБА:

- салметерол+флутиказон (разрешен с 4 лет),
- формотерол+будесонид (разрешен с 6 лет),
- формотерол+мометазон (разрешен с 12 лет),
- формотерол+беклометазон (разрешен с 12 лет),
- вилантерол+флутиказон (разрешен с 12 лет) [13].

Lemanske et al. [45] изучали эффективность различных методов 4 и 5 ступени терапии БА у детей в возрасте от 6 до 17 лет с неконтролируемой астмой. В результате исследования было установлено, что использование ДДБА с ИГКС более чем в 1,5 раза улучшало течение БА по сравнению с другими методами лечения. Тем не менее была отмечена значительная вариабельность ответа на лечение, что свидетельствует о необходимости регулярного мониторинга и корректировки лечения астмы индивидуально у каждого пациента.

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛТП) включены в национальные и международные руководства в качестве пошаговой терапии для лечения тяжелой астмы в комбинации с ИГКС и ДДБА. Проведенные исследования свидетельствуют, что данная терапия может быть использована у детей, однако она не столь эффективна при тяжелой БА, как использование ДДБА. Особенно перспективны АЛТП при лечении пациентов с аспирином-индуцированной респираторной болезнью и при астме физического напряжения [11–13].

Препараты молекулярно-таргетной терапии в лечении БА у детей

Все большее значение в терапии тяжелой БА занимают препараты молекулярно-таргетной терапии. Первым и наиболее изученным препаратом данной группы является омализумаб – рекомбинантное гуманизированное моноклональное анти-IgE-антитело IgG1, которое вводится каждые 2–4 недели пациентам с персистирующей аллергической астмой, имеющим повышенный уровень IgE в сыворотке. На фоне терапии омализумабом снижается частота обострений БА, улучшается контроль симптомов заболевания, уменьшается объем контролирующей терапии и повышается качество жизни пациентов [14, 46]. В России применение омализумаба у пациентов

с тяжелым течением БА проводится в рамках высокотехнологичной медицинской помощи.

В дополнение к омализумабу, несколько других иммуномодулирующих моноклональных антител в настоящее время проходят клинические испытания у пациентов с БА. Агенты, которые нацелены на воспаление дыхательных путей, вызванное Th2-иммунным ответом, привлекают особое внимание. Рекомбинантный вариант интерлейкина (IL-4) питакина влияет на действие IL-4 и IL-13. Согласно исследованиям, использование данного препарата уменьшает обострения у пациентов с эозинофилией [14, 47]. Дупилумаб, полностью гуманизированное антитело к альфа-субъединице рецептора IL-4, улучшает функцию легких и снижает маркеры воспаления Th2 у взрослых пациентов с астмой, имеющих повышенный уровень эозинофилов в крови или мокроте [48]. Лебрикизумаб является моноклональным антителом против IL-13. Его использование у пациентов с БА способствовало улучшению функции легких у взрослых с неконтролируемой БА. Причем эффект препарата был наиболее очевидным среди участников с высоким уровнем периостина в сыворотке крови [49]. Проведено несколько исследований с моноклональными антителами, направленными против IL-5 – меполизумаб и реслизумаб. Терапия данными препаратами также способствовала уменьшению обострений БА [50].

Однако несмотря на то, что эти биологические иммуномодуляторы эффективны у взрослых с БА, они не исследованы у детей с тяжелой формой астмы [14].

Антихолинергические средства длительного действия

Исследования последних десятилетий свидетельствуют об эффективности антихолинергических препаратов (АХП) в терапии БА у детей.

Хорошо известно, что в регуляции тонуса мышц бронхов принимает участие как симпатическая, так и парасимпатическая нервная система. Повышенный тонус блуждающего нерва играет значительную роль в развитии симптомов БА, особенно ночью и в ранние утренние часы. Рецепторы, которые воспринимают сигналы блуждающего нерва, называются холинергическими, а медиатор, вызывающий их возбуждение, –

ацетилхолин. При возбуждении этих рецепторов возникает спазм гладких мышц бронхов и повышение секреции мокроты. К антихолинергическим препаратам относятся вещества, которые ослабляют, предотвращают или прекращают взаимодействие ацетилхолина с холинорецепторами. Они блокируют взаимодействие ацетилхолина с холинорецепторами на уровне постсинаптической мембраны и тормозят реакции, вызываемые активацией постганглионарных парасимпатических нервов [51].

Исследования ученых, направленные на разработку синтетических АХП, привели к созданию тиотропия [52]. Тиотропия бромид относится ко второму поколению антихолинергических препаратов и является первым в мире антихолинергическим препаратом длительного действия, первоначально разработанным для терапии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Тиотропий селективен в отношении M1 и M3-рецепторов, что и определяет его превосходство перед неселективными АХП. Его сродство с M-рецепторами в 6–20 раз выше, чем сродство ипратропия бромида [53–54]. Тиотропий оказывает противовоспалительное действие и способен предотвращать ремоделирование дыхательных путей [55–58]. Механизм действия тиотропия на дыхательные пути не ограничивается только бронходилатацией и снижением бронхиальной гиперреактивности, обусловленными влиянием на M3-холинорецепторы, но и оказывает существенное влияние на аллергическое воспаление. Структура тиотропия обуславливает отсутствие абсорбции в желудочно-кишечном тракте и невозможность прохождения препарата через гематоэнцефалический барьер, что в определенной степени определяет его высокую безопасность [59].

Препарат обеспечивает бронходилатацию и протекцию против холинергических бронхоконстрикторных стимулов в течение 24 часов, что позволяет назначать его 1 раз в сутки [60–62]. Такие свойства тиотропия значительно упрощают режим дозирования и улучшают комплаенс, т.е. повышается приверженность больных терапии.

Специфическая иммунотерапия

У пациентов с атопическим фенотипом БА большое значение имеет специфическая иммуно-

терапия причинно-значимым аллергеном. В результате многочисленных российских и международных исследований показано, что специфическая иммунотерапия причинно-значимыми аллергенами оказывает положительное влияние на лечение астмы у детей, включая влияние на контроль симптомов, использование лекарств и гиперчувствительность дыхательных путей [11–13]. Специфическая иммунотерапия аллергенами, проводимая парентеральным способом в виде повторных курсов у детей с atopической БА, эффективна в 86% случаев, сублингвальная иммунотерапия – в 82%, интраназальная терапия – в 79% [63]. При легком течении бронхиальной астмы эффективность иммунотерапии достигает 86%, при среднетяжелом – 82%, при тяжелом – 65% [63]. Однако применение данного метода у пациентов с тяжелой БА возможно только после достижения контроля симптомов и ремиссии заболевания.

Иммунодепрессанты

Метаанализы, изучающие эффективность иммуносупрессорной терапии, такой как циклоспорин А, метотрексат или азатиоприн, не нашли четких доказательств в поддержку их общего применения при лечении тяжелой астмы у детей [14]. Действительно, недавние рекомендации ATS/ERS по тяжелой астме рекомендуют не применять эти препараты из-за низкого качества имеющихся данных и высокого риска побочных эффектов [11, 15, 16].

ПОШАГОВАЯ ДИАГНОСТИКА, ТЕРАПИЯ И МОНИТОРИНГ ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

В документе GINA-2019 по диагностике, терапии и мониторингу тяжелой БА у взрослых и подростков представлен восьмиступенчатый алгоритм ведения пациентов.

Рекомендации первых четырех шагов предназначены врачам общей практики. На первых этапах рекомендуется выявить пациентов с тяжелой неконтролируемой астмой, получающих терапию 4 или 5 степени по рекомендациям GINA, и на основании тщательного анализа анамнестических данных установить причины недостаточно контроля симптомов. В последующем необходимо провести оптимизацию терапии, устранив

внешние факторы, и продолжить мониторинг симптомов в течение последующих 3–6 месяцев. На последнем 4 шаге рекомендуется ответить на вопросы по эффективности проведенных мероприятий.

Далее 5 и 6 шаги выполняются специалистами (аллергологами, пульмонологами). Рекомендуется определить фенотипы БА у пациента с целью выбора молекулярно-таргетной терапии. В ходе диагностики определяют основные маркеры воспаления – эозинофилы крови и мокроты, иммуноглобулин Е, оксид азота в выдыхаемом воздухе, специфические иммуноглобулины к аллергенам и ответ на терапию глюкокортикостероидами. На основании анализа полученных данных выявляют, какой тип воспаления присущ пациенту – Th2-тип или не Th2-тип воспаления дыхательных путей. Далее, по возможности, определяются предикторы хорошего ответа на молекулярные препараты и проводится выбор возможной таргетной терапии биологическими препаратами (антииммуноглобулин Е, антиинтерлейкин 4, 5).

Особое внимание на последних шагах отводится контролю за симптомами БА, эффективностью терапии, тщательному анализу внешних факторов, усугубляющих течение заболевания и их коррекции.

Таким образом, пошаговая диагностика с определением фенотипа БА и выбор соответствующей эффективной терапии способствует повышению контролируемости заболевания и предупреждению риска развития осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Достижения современной медицины по проблемам тяжелой бронхиальной астмы значительно продвинулись вперед за последние десятилетия. Однако исследований по тяжелой бронхиальной астме у детей все еще недостаточно, чтобы оценить причины и факторы плохого контроля симптомов, особенно у детей дошкольного возраста. Большинство исследований проведены у взрослых пациентов, а в документах по тяжелой БА указаны рекомендации для терапии детей старше 6 лет и подростков.

Гетерогенность тяжелой бронхиальной астмы, ее изменчивость в различные возрастные периоды, коморбидные состояния, осложняющие тече-

ние БА, требует огромных знаний от врача, анализирующего факторы, снижающие контроль симптомов заболевания. Врачу необходимо провести комплексное обследование пациентов, выявить и устранить воздействия, которые затрудняют контроль над астмой, включая анализ диагноза, прежде чем окончательно убедиться в наличии тяжелой рефрактерной БА у больного

Изучение фенотипов и эндотипов тяжелой БА, определение биомаркеров является базой для выбора новых терапевтических подходов к лечению тяжелой БА у детей с использованием биологических препаратов. Изучение новых препаратов в терапии тяжелой БА у детей является перспективным направлением в повышении контроля заболевания.

Таким образом, механизмы развития, возможности диагностики тяжелой БА у детей требуют дальнейших исследований для оптимизации терапии заболевания и повышения качества жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Поликарпов А.В., Александрова Г.А., Голубева Н.А. Общая заболеваемость детского населения России (0–14 лет) в 2017 году: статистические материалы. Ч. VI. 2018. 144 с. Доступен по ссылке: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/> Доступ от 20.04.2019.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Asthma in the US. Available from: <https://www.cdc.gov/vitalsigns/asthma/>. Accessed 2019 April 20.
3. Asthma status and severity affects missed school days / S.A. Moonie, D.A. Sterling, L. Figgs et al. // J. Sch. Health. 2006. Vol. 76. P. 18–24.
4. Severe asthma in childhood: assessed in 10 year olds in a birth cohort study / Lang A., Carlsen K.H., Haaland G. et al. // Allergy. 2008. Aug. Vol. 63, № 8. P. 1054–1060.
5. Клыкова Т.В., Терещенко Ф.М. Распространенность и клинико-аллергологические особенности тяжелой бронхиальной астмы у детей и подростков г. Казани // Практическая медицина. 2009; 35: 52–54. 22
6. Арестова Н.Е. Распространенность и факторы риска формирования бронхиальной астмы у детей на примере Санкт-Петербурга и Ленинградской области: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2009. 24 с.
7. Stress and quality of life in urban caregivers of children with poorly controlled asthma: a longitudinal analysis / M.H. Bellin, P. Osteen, J. Kub et al. // J. Pediatr Health Care. 2015. Vol. 29. P. 536–546.
8. Costs of asthma are correlated with severity: a 1-yr prospective study / P. Godard, P. Chanez, L. Siraudin et al. // Eur. Respir. J. 2002, Jan. Vol. 19, № 1. P. 61–67. Epub 2002/02/15. eng.
9. Centers for Disease Control and Prevention // Asthma in the US. Available from: <https://www.cdc.gov/vitalsigns/asthma/>.
10. Puig-Junoy J., Pascual-Argente N. Socioeconomic Costs of Asthma in the European Union, United States and Canada: A Systematic Review // Rev. Esp. Salud. Publica. 2017. Vol 91. P. 1–15.
11. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Revised 2018. Available from: www.ginasthma.com Accessed 2019 April 20.
12. Бронхиальная астма у детей: стратегия лечения и профилактика. Национальная программа. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Оригинал-макет, 2017.
13. Бронхиальная астма у детей: федеральные клинические рекомендации. 2017. Союз педиатров России. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. Доступно: <https://www.pediatr-russia.ru/>. Доступ 20.04.2019.
14. Guilbert T.W., Bacharier L.B., Fitzpatrick A.M. Severe asthma in children // J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2014. Vol. 2, № 5. P. 489–500.
15. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma / K.F. Chung, S.E. Wenzel, J.L. Brozek et al. // Eur. Respir. J. 2014. Vol. 43. P. 343–373.
16. Global Initiative for Asthma. Difficult-to-treat and Severe Asthma in adolescent and adult patients. Diagnosis and Management. Pocket Guide for health professional. Available from: <https://ginasthma.org/gina-ebooks/> // Accessed 2019. Apr 20.
17. Тяжелая бронхиальная астма: согласительный доклад объединенной группы экспертов. Состав объединенной группы экспертов: Барановская Т.В., Белевский А.С., Восканян А.Г. и др. Доступен по ссылке <http://spulmo.ru/>

18. Current asthma guidelines may not identify young children who have experienced significant morbidity / S.P. Galant, T. Morphew, S. Amaro et al. // *Pediatrics*. 2006. Apr. Vol. 117, № 4. P. 1038–1045.
19. Gelfand E.W., Kraft M. The importance and features of the distal airways in children and adults // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009. Dec. Vol. 124 (6 Suppl). S. 84–87.
20. Severe childhood asthma: a common international approach? / A. Bush, G. Hedlin, K.H. Carlsen et al. // *Lancet*. 2008. Sep 20. Vol. 372 (9643). P. 1019–1021. Epub 2008/09/23. eng.
21. Fitzpatrick A.M. Severe asthma in children: lessons learned and future directions // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2016. № 4. P. 11–19.
22. A comparison of the clinical characteristics of children and adults with severe asthma / H.A. Jenkins, R. Cherniack, S.J. Szeffler et al. // *Chest*. 2003. Vol. 124, № 4. P. 1318–24.
23. Classifying asthma severity in children: mismatch between symptoms, medication use, and lung function / L.B. Bacharier, R.C. Strunk, D. Mauger et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004. Aug 15. Vol. 170, № 4. P. 426–432. Epub 2004/06/03. eng.
24. Is forced expiratory volume in one second the best measure of severity in childhood asthma? / Spahn J.D., Cherniack R., Paull K. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004. Apr 1. Vol. 169, № 7. P. 784–786. Epub 2004/02/03.
25. Ramratnam S.K., Bacharier L.B., Guilbert T.W. Severe Asthma in Children // *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2017. Vol. 5, № 4. P. 889–898.
26. Зайцева С.В. Оценка эффективности и возможности оптимизации терапии бронхиальной астмы у детей: дис. ... канд. мед. наук. М.: ПГМУ, 2001. 161 с.
27. The use of inhaled corticosteroids in pediatric asthma: update. / E. Hossny, N. Rosario, B.W. Lee et al. // *World Allergy Organ J.* 2016. № 9. P. 26. Published 2016. Aug 12.
28. World Health Organisation (2003): Adherence to longterm therapy, evidence for action. Geneva: [Электрон. ресурс]. – доступ <http://www.who.int>.
29. Psychological factors associated with medication nonadherence in asthmatic children / B. Bender, H. Milgrom, C.S. Rand et al. // *Journal of Asthma*. 1998. Vol. 35, № 4. P. 347–353.
30. Factors associated with levels of adherence to inhaled corticosteroids in minority adolescents with asthma / G. Mosnaim, H. Li, M. Martin et al. // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2014. Feb. Vol. 112, № 2. P. 116–120. doi: 10.1016/j.anaai.2013.11.021. Epub 2013 Dec 21.
31. The prevalence of nonadherence in difficult asthma / J.I. Gamble, M. Stevenson, E. McClean et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009. Nov 1. Vol. 180, № 9, P. 817–822. doi: 10.1164/rccm.200902-0166OC. Epub 2009 Jul 30.
32. Krishnan Jerry A. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004. Vol. 170. P. 1281–1285.
33. Williams L.K. et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004. Vol. 114. P. 1288–1293.
34. Ильенкова Н.А., Черепанова И.В., Вохмина Т.А. Проблемы приверженности терапии у детей с бронхиальной астмой // *Педиатрическая фармакология*. 2016. Т. 13, № 6. С. 565–570.
35. Association of atopic and non-atopic asthma with emotional symptoms in school children / G. Kohlboeck, S. Koletzko, C.-P. Bauer et al. // *Pediatr Allergy Immunol.* 2013. Vol. 24. P. 230–236.
36. Goodwin R.D., Fergusson D.M., Horwood, L.J. Asthma and depressive and anxiety disorders among young persons in the community // *Psychol. Med.* 2004. Vol. 34. P. 1465–1474.
37. Perception of pulmonary function and asthma control: the differential role of child versus caregiver anxiety and depression / Feldman J.M., Steinberg D., Kutner H. et al. // *J. Pediatr Psychol.* 2013. Vol. 38. P. 1091–1100.
38. Easter G., Sharpe L., Hunt C.J. Systematic review and meta-analysis of anxious and depressive symptoms in caregivers of children with asthma // *J. Pediatr. Psychol.* 2015. Vol. 40. P. 623–632.
39. Depressive symptoms amongst asthmatic children's caregivers / A. Szabó, G. Mezei, E. Kovári et al. // *Pediatr. Allergy Immunol.* 2010. Vol. 21. 667–673.
40. Posttraumatic stress in adolescents with asthma and their parents / E.M. Kean, K. Kelsay, F. Wamboldt et al. // *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry*. 2006;45:78–86
41. Муртазаева О.А. Патогенетические аспекты бронхиальной астмы тяжелого течения

- у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2012. 24 с.
42. Booster G.D., Oland A.A., Bender B.G. Psychosocial factors in severe pediatric asthma // *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2016. Vol. 36. P. 449–460.
 43. Effects of inhaled corticosteroids on pathology in asthma and chronic obstructive pulmonary disease / P. Chanez, A. Bourdin, I. Vachier et al. // *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2004. № 1. P. 184–90. doi: 10.1513 / pats.200402-006MS
 44. Schwiebert L.M., Stellato C., Schleimer R.P. The epithelium as a target of glucocorticoid action in the treatment of asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996. Vol. 154. S. 16–19. doi: 10.1164 / ajrcm / 154.2_Pt_2.S16
 45. Step-up therapy for children with uncontrolled asthma receiving inhaled corticosteroids / R.F. Lemanske Jr, D.T. Mauger, C.A. Sorkness et al. // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 362. P. 975–985.
 46. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children / Busse W.W., Morgan W.J., Gergen P.J. et al. // *N. Engl. J. Med.* 2011. Mar 17. Vol. 364, № 11. P. 1005–1015. Epub 2011/03/18.
 47. Rubinsztajn R., Chazan R. Monoclonal Antibodies for the Management of Severe Asthma // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2016. Vol. 935. P. 35–42.
 48. Wenzel S.E., Wang L., Pirozzi G. Dupilumab in persistent asthma // *N. Engl. J. Med.* 2013. Sep 26. Vol. 369, № 13. P. 1276.
 49. Lebrikizumab treatment in adults with asthma / J. Corren, R.F. Lemanske, N.A. Hanania et al. // *N. Engl. J. Med.* 2011. Sep 22. Vol. 365, № 12. P. 1088–1098. Epub 2011/08/05. eng.
 50. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial / I.D. Pavord, S. Korn, P. Howarth et al. // *Lancet.* 2012. Aug 18. Vol. 380 (9842). P. 651–659.
 51. Княжеская Н.П. Влияние тиотропиума бромида на состояние пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и сопутствующей бронхиальной астмой // *Справочник поликлинического врача.* 2008, №4. С. 34–37.
 52. O'Connor B.J., Towse L.J., Barnes P.J. Prolonged effect of tiotropium bromide on methacholine-induced bronchoconstriction in asthma. // *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996. Vol. 154. P. 876–880.
 53. Barnes P.J. The role of anticholinergics in chronic obstructive pulmonary disease // *Amer. J. Med.* 2004. Vol. 20. P. 24S–32S
 54. Haddad E.B., Mak J.C., Barnes P.J. Characterization of [³H] Ba 679 BR, a slowly dissociating muscarinic antagonist, in human lung: radioligand binding and autoradiographic mapping // *Mol. Pharmacol.* 1994. Vol. 45, № 5. P. 899–907.
 55. Restrepo R.D. Use of inhaled anticholinergic agents in obstructive airway disease // *Respir. Care.* 2007. Vol. 52, № 7. P. 833–851.
 56. Wollin L., Pieper M. Tiotropium bromide exerts anti-inflammatory activity in a cigarette smoke mouse model of COPD // *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2010. Vol. 23. P. 345–354.
 57. A role for M (2) and M (3) muscarinic receptors in the contraction of rat and human small airways / S.M. Brown, A. Koarai, R.G. Sturton et al. // *Eur. J. Pharmacol.* 2013. Vol. 702. P. 109–115.
 58. Tiotropium increases PPAR and decreases CREB in cells isolated from induced sputum of COPD patients / A. Holownia, R.M. Mroz, T. Skopinski et al. // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2013. Vol. 756. P. 9–14.
 59. Суровенко Т.Н., Глушкова Е.Ф. Новые возможности терапии бронхиальной астмы у детей // *Медицинский совет.* 2018. № 17. С. 192–198.
 60. Ненашева Н.М. Новые возможности достижения контроля астмы с помощью тиотропия бромида // *Эффективная фарматека. Пульмонология и оториноларингология.* 2014. №2 (29). С. 4–14.
 61. Tashkin D.P. Long acting anticholinergic use in chronic obstructive pulmonare disease effecacy and safety // *Curr. Pulm. Med.* 2010. Vol. 16. P. 97–105.
 62. Сочетание бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких / В.В. Архипов и др. // *Пульмонология.* 2014. № 4. С. 87–94.
 63. Рылеева И.В. Патогенетические основы эффективности аллергенспецифической иммунотерапии и иммунофармакотерапии атопической бронхиальной астмы у детей: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. М., 2004. 46с. ■

ОСОБЕННОСТИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В ГОРОДСКИХ И СЕЛЬСКИХ РАЙОНАХ САМАРСКОЙ ОБЛАСТИ

В.В. Кулагина¹, О.С. Козлова², Е.В. Сухова¹

¹ ЧУОА ВО «Медицинский университет Реавиз», г. Самара, Россия

² ФГБОУ ВО «Самарский ГМУ» Минздрава России, г. Самара, Россия

Цель работы: сравнительный анализ клинических проявлений и течения бронхиальной астмы у детей, проживающих в городской и сельской местности Самарской области.

Материалы и методы. Нами было проанализировано течение заболевания у 106 городских и 80 сельских детей с диагнозом бронхиальная астма (БА). Оценивались следующие данные: возраст дебюта астмы, степень тяжести и ее динамика, причины обострений и приступов, характер сенсibilизации и сопутствующая патология. Постановка кожных тестов проводилась с использованием серии бытовых, эпидермальных, грибковых и пыльцевых аллергенов. Статистическую обработку данных проводили при помощи пакета программ Statistica 7,0. Значимость различий между группами рассчитана с помощью критерия Манна-Уитни.

Результаты. У детей с БА, проживающих в сельских районах, легкое течение заболевания встречалось достоверно чаще, чем у городских детей: 82,5 и 54,8%, соответственно. Обострения БА с различной частотой встречались у всех городских пациентов, у 25,0% сельских детей за прошедший год обострений не было. У детей, проживающих в городе, на возникновение приступов БА достоверно чаще оказывают влияние физическая нагрузка, эмоции, резкие запахи и метеофакторы.

Заключение. Обострения БА у городских детей возникают достоверно чаще на фоне респираторных заболеваний по сравнению с сельскими детьми. Актуальной является профилактика респираторных заболеваний как триггеров обострений БА у городских детей. У городских детей достоверно чаще, чем у сельских детей, встречались аллергический ринит, пищевая аллергия и сенсibilизация к грибковым и бытовым аллергенам. У всех сельских детей выявлена неправильная техника ингаляции, у 10% детей не было базисной терапии, что требует увеличения времени приема для них.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, клиническое исследование, уровень контроля.

Peculiarities of bronchial asthma in children living in urban and rural areas of the Samara area

V.V. Kulagina¹, O.S. Kozlova², E.V. Sukhova¹

¹ Private institution educational organization of higher education «Medical University Reaviz», Samara, Russia

² State Medical University, Ministry of Health of Russia, Samara, Russia

To conduct a comparative analysis of the course of bronchial asthma in children in urban and rural areas of the Samara region.

Materials and methods. We analyzed the course of the disease in 106 urban and 80 rural children with a diagnosis of bronchial asthma. The following data were evaluated: the age of asthma debut, the severity and its dynamics, the causes of exacerbations and seizures, the nature of sensitization and comorbidities. The formulation of skin tests was performed using a series of household, epidermal, fungal and pollen allergens. Statistical data processing was performed using the Statistica 7,0 software package. The significance of differences between groups was calculated using the Mann-Whitney test.

Results. Children with asthma living in rural areas had a mild course of the disease significantly more often than urban children: 82.5% and 54.8%, respectively. Exacerbations of asthma with varying frequency occurred in all urban patients, 25.0% of rural children had no exacerbations over the past year. In children of the city, physical stress, emotions, strong odors and meteorological factors reliably influence the occurrence of asthma attacks.

The conclusion. Exacerbations of asthma in children in the city occur significantly more frequently against the background of respiratory diseases as compared to rural children. The prevention of respiratory diseases as triggers of exacerbations of asthma in urban children is relevant. In urban children, allergic rhinitis, food allergies and sensitization to fungal and household allergens were significantly more common than in rural children. All rural children had an inappropriate inhalation technique, 10% of children did not have basic therapy, which requires an increase in the time of admission for them.

Keywords: asthma, children, clinical trial, level of control.

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) занимает ведущее место в структуре хронических бронхолегочных заболеваний у детей [1, 2].

Распространенность респираторных аллергических заболеваний, таких как БА, увеличивается среди детского населения, что является серьезной проблемой для системы здравоохранения и экономики страны [3].

Наиболее надежные и сравнимые данные о распространенности аллергической патологии во многих странах мира были получены благодаря общепринятой международной программе ISAAC (International Study Asthma and Allergies in Childhood), являющейся в настоящее время мировым стандартом эпидемиологического изучения БА и других аллергических заболеваний у детей. Так, распространенность БА в России по результатам исследований II фазы ISAAC составила в среднем у подростков 13–14 лет 5,3%, у первоклассников 7–8 лет – 4,7% [4].

Несоответствие между распространенностью БА среди детской популяции в РФ и реальным числом диагностированных больных может стать причиной неадекватной и отсроченной антиастматической терапии [5]. Несвоевременная диагностика БА ведет к усугублению ее тяжести и лишает ребенка адекватной терапии.

БА – чрезвычайно гетерогенное заболевание с множеством различных клинико-патогенетических вариантов течения [6, 7].

Варианты течения БА зависят от взаимодействия генетической составляющей и факторов окружающей среды, формирующих в итоге фенотипические особенности БА в зависимости от возраста, сроков дебюта и вариабельности аллергического воспалительного процесса в бронхах.

Сенсибилизация к ингаляционным аллергенам также влияет на тяжесть течения заболевания и обострения астмы [8]. Нет достаточных доказательств, что домашние животные являются фактором риска заболевания или имеют защитный эффект. Показана более низкая распространенность астмы среди детей, живущих на фермах, однако не идентифицировано никаких специфических причин, которые дают защитный эффект [9, 10].

Поэтому и получены противоречивые результаты в отношении распространенности симптомов и

степени тяжести у детей с БА в городской и сельской местности. В некоторых исследованиях показана меньшая частота заболевания в городе, в других – на селе, что требует при сопоставлении показателей учитывать место проживания детей, возможные экологические проблемы региона [2].

Так, по данным Н.А. Арестовой, в г. Санкт-Петербурге и Ленинградской области в структурной характеристике БА у детей преобладали легкие формы заболевания; среднетяжелые и тяжелые формы БА встречались в городском районе в 2,5 раза, а в сельском в 4 раза реже по сравнению с легким течением заболевания [11].

Исследования, проведенные в Забайкалье, выявили, что в структуре тяжести БА у сельских подростков преобладали легкие формы заболевания [12].

Результаты изучения распространенности БА и симптомов её клинических проявлений у школьников г. Владимира и области с использованием адаптированной программы международного изучения распространенности аллергических заболеваний ISAAC выявили, что у школьников города в 1,8 раза чаще регистрируется легкое течение заболевания [13]. У сельских детей, проживающих в Дагестане, БА протекала более тяжело [14].

Интересными представляются и зарубежные публикации по данной теме. Так, анкетирование, проведенное в Польше, выявило заметно более высокую распространенность аллергических состояний у городского населения. Респонденты из крупных городов, особенно дети в возрасте 6–7 и 13–14 лет, имели заметно более высокий риск развития БА [15].

Рядом австралийских авторов были изучены тенденции госпитализации при астме в период с 2010 по 2015 год среди сельских и городских австралийцев. В результате была выявлена более высокая заболеваемость БА в городских районах по сравнению с сельской местностью [16].

По данным канадских авторов, перекрестное исследование по распространенности БА в городской и сельской местности выявило, что распространенность БА в сельской местности, как правило, ниже. Но, несмотря на это, распространенность и риск возникновения одышки и наличия более 3 эпизодов одышки в течение последних 12 месяцев среди тех, кто сообщал об астме, были выше в сельских районах [17].

Недавние исследования американских ученых показали, что распространенность БА среди детей и подростков в сельских районах очень похожа на городскую и более тесно связана с социально-экономическими факторами и факторами окружающей среды, чем с географическим положением и плотностью населения. Кроме того, существуют серьезные препятствия на пути оказания надлежащей помощи при астме, которые зачастую являются более серьезными для тех, кто живет в сельской местности, включая страховой статус, отсутствие первичной медицинской помощи, специалистов по заболеваниям легких и дефицит знаний как среди пациентов, так и среди врачей [18].

В связи с этим актуальным является изучение региональных особенностей течения БА у детей, проживающих в городских и сельских районах, так как в ведении пациентов с БА необходимо учитывать место проживания и те ингаляционные ирригаторы и аллергены, которые являются причинно-значимыми в развитии обострения у конкретного ребенка.

Целью исследования был сравнительный анализ клинических проявлений и течения бронхиальной астмы у детей, проживающих в городских и сельских местностях Самарской области.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами было проанализировано течение БА у 106 городских и 80 сельских детей в возрасте от 3 до 17 лет, проживающих в городах и селах Самарской области. Диагноз «бронхиальная астма» был установлен в соответствии с критериями, изложенными в Национальных клинических рекомендациях [2]. Оценивались следующие данные: возраст дебюта астмы, степень тяжести и ее динамика, причины обострений и приступов, характер сенсибилизации и сопутствующая патология. Постановка кожных тестов (скарификационное тестирование) проводилась со стандартным набором водно-солевых экстрактов аллергенов, содержащих 10000 PNU в 1 мл раствора. Использовались серии быто-

вых, эпидермальных, грибковых аллергенов (производства ГУ НИИВС им. И.И. Мечникова РАН, г. Москва, Россия), а также пыльцевых аллергенов (производства НПО «Аллерген», г. Ставрополь, Россия). Статистическую обработку данных проводили при помощи пакета программ Statistica 7,0. Значимость различий между группами рассчитана с помощью критерия Манна-Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Были проанализированы данные течения заболевания у 186 детей с диагнозом БА: 106 городских детей – 75 мальчиков и 31 девочка (70,8 и 29,2% соответственно) и 80 сельских детей – 52 мальчика и 28 девочек (65,0 и 35,0% соответственно). Среди пациентов, страдающих БА, преобладали мальчики как среди городских, так и среди сельских жителей. Средний возраст дебюта БА у городских детей составил $5,4 \pm 2,36$ лет, у сельских детей – $7,8 \pm 1,34$ лет, различия статистически недостоверны.

Структура тяжести течения БА у детей представлена в таблице 1.

Среди детей с БА, проживающих в сельских районах, преобладали пациенты с легким течением болезни – 82,5%, среди городских детей с БА легкое течение отмечено у 54,8%, различия статистически достоверны ($p < 0,05$). У 39,6% городских детей БА имела среднетяжелое течение, что достоверно выше подобного показателя у детей из сельской местности ($p < 0,05$). Тяжелое течение БА достоверно чаще встречалось у 5,6% городских детей, у сельских детей этот показатель составил 2,5% ($p < 0,05$). Таким образом, полученные данные наглядно свидетельствуют о более легком течении БА у детей, проживающих в сельских районах.

При анализе течения БА было выявлено, что у 14 (13,2%) городских детей и 12 сельских детей (15%) вследствие регулярной базисной терапии, а также лечения сопутствующей патологии ЛОР-органов, в динамике отмечено более легкое течение астмы. У 8 городских детей (7,5%) выявлено утя-

Сведения об авторах:

Кулагина Вера Викторовна – к.м.н., доцент кафедры клинической медицины ЧУОА ВО «Медицинский университет Реавиз», 443001, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 227, e-mail: vvkst@mail.ru.

Козлова Ольга Сергеевна – к.м.н., доцент кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Самарский ГМУ» Минздрава России, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89.

Сухова Елена Викторовна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической медицины ЧУОА ВО «Медицинский университет Реавиз», 443001, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 227.

Таблица 1. Сравнительная структура степени тяжести детей с БА, проживающих в городских и сельских населенных пунктах

Тип населенного пункта	Число детей с легким течением БА	Число детей со средне-тяжелым течением БА	Число детей с тяжелым течением БА
Город	58 (54,8%)	42 (39,6%)	6 (5,6%)
Село	66 (82,5%)	12 (15%)	2 (2,5%)

желение течения БА из-за нерегулярного применения базисной терапии, а также наличия грибковой сенсibilизации.

При анализе причин обострения БА выявлены следующие особенности (таблица 2). Причина обострения БА у городских детей почти в половине случаев – только респираторные инфекции, у сельских детей – в 35,0% случаев. Также среди детей города (43,4% пациентов) обострение БА чаще было на фоне и респираторных инфекций, и поллиноза, у сельских детей реже – в 30,0% случаев. Частота обострений заболевания только на фоне поллиноза у детей, проживающих в городе и селе, практически не отличалась (9,4 и 10% соответственно). При этом у 20 сельских детей (25,0%) за прошедший год обострений не было.

Бронхиальная гиперреактивность является характерным признаком БА и определяется как уменьшение проходимости дыхательных путей в ответ на специфические стимулы [2].

Эпизоды бронхиальной гиперреактивности были вызваны физической нагрузкой у 87 городских детей (82,1%) и у 50 сельских детей (62,5%), различия статистически достоверны ($p < 0,05$). Приступы БА на фоне эмоционального напряжения отмечены у 34 детей, проживающих в городе (32,1%), против 12,5% у сельских детей ($p < 0,05$). Резкие запахи провоцировали бронхоспазм только у детей, проживающих в городе (10,3%). На изменение метеоусловий реагировали 19 городских детей (17,9%) и 10 детей, проживающих в сельской местности (12,5%). Таким образом, у детей с БА,

проживающих в городских условиях, проявления бронхиальной гиперреактивности встречаются достоверно чаще.

При анализе сопутствующей аллергической патологии у детей, страдающих БА, выявлено достоверное преобладание основных аллергических заболеваний у пациентов, проживающих в городах области. Так, аллергический ринит был диагностирован у 77,8% городских детей и у 35,0% сельских пациентов – различия статистически достоверны ($p < 0,05$), проявления поллиноза отмечены у 38,7 и 25,0% детей соответственно. Атопический дерматит встречался у 10,4% городских и 5,0% сельских детей с БА. Лекарственная аллергия была выявлена только у 4,5% городских детей. Пищевая аллергия достоверно чаще встречалась у городских детей по сравнению с сельскими – в 30,2 и 5,0% случаев соответственно ($p < 0,05$).

Также нами был проанализирован характер сенсibilизации у городских и сельских детей с БА (таблица 3), который также выявил достоверные различия по частоте и спектру. Так, у городских детей сенсibilизация к бытовым аллергенам была выявлена в 81,1% случаев и только в 30,0% у сельских детей, различия статистически достоверны ($p < 0,05$). Сенсibilизация к грибковым аллергенам у городских детей была выявлена в 11,3% случаев и в 3,0% случаев у детей сельской местности, различия статистически достоверны ($p < 0,05$), сенсibilизация к эпидермальным аллергенам была выявлена в 26,4 и 15% случаев соответственно.

Таблица 2. Причины обострений БА у детей, проживающих в городе и селе

Причина обострений БА	Число городских детей	Число сельских детей
Респираторные инфекции	50 (47,2%)	28 (35,0%)
Поллиноз	10 (9,4%)	8 (10%)
Респираторные инфекции и поллиноз	46 (43,4%)	24 (30%)
Отсутствие обострений	–	20 (25%)

Таблица 3. Характер сенсibilизации у городских и сельских детей с БА (%)

Показатель	Грибковые аллергены	Сорные травы	Злаки	Пыльца деревьев	Эпидермальные аллергены	Бытовые аллергены
Город	11,3*	22,6	16,98*	33,0	26,4	81,1*
Село	3,0	25,0	35,0	40,0	15	30,0

Примечания: 1. Значимость различий между группами рассчитана с помощью критерия Манна-Уитни.
2. *Статистически значимые различия между группами при ($p < 0,05$).

Сенсibilизация к пыльцевым аллергенам представлена следующим образом: к сорным травам и пыльце деревьев практически одинакова у городских и сельских детей, к злаковым травам достоверно чаще встречалась у детей из сельской местности ($p < 0,05$).

Анализ сопутствующей соматической патологии показал преобладание неатопических заболеваний у городских детей с БА – вегетососудистая дистония была выявлена у 10,4% детей, и ни у одного ребенка сельской местности, патология ЛОР-органов – у 35,8 и 15,0% соответственно, различия статистически достоверны ($p < 0,05$). Патология желудочно-кишечного тракта выявлена у городских детей в 5,6% случаев и ни у одного ребенка сельской местности, экзогенно-конституциональное ожирение – в 4,7 и 1,0%, соответственно, курение в 4,7% случаев и ни у одного ребенка сельской местности.

У сельских детей был выявлен ряд особенностей приверженности терапии: только 2 ребенка из 10 выполняют все врачебные рекомендации, у всех детей выявлена неправильная техника ингаляции, 10% детей не получали регулярной базисной терапии, только β_2 -агонисты короткого действия по требованию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В проведенном исследовании приняли участие 186 детей с диагнозом БА. Средний возраст постановки диагноза БА у городских и сельских детей статистически не отличался ($5,4 \pm 2,36$ лет и $7,8 \pm 1,34$ лет соответственно).

Среди всех обследованных больных 66,7% приходится на долю детей с легкой астмой, причем легкое течение БА достоверно чаще преобладало у детей сельской местности.

Среди немногочисленных пациентов с тяжелым течением заболевания преобладали дети, проживающие в городе (5,6%).

Обострения БА с различной частотой встречались у всех городских пациентов. У 25,0% сельских детей за прошедший год обострений не было. Обострения БА у детей города возникают достоверно чаще на фоне респираторных заболеваний, в том числе при их сочетании с обострением поллиноза по сравнению с сельскими детьми: 90,6 и 65,0% соответственно. В связи с этим актуальной является профилактика респираторных заболеваний как триггеров развития обострений у детей с БА, проживающих в городских условиях.

У городских детей достоверно чаще, чем у сельских детей, была выявлена сенсibilизация к грибковым и бытовым аллергенам. Отличалась структура пыльцевой сенсibilизации.

У детей города эпизоды бронхиальной гиперреактивности возникают достоверно чаще при физической нагрузке, на фоне эмоций, при вдыхании резких запахов и на фоне изменения метеоусловий, чем у сельских детей.

У городских детей достоверно чаще, чем у сельских детей, встречалась вегетососудистая дистония, патология ЛОР-органов, в том числе аллергический ринит и пищевая аллергия. Лекарственная аллергия не была диагностирована ни у одного ребенка сельской местности.

У сельских детей было выявлено ряд особенностей, связанных с выполнением плана лечения: только 2 ребенка из 10 выполняют все врачебные рекомендации, у 100% детей выявлена неправильная техника ингаляции. У 10% детей не было регулярной базисной терапии, только β_2 -агонисты короткого действия по требованию, что, несомненно, требует увеличения времени приема пульмонолога для сельских детей. Также особое внимание следует уделять детям со среднетяжелым течением астмы, у которых чаще наблюдается неконтролируемое течение заболевания.

В процессе динамического наблюдения за детьми было выявлено, что у сельских детей в 15% слу-

чаев благодаря пересмотру базисной терапии и регулярному ее применению, а также лечению сопутствующей патологии ЛОР-органов, отмечено более легкое течение астмы. У 7,5% городских детей выявлено более тяжелое течение астмы из-за нерегулярного применения базисной терапии, а также наличия грибковой сенсибилизации, у 13,2% детей отмечено более легкое течение астмы.

Таким образом, в настоящее время по-прежнему остается актуальным персонализированный подход к ведению пациентов с БА. Необходимо учитывать место проживания детей, а также делать акцент на пропаганду здорового образа жизни, профилактику респираторных инфекций, санацию очагов инфекции ЛОР-органов, рациональную организацию быта с исключением ингаляционных раздражителей и контактов с аллергенами, соблюдение врачебных рекомендаций по терапии БА.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Pocket guide for asthma management and prevention (for Adults and Children Older than 5 Years) Global initiative for asthma. A pocket guide for health professionals updated 2019.* <http://www.ginasthma.org>. P. 36.
2. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 5-е изд., испр. и доп. М: Оригинал-макет, 2017. С. 160.
3. *Changes in the prevalence of asthma, eczema and hay fever in pre-pubertal children: a 40-year perspective* / G. McNeill, N. Tagiyeva, L. Aucott et al. // *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* 2009. Vol. 23, № 6, P. 506–512.
4. Батожаргалова Б.Ц., Мизерницкий Ю.Л., Подольная М.А. Метаанализ распространенности астмоподобных симптомов и бронхиальной астмы в России (по результатам программы ISAAC) // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2016. № 4. С. 59–69.
5. *Диагностика и терапия бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста. Место небулизированных ингаляционных глюкокортикостероидов в терапии бронхиальной астмы и крупа* / Консенсус по результатам совета экспертов Педиатрического респираторного общества / Н.А. Генне, Н.Г. Колосова, О.В. Зайцева и др. // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2018. Т. 63. № 3. С. 124–132.
6. Сизякина Л.П., Чурюкина Э.В. Клинико-иммунологическая характеристика фенотипа бронхиальной астмы с синдромом вторичной иммунной недостаточности // *Российский аллергологический журнал.* 2015. № 2. С. 11–14.
7. *Клинико-иммунологические особенности фенотипа бронхиальной астмы с ожирением у детей* / Э.В. Чурюкина, А.А. Лебеденко, Г.А. Галкина и др. // *Аллергология и иммунология в педиатрии.* 2018. № 3 (54). С. 14–20.
8. *The effect of atopy on asthma severity and asthma control in children with asthma* / F. Yavuzylmaz, S. Ozdogan, A. Kaya et al. // *S.E.E.A.H. Tip Bulteni.* 2017. Vol. 51, № 1. P. 56–62.
9. *What can we learn about asthma and allergy from the follow-up of the RHINE and the ECRHS studies?* / E. Omenaas, C. Svanes, C. Janson et al. // *Clin. Respir. J.* 2008. Vol. 2. (Suppl. 1). P. 45–52.
10. Генне Н.А. Актуальность проблемы бронхиальной астмы у детей // *Педиатрия.* 2012. Т. 91. № 3. С. 76–82.
11. Арестова Н.А. Распространенность и факторы риска формирования бронхиальной астмы у детей на примере Санкт-Петербурга и Ленинградской области: автореф. дис. канд. мед. наук. Спб., 2009. 21 с.
12. Батожаргалова Б.Ц., Мизерницкий Ю.Л. Бронхиальная астма у подростков в сельской местности Забайкальского края: динамика распространенности и гендерные различия // *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2011. № 2. С. 66–68.
13. Рыжова Е.Г. Клинико-эпидемиологический мониторинг бронхиальной астмы у детей и альтернативные подходы к вопросу лечения, реабилитации, профилактики: дис. д-ра мед. наук. М., 2005. 271 с.
14. Далхаева М.Т. Эколого-эпидемиологические особенности бронхиальной астмы в городах и сельской местности Дагестана в возрастном аспекте: автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2016. 20 с.
15. *Allergies in urban versus countryside settings in Poland as part of the Epidemiology of the Allergic Diseases in Poland (ECAP) study – challenge the early differential diagnosis* / E. Krzych-Falta, K. Furmańczyk, B. Piekarska et al. // *Advances in Dermatology and Allergology.* 2016. Vol. 5. P. 359–368.

16. *Asthma hospitalisation trends from 2010 to 2015: variation among rural and metropolitan Australians* / D. Terry, S. Robins, S. Gardiner et al. // *BMC Public Health*. 2017. Vol. 17. P. 723.
17. *Childhood asthma, asthma severity indicators, and related conditions along an urban-rural gradient: a cross-sectional study* / J. Lawson, D. Rennie, D. Cockcroft et al. // *BMC Pulmonary Medicine*. 2017. Vol. 17. P. 4.
18. *Rural Asthma: Current Understanding of Prevalence, Patterns, and Interventions for Children and Adolescents* / R. Estrada, D. Owenby. // *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2017, June. Vol. 17, № 6. P. 37. ■

НЕКОТОРЫЕ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ У ДЕТЕЙ, ИМЕЮЩИХ ЧАСТЫЕ И ДЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ С МОНОНУКЛЕОЗОПОДОБНЫМ СИНДРОМОМ

Р.Ф. Махмутов¹, Т.Ф. Голубова², А.И. Бобровицкая¹, В.Г. Воробьева³, Н.В. Юринок¹, Л.А. Захарова¹

¹ ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», г. Донецк, Донецкая народная республика

² ГБУЗРК «НИИ детской курортологии, физиотерапии и медицинской реабилитации», г. Евпатория, Россия

³ НИИ медицинских проблем семьи МЗ ДНР, г. Донецк, Донецкая народная республика

Изучены некоторые клинико-лабораторные особенности у 110 часто и длительно болеющих детей (ЧБД) в возрасте от 1 года до 17 лет включительно. Число детей первых трех лет жизни – 13 (11,8%), дошкольного возраста – 41 (37,2%), младшего школьного возраста – 36 (32,7%), старшего школьного возраста – 20 (18,3%). Половой состав детей характеризовался преобладанием детей мужского пола 68 (61,8%).

В зависимости от особенностей клинических проявлений болезни, основную группу составили 78 (70,9%) часто и длительно болеющих детей с мононуклеозоподобным синдромом; в группу сравнения вошли 32 пациента (29,1%) аналогичного возраста с частыми и рецидивирующими болезнями без мононуклеозоподобного синдрома.

Установлено, что формированию частых и длительных заболеваний с мононуклеозоподобным синдромом у детей способствуют особенности преморбидного фона: нарушение осанки – 62 пациента (79,4%), гипертрофия небных миндалин – 51 (65,4%), аденоидные вегетации – 28 (35,8%) и сопутствующие болезни: астено-невротический синдром – 77 (98,7%), вегетососудистая дисфункция – 19 (24,3%), атопический дерматит – 18 (23,0%), диспластическая кардиопатия вторичного генеза – 17 (21,7%). Высокая частота встречаемости синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани у 17 (21,7%) часто и длительно болеющих детей и особенности микробиоза ротоглотки предрасполагают к развитию в небных миндалинах воспалительного процесса различной этиологии и формированию хронического очага инфекции с мононуклеозоподобным синдромом.

Ключевые слова: часто и длительно болеющие дети, мононуклеозоподобный синдром, клинические особенности, микробиоценоз.

Some clinical and laboratory peculiarities in children having private and long disease with monounklosophode syndrome

R.F. Makhmutov¹, T.F. Golubova², A.I. Bobrovitskaya¹, V.G. Vorobyeva³, N.V. Yurinok¹, L.A. Zakharova¹

¹ Donetsk National Medical University. M. Gorky, Donetsk, DPR

² State Scientific and Research Institute of Children's Balneology, Physiotherapy and Medical Rehabilitation, Evpatoria, Russia

³ Research Institute of Medical Problems of the Family of the Ministry of Health DPR, Donetsk, DPR

Some clinical and laboratory features of 110 often and long-term ill children (FBD) aged 1 year to 17 years, inclusive, have been studied. Children of the first 3 years of life amounted to 13 (11.8%), preschool age – 41 (37.2%),

primary school – 36 (32.7%) and senior 20 (18.3%). Sexual composition was characterized by a predominance of male children 68 (61.8%).

Depending on the characteristics of the clinical manifestations of the disease, the main group was 78 (70.9%) of often and long-term ill children with a «mononucleosis-like» syndrome; Comparison group – children with frequent and recurrent diseases 32 (29.1%) of the same age.

It is established that the formation of frequent and prolonged diseases with «mononucleosis-like» syndrome in children is promoted by the features of premorbid background (violation of posture – 62 (79.4%), hypertrophy of palatine tonsils 51 (65.3%), adenoid vegetations – 28 (35.8%) and concomitant diseases (astheno-neurotic syndrome – 77 (98.7%), vegetative-vascular dysfunction – 19 (24.3%), atopic dermatitis – 18 (23.0%), dysplastic cardiopathy of secondary genesis – 17 (21.7%). The high incidence of syndrome of undifferentiated connective tissue dysplasia in frequently and long-term ill children 17 (21.7%) predisposes to the development in the tonsils inflammation of various etiologies of chronic infection and the formation of the hearth with a «mononucleosis-like» syndrome.

Keywords: often and long-term ill, children, mononucleosis-like syndrome, clinical features.

В структуре общей заболеваемости детей и подростков дети, подверженные частым и рецидивирующим респираторным заболеваниям вирусно-бактериальной этиологии, являются основным контингентом по формированию хронических очагов инфекции. Поэтому частые и повторные эпизоды инфекций респираторного тракта у детей – значимая социально-экономическая проблема здравоохранения, так как при этом ухудшается здоровье и качество жизни детей и тем самым наносится существенный экономический ущерб семье и обществу [1, 2].

Среди часто и длительно болеющих детей неблагоприятный преморбидный фон в виде рекуррентных респираторных заболеваний вирусно-бактериальной этиологии встречается в 1,5–2,5 раза чаще, уровень общей заболеваемости выше в 3,5 раза, а ЛОР-патология выявляется в 82–90% случаев по сравнению с детьми, болеющими эпизодически. Этому способствует повышенное микробное обсеменение верхних дыхательных путей и состояние иммунной системы. Поэтому патогенетической основой развития частых острых респираторных инфекций следует считать наличие дисбаланса в иммунологической реактивности и естественной резистентности организма.

Начиная с 70-х годов XX века особое внимание уделяется органам и системам, участвующим в иммунном процессе – появился термин «иммунная» система и был определен составляющий ее перечень органов. Органами иммунной системы признаны костный мозг, тимус, селезенка, аппендикс, лимфатические узлы, скопление лимфоидной ткани в полых органах пищеварительной и дыха-

тельной систем, мочеполовой системы, мочеполового аппарата и многочисленные лимфоциты в кровеносной системе, лимфе и тканях органов [3, 4].

Так как возбудители различных инфекционных заболеваний обладают тропностью к органам и системам, они способны нарушить процесс иммуногенеза в организме, поражая органы иммунной системы, в частности вирус Эпштейна-Барр вызывает заболевание с мононуклеозным синдромом. Классический мононуклеозный синдром характеризуется наличием совокупности системной лимфаденопатии, гепатолиенального синдрома и особенностей лейкоцитограммы: лейкоцитоз, лимфоцитоз, наличие атипичных мононуклеаров в динамике болезни.

Неполный симптомокомплекс определяется как мононуклеозоподобный синдром и зачастую встречается при ВИЧ, псевдотуберкулезе, аденовирусной инфекции, цитомегаловирусной инфекции [5–10].

Целью работы явилось определение дифференциально-диагностических критериев на основе изучения клинико-лабораторных особенностей у часто и длительно болеющих детей с мононуклеозоподобным синдромом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дизайн исследования – когортное проспективное. Объем исследования: 110 часто и длительно болеющих детей (ЧБД) в возрасте от 1 года до 17 лет включительно. Число детей первых трех лет жизни составило 13 (11,8%), дошкольного возраста – 41 (37,2%), младшего школьного возраста –

36 (32,7%), старшего школьного возраста – 20 (18,3%). Половой состав детей характеризовался преобладанием детей мужского пола 68 (61,8%).

В зависимости от особенностей клинических проявлений болезни, в основную группу были включены 78 (70,9%) часто и длительно болеющих детей с мононуклеозоподобным синдромом; группу сравнения составили дети аналогичного возраста с частыми и рецидивирующими болезнями без мононуклеозоподобного синдрома – 32 пациента (29,1%), из них 4 (12,5%) – дети первых трех лет жизни, 12 (37,5%) – дети дошкольного возраста, 11 (34,3%) – дети младшего школьного возраста и 7 (21,8%) – дети старшего школьного возраста.

Проведено также изучение микробиоценоза носоротоглотки и кишечника методом посева на специфические среды.

Статистическую обработку полученных результатов проводили на персональном компьютере IBM Pentium II с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel 97. Определялись: среднее (М), стандартная ошибка среднего (m), вычисление относительных величин (р). Сравнение двух средних проводилось с помощью t- критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Среди часто и длительно болеющих детей, имеющих мононуклеозоподобный синдром, фоновым заболеванием являлись: гипертрофия небных миндалин I–II степени – у 51 ребенка (65,3%), аденоидные вегетации – у 28 (35,8%), хронический компенсированный и декомпенсированный тонзиллит – у 34 (43,5%), хронический фарингит – у 10 (12,8%), хронический вазомоторный ринит – у 5 (6,4%), хронический гайморит – у 4 детей (5,1%). Дети с частыми и рецидивирующими болезнями без мононуклеозного синдрома имели только

гипертрофию небных миндалин I–II степени – у 23 детей (71,8 %), хронический компенсированный тонзиллит – у 3 (9,6%) и аденоидные вегетации – у 2 детей (6,2%).

Сопутствующая патология у часто и длительно болеющих детей, имеющих мононуклеозоподобный синдром, представлена следующими данными: астено-невротический синдром – у 77 детей (98,7%), нарушение осанки – у 62 (79,4%), искривление носовой перегородки – у 37 (47,4%), синдром вегетососудистой дисфункции – у 19 (24,3%), атопический дерматит – у 18 (23,0%), диспластическая кардиопатия – у 17 (21,7%), хронический гастрит – у 43 (55,1%), сопутствующая патология желчевыводящих путей – у 14 (17,9%) детей. Таким образом, на каждого ребенка приходится 3,68 случая сопутствующей патологии.

Дети с частыми и рецидивирующими болезнями без мононуклеозоподобного синдрома имели: синдром вегетососудистой дисфункции – 7 детей (21,8%), диспластическую кардиопатию – 4 (12,5%), атопический дерматит – 5 (15,6%), искривление носовой перегородки – 9 (28,1%), астено-невротический синдром – 15 (46,8%), нарушение осанки – 19 (59%), хронический гастрит – 14 (43,7%), дискинезию желчевыводящих путей – 6 детей (18,7%). Таким образом, на каждого ребенка приходится 2,47 случая сопутствующей патологии.

Следовательно, у часто и длительно болеющих детей, имеющих мононуклеозоподобный синдром, сопутствующая патология наблюдалась в 1,48 раза чаще по сравнению с детьми, имеющими частые и рецидивирующие болезни без мононуклеозоподобного синдрома (3,68 против 2,47 случаев различной сопутствующей патологии).

Кроме этого выявлено частое сочетание синдрома дисплазии соединительной ткани в виде нару-

Сведения об авторах:

Махмутов Равил Фаткулислямович – к.м.н., доцент кафедры педиатрии и детских инфекций ГОО ВПО «Донецкий Национальный медицинский университет им. М. Горького», 283003, г. Донецк, пр. Ильича, д. 16, e-mail: ravil@dkn.dp.ua.

Голубова Татьяна Федоровна – д.м.н., профессор, директор ГБУЗРК «НИИ детской курортологии, физиотерапии и медицинской реабилитации», 297412, г. Евпатория, Республика Крым, ул. Маяковского, д. 6, e-mail: golubovatf@mail.ru.

Бобровицкая Антонина Ивановна – д.м.н., профессор, кафедра детских инфекций ГОО ВПО «Донецкий Национальный медицинский университет им. М. Горького», 283003, г. Донецк, пр. Ильича, д. 16, e-mail: bobrovicka38@mail.ru.

Воробьева Валерия Геннадьевна – к.м.н., заведующий педиатрическим отделением НИИ медицинских проблем семьи МЗ ДНР, г. Донецк, ул. Левицкого, д. 4.

Юринок Наталья Викторовна – к.м.н., врач-педиатр КУ «Центральная городская клиническая больница №1», г. Донецк.

Захарова Любовь Андреевна – ассистент кафедры пропедевтики педиатрии ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», 283003, г. Донецк, пр. Ильича, д. 16, e-mail: lubov65@mail.ru.

Таблица 1. Особенности ведущих клинических синдромов у часто и длительно болеющих детей с мононуклеозоподобным синдромом

Показатели	ЧБД с мононуклеозоподобным синдромом (n=78)		ЧБД без мононуклеозоподобного синдрома (n=32)	
	абс.	отн.	абс.	отн.
Кардиальные признаки: аритмия, боль колющего и давящего характера	16	14,5±1,7	7	6,8±1,2
Снижение переносимости физической нагрузки	19	17,2±1,3	9	8,2±2,3
Повышенная утомляемость и раздражительность	24	21,2±1,5	8	7,2±1,5
Фарингоскопические признаки:	8	10,2	2	6,3
казеозный детрит в лакунах,	4	5,1	1	3,1
валикообразное утолщения дужек,	3	3,8	1	3,2
отечность миндалин,	13	16,7	3	9,4
спайки дужек с нёбными миндалинами	7	8,9	—	—
Увеличение шейных лимфоузлов	57	73,1	21	65,6

шения осанки у 34 детей (43,6%), сколиоза грудного или поясничного отделов позвоночника у 17 (21,7%) с изменениями на миндалинах у 43 детей (39,5%) в виде склерозированной поверхности с наличием рубцов, спаек с нёбными дужками, в связи с чем проведен корреляционный анализ. Установлено наличие прямой сильной связи между патологическими изменениями в миндалинах и степенью выраженности синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани у часто и длительно болеющих детей с мононуклеозоподобным синдромом ($r=0,86$).

Полученные результаты свидетельствуют о высокой частоте встречаемости синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани у часто и длительно болеющих детей с мононуклеозоподобным синдромом, имеющим прямую корреляционную связь с хроническим воспалительным процессом ротоглотки. Это позволяет предположить, что синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани предрасполагает к развитию в нёбных миндалинах воспалительного процесса различной этиологии и формированию хронического очага инфекции.

Анализ ведущих клинических синдромов у часто и длительно болеющих детей, имеющих мононуклеозоподобный синдром, позволил выявить более длительный субфебрилитет ($10,3\pm 2,1$ дней), кардиальные признаки которого: боль колющего или давящего характера в области

сердца и ощущение неритмичности работы сердца в 16 ($14,5\pm 1,7\%$) случаев; снижение переносимости физической нагрузки в 19 ($17,2\pm 1,3\%$) случаев; наличие повышенной утомляемости и раздражительности в 24 ($21,2\pm 1,5\%$) случаях по сравнению с детьми, имеющими частые и рецидивирующие болезни без мононуклеозоподобного синдрома – 7 ($6,8\pm 1,2\%$), 9 ($8,2\pm 2,3\%$) и 8 ($7,2\pm 1,5\%$) случаев соответственно ($p<0,05$).

Наряду с этим у 73 (93,6%) часто и длительно болеющих детей, имеющих мононуклеозоподобный синдром, выявлены фарингоскопические признаки поражения ротоглотки, которые имели некоторые особенности, и также встречались с большей частотой по сравнению с детьми, имеющими частые и рецидивирующие болезни без мононуклеозоподобного синдрома – 21 ребенок (65,6%). Фарингоскопические изменения ротоглотки в основном характеризовались наличием в лакунах казеозного детрита, валикообразного утолщения дужек, отека миндалин, спаек дужек с нёбными миндалинами, увеличением шейных лимфоузлов (таблица 1).

Изучение микробиоценоза носоротоглотки методом взятия мазков из носоротоглотки на патогенную флору дало возможность выделить такие микроорганизмы: стафилококк, стрептококк, энтеробактерии, грамотрицательные неферментирующие микроорганизмы, коринебактерии, грибы рода *Candida*, а также определить их количественный

состав, что является фактором развития многих заболеваний дыхательных путей. Исследование биоценоза ротоглотки включало изучение видового и количественного состава микрофлоры. Качественный анализ показателей биоценоза свидетельствует о высокой частоте высеваемости: стафилококка – 16 случаев (20,5%), стрептококка – 8 (10,3%) и смешанной флорой в сочетании с грибами – 48 (61,5%) у часто и длительно болеющих детей с мононуклеозоподобным синдромом против выделения стафилококка в 2 случаях (6,3%), стрептококка – 1 (3,1%), смешанной флорой в сочетании с грибами – 13 случаев (40,6%) у детей с частыми и длительными болезнями без мононуклеозоподобного синдрома.

Наряду с этим изучен микробиоценоз ротоглотки (таблица 2).

В сохранении нормального биоценоза ротовой полости основную функцию выполняют слюна и представители нормального микробиоценоза. Основными представителями нормального микробиоценоза ротовой полости являются лактобациллы, продуцирующие молочную кислоту, перекись водорода, антибиотикоподобные вещества – ацидофилин, лактолин, лактоцидин. У детей обеих групп обильный рост отсутствовал.

Состав микроорганизмов в толстой кишке играет значительную роль в формировании вторичной иммунной недостаточности. Особенности количественно-качественного состава микрофлоры толстой кишки могут способствовать развитию аллергических реакций в организме. Нарушения микробиоценоза толстой кишки в зависимости от клинической характеристики болезни обусловлены стафилококками и микробными ассоциациями (таб-

лица 3): 42 пациента (53,8%) – дети с мононуклеозоподобным синдромом и 17 пациентов (53,1%) – дети с частыми и рецидивирующими болезнями. Наиболее часто наблюдалась ассоциация *Staphylococcus aureus* и *Klebsiella pneumoniae* у детей в 20 случаях (25,6%) против 4 (12,5%) соответственно. Среди транзитных представителей микрофлоры толстой кишки, превышающих количество допустимого значения (104–106) у часто и длительно болеющих детей, имеющих мононуклеозоподобный синдром, в 11 случаях (14,1%) выявлялись *Staphylococcus aureus*, в 15 (19,2%) – грибы рода *Candida*, реже – *Proteus mirabilis*, *Enterobacter cloacae* – по 3 (3,8%), *E.coli* – в 4 случаях (5,2%). Среди детей с частыми и рецидивирующими болезнями – *Staphylococcus aureus*, грибы рода *Candida* – по 6 случаев (18,8%), *Enterobacter aerogenes* – в 3 случаях (9,3%).

Среди эндогенных микроорганизмов установлено снижение содержания бактерий рода *E.coli* (<106) у часто и длительно болеющих детей в 11 случаях (14,1%), среди детей с частыми и рецидивирующими болезнями – в 2 случаях (6,3%).

В сохранении нормального микробиоценоза толстой кишки значительная роль принадлежит лактобактериям – мукозоассоциированным микроорганизмам, играющим значительную роль в колонизационной резистентности толстой кишки. Сниженное содержание лактобактерий имели 23 ребенка (29,5%) с мононуклеозоподобным синдромом и 11 (34,3%) – с частыми и рецидивирующими болезнями.

Таким образом, у часто и длительно болеющих детей, имеющих мононуклеозоподобный синдром, наблюдаются выраженные нарушения микрофлоры

Таблица 2. Количественно-качественная характеристика микробиоценоза ротоглотки у часто и длительно болеющих детей с мононуклеозоподобным синдромом

Микропейзаж флоры ротоглотки	ЧБД с мононуклеозоподобным синдромом		ЧБД без мононуклеозоподобного синдрома	
	абс.	отн.	абс.	отн.
Стафилококк (10^3 – 10^4)	16	20,5	2	6,3
Стрептококк (10^2 – 10^3)	8	10,3	1	3,1
Грибы рода <i>Candida</i>	6	7,7	16	50,0
Смешанная флора в сочетании с грибами рода <i>Candida</i>	48	61,5	13	40,6
Всего:	78	100	32	100

Таблица 3. *Микробиоценоз толстой кишки у часто и длительно болеющих детей с мононуклеозоподобным синдромом*

Микропейзаж толстой кишки		ЧБД с мононуклеозоподобным синдромом		ЧБД без мононуклеозоподобного синдрома	
		абс.	отн.	абс.	отн.
Микробные ассоциации	<i>Staphylococcus aureus</i> + <i>Klebsiella pneumoniae</i>	20	25,6	4	12,5
	<i>Staphylococcus aureus</i> + <i>Klebsiella pneumoniae</i> + <i>Proteus mirabilis</i>	22	28,2	13	40,6
Всего:		42	53,8	17	53,1
Транзиторная микрофлора	<i>Staphylococcus aureus</i>	11	14,1	6	18,8
	Грибы рода <i>Candida</i>	15	19,2	6	18,8
	<i>Proteus mirabilis</i>	3	3,8	0	0
	<i>Enterobacter cloacae</i>	3	3,8	0	0
	<i>Enterobacter aerogenes</i>	0	0	3	9,3
	<i>E.coli</i>	4	5,2	0	0
Всего:		36	46,1	15	46,9

ры толстой кишки, обусловленные угнетением роста нормальных симбионтов, особенно анаэробов, и размножением условно патогенных. Значительные нарушения микробиоценоза толстой кишки у детей, особенно при наличии мононуклеозоподобного синдрома, требуют, наряду с коррекцией иммунной недостаточности, включать в комплекс реабилитационных программ методы, позволяющие нормализовать микроэкологию толстой кишки.

ВЫВОДЫ

1. Формированию частых и длительных заболеваний у детей с мононуклеозоподобным синдромом способствуют особенности преморбидного фона – нарушение осанки – 62 случая (79,4%), гипертрофия небных миндалин – 51 (65,4%), аденоидные вегетации – 28 (35,8%) и сопутствующие болезни: астено-невротический синдром – 77 (98,7%), вегетососудистая дисфункция – 19 (24,3%), атопический дерматит – 18 (23,0%), диспластическая кардиопатия вторичного генеза – 17 случаев (21,7%).
2. Частота встречаемости синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани у 17 (21,7%) часто и длительно болеющих детей, имеющих частые рецидивирующие заболева-

ния, вероятно предрасполагает к развитию в небных миндалинах воспалительного процесса различной этиологии и формированию хронического очага инфекции с мононуклеозоподобным синдромом.

3. У часто и длительно болеющих детей с мононуклеозоподобным синдромом *Staphylococcus aureus* выделялся в 3,2 раза чаще, стрептококк – в 3,3 раза чаще по сравнению с часто и длительно болеющими детьми без мононуклеозоподобного синдрома. Наряду с этим в 1,4 раза чаще выявлялась смешанная флора в сочетании с грибами. У часто и длительно болеющих детей без мононуклеозоподобного синдрома грибы рода *Candida* выделялись в 6,4 раза чаще по сравнению с часто и длительно болеющими детьми с мононуклеозоподобным синдромом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Полупина Н.В., Черкасов С.Н. Особенности состояния здоровья детей Российской Федерации и пути его улучшения // Приоритетные направления развития здравоохранения Дальнего востока и Байкальского региона: проблемы и перспективы: сб. науч. тр. Якутск, 2013. С. 203–207.

2. Полунина Н.В. Состояние здоровья детей в современной России и пути его улучшения // Вестник Росздравнадзора. 2013. № 5. С. 17–24.
3. Сопин М.Р., Этиген Л.Е. Иммунная система человека. М: Медицина, 1996. 302 с.
4. Кашуба Э.А. Дифференциальная диагностика мононуклеозоподобного синдрома при инфекционных заболеваниях у детей / Э.А.Кашуба, Т.Г. Дроздова, Л.И. Бертман и др. // Детские болезни. 2006. № 4. С. 69–70.
5. Sullivan J.L. Infectious mononucleosis // N. Engl. J. Med. 2010. Vol. 362. P. 1993–2000.
6. Левчин А.М. Оптимизация реабилитации детей с рекуррентными респираторными заболеваниями с учетом их иммунобиологической резистентности: автореф. дис. канд. мед. наук. Симферополь, 2018. 23 с.
7. Катанасова Л.Л. Клинические и гематологические особенности мононуклеозного синдрома: автореф. дис. канд. мед. наук. Томск, 2001. 18 с.
8. Карпухина О.А., Крамарь Л.В. Клинико-иммунологические характеристики мононуклеозоподобного синдрома у детей // Вестник Волго-градского государственного медицинского университета. 2012. № 1 (41). С. 72–74.
9. Карпухина О.А., Крамарь Л.В., Аров А.А. Этиологическая структура и клинико-лабораторная характеристика мононуклеозоподобного синдрома у детей // Фундаментальные исследования. 2012. Т. 7, № 1. С. 92–95.
10. Карпухина О.А., Крамарь Л.В. Оценка показателей общего анализа крови у детей при инфекционном мононуклеозе различной этиологии // Современные проблемы науки и образования. 2012. № 6. Режим доступа: <http://www.science-education.ru/>. ■

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ: МЕТААНАЛИЗ

Д.А. Кравчук¹, Д.Ю. Овсянников²

¹ Федеральный научно-клинический центр спортивной медицины и реабилитации Федерального медико-биологического агентства, г. Москва, Россия

² ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов, г. Москва, Россия

Цель работы – анализ распространенности бронхиальной астмы (БА) у недоношенных детей по данным эпидемиологических исследований. Проведен поиск эпидемиологических исследований, посвященных распространенности БА у недоношенных детей по базам данных PubMed, Cochrane Library, ReSearchGate за 1996–2016 гг. Установлена высокая статистически значимая распространенность БА среди недоношенных детей по сравнению с частотой развития БА у доношенных детей в популяции. Таким образом, недоношенность является предиктором БА у детей.

Ключевые слова: бронхиальная астма, недоношенность, эпидемиология, дети.

Epidemiology of bronchial asthma in premature children: meta-analysis

D.A. Kravchuk¹, D.Yu. Ovsyannikov²

¹ Federal Research and Clinical Center for Sports Medicine and Rehabilitation of the Federal Medical-Biological Agency, Moscow, Russia

² RUDN University, Moscow, Russia

The aim of the work is to analyze the prevalence of bronchial asthma (BA) in premature babies according to epidemiological studies. An epidemiological study was conducted on the prevalence of asthma in premature babies in the PubMed, Cochrane Library, ReSearchGate databases for 1996–2016. A high statistically significant prevalence of BA among premature infants was established compared with the incidence of BA in term infants in the population. Thus, prematurity is a predictor of BA in children.

Keywords: bronchial asthma, prematurity, epidemiology, children.

Распространенность бронхиальной астмы (БА) среди детей в последние годы неуклонно растет во многих странах мира, в том числе в Российской Федерации [1, 2]. На частоту БА у детей большое влияние оказывают возрастные анатомо-физиологические особенности органов дыхания, среди которых особое место занимает анатомическая узость дыхательных путей, более выраженная у недоношенных [3].

Для определения распространенности БА, динамики его симптомов в мире широко используются статистические и анкетные методы исследования. В 1990-х гг. по инициативе М. Asher была разработана специальная программа, получившая международное признание и названная International Study of Asthma and Allergies in Childhood – ISAAC, «Международное исследование астмы и аллергии у детей» [4]. Информация о распространенности БА в различных странах мира была получена в ходе реализации программы ISAAC, являющейся крупнейшим в мире совместным исследовательским проектом более 100 стран, включающем около 2 миллионов детей [5]. Данная программа была разработана для сравнения распространенности БА и ее симптомов среди детей разных стран, тем самым формируя основу для анализа модифицируемых факторов риска, которые могут привести к снижению частоты этого заболевания. Исследование ISAAC впервые проведено в 1991 г. у детей с использованием стандартизированной методологии для изучения БА [6, 7]. Полученные к настоящему времени данные в рамках проекта ISAAC и других исследований свидетельствуют о продолжающемся росте или стабильности распространенности БА среди детей в большинстве районов мира [8]. Общее снижение распространенности БА в детской популяции отсутствует, и только в отдельных странах наблюдаются такие тенденции.

Цель работы – анализ распространенности БА у недоношенных детей по данным эпидемиологических исследований.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен поиск эпидемиологических исследований, включающих изучение частоты развития БА у недоношенных детей. Поиск осуществлялся в следующих базах данных: PubMed (критерии

поиска: case reports, clinical study, clinical trial, review papers), Cochrane Library (критерии поиска: Trials, Review papers), ReSearchGate (критерии поиска: clinical study, review papers) в соответствии с руководством по написанию обзорных статей и метаанализов данных PRISMA [9]. Метаанализ проводился с помощью модели случайных эффектов и критерия Мантеля-Хензеля. Полученные результаты метаанализа представляли в виде отношения шансов (ОШ) и 95%-ного доверительного интервала (ДИ). С целью проведения метаанализа в данном исследовании был выполнен поиск по ключевым словам: бронхиальная астма (bronchial asthma), недоношенность (prematurity), свистящие хрипы (wheezing). После исключения публикаций, в которых не было групп сравнения (контроля) и отсутствовали данные об эпидемиологии БА у недоношенных детей, в метаанализ по связи БА и недоношенности было включено 24 работы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время проведено большое количество исследований по БА у недоношенных детей. Существует концепция о том, что факторы, оказывающие влияние на плод в перинатальный период, могут спровоцировать развитие тех или иных заболеваний, в том числе БА [10]. Нами изучены исследования, касающиеся эпидемиологии БА в группе детей, рожденных недоношенными. В таблице представлены 24 исследования, посвященные изучению эпидемиологии БА у недоношенных детей.

На рисунке показан форест-график проведенного метаанализа по эпидемиологии сочетания недоношенности и БА. Исследования представлены по порядку повышения отношения шансов (ОШ).

Проведенный метаанализ 24 исследований за период с 1996 по 2016 гг. охватил в общей сложности 1385440 пациентов со средним возрастом $8,25 \pm 5,5$ лет и показал, что из 86759 недоношенных детей было 11236 (12,95%) пациентов с БА, тогда как в контрольной группе общее число пациентов составило 1298681, из которых БА обнаружена у 97808 (7,5%).

Во всех из 24 включенных в метаанализ исследований получены данные о более высокой частоте БА среди недоношенных детей по сравнению

Таблица. Недоношенность и бронхиальная астма у детей

№	Год	Автор, страна	Возраст детей основной группы на момент включения	Основная группа		Группа контроля	
				Число детей недоношенных	Число детей недоношенных с БА	Число детей здоровых	Число детей с БА
1	1996	Schaubel D., Онтарио, Канада [11]	0–4 года	839	132	15368	1364
2	1996	Oliveti J.F. и соавт., США [12]	4–9 лет	131	32	131	18
3	2001	Doyle L.W. и соавт., Австралия [13]	14 лет	210	33	60	9
4	2001	Palta M. и соавт., США [14]	8 лет	384	73	154	22
5	2001	Wickens K. и соавт., Новая Зеландия [15]	8,3 лет	228	62	237	54
6	2004	Halvorsen T. и соавт., Норвегия [16]	17,7 лет	46	9	46	5
7	2008	Kumar R. и соавт., США [17]	0–4 года	326	65	771	103
8	2010	Getahun D. и соавт., США [18]	0–8 лет	28805	5591	369047	50883
9	2010	Koshy G. и соавт., Великобритания [19]	5–11 лет	136	33	760	140
10	2010	Rautava L. и соавт., Финляндия [20]	0–5 лет	582	110	176	8
11	2010	Fawke J.K.D. и соавт., Великобритания [21]	11 лет (10,1 – 12,1)	182	42	161	20
12	2011	Algert C.S. и соавт., Австралия [22]	2–5 лет	12228	578	228244	6667
13	2011	Goyal N.K. и соавт., США [23]	18 месяцев	582	54	7343	602
14	2011	Herrera A.B. и соавт., Колумбия [24]	3,5 лет	77	12	641	40
15	2012	Kaplan E. и соавт., Израиль [25]	10,0±1,5 лет	53	7	23	0
16	2012	Brehm J.M. и соавт., Пуэрто-Рико [26]	6–14 лет	42	27	518	260
17	2013	Collier C.H. и соавт., США [27]	6 лет	83	21	1345	193
18	2013	Joshi S. и соавт., Великобритания [28]	8–12 лет	62	24	28	4
19	2013	Kdllen B. и соавт., Швеция [29]	2–11 лет	38431	3761	670476	36762
20	2013	Nantanda R. и соавт., Уганда [30]	2–59 месяцев	15	7	599	121
21	2013	Vrijlandt E.J. и соавт., Нидерланды [31]	5 лет	1115	112	408	24
22	2016	Edwards M.O. и соавт., Великобритания [32]	5–10 лет	2083	402	182	1456
23	2003	Mai X.M., Швеция [10]	12 лет	73	12	63	6
24	2014	Trinnnes H., Пуэрто-Рико [33]	6–14 лет	46	31	626	318

с частотой развития БА у доношенных детей в популяции. В целом результаты проведенного метаанализа (ОШ=1,71; 95% ДИ 1,55–1,88) позволяют говорить о статистически значимом ($p<0,00001$) повышении частоты БА среди недо-

ношенных детей по сравнению с доношенными в популяции.

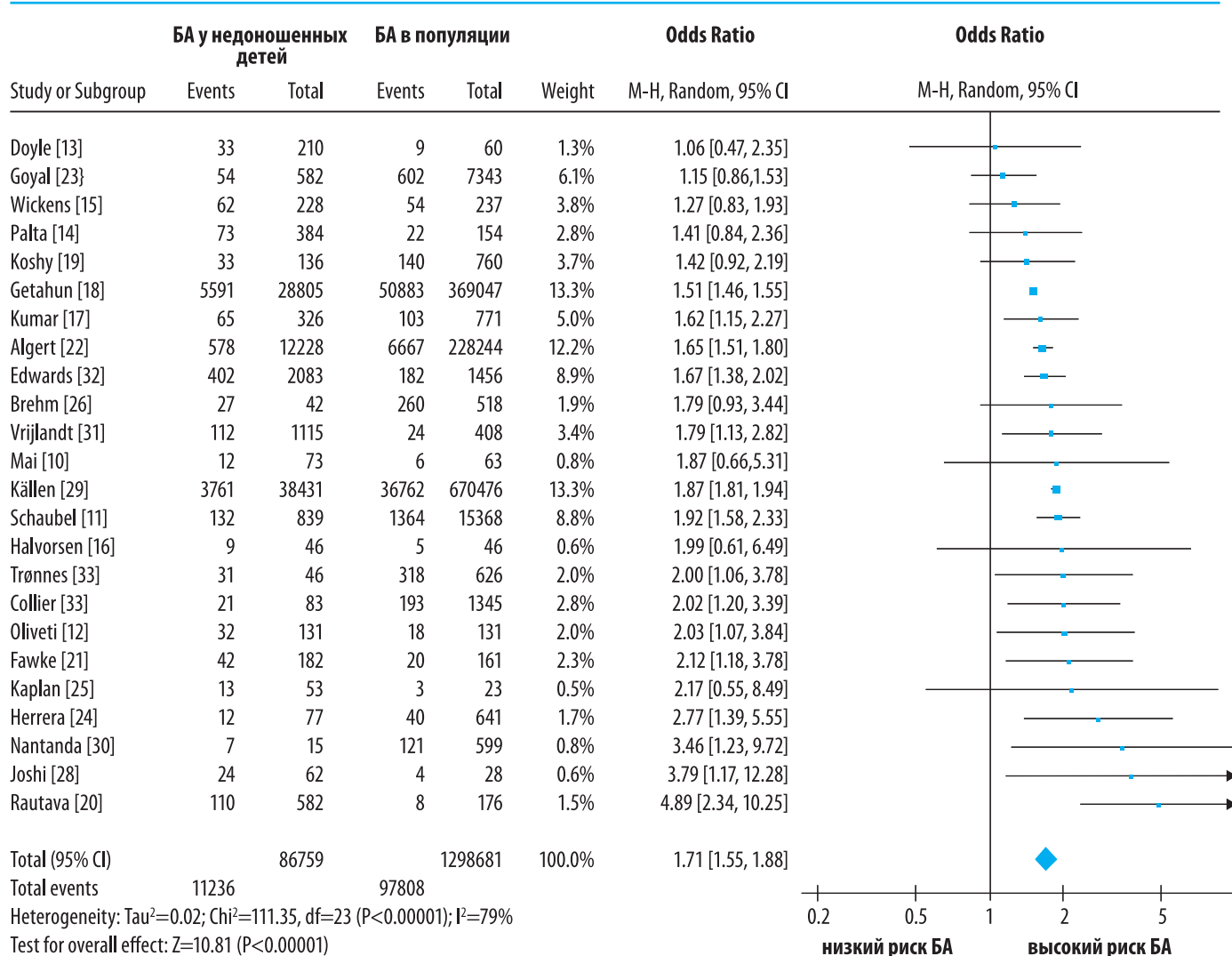
Выполненный за 20-летний период метаанализ распространенности БА среди недоношенных детей с БЛД и с отсутствием последней выявил

Сведения об авторах:

Кравчук Дарья Андреевна – к.м.н., врач-педиатр Федерального научно-клинического центра спортивной медицины и реабилитации ФМБА России, 121059, Москва, Б. Дорогомиловская ул., д. 5.

Овсянников Дмитрий Юрьевич – д.м.н., заведующий кафедрой педиатрии Российского университета дружбы народов, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6, e-mail: mdoosyannikov@yahoo.com.

Рисунок. Метаанализ частоты БА у недоношенных детей с применением модели случайных эффектов



Примечания: Study or Subgroup — исследование; Events — события; Total — всего; Weight — вес (процентное соотношение); Odds ratio — отношение шансов; M-H, random, 95% CI — метод Мантеля-Хэнзеля, случайное распределение, 95% доверительный интервал; Total (95% CI) — всего (95% ДИ); Total events — всего событий; τ^2 — коэффициент корреляции Кендалла = 0,02; Heterogeneity — гетерогенность; χ^2 (статистическая гетерогенность) — Q-тест на основе хи-квадрат = 111,35 ($p<0,00001$); df (Degrees of freedom) — степень свободы = 23; I^2 = 79% (степень гетерогенности); Test for overall effect — тест на суммарный эффект; $Z = 10,81$ (достоверность обобщенных ОШ) ($p<0,00001$).

важный результат — частота БА среди недоношенных детей статистически значимо выше, чем в контрольной группе, представленной доношенными детьми. Это убедительно свидетельствует о том, что недоношенность необходимо считать одним из важных факторов риска формирования БА в детском возрасте.

Такое соотношение, т.е. превалирование детей с БА среди недоношенных в сравнении с группой доношенных детей, наблюдается во всех изученных нами возрастных группах. Проведенный метаанализ распространенности БА охватывает все

выделяемые и принятые в научных исследованиях возрастные группы детей — от 0 до 4 лет, от 4 до 9 лет, от 5 до 10 лет и от 5 до 11 лет, от 10 до 14 лет. Кроме того, данный метаанализ охватывает различные континенты и страны мира с разным социально-экономическим развитием, при этом распространенность БА возрастает во многих странах независимо от их экономического потенциала и уровня развития.

Проведенный метаанализ эпидемиологии связи БА и недоношенности убедительно продемонстрировал высокий риск развития БА у недоно-

шенных детей (ОШ – 1,71; 95% ДИ 1,55–1,88; $p < 0,00001$), что может быть связано с гестационным возрастом и массой тела при рождении [10]. Известно, что частота БА обратно пропорциональна гестационному возрасту и массе тела при рождении. По данным исследования М.С. McCormick et al. [34], у детей с очень низкой массой тела при рождении БА сформировалась в 18% наблюдений, у детей с низкой массой тела частота БА была 12%, а у родившихся с массой 2500 г и выше БА определялась в 11% наблюдений. Целый ряд особенностей респираторной системы у недоношенных детей предрасполагает к развитию БА, кроме которой для недоношенных характерны и другие осложнения со стороны органов дыхания, включая хроническую обструктивную болезнь легких у взрослых [35, 36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Распространенность БА среди недоношенных детей существенно выше по сравнению с детьми, родившимися в срок. Недоношенность следует рассматривать в качестве значимого фактора риска формирования БА у детей, что необходимо учитывать при сборе анамнеза у больных с подозрением на астму, диспансерном наблюдении недоношенных. Кроме того, согласно заключению (2018 г.) экспертов GINA – Глобальной инициативы по бронхиальной астме, недоношенность наряду с низкой массой тела при рождении расценивают в качестве факторов риска для развития фиксированной обструкции дыхательных путей у пациентов с астмой [37]. Вероятно, у пациентов с БА, рожденных преждевременно, БА представляет собой отдельный фенотип заболевания, требующий дальнейшего изучения по мере увеличения возраста больных.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Батожаргалова Б.Ц., Мизерницкий, Ю.Л. Подольная М.А. Метаанализ распространенности астмоподобных симптомов и бронхиальной астмы в России (по результатам программы ISAAC) // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016. Т. 61, № 4. С. 59–69.
2. *Exposure to air pollution and respiratory symptoms during the first 7 years of life in an Italian birth cohort* / A. Ranzi, D. Porta, C. Badaloni et al. // *Occup. Environ. Med.* 2014. Vol. 71. P. 430–436.
3. Столл Б.Дж., Клизман Р.М. Поражения дыхательных путей / Берман Р.Э., Р.М. Клизман, Х.Б. Джонсон. *Педиатрия по Нельсону*. Т. 1. М.: ООО «Рид Элсивер», 2009. С. 371–399.
4. *International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods* / M.I. Asher, U. Keil, H.R. Anderson et al. // *Eur. Respir. J.* 1995. № 8. P. 483–491.
5. *Prevalence of and Risk Factors for Childhood Asthma, Rhinitis, and Eczema in Hong Kong: Proposal for a Cross-Sectional Survey* / S.L. Lee, Y.L. Lau, H.S. Wong et al. // *JMIR Res Protoc*. 2017. № 6. P. 106.
6. *The international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): phase three rationale and methods* / P. Ellwood, M.I. Asher, R. Beasley et al. // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* 2005. Vol. 9, № 1. P. 10–16.
7. *Global strategy for asthma management and prevention Global initiative for asthma (GINA)*. GINA. 2010.
8. *Is the prevalence of asthma declining? Systematic review of epidemiological studies* / C. Anandan, U. Nurmatov, van Schayck C.P. et al. // *Allergy*. 2010. Vol. 65, № 2. P. 152–167.
9. *Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement* // D. Moher, A. Liberati, J. Tetzlaff et al. // *PLoS Medicine*. 2009. Vol. 6, № 7. P. 1–6.
10. *Asthma, lung function and allergy in 12-year-old children with very low birth weight: a prospective study* / X.M. Mai, P.O. Göddlin, L. Nilsson et al. // *Pediatr Allergy Immunol*. 2003. Vol. 14. P. 184–192.
11. *Neonatal characteristics as risk factors for preschool asthma* / D. Schaubel, H. Johansen, M. Dutta et al. // *J. Asthma*. 1996. Vol. 33. P. 255–264.
12. Olivetti J.F. Kercsmar C.M., Redline S. *Pre- and Perinatal Risk Factors for Asthma in Inner City African-American Children* // *Am. J. Epidemiol.* 1996. Vol. 6, № 143. P. 570–577.
13. *Birth weight <1501 g and respiratory health at age 14* / L.W. Doyle, M.M.H. Cheung, G.W. Ford et al. // *Arch. Dis. Child*. 2001. Vol. 84. P. 40–44.
14. *Respiratory symptoms at age 8 years in a cohort of very low birth weight children* / M.M. Palta, M. Sadek-Badawi, M. Sheehy et al. // *Am. J. Epidemiol.* 2001. Vol. 154. P. 521–529.
15. *A case-control study of risk factors for asthma in New Zealand children* / K. Wickens, J. Crane, T. Kemp et al. // *Australian and New Zealand journal of public health*. 2001. Vol. 1, № 25. P. 44–49.

16. Pulmonary outcome in adolescents of extreme pre-term birth: a regional cohort / T. Halvorsen, B.T. Skadberg, G.E. Eide et al. // *Acta Paediatr.* 2004. Vol. 93. P. 1294–1300.
17. Prematurity, chorioamnionitis, and the development of recurrent wheezing: A prospective birth cohort study / R. Kumar, Yu. Yunxian, R.E. Story et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008. Vol. 121. P. 878–884.
18. Effect of chorioamnionitis on early childhood asthma / D. Getahun, D. Strickland, R.S. Zeiger et al. // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2010. Vol. 164. P. 187–192.
19. Koshy G., Delpisheh A., Brabin B.J. Trends in prevalence of childhood and parental asthma in Merseyside, 1991–2006. // *J. Public Health (Oxf.)*. 2010. Vol. 32. P. 488–495.
20. Health and the use of health care services in 5-year-old very-low-birth-weight / L. Rautava, U. Hakkinen, E. Korvenranta et al. // *Acta Paediatr.* 2010. Vol. 99. P. 1073–1079.
21. Lung function and respiratory symptoms at 11 years in children born extremely preterm: The epicure study / J. Fawke, S. Lum, J. Kirkby et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010. Vol. 182. P. 237–245.
22. Pregnancy exposures and risk of childhood asthma admission in a population birth cohort / C.S. Algert, J.R. Bowen, S.L. Lain et al. // *Pediatr Allergy Immunol.* 2011. Vol. 22. P. 836–842.
23. Goyal N.K., Fiks A.G., Lorch S.A. Association of late-preterm birth with asthma in young children: practice-based study // *Pediatrics.* 2011. Vol. 128. P. 830–838.
24. Herrera A.B., Rodriguez L.A., Niederbacher J. Contaminación biológica intradomiciliaria y su relación con síntomas respiratorios indicativos de asma bronquial en preescolares de Bucaramanga // *Colombia. Biomedica.* 2011. Vol. 31. P. 357–371.
25. Encouraging pulmonary outcome for surviving, neurologically intact, extremely premature infants in the post-surfactant / E. Kaplan, E. Bar-Yishay, D. Prais et al. // *Chest.* 2012. Vol. 142. P. 725–733.
26. Vitamin D insufficiency and severe asthma exacerbations in Puerto Rican children / J.M. Brehm, E. Acosta-Perez, L. Klei et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012. Vol. 186. P. 140–146.
27. Maternal infection in pregnancy and risk of asthma in offspring / C.H. Collier, K. Risnes, E.R. Norwitz et al. // *Matern. Child Health J.* 2013. Vol. 17. P. 1940–1950.
28. Exercise-induced bronchoconstriction in school-aged children who had chronic lung disease in infancy / S. Joshi, T. Powell, W.J. Watkins et al. // *J. Pediatr.* 2013. Vol. 162. P. 813–818.
29. Association between preterm birth and intrauterine growth retardation and child / B. Köllen, O. Finnstrom, K.G. Nygren et al. // *Eur Respir J.* 2013. Vol. 41. P. 671–676.
30. Factors associated with asthma among under-fives in Mulago hospital, Kampala Uganda: a cross sectional study / R. Nantanda, M.S. Ostergaard, G. Ndeezi et al. // *BMC Pediatr.* 2013. Vol. 13. P. 141.
31. Moderate preterm children have more respiratory problems during their first five years of life than children born full term / E.J. Vrijlandt, J.M. Kerstjens, E.J. Duiverman et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013. Vol. 187. P. 1234–1240.
32. Management of Prematurity-Associated Wheeze and Its Association with Atopy / M.O. Edwards, S.J. Kotecha, J.J. Lowe et al. // *PLoS ONE.* 2016. Vol. 11, № 5 : 0155695.
33. Associations of maternal atopic diseases with adverse pregnancy outcomes: a national cohort study / H. Trunnes, A.J. Wilcox, T. Markestad et al. // *Paediatric and perinatal epidemiology.* 2014. Vol. 28, № 6. P. 489–497.
34. The health and developmental status of very low-birth-weight children at school age / M.C. McCormick, J. Brooks-Gunn, K. Workman-Daniels et al. // *JAMA.* 1992. Vol. 267, № 16. P. 2204–2218.
35. Овсянников Д.Ю., Кравчук Д.А., Николаева Д.Ю. Клиническая патофизиология органов дыхания недоношенных детей // *Неонатология: новости, мнения, обучение.* 2018. Т. 6, № 3. С. 74–98.
36. Карнаушкина М.А., Струтынская А.Д., Овсянников Д.Ю. Недоношенность и перенесенная в раннем детстве инфекция нижних дыхательных путей как факторы риска развития хронической обструктивной бронхолегочной патологии у взрослых // *Современные технологии в медицине.* 2017. Т. 9, № 1. С. 129–134.
37. Современные принципы ведения больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких (по материалам GINA и GOLD пересмотра 2018 г.). / под ред. А.С. Белевского. М.: Российское респираторное общество, 2018. 168 с.

ОМАЛИЗУМАБ: ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ У ДЕТЕЙ С ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В РОСТОВСКОЙ ОБЛАСТИ

О.Е. Семерник, А.А. Лебеденко, Т.Д. Тараканова, С.В. Мальцев, Е.Б. Тюрина, Н.Ю. Швыдченко

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Россия

По данным эпидемиологических исследований, частота встречаемости тяжелой БА в настоящее время составляет 5–10%. При этом особого внимания заслуживает объем терапевтических вмешательств, необходимых для достижения контроля над заболеванием у данных больных. Так как большинство из них рефрактерны к традиционной терапии, в план их терапии необходимо добавление генно-инженерных препаратов, таких как омализумаб.

Цель исследования: оценить клинико-функциональные показатели у пациентов с тяжелой атопической БА, проживающих в Ростовской области, получающих иммунобиологическую терапию препаратом омализумаб. Материалы и методы: проведено динамическое наблюдение за пациентами с тяжелой БА ($n=20$), получающих в составе базисной терапии омализумаб. Проведен анализ клинико-лабораторных показателей в динамике за два года терапии.

Результаты. На фоне терапии омализумабом отмечается улучшение клинической картины заболевания: уменьшение частоты дневных и ночных приступов, сопровождающееся повышением показателей АСТ-теста у всех обследованных пациентов (до начала терапии величина АСТ составляла $14,17 \pm 6,05$ балла, тогда как через 2 года лечения омализумабом – $21,33 \pm 2,88$ балла [$p=0,048$]). Применение анти-IgE-терапии приводит к улучшению показателей функции внешнего дыхания: пиковой скорости выдоха, объема форсированного выдоха за 1 минуту.

Заключение: Назначение данного генно-инженерного препарата приводит к значительному снижению объема базисной терапии у больных с БА.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, лечение, омализумаб.

Omalizumab: experience in children with severe asthma living in the Rostov region

O.E. Semernik, A.A. Lebedenko, T.D. Tarakanova, S.V. Maltsev, E.B. Tyurina, N.U. Shvydchenko

Federal State Budgetary Institution of Higher Education «Rostov State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia

According to epidemiological studies, it has been shown that the incidence of severe asthma is currently around 5–10%. At the same time the volume of therapeutic interventions necessary to achieve control over the disease in these patients deserves special attention. Since most of them are refractory to traditional therapy, the addition of genetically engineered drugs, such as Omalizumab, is necessary in their treatment plan.

Objective: to evaluate clinical and functional parameters in patients with severe atopic asthma living in the Rostov region receiving immunobiological therapy with omalizumab.

Materials and methods: Dynamic observation was conducted for patients with severe asthma ($n=20$) receiving omalizumab as part of basic therapy. The analysis of clinical and laboratory parameters in the dynamics of two years of therapy was carry out.

Results: There is an improvement in the clinical picture of the disease: decrease in the frequency of day and night attacks, accompanied by an increase in the AST test in all patients (before therapy, the AST value was 14.17 ± 6.05 points, while after 2 years of treatment with omalizumab – 21.33 ± 2.88 points [$p=0.048$]). The use of anti-IgE-therapy leads to an improvement in the function of external respiration: peak expiratory velocity, forced expiratory volume for 1 minute.

Conclusion: The purpose of this genetically engineered drug leads to a significant reduction in the volume of basic therapy in patients with asthma.

Keywords: bronchial asthma, children, treatment, omalizumab.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы отмечается рост аллергических заболеваний, при этом лидирующие позиции среди данной патологии занимает бронхиальная астма (БА) [1]. По данным эпидемиологического исследования Института иммунологии Минздрава России, северокавказский регион отнесен к одному из самых неблагоприятных по распространенности как поллинозов, так и БА [2]. При этом наиболее тяжелые проявления заболевания отмечаются в летне-осенний период, во время цветения сорных трав. Аллергообследование пациентов Ростовской области, страдающих БА, показало, что наиболее значимыми аллергенами являются пыльца амброзии, лебеды, циклохены, полыни и культурного растения – подсолнечника, что, возможно, связано со значительным изменением растительного травяного пейзажа Ростовской области [2]. Однако стоит отметить, что так же высока частота встречаемости аллергических реакций на бытовые, эпидермальные и грибковые аллергены, а также поливалентных форм сенсибилизации, сопряженных с наиболее тяжелыми клиническими проявлениями заболевания. По данным эпидемиологических исследований, частота встречаемости тяжелой БА в настоящее время составляет 5–10% [3]. При этом особого внимания заслуживает объем терапевтических вмешательств, необходимых для достижения контроля над заболеванием у данных больных. К сожалению, как правило, такие пациенты рефрактерны к традиционной терапии и в план их терапии необходимо добавление иммунобиологической терапии [4, 5].

В настоящее время в Российской Федерации для лечения детей со среднетяжелой, тяжелой неконтролируемой БА зарегистрирован омализумаб. Этот препарат представляет собой рекомби-

нантное гуманизированное моноклональное IgG1-антитело, способное селективно связываться с IgE человека, предотвращая тем самым развитие воспалительного каскада, играющего ключевую роль в патогенезе аллергической реакции при БА. При связывании с IgE омализумаб формирует небольшие, биологически инертные, не связывающие комплексы (преимущественно тримеры) с молекулярной массой около 500 kD, что препятствует дальнейшему прикреплению IgE к рецептору на эффекторных клетках. Будучи направленным на IgE, омализумаб связывает свободно циркулирующие молекулы IgE, формируя комплексы, которые быстро выводятся из системного кровотока. Снижение концентрации IgE влечёт за собой значительное снижение экспрессии FcεRI-рецепторов на поверхности тучных клеток и базофилов, а, следовательно, приводит к уменьшению их сенсибилизации и снижению притока эозинофилов в очаг воспаления, соответственно предотвращая выброс медиаторов (интерлейкинов, лейкотриенов, фактора активации тромбоцитов и др.), играющих главную роль в патогенезе БА [5–7]. Поэтому изучение эффективности применения омализумаба у детей, страдающих тяжелой формой БА, представляет большой практический интерес.

Цель настоящего исследования: оценить клинико-функциональные показатели у пациентов с тяжелой атопической БА, проживающих в Ростовской области, получающих иммунобиологическую терапию препаратом омализумаб.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объект исследования: проведено динамическое наблюдение за пациентами с тяжелой неконтролируемой БА в течение двух лет, получающих в

Таблица 1. *Характеристика больных бронхиальной астмой, включенных в данное исследование до начала терапии*

Параметр	Значение
Средний возраст пациентов, лет	12,4±2,51
Число детей (девочки / мальчики)	6/14
Средний возраст манифестации заболевания, лет	3,43±2,29
Продолжительность заболевания, лет	10,33±3,67
Количество обострений за прошедший год	6,47±3,81
Частота ОРВИ в год	4,7±3,61
Отягощенная наследственность, %	55%

составе базисной терапии омализумаб (n=20) [таблица 1]. Исследование выполняли на базе педиатрического отделения РостГМУ.

Критерии включения: тяжелое течение БА, неконтролируемое высокими дозами ИГКС/ДДБА (пятая ступень лечения БА, GINA, 2019 г. [1]), наличие атопической формы заболевания, отсутствие противопоказаний к анти-IgE-терапии. Критерии исключения: пациенты с БА инфекционно-зависимой формы, гельминтозами, аутоиммунными заболеваниями, возраст младше 6 лет.

Дозу омализумаба и кратность введения рассчитывали на основе исходной концентрации IgE и массы тела пациентов, инъекции проводились каждые 4 недели в течение двух лет [3].

Дизайн исследования: 1) оценка анамнестических данных; 2) физикальное обследование; 3) проведение АСТ-теста (теста по контролю над бронхиальной астмой: для детей 4–11 лет в модификации The Childhood Asthma Test – АСТ детский, а для больных старше 12 лет – АСТ для взрослых); 4) определение уровня общего IgE, а

также специфических IgE с помощью технологии ImmunoCAP; 5) инструментальные обследования (спирография, пикфлоуметрия); 6) анализ полученных результатов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У большинства детей выявлена поливалентная сенсibilизация (60% [n=12]), пищевая аллергия встречается у половины пациентов (50% [n=10]), лекарственная – у 40 % (n=8), грибковая – у 30% (n=6), бытовая, эпидермальная и пыльцевая – у 50% больных (n=10). При этом у всех детей отмечено сочетание БА с аллергическим ринитом, а в 40% случаев имел место атопический дерматит (n=8). Кроме омализумаба, все пациенты получали базисную терапию: комбинированные препараты длительно действующих β_2 -агонистов и ингаляционных глюкокортикостероидов в высоких дозах.

У всех обследованных нами детей отмечалось улучшение состояния на фоне проводимой терапии (таблица 2).

Таблица 2. Характеристика больных бронхиальной астмой до начала приема омализумаба и через 2 года терапии

Параметры	До начала терапии	Через 2 года после начала терапии	p
Количество дневных симптомов в неделю, длящихся более чем несколько минут	4,61±2,50	0,95±0,89	0,02
Количество эпизодов ограничения физической активности в неделю	6,85±2,83	0,85±0,89	0,0002
Частота использования препаратов для купирования симптомов заболевания	6,80±5,99	0,80±0,89	0,001
Количество ночных пробуждений или ночного кашля из-за астмы	4,45±2,14	0,60±0,89	0,001
АСТ-тест, баллы	14,17±6,05%	21,33±2,88%	0,048

Сведения об авторах:

Семерник Ольга Евгеньевна – к.м.н., ассистент кафедры детских болезней №2 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29, e-mail: seternick@mail.ru.

Лебеденко Александр Анатольевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой детских болезней №2 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ Российской Федерации, e-mail: leb.rost@rambler.ru.

Тараканова Татьяна Дмитриевна – к.м.н., доцент кафедры детских болезней №2 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ Российской Федерации, e-mail: dr-tarakanov@yandex.ru.

Мальцев Станислав Викторович – к.м.н., доцент кафедры детских болезней №2 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ Российской Федерации, e-mail: steve30@yandex.ru.

Тюрина Елена Борисовна – врач-педиатр педиатрического отделения клиники ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ Российской Федерации, e-mail: elena_b_t@mail.ru.

Швыдченко Наталья Юрьевна – зам. главного врача Муниципального бюджетного учреждения здравоохранения «Детской городской больницы №2 города Ростова-на-Дону», e-mail: kdb2_rostgmu@mail.ru.

За весь период наблюдения только у одного ребенка отмечалось тяжелое обострение заболевания на фоне острой респираторно-вирусной инфекции. При этом зарегистрировано значительное уменьшение частоты дневных и ночных приступов у всех обследованных детей: до начала исследования количество обострения за прошедший год составило $6,47 \pm 3,87$ раз, тогда как через 2 года терапии омализумабом – $1,85 \pm 1,40$ ($p=0,001$). Важно отметить, что также уменьшилась потребность в короткодействующих β_2 -агонистах. Доказательством улучшения состояния пациентов на фоне проводимой терапии свидетельствует значимое повышение уровня АСТ-теста у всех обследованных детей: до начала терапии его показатели составляли $14,17 \pm 6,05\%$, тогда как через 2 года лечения омализумабом – $21,33 \pm 2,88\%$ ($p=0,048$).

Иммунологическое обследование пациентов установило повышение уровня общего IgE до начала терапии, его средние значения составили $564,29 \pm 410,59$ МЕ/мл. Мониторинг концентрации общего IgE в течение исследования показал, что через месяц после начала терапии омализумабом его величина составила $483,29 \pm 470,15$ МЕ/мл ($p=0,72$), в то время как через 2 года отмечалось увеличение его значений до $709,65 \pm 472,25$ МЕ/мл ($p=0,05$) [рисунок 1].

При исследовании показателей функции внешнего дыхания было отмечено повышение

значений пиковой скорости выдоха (ПСВ) на фоне лечения омализумабом: так, до начала лечения средние значения ПСВ составили $74,8 \pm 10,05\%$, а через 2 года терапии – $92,6 \pm 6,92\%$ ($p=0,049$) [рисунок 2].

Анализ показателей спирографического исследования также установил наличие положительной динамики скоростных показателей: так, например, исходные значения объема форсированного выдоха за первую секунду составили $57,55 \pm 12,68\%$, тогда как в конце исследования – $91,10 \pm 8,98\%$ ($p=0,0001$).

Важно отметить, что на фоне лечения омализумабом, у пациентов наблюдалось значимое уменьшение объема базисной терапии: до начала терапии в качестве базисной противовоспалительной терапии больные длительно получали комбинированные препараты длительно действующих β_2 -агонистов и ингаляционных глюкокортикостероидов в высоких дозах – средняя ежедневная дозировка по ИГКС в пересчете на флутиказона пропионат была $648 \pm 251,42$ мкг/сут, тогда как через 2 года после начала лечения средние дозы ИГКС составили $345,16 \pm 238,64$ мкг/сут ($p=0,041$). При этом в течение всего периода наблюдения за детьми не было зарегистрировано ни одного нежелательного эффекта после введения препарата, а также отсутствовали изменения в общеклинических анализах у обследованных нами детей, что говорит о высоком профиле безопасности омализумаба.

Рисунок 1. Динамика показателей общего IgE на фоне терапии омализумабом у детей с тяжелым течением БА

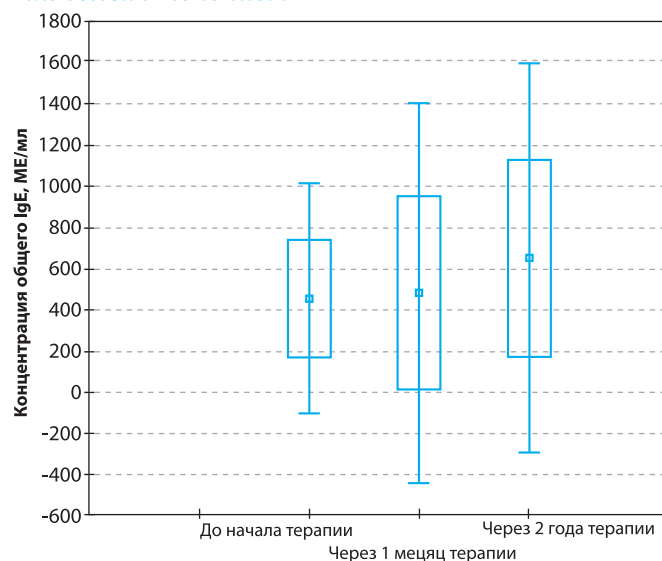
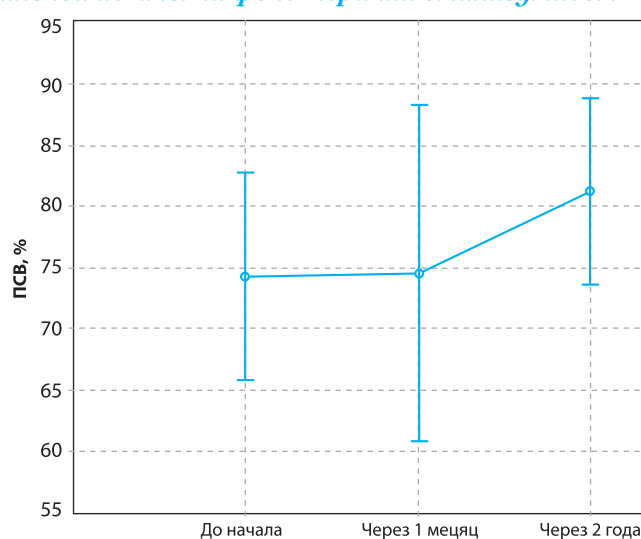


Рисунок 2. Динамика показателей пиковой скорости вдоха у детей с тяжелым течением бронхиальной астмы на фоне терапии омализумабом



Тяжелое течение БА у детей остается серьезной проблемой детской пульмонологии и диктует необходимость разработки новых таргетных препаратов, направленных на купирование воспаления в бронхах [8]. При этом особый интерес представляет оценка не только их эффективности, но и безопасности применения, в том числе, если это касается детей. Омализумаб представляет собой первый доступный терапевтический вариант для лечения тяжелой неконтролируемой БА у пациентов данной возрастной группы. Проведенное нами исследование подтвердило высокую эффективность использования этого препарата, позволившую повысить уровень контроля над заболеванием, а также за время наблюдения за больными в течение двух лет терапии не выявило нежелательных реакций на введение омализумаба.

Результаты нашего исследования согласуются с данными, полученными зарубежными коллегами [9–11]. Так, Giubergia V. и соавт. было проведено аналогичное исследование, в котором установлено, что на фоне терапии омализумабом (в течение 16 недель) астма контролировалась в 100% случаев ($p=0,00001$), частота обострений уменьшились на 48,5% ($p=0,009$), а тяжелые приступы БА отсутствовали у всех включенных в исследование больных ($p=0,001$). При этом до лечения омализумабом обострения заболевания регистрировались у 16 (94 %) пациентов, тогда как после лечения – лишь у 10 больных (59%) ($p=0,005$). Важно отметить, что на протяжении всего периода исследования ни одному из детей не потребовалась госпитализация в стационар, при этом доза ИГКС была снижена на 20% ($p=0,002$), а также уменьшилось число пациентов, получавших непрерывно пероральные кортикостероиды ($p=0,01$) и сальбутамол ($p=0,001$). Следовательно, можно сделать вывод, что омализумаб позволяет добиться контроля над заболеванием у пациентов с тяжелой БА [9].

В исследовании Folqué M.M. и соавт. также было показано, что применение омализумаба у детей уменьшает частоту обострений БА и улучшает показатели функции внешнего дыхания. При этом у большинства обследованных пациентов отмечается уменьшение объема поддерживающей терапии [10].

В 2019 году нашими японскими коллегами был представлен обзор, в рамках которого отражены

клинические перспективы использования омализумаба при бронхиальной астме у детей и при наличии ряда сопутствующих аллергических заболеваний, а также приведены данные о дополнительных возможностях использования этого препарата [11].

В работах наших российских коллег также установлено значительное улучшение состояния пациентов на фоне терапии омализумабом [6, 7]. Важно отметить, что авторами не описаны серьезные нежелательные явления при применении препарата у детей.

Также проведен ряд исследований, показавших высокую экономическую целесообразность применения данного препарата у больных с тяжелой неконтролируемой БА [4, 12]. Учитывая высокую эффективность применения омализумаба у больных с тяжелым неконтролируемым течением заболевания, можно предположить, что он не только может занять достойное место среди препаратов для терапии БА у детей, но и снизить расходы на лечение.

ВЫВОДЫ

1. На фоне терапии омализумабом отмечается улучшение клинической картины заболевания: уменьшение частоты дневных и ночных приступов, сопровождающееся повышением показателей АСТ-теста у всех обследованных пациентов.
2. Применение анти-IgE-терапии сопровождается улучшением показателей функции внешнего дыхания (пиковой скорости выдоха, ОФВ₁).
3. Назначение данного биологического таргетного препарата приводит к значительному снижению объема базисной терапии у больных с БА.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2018. Global Initiative for Asthma (GINA). Available from: <http://www.ginasthma.org>.*
2. Трофименко С.Л., Ракова К.А. Заболеваемость поллинозом в Ростове-на-Дону // *Российская ринология. 2015. № 1. С. 36–39.*
3. *Национальная программа: Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Оригинал-макет, 2017. 160 с.*

4. Фармакоэкономический анализ применения омализумаба у детей, больных тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой: данные реальной клинической практики в России / А.С. Колбин, Л.С. Намазова-Баранова, Е.А. Вишнёва и др. // Педиатрическая фармакология. 2016. Т. 13, № 4. С. 345–353.
5. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma / J. Bousquet, E. Mantzouranis, A.A. Cruz et al. // J. Allergy Clin. Immunol. 2010. Vol. 126, № 5. P. 926–938.
6. Аджимуллаева А.З., Сеницина Н.В. Клиническое исследование высокотехнологической медицинской помощи с использованием генно-инженерного препарата Ксолар в терапии тяжелой формы бронхиальной астмы // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2018. Т. 8, № 5. С. 216.
7. Власова Ю.А., Машкарин Т.В. Терапия Ксоларом – катамнез больных бронхиальной астмой // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2013. Т. 3, № 3. С. 712.
8. New perspectives of childhood asthma treatment with biologics / J. Just, A. Deschildre, S. Lejeune et al. // *Pediatr. Allergy Immunol.* 2019. Vol. 30, №2. P. 159–171. doi: 10.1111/pai.13007.
9. Clinical impact of omalizumab treatment in children with severe asthma: Report of a local experience / V. Giubergia, M.J. Ramirez Farnas, V. Pírez et al. // *Arch. Argent. Pediatr.* 2019. Vol. 117, № 2. e115-e120. doi: 10.5546/aap. 2019. eng.e115.
10. «Real-life» experience in asthmatic children treated with omalizumab up to six-years follow-up. / M.M. Folquí, J. Lozano, C. Riggioni et al. // *Allergol. Immunopathol.* 2019. Vol. 47, № 4. P. 336–341. doi: 10.1016/j.aller.2018.09.009.
11. Omalizumab and unmet needs in severe asthma and allergic comorbidities in Japanese children / S. Nishima, M. Kozawa, K.L. Milligan et al. // *Asia Pac. Allergy.* 2019, Jan 22. Vol. 9, № 1. e 7. doi: 10.5415/apallergy.2019.9.e7. eCollection 2019 Jan.
12. Комплексная клинко-экономическая экспертиза применения омализумаба при тяжелой неконтролируемой бронхиальной астме в России / А.С. Колбин, Л.С. Намазова-Баранова, Е.А. Вишнёва и др. // Клиническая фармакология и терапия. 2016. Т. 25, №5. С.80–85. ■

РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА В г. САМАРЕ

Н.Б. Мигачева

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Самара, Россия

В статье представлены результаты клинко-эпидемиологического исследования по изучению распространенности atopического дерматита (АтД) у детей школьного возраста в г. Самаре. Результаты исследования, проведенного в соответствии с протоколами международной программы ISAAC, позволили оценить истинную распространенность АтД у детей г. Самары в возрасте 7–8 и 13–14 лет, которая составила 7,2 и 4,4% соответственно, что значительно превысило данные официальной статистики.

Ключевые слова: дети, atopический дерматит, распространенность.

The prevalence of atopic dermatitis in school-age children in Samara city

N.B. Migacheva

Samara State Medical University, Samara, Russia

The article presents the results of a clinico-epidemiological trial on the prevalence of atopic dermatitis (AD) in school children in Samara. The results of the study conducted in accordance with the protocol of international

ISAAC program allowed us to assess the true prevalence of AD in Samara children aged 7–8 and 13–14 years. The prevalence obtained were 7,2 and 4,4% respectively, which significantly exceed the data of official statistics.

Keywords: children, atopic dermatitis, prevalence.

ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АтД) в течение многих десятилетий остается одной из актуальнейших проблем педиатрии несмотря на серьезные достижения современной медицины. Кроме того, что АтД является одним из самых ранних и наиболее частых проявлений среди аллергических заболеваний в детском возрасте [1], он почти в половине случаев становится первой ступенью в реализации «атопического марша», что в последующем может сопровождаться присоединением симптомов аллергического ринита и бронхиальной астмы [2]. К сожалению, в связи со сложностью этиопатогенетических механизмов формирования заболевания, особенностями его течения (многообразие клинических проявлений, хронический рецидивирующий характер, значительное негативное влияние на качество жизни пациентов и членов их семей), в клинической практике возникает множество трудностей, связанных как со своевременной диагностикой АтД, так и с рациональным ведением пациентов [3].

Результаты международных эпидемиологических исследований свидетельствуют о высокой повсеместной распространенности АтД, значения которой варьируют от 1–3% у взрослых до 10–24% в детской популяции [4]. При этом показатели его распространенности и заболеваемости в разных странах значительно различаются, что может представлять ценность с точки зрения выявления факторов риска АтД и разработки методов его профилактики [5]. В соответствии с результатами широкомасштабного международного исследования астмы и аллергии у детей (ISAAC), средняя распространенность симптомов АтД у детей в возрасте 6–7 лет составляет 7,9%, а в возрасте 13–14 лет – 7,3% [6].

В России эпидемиологическая ситуация по АтД соответствует наблюдаемым в мире тенден-

циям. Так, распространенность АтД в различных регионах Российской Федерации по результатам того же исследования составила от 6,2 до 15,5% и при повторном изучении через 5 лет наблюдения возросла в 1,9 раза. Кроме того, в недавно проведенном исследовании распространенности аллергических заболеваний у подростков в двух центрах России (Москва, Томск) наличие клинических симптомов АтД было выявлено у 9,9% анкетированных, диагноз верифицирован у 6,9% участников исследования, что значительно превышает данные официальной статистики [7].

Эпидемиология АтД в течение многих лет остается вопросом пристального изучения в связи с высокой распространенностью заболевания в популяции и его высокой медико-социальной значимостью. К тому же очевидно, что организация высококачественной помощи пациентам, страдающим АтД, и эффективная профилактика заболевания невозможны без знания его истинной распространенности и понимания региональных особенностей. Тем не менее показатели распространенности и заболеваемости АтД в г. Самаре и Самарской области в течение многих лет представлены лишь данными официальной статистики, поскольку эпидемиологических исследований в данном направлении до настоящего времени не проводилось.

В связи с этим **целью исследования** стало изучение распространенности АтД у детей школьного возраста г. Самары и сравнение их с данными официальной статистики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Анализ официальных данных по распространенности АтД в г. Самаре проводился на основании изучения данных годовой отчетной формы «12» федерального статистического наблюдения, а также форм статистической отчетности, предо-

Сведения об авторе:

Мигачева Наталья Бегиевна – к.м.н., доцент кафедры педиатрии ИПО, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 443000, г. Самара, пр-т К. Маркса, д. 165А, e-mail: nbmigacheva@gmail.com.

ставленных Самарским областным медицинским информационно-аналитическим центром, осуществляющим контроль за медицинской отчетностью в Самарской области [8].

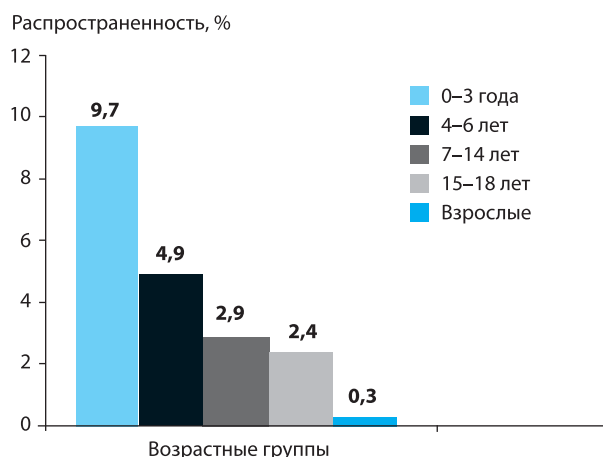
Изучение истинной распространенности АтД у детей школьного возраста (в возрастных группах 7–8 и 13–14 лет) осуществлялось в дизайне одномоментного обсервационного эпидемиологического исследования и проводилось в виде анкетирования школьников (или их родителей в младшей возрастной группе) в соответствии с протоколами программы ISAAC [9] с последующим анализом анкет. Анкетирование осуществлялось в различных районах г. Самары в школах, выбранных по программе случайных чисел.

Исследование включало скрининговый и клинический этапы. Скрининговый этап выполнен с использованием опросника, содержащего вопросы русифицированной версии опросника ISAAC (Приложение 1). Вопросники для 7–8 летних детей заполняли их родители, подростки 13–14 лет отвечали на вопросы анкеты самостоятельно. Пациентом, не имеющим симптомов АтД, считался респондент, ответивший «Нет» на первые 2 вопроса опросника. Все остальные дети, в анкетах которых имелись указания на наличие хронического кожного заболевания в анамнезе или в течение последних 12 месяцев, были отнесены в группу детей с симптомами АтД. Они были осмотрены специалистами, верифицировавшими диагноз и определявшими степень тяжести заболевания. Верификация диагноза осуществлялась на основании федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению АтД по специальностям «Клиническая иммунология и аллергология» [10] и «Дерматология» [11]. Обследование пациентов, помимо общеклинических методов, включало определение степени тяжести заболевания с использованием индекса SCORAD, разработанного Европейской рабочей группой и рекомендованного для использования Российской ассоциацией аллергологов и клинических иммунологов, Союзом педиатров России и Ассоциацией детских аллергологов и иммунологов России. При этом легкое течение АтД диагностировалось при значении показателя SCORAD до 20, среднетяжелое течение – при значении 20–40, тяжелое – при значении более 40.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В соответствии с официальными сведениями о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих на территории Самарской области, распространенность АтД у детей в возрасте до 14 лет в Самарской области в течение последних 5 лет остается стабильной и варьирует от 3146 до 1208,6 на 100000 детского населения в разных возрастных группах. При анализе сведений о случаях обращений пациентов с основным заболеванием и осложнениями основного заболевания «Атопический дерматит» (коды МКБ L20.0, L20.8, L20.9) оказалось, что общее количество обращений по поводу АтД в г. Самаре в 2018 году составило 11,86 на 1000 населения. При этом средний показатель распространенности АтД у детей в возрасте до 18 лет оказался равным 5,1%. При изучении возрастного распределения наибольшее количество пациентов регистрируется в группе детей раннего возраста с последовательным снижением показателя распространенности в старших возрастных группах (рисунок 1).

Рисунок 1. Показатели распространенности атопического дерматита в г. Самаре в 2018 г. в соответствии с данными официальной статистики



Для изучения истинной распространенности АтД у детей г. Самары было проведено сплошное анкетирование 2158 школьников (1097 детей в возрасте 7–8 лет и 1061 детей в возрасте 13–14 лет), при этом 173 опросника (8%) оказались заполненными некорректно. Таким образом, в окончательный анализ вошли 1985 анкет, соответствующих всем требованиям протокола. Все

Таблица 1. Частота клинических проявлений АтД у школьников исследуемых групп в соответствии с опросником ISAAC

Исследуемые признаки	7–8 лет (n=997)		13–14 лет (n=988)		Всего (n=1985)	
	абс.	отн. (%)	абс.	отн. (%)	абс.	отн. (%)
Наличие симптомов АтД в течение жизни (когда-либо)	84	8,4	51	5,2	135	6,8
Наличие симптомов АтД в течение 12 мес.	69	6,9	42	4,2	111	5,6
Поражение типичных для АтД участков	54	5,4	27	2,7	81	4,1
Дебют АтД до 2 лет	62	6,2	–	–	–	–
Дебют АтД в возрасте 2–4 лет	13	1,3	–	–	–	–
Дебют АтД в возрасте старше 5 лет	9	0,9	–	–	–	–
Отсутствие симптомов в течение последних 12 мес.	36	3,6	29	2,9	65	3,3
Отсутствие ночных пробуждений из-за зуда в течение 12 мес.	54	5,4	41	4,1	95	4,8
Ночные пробуждения из-за зуда в течение последних 12 мес. реже, чем 1 раз в неделю	19	1,9	7	0,7	26	1,3
Ночные пробуждения из-за зуда в течение последних 12 мес. 1 раз в неделю и чаще	11	1,1	3	0,3	14	0,7
Установленный диагноз АтД	67	6,7	32	3,2	99	4,9

проанкетированные были разделены на две возрастные группы: 1-ю группу составили 997 школьников 7–8 лет (1 класс), 2-ю группу – 988 школьников 13–14 лет (8 класс). Распределение их по полу оказалось примерно одинаковым. Результаты скринингового этапа исследования эпидемиологии АтД у школьников приведены в таблице 1.

Как видим, у 6,8% школьников в течение жизни выявлялись клинические симптомы АтД. У подавляющего большинства (111 детей из 135) они сохранялись в течение последних 12 месяцев, при этом в 1,6 раза чаще у детей 7–8 лет, чем у подростков 13–14 лет. Интересно, что в младшей возрастной группе половых различий в частоте выявления симптомов АтД обнаружено не было, тогда как у подростков клинические проявления АтД несколько чаще выявлялись у девочек, чем у мальчиков (4,7 и 3,7% соответственно, $p>0,05$), хотя разница и не оказалась статистически значимой.

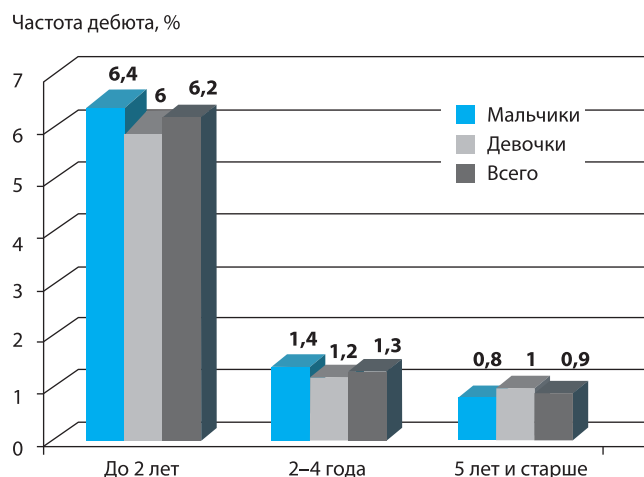
Типичная локализация кожного процесса с поражением кожи локтевых и коленных сгибов, шеи, лица, ягодич отмечалась у 81 ребенка из 1985 опрошенных (60% всех детей, имевших проявления АтД), причем у младших школьников такие типичные симптомы выявлялись вдвое

чаще, чем у подростков (5,4 и 2,7% соответственно, $p<0,05$).

При анализе возраста дебюта АтД было выявлено, что у большинства пациентов (6,2%) первые симптомы заболевания появились во младенчестве (до 2 лет), у 1,3% пациентов – в возрасте от 2 до 4 лет, у 0,9% пациентов – в возрасте 5 лет и старше, без статистически значимых различий по полу (рисунок 2).

Периоды полного отсутствия кожных высыпаний в течение последних 12 месяцев наблюда-

Рисунок 2. Распределение школьников по возрасту дебюта atopического дерматита



лись у 3,3% опрошенных школьников, без статистически значимых различий в зависимости от возраста и пола, при этом полное отсутствие ночных пробуждений, связанных с кожным зудом, отмечалось у 5,4% младших школьников и у 4,1% подростков. На редкие ночные пробуждения пожаловались 1,9% детей в возрасте 7–8 лет и 0,7% школьников в возрасте 13–14 лет. Частые ночные пробуждения из-за зуда в младшей возрастной группе встречались в 4 раза чаще, чем в старшей (1,1 и 0,3% соответственно, $p < 0,05$).

У 99 школьников из 1985 (4,9%) в течение жизни был установлен диагноз АтД, чаще у детей младшего возраста по сравнению с подростками (6,7 и 3,2% соответственно, $p < 0,05$).

Как видим, почти у $\frac{3}{4}$ детей АтД начинается в раннем возрасте, распространенность его снижается с возрастом и у подростков встречается в 1,6 раза реже, чем у детей младшего школьного возраста. В 60% случаев АтД протекает с типичной локализацией кожных высыпаний, в 30% случаев – с ночными пробуждениями из-за кожного зуда (чаще в младшей возрастной группе). Почти у половины детей с АтД заболевание протекает с периодами полной ремиссии (исчезновение клинических симптомов в течение последних 12 месяцев).

Итоговый анализ результатов анкетирования позволил выявить 139 школьников с клиническими проявлениями АтД (87 в возрастной группе 7–8 лет и 52 – в группе 13–14 лет), которые были осмотрены специалистами. В итоге диагноз АтД был верифицирован у 115 детей (5,8%), в том числе у 72 детей (7,2%) в возрасте 7–8 лет и у 43 детей (4,4%) в возрасте 13–14 лет. В подавляющем большинстве случаев (69,6%) заболевание у них протекало в легкой форме вне зависимости от возрастной группы и пола (рисунок 3).

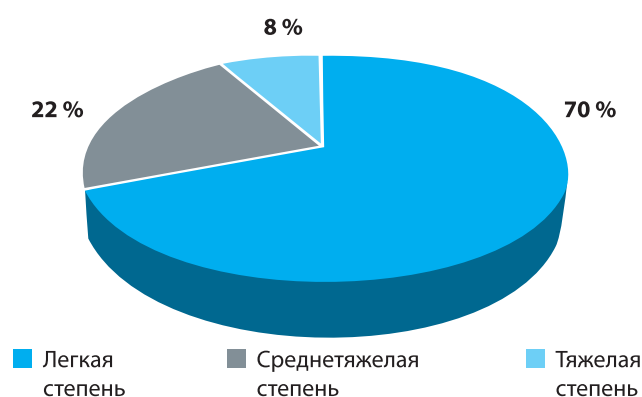
ОБСУЖДЕНИЕ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное исследование показало, что АтД у школьников г. Самары является распространенным хроническим заболеванием, частота которого колеблется между 7,2% в группе младшего школьного возраста и 4,4% у подростков, что сопоставимо с результатами исследований, проведенных по программе ISAAC в различных странах мира и регионах России. При этом обращает на себя внимание гиподиагностика заболевания: диагноз АтД не

был установлен почти у 15% детей (у 6,9% школьников в возрасте 7–8 лет и у 25,6% – в возрасте 13–14 лет). Очевидно, более благополучная ситуация с выявлением АтД в младшей возрастной группе связана с проводимым перед поступлением в 1 класс обязательным углубленным диспансерным осмотром. Кроме того, имеет значение и более выраженная клиническая картина АтД у детей младшей возрастной группы (более высокая частота поражения типичных мест, а также чаще выявляемые ночные пробуждения, связанные с кожным зудом).

Подводя итоги проведенного клинико-эпидемиологического анализа, необходимо отметить, что в соответствии с официальными сведениями о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов Самарской области, распространенность АтД у детей в возрасте от 0 до 14 лет не превышает 1,2–1,4%, что значительно ниже показателей распространенности АтД у детей, выявленных нами в ходе проведенного эпидемиологического исследования. Так, в группе детей раннего возраста (от 0 до 4 лет) этот показатель составляет 19,4%, у школьников в возрасте 7–8 лет – 7,2%, у подростков в возрасте 13–14 лет – 4,4%. Полученные результаты необходимо учитывать при анализе эпидемиологической ситуации по аллергическим заболеваниям как в Самарской области, так и в целом в Российской Федерации, при планировании мероприятий лечебно-профилактического характера для школьников, а также при проведении образовательных мероприятий для врачей первичного звена (педиатров, врачей общей практики).

Рисунок 3. Частота различных форм атопического дерматита у школьников (по степени тяжести заболевания)



■ ВОПРОСНИК ISAAC ДЛЯ ВОСЬМИКЛАССНИКОВ

УВАЖАЕМЫЙ ШКОЛЬНИК!

Просим Вас внимательно прочитать все вопросы и подчеркнуть правильный ответ. Если Вы не знаете ответа – не подчеркивайте ничего.

БЛАГОДАРИМ ЗА УЧАСТИЕ В ОБСЛЕДОВАНИИ.

1. Школа № Класс
Фамилия, имя, отчество
2. Дата заполнения день месяц год
Возраст Дата рождения
3. Пол ☐ МУЖСКОЙ ☐ ЖЕНСКИЙ
4. Национальность
5. У Вас когда-нибудь были затрудненное шумное хрипящее дыхание, свисты в грудной клетке? ☐ ДА ☐ НЕТ

ЕСЛИ ВЫ ОТВЕТИЛИ "НЕТ", пожалуйста, перейдите к вопросу 10.

6. За последние 12 месяцев у Вас были затрудненное хрипящее дыхание, свисты в грудной клетке? ☐ ДА ☐ НЕТ

ЕСЛИ ВЫ ОТВЕТИЛИ "НЕТ", пожалуйста, перейдите к вопросу 10.

7. Сколько приступов затрудненного шумного хрипящего дыхания у Вас было за последние 12 месяцев? ☐ Ни одного ☐ От 1 до 3 ☐ От 4 до 12 ☐ Более 12
8. За последние 12 месяцев как часто, в среднем, Ваш сон был нарушен из-за затрудненного шумного хрипящего дыхания? ☐ Никогда не просыпался от этого ☐ Менее, чем одну ночь в неделю ☐ Одну и более ночей в неделю
9. За последние 12 месяцев было ли затрудненное хрипящее шумное дыхание достаточно тяжелым, чтобы ограничить Вашу речь до одного или двух слов между вдохами? ☐ ДА ☐ НЕТ
10. У Вас когда-нибудь были приступы бронхиальной астмы? ☐ ДА ☐ НЕТ
11. За последние 12 месяцев в Вашей грудной клетке были слышны хрипы во время или после физических упражнений, занятий физкультурой? ☐ ДА ☐ НЕТ
12. За последние 12 месяцев у Вас был сухой кашель по ночам, кроме кашля, связанного с простудой или инфекцией дыхательных путей? ☐ ДА ☐ НЕТ

ВОПРОСЫ ЭТОЙ СТРАНИЦЫ КАСАЮТСЯ ПРОБЛЕМ, ВОЗНИКАВШИХ, КОГДА У ВАС НЕ БЫЛО ПРОСТУДЫ ИЛИ ГРИППА

13. У Вас когда-нибудь были чихание, насморк или заложенный нос, когда у Вас НЕ БЫЛО простуды или гриппа? ☐ ДА ☐ НЕТ

ЕСЛИ ВЫ ОТВЕТИЛИ "НЕТ", пожалуйста, перейдите к вопросу 18.

14. За последние 12 месяцев у Вас были чихание, насморк или заложенный нос, когда у Вас НЕ БЫЛО простуды или гриппа? ☐ ДА ☐ НЕТ

ЕСЛИ ВЫ ОТВЕТИЛИ "НЕТ", пожалуйста, перейдите к вопросу 18.

15. За последние 12 месяцев сопровождалось ли заболевание носа зудом глаз и слезотечением? ☐ ДА ☐ НЕТ
16. В какой из прошедших 12-ти месяцев возникало это заболевание носа? ☐ декабрь ☐ март ☐ июнь ☐ сентябрь ☐ январь ☐ апрель ☐ июль ☐ октябрь ☐ февраль ☐ май ☐ август ☐ ноябрь

■ ВОПРОСНИК ISAAC ДЛЯ РОДИТЕЛЕЙ ПЕРВОКЛАССНИКОВ

УВАЖАЕМЫЕ РОДИТЕЛИ!

Просим Вас принять участие в исследовании состояния здоровья Ваших детей.

Искренние точные ответы на наши вопросы позволят улучшить качество медицинской помощи детям.

Пожалуйста, внимательно прочитайте вопросы и подчеркните правильный ответ. Если Вы не знаете, как ответить, не подчеркивайте ничего.

БЛАГОДАРИМ ЗА УЧАСТИЕ В ОБСЛЕДОВАНИИ.

1. Школа № Класс
Фамилия, имя, отчество ребенка
2. Дата заполнения день месяц год
Возраст ребенка Дата рождения ребенка
3. Пол Вашего ребенка ☐ МУЖСКОЙ ☐ ЖЕНСКИЙ
4. Национальность ребенка
5. У Вашего ребенка когда-нибудь были затрудненное шумное хрипящее дыхание, свисты в грудной клетке? ☐ ДА ☐ НЕТ

ЕСЛИ ВЫ ОТВЕТИЛИ "НЕТ", пожалуйста, перейдите к вопросу 10.

6. За последние 12 месяцев у Вашего ребенка были затрудненное хрипящее дыхание, свисты в грудной клетке? ☐ ДА ☐ НЕТ

ЕСЛИ ВЫ ОТВЕТИЛИ "НЕТ", пожалуйста, перейдите к вопросу 10.

7. Сколько приступов затрудненного шумного хрипящего дыхания у Вашего ребенка было за последние 12 месяцев? ☐ Ни одного ☐ От 1 до 3 ☐ От 4 до 12 ☐ Более 12
8. За последние 12 месяцев как часто, в среднем, сон Вашего ребенка был нарушен из-за затрудненного шумного хрипящего дыхания? ☐ Никогда не просыпался от этого ☐ Менее, чем одну ночь в неделю ☐ Одну и более ночей в неделю
9. За последние 12 месяцев было ли затрудненное хрипящее шумное дыхание достаточно тяжелым, чтобы ограничить речь Вашего ребенка до одного или двух слов между вдохами? ☐ ДА ☐ НЕТ
10. У Вашего ребенка когда-нибудь были приступы бронхиальной астмы? ☐ ДА ☐ НЕТ
11. За последние 12 месяцев в грудной клетке Вашего ребенка были слышны хрипы во время или после физических упражнений, занятий физкультурой? ☐ ДА ☐ НЕТ
12. За последние 12 месяцев у Вашего ребенка был сухой кашель по ночам, кроме кашля, связанного с простудой или инфекцией дыхательных путей? ☐ ДА ☐ НЕТ

ВОПРОСЫ ЭТОЙ СТРАНИЦЫ КАСАЮТСЯ ПРОБЛЕМ, ВОЗНИКАВШИХ, КОГДА У ВАС НЕ БЫЛО ПРОСТУДЫ ИЛИ ГРИППА

13. У Вашего ребенка когда-нибудь были чихание, насморк или заложенный нос, когда у него НЕ БЫЛО простуды или гриппа? ☐ ДА ☐ НЕТ

ЕСЛИ ВЫ ОТВЕТИЛИ "НЕТ", пожалуйста, перейдите к вопросу 18.

14. За последние 12 месяцев у Вашего ребенка были чихание, насморк или заложенный нос, когда у него НЕ БЫЛО простуды или гриппа? ☐ ДА ☐ НЕТ

ЕСЛИ ВЫ ОТВЕТИЛИ «НЕТ», пожалуйста, перейдите к вопросу 18.

15. За последние 12 месяцев сопровождалось ли заболевание носа у Вашего ребенка зудом глаз и слезотечением? ☐ ДА ☐ НЕТ
16. В какой из прошедших 12-ти месяцев возникало это заболевание носа у Вашего ребенка? ☐ декабрь ☐ март ☐ июнь ☐ сентябрь ☐ январь ☐ апрель ☐ июль ☐ октябрь ☐ февраль ☐ май ☐ август ☐ ноябрь

Приложение 1

■ ВОПРОСНИК ISAAC ДЛЯ ВОСЬМИКЛАССНИКОВ (продолжение)

17. За прошедшие 12 месяцев как сильно это заболевание носа мешало Вашей ежедневной активности? ☐ Никогда ☐ Немного ☐ Умеренно ☐ Сильно

18. У Вас когда-нибудь были сенная лихорадка, поллиноз, сезонный ринит? ☐ ДА ☐ НЕТ

19. У Вас когда-нибудь была зудящая сыпь, которая появлялась и исчезала по крайней мере в течение 6 месяцев? ☐ ДА ☐ НЕТ

ЕСЛИ ВЫ ОТВЕТИЛИ "НЕТ", пожалуйста, перейдите к вопросу 24.

20. Отмечалась ли эта зудящая сыпь за последние 12 месяцев? ☐ ДА ☐ НЕТ

ЕСЛИ ВЫ ОТВЕТИЛИ "НЕТ", пожалуйста, перейдите к вопросу 24.

21. Эта зудящая сыпь поражала ли какие-нибудь из следующих мест: локтевые сгибы, позади колен, впереди лодыжек, под ягодицами, вокруг шеи, глаз, ушей? ☐ ДА ☐ НЕТ

22. За последние 12 месяцев исчезала ли эта сыпь полностью? ☐ ДА ☐ НЕТ

23. За последние 12 месяцев как часто, в среднем, Вы просыпались ночью от этой зудящей сыпи? ☐ Никогда за последние 12 месяцев ☐ Менее, чем одну ночь в неделю ☐ Одну и более ночей в неделю

24. У Вас когда-нибудь были экзема, нейродермит, atopический дерматит? ☐ ДА ☐ НЕТ

■ ВОПРОСНИК ISAAC ДЛЯ РОДИТЕЛЕЙ ПЕРВОКЛАССНИКОВ (продолжение)

17. За прошедшие 12 месяцев как сильно это заболевание носа мешало ежедневной активности Вашего ребенка? ☐ Никогда ☐ Немного ☐ Умеренно ☐ Сильно

18. У Вашего ребенка когда-нибудь были сенная лихорадка, поллиноз, сезонный ринит? ☐ ДА ☐ НЕТ

19. У Вашего ребенка когда-нибудь была зудящая сыпь, которая появлялась и исчезала по крайней мере в течение 6 месяцев? ☐ ДА ☐ НЕТ

ЕСЛИ ВЫ ОТВЕТИЛИ "НЕТ", пожалуйста, перейдите к вопросу 25.

20. Отмечалась ли эта зудящая сыпь у Вашего ребенка за последние 12 месяцев? ☐ ДА ☐ НЕТ

ЕСЛИ ВЫ ОТВЕТИЛИ "НЕТ", пожалуйста, перейдите к вопросу 25.

21. Эта зудящая сыпь поражала ли какие-нибудь из следующих мест: локтевые сгибы, позади колен, впереди лодыжек, под ягодицами, вокруг шеи, глаз, ушей? ☐ ДА ☐ НЕТ

22. В каком возрасте эта зудящая сыпь появилась впервые? ☐ До 2-х лет ☐ В возрасте 2–4 года ☐ В возрасте 5 лет и старше

23. За последние 12 месяцев исчезала ли эта сыпь полностью? ☐ ДА ☐ НЕТ

24. За последние 12 месяцев как часто, в среднем, Ваш ребенок просыпался ночью от этой зудящей сыпи? ☐ Никогда за последние 12 месяцев ☐ Менее, чем одну ночь в неделю ☐ Одну и более ночей в неделю

25. У Вашего ребенка когда-нибудь были экзема, нейродермит, atopический дерматит? ☐ ДА ☐ НЕТ

ЛИТЕРАТУРА

1. Silverberg J.I. Public Health Burden and Epidemiology of Atopic Dermatitis // *Dermatol. Clin.* 2017. Vol. 35, № 3. P. 283–289.
2. Atopic dermatitis and the atopic march revisited / S.C. Dharmage, A.J. Lowe, M.C. Matheson et al. // *Allergy*. 2014. Vol. 69. P. 17–27.
3. Мингалиев Р.А., Кудрявцева А.В. Атопический дерматит у детей как мультифакториальное заболевание, причины возникновения и особенности лечения // *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2017. № 1. С. 8–14.
4. DaVeiga S.P. Epidemiology of atopic dermatitis: a review // *Allergy Asthma Proc.* 2012. Vol. 33, № 3. P. 227–34.
5. Investigating international time trends in the incidence and prevalence of atopic eczema 1990–2010: a systematic review of epidemiological studies / I.A. Deckers, S. McLean, S. Linssen et al. // *PLoS ONE*. 2012. № 7: e39803.
6. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: a global synthesis / J. Mallol, J. Crane, E. von Mutius et al. // *Allergol. Immunopathol. (Madr.)*. 2013; Vol. 41. P. 73–85.
7. Атопический дерматит у детей: современные клинические рекомендации по диагностике и терапии / Л.С. Намазова-Баранова, А.А. Баранов, А.А. Кубанова и др. // *Вопросы современной педиатрии*. 2016. Т.15, № 3. С. 279–294.
8. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Самарской области №1260 от 29.06.2009 г. «О порядке представления сведений для формирования Единого областного банка данных оказанных медицинских услуг населению Самарской области».
9. Стандартизованное эпидемиологическое исследование аллергических заболеваний у детей (адаптация программы «Международное исследование астмы и аллергии у детей» (ISAAC) в России): методическое пособие для врачей / С.М. Гавалов, Е.Г. Кондюрина, Т.Н. Елкина и др. М., 1998, 30 с.
10. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению atopического дерматита. Аллергология. Федеральные клинические рекомендации. Под ред. академика РАН Р.М. Хаитова, проф. Н.И. Ильиной. М., 2014, 124 с.
11. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс, 2016. 768 с.