

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.

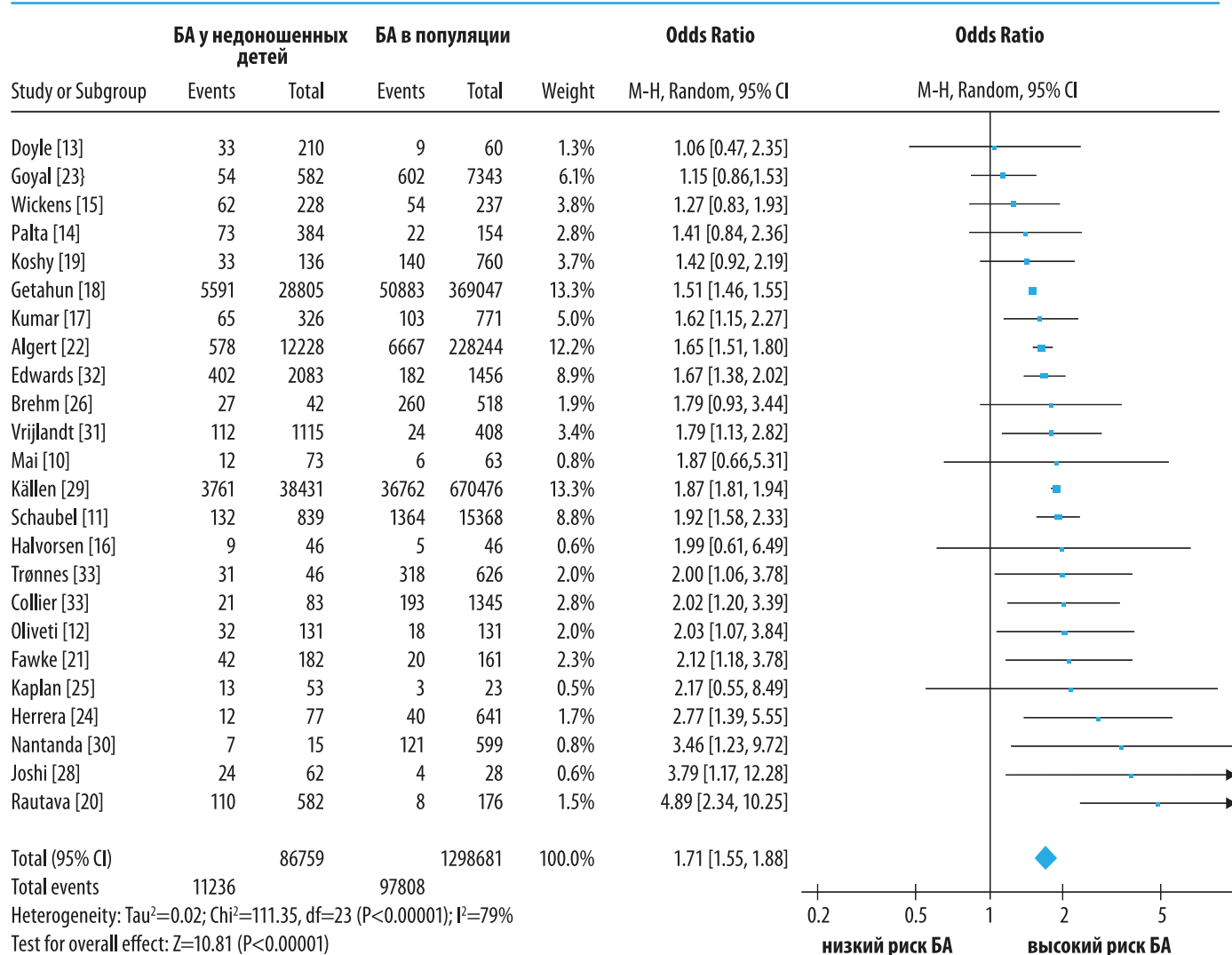
Выполненный за 20-летний период метаанализ распространенности БА среди недоношенных детей с БЛД и с отсутствием последней выявил

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: mdovsyannikov@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 los 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. ■