

На правах рукописи

МАРАКУЛИНА

Алёна Викторовна

**ОПТИМИЗАЦИЯ КОНТРОЛЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ
ПРИ РЕКУРРЕНТНЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЯХ
У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА**

14.01.08 — Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Екатеринбург–2021

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель

Доктор медицинских наук, профессор

Сабитов Алебай Усманович

Официальные оппоненты:

Мещеряков Виталий Витальевич — доктор медицинских наук, профессор, Бюджетное учреждение высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа — Югры «Сургутский государственный университет», заведующий кафедрой детских болезней.

Федоров Игорь Анатольевич — доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой факультетской педиатрии имени Н.С. Тюриной.

Ведущая организация

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «___» _____ 21 г. в «___» часов на заседании совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук Д 208.102.02, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в библиотеке имени В.Н. Климова ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России по адресу: 620028 г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17, на сайте университета www.usma.ru, а также на сайте ВАК Минобрнауки России: vak.minobrnauki.gov.ru

Автореферат разослан «___» _____ 21 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета
д.м.н., профессор



**Гришина
Ирина Федоровна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность

По оценке Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), бронхиальной астмой (БА) страдают около 300 миллионов человек (Global Initiative for Asthma (GINA), 2020). Согласно результатам эпидемиологических исследований, в РФ распространенность БА среди детского населения составляет около 10 % (Вишнёва, Е.А., 2017; Гапоненко Е.А., 2018; Жаков Я.И., 2019; Овсянников Н.В., 2019). В настоящее время снизились уровень смертности от БА и частота тяжелых форм заболевания (Зайцева С.В., 2019; Мизерницкий Ю.Л., 2018; Ненашева Н.М., 2018). Однако добиться полного контроля течения БА удается менее чем в половине случаев (Гапоненко В.П., 2018; Добрынина Е.А., 2017; Лещенко И.В., 2019; Ненашева Н.М., 2018; Овсянников Н.В., 2019; Фассахов Р.С., 2017; Mendes, F.C., 2019; Xiang, Y., 2019). Существуют факторы, повышающие риск обострений БА и ухудшающих контроль заболевания. К таким триггерам у детей дошкольного возраста относятся, в первую очередь, респираторные вирусы (Зайцева, О.В., 2017; Намазова-Баранова, 2017; Старостина Л.С., 2017; Фассахов Р.С., 2017; Федоров И.А., 2017; Engelkes M., 2020; Kumar P., 2020). В современной педиатрии применяется термин «рекуррентные респираторные заболевания» (PP3) (ERS task force 2014).

Согласительные документы определяют уровень контроля БА как наиболее предпочтительный и общепринятый динамический критерий оценки стабильности пациентов (GINA, 2020; Национальная программа, 2017). Выделены функциональные предвестники обострения БА, в частности, это определенные изменения объема форсированного выдоха за секунду (ОФВ₁), пиковой скорости выдоха (ПСВ) (Брейкин Д.В., 2014; Геппе Н.А., 2016; Жаков Я.И., 2019; Garcia C.A., 2019). По данным литературы, оценка функции внешнего дыхания (ФВД) методом компьютерной бронхофонографии не зависит от техники выполнения пациентами респираторных маневров и потому может применяться в том числе у детей раннего возраста (Геппе Н.А., 2016; Мещеряков В.В., 2017).

Дошкольный возраст имеет важное значение как период манифестации БА. Особое значение в этом возрасте имеет повышение эффективности профилактики вирусной инфекции, что может положительно влиять на контроль БА. Среди разных методов профилактики дискутируется медикаментозная профилактика острых респираторных инфекций (ОРИ). В ряде исследований описана эффективность препаратов с противовирусной активностью и иммуномодуляторов (Геппе Н.А.,

2018; Жаков Я.И., 2019; Заплатников А.Л., 2015; Кондюрина Е.Г., 2016). При оценке степени контроля БА необходимо учитывать не только клинические проявления заболевания, но и функцию внешнего дыхания, а также характер реакций иммунной системы. Таким образом, изучение факторов, влияющих на оптимизацию контроля БА у детей дошкольного возраста следует признать актуальным и своевременным.

Степень разработанности темы исследования

Основанием для проведения диссертационного исследования послужил неослабевающий интерес исследователей к достижению достаточного контроля БА (Гапоненко В.П., 2018; Добрынина Е.А., 2017; Лещенко И.В., 2019; Ненашева Н.М., 2018; Овсянников Н.В., 2019; Фассахов Р.С., 2017; Mendes, F.C., 2019; Xiang, Y., 2019). Понимание особенностей иммунных механизмов, обуславливающих взаимосвязь БА и ОРВИ, необходимо для разработки мер профилактики и лечения ОРВИ и возможного повышения контроля БА. По данным согласительных документов, есть функциональные предвестники обострения БА, в частности, это определенные изменения ОФВ₁, ПСВ (GINA, 2020). Однако в педиатрической практике мы не нашли работ о сочетанном применении трех методов оценки ФВД — компьютерной спирометрии, пикфлоуметрии и компьютерной бронхофонографии (КБФГ) — с целью улучшения мониторинга контроля БА и выявления ранних предвестников обострения.

Цель исследования

Разработать научно обоснованную технологию повышения контроля БА у детей дошкольного возраста с РРВИ на основании комплексного клинико-иммунологического и инструментального мониторинга течения болезни.

Задачи исследования

1. Оценить влияние различных провоцирующих факторов на частоту обострений БА при разных вариантах ее контроля у детей дошкольного возраста.

2. Охарактеризовать показатели функции внешнего дыхания, используя возможности трех методов: пикфлоуметрии, компьютерной спирометрии и компьютерной бронхофонографии при различных уровнях контроля БА у детей дошкольного возраста с РРВИ. Определить наиболее чувствительный функциональный предвестник ухудшения контроля БА.

3. Описать особенности расстройств иммунной системы в зависимости от уровня контроля течения БА у пациентов дошкольного возраста с РРВИ.

4. На основании динамики клиники, показателей функции внешнего дыхания и иммунного статуса оценить у детей с БА профилактический эффект применения препарата с противовирусным действием на основе технологически обработанных аффинно очищенных антител к CD4⁺-рецептору, интерферону гамма и гистамину курсами разной длительности.

5. Оценить уровень контроля БА по данным катамнеза через год.

Гипотеза исследования

РРИ негативно влияют на уровень контроля БА у детей дошкольного возраста, что подтверждается клиническими, лабораторными и функциональными данными. Повышение резистентности к РРИ, в том числе с помощью медикаментозных препаратов, способствует снижению их частоты, что может повысить уровень контроля БА за счет уменьшения вирусиндуцированных обострений заболевания.

Научная новизна исследования

Выявлено, что каждый уровень контроля БА при РРИ у детей дошкольного возраста сопровождается наличием определенной степени сенсибилизации и отклонений в показателях иммунной системы. Недостаточный контроль БА сопровождался поливалентной сенсибилизацией и активацией Th2-пути за счет увеличения числа CD3⁺-лимфоцитов, синтезирующих IL-4, и снижения CD3⁺, синтезирующих INF γ . Контролируемое течение БА сопровождалось моновалентной сенсибилизацией и активацией Th1-пути при сниженном количестве CD3⁺-лимфоцитов, содержащих IL-4, и нормальном уровне CD3⁺, синтезирующих INF γ .

Компьютерная бронхофонография в сочетании с пикфлоуметрией и спирометрией повышает информативность оценки ФВД у детей дошкольного возраста с БА за счет выявления скрытых вентиляционных нарушений. Показано, что КБФГ является наиболее чувствительным методом, позволяющим выявить функциональную реакцию бронхов, предшествующую клинической картине ухудшения контроля и развития обострения бронхиальной астмы. Отклонения в высокочастотном диапазоне с наличием положительного теста с бронхолитическим препаратом при проведении БФГ были предвестниками ухудшения контроля над течением БА и развития обострения.

Назначение детям дошкольного возраста с БА при РРИ препарата с противовирусным действием на основе технологически обработанных аффинно очищенных антител к CD4⁺-рецептору, INF γ и гистамину способствует сокращению частоты эпизодов острых респираторных инфекций (ОРИ), развитию их лёгких

форм с неосложненным течением, улучшению показателей ФВД, снижению дисбаланса иммунокомпетентных клеток (ИКК), синтезирующих IL-4 и INF γ .

Предложена формула прогноза эпизодов РРИ у детей дошкольного возраста с БА, учитывающая перинатальный анамнез, клинико-анамнестические данные и результаты лабораторной диагностики.

Теоретическая и практическая значимость

1. Предложены функциональные показатели изменений аэродинамики нижних дыхательных путей, определяемые методом КБФГ как наиболее ранние предикторы ухудшения контроля над течением БА и развития обострения.

2. Предложена формула прогноза РРИ у детей дошкольного возраста с БА.

3. Дано обоснование назначения препарата с противовирусным действием на основе технологически обработанных аффинно очищенных антител к CD4⁺-рецептору, INF γ и гистамину у детей дошкольного возраста с БА для профилактики РРИ. Применение препарата в течение 4 месяцев в период сезонного подъема заболеваемости ОРИ продемонстрировало его безопасность, способствовало снижению частоты и преобладанию легких форм ОРИ, привело к сокращению показаний к назначению антибактериальной терапии (АБТ), что создало условия для повышения уровня контроля БА.

Положения, выносимые на защиту

1. БА на фоне стандартной базисной терапии у детей дошкольного возраста с РРИ имеет контролируемое и неконтролируемое течение. Факторы, приводящие к недостаточному контролю БА, — это низкая резистентность к ОРИ, поливалентная сенсibilизация, наличие двух и более фоновых аллергических заболеваний, одновременная чувствительность к нескольким триггерам с приоритетным значением РРИ.

2. Сочетание увеличения показателя акустической работы дыхания в высокочастотном диапазоне с положительным тестом с бронхолитическим препаратом при проведении КБФГ является ранним предвестником ухудшения контроля над течением БА и развития ее обострения.

3. БА с недостаточным контролем у детей дошкольного возраста с РРИ сопровождается дисбалансом ИКК, характерным для активации Th2-ответа.

4. Препарат с противовирусным действием на основе технологически обработанных аффинно очищенных антител к CD4⁺-рецептору, INF γ и гистамину, назначенный в дополнение к базисной терапии БА, способствует снижению частоты

и тяжести эпизодов ОРВИ, улучшению показателей ФВД, уменьшению дисбаланса в показателях иммунного статуса, что создает условия для повышения уровня контроля БА и сокращению объема получаемой базисной терапии.

Степень достоверности и апробация результатов

Фрагменты работы были представлены в виде устных докладов и обсуждены на Третьем Уральском медицинском форуме «Здоровая семья — здоровая Россия» (г. Екатеринбург, 6-7 ноября 2014 г.); Всероссийском конгрессе «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение, профилактика» (г. Санкт-Петербург, 17-18 октября 2014 г.); конгрессе «Актуальные вопросы инфекционной патологии» (г. Екатеринбург, 18 марта 2015 г.); Всероссийском конгрессе «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика» (г. Санкт-Петербург, 10 октября 2015 г.); 4 Конгрессе евро-азиатского общества по инфекционным болезням (г. Санкт-Петербург, 20 мая 2016 г.); конференции «Современные проблемы диагностики и лечения заболеваний органов дыхания у детей» (г. Екатеринбург, 1 марта 2012 г.) и заседаниях общества пульмонологов и аллергологов (г. Екатеринбург, декабрь 2015 г.).

Результаты исследования внедрены в практику работы пульмонологического отделения муниципального городского учреждения «Детская городская клиническая больница № 9» (МАУ «ДГКБ № 9»), включены в учебное пособие для студентов педиатрического факультета, используются в учебном процессе на кафедре инфекционных болезней и клинической иммунологии, кафедре поликлинической педиатрии и педиатрии ФПК и ПП федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

По материалам диссертационного исследования опубликовано 16 научных работ, в том числе 7 — в журналах, рекомендуемых ВАК при Минобрнауки России. Получен патент РФ № 26152824 от апреля 2017 г.

Личное участие автора

Автором самостоятельно проведен патентно-информационный поиск, планирование диссертации, разработаны формализованные информационные бланки и электронная база данных. Организовано и проведено проспективное наблюдение за пациентами, включенными в исследование. Автор владеет методом компьютерной бронхофонографии, пикфлоуметрии и спирометрии. Самостоятельно проведена статистическая и графическая обработка полученных данных, интерпретация результатов, формулировка выводов и практических рекомендаций.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 180 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов и обсуждения полученных данных, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 4 рисунками, 49 таблицами, 11 формулами. Список литературы содержит 268 источников, в том числе 77 иностранных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование проведено на базе МАУ «ДГКБ № 9» г. Екатеринбурга. Набор пациентов осуществлялся в период с 2012 по 2016 гг. В исследование включено 110 детей. До начала исследования получено одобрение локального этического комитета МАУ «ДГКБ № 9» (главный врач А.А. Карлов) (протокол № 2 от 23.01.2012 г.)

Критерии включения: возраст от 3 до 6 лет 11 мес. 29 дней; документально зафиксированные сведения о давности верификации диагноза БА — не менее 3-х месяцев; легкое и среднетяжелое течение БА; соблюдение условий базисного лечения БА; частота ОРИ за предыдущий год — 5 и более эпизодов; отсутствие указаний о применении иммуноотропных препаратов за последние 6 месяцев; получение информированного согласия законных представителей пациентов (родителей, опекунов) в письменной форме на участие в исследовании.

Всем пациентам было проведено комплексное обследование, включающее сбор анамнеза, определение антропометрических данных (определение массы и длины тела, расчет индекса массы тела (ИМТ)), лабораторные методы исследования — общий анализ крови (ОАК), общий анализ мочи (ОАМ), биохимический анализ крови. Оценка ФВД методом СГ и ПФМ осуществлялась по схеме 0-1-2-3-4 месяца (n=90). Дополнительные исследования — при наличии показаний. У части детей (n=20) дополнительно ФВД оценивалась посредством КБФГ.

У всех пациентов проведена оценка результатов аллергологического исследования методом кожных скарификационных проб с бытовыми, эпидермальными, пищевыми и пыльцевыми аллергенами. В динамике (0-1 мес.) у части (n = 90) пациентов проведено иммунологическое исследование (показатели клеточного, гуморального иммунитета, фагоцитоза, цитокинового статуса в сыворотке крови и секреторного IgA (sIgA) в слюне).

Спиометрия проводилась на диагностическом спирографе «Спиrolаб РС» (Италия) и Infant Pulmonare Lab–Ferras (США); определение ПСВ осуществлялось стандартными портативными пикфлоуметрами Mini Wright Peak Flow Meter «Clement Clark International Ltd» (Великобритания). Оценка результатов проводилась в соответствии с клиническими рекомендациями Российского респираторного общества (2015 г.) с учетом возрастных и антропометрических данных у детей. КБФГ проводилась с помощью автоматизированного бронхофонографического диагностического комплекса. При оценке показателей БФГ использовались нормативы, полученные при обследовании здоровых детей (Старостина Л.Г., 2009).

Уровень контроля БА оценивался по категориальным и ординарным критериям (GINA, 2015 г.). Согласно категориальной шкале, БА делится на контролируруемую, частично контролируемую и неконтролируемую. Любая степень выраженности недостаточности контроля над течением БА подразумевает под собой коррекционные действия с целью его восстановления. Поэтому частично контролируемая и неконтролируемая категории контроля БА были объединены в одну группу — недостаточный контроль БА. Ординарные шкалы позволяют выражать контроль в виде непрерывной числовой переменной. В работе применялся опросник (АСТ-С) по оценке выраженности симптомов БА. Тяжесть симптомов РРИ оценивалась по 4-бальной шкале: 0 — отсутствие симптомов, 1 — легкая степень, 2 — средняя степень, 3 — тяжелая степень. Лёгкая форма расценивалась при сумме баллов от 1 до 4, среднетяжелая — от 6 до 8, тяжелая — при 9 баллах. Дополнительно учитывалось наличие обострений БА и бактериальных осложнений. Был рассчитан индекс резистентности ($ИР = \text{число ОРИ} / \text{число месяцев наблюдения}$) при включении в исследование и в динамике наблюдения за пациентами. ИР более 0,5 считался низким. (Омолоева Т.С., 2012).

Оценивалась переносимость следующих уровней физической активности: умеренной (быстрая ходьба, активные игры, спортивные занятия, прогулки с животными) и высокой интенсивности (бег, быстрая езда на велосипеде, спортивное соревнование, быстрое плавание и т.д.) (Глобальная стратегия по питанию, физической активности и здоровью; ВОЗ).

С целью снижения частоты развития эпизодов РРИ проведена оценка профилактической и терапевтической эффективности препарата с противовирусным действием на основе технологически обработанных аффинно очищенных антител к $CD4^+$ -рецептору, $INF\gamma$ и гистамину (таблетки для рассасывания, производитель — ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг», ЛСР-00732/290710).

Терапевтическая эффективность препарата включала в себя оценку длительности и тяжести эпизодов ОРИ, длительности лихорадочного периода, наличия осложнений и частоты обострений БА на фоне ОРИ. Профилактическая эффективность — по расчету ИР. Прием используемого препарата осуществлялся согласно инструкции по применению, профилактическая схема — 1 т в день от 1 до 4-х мес., при возникновении симптомов ОРИ использовалась терапевтическая схема в течение 5 дней: 1-ый день лечения принимают 8 т, из них по 1 т каждые 30 минут в первые два часа (всего 5 т за 2 часа), затем в течение этого же дня принимают по 1 т 3 раза через равные промежутки времени; 2-5-ый день — по 1 т три раза в сутки.

Катамнестическое исследование на предмет резистентности к ОРИ в выделенных группах пациентов было проведено через 1 год. Данные получены путем беседы с законными представителями ребенка и ретроспективного анализа медицинской документации — выкипировки данных из истории развития ребенка (ф. № 112/у).

Статистическая обработка результатов проводилась на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ Microsoft Office XP и дополнительной программы с набором функций для Excel с использованием прикладных рабочих пакетов статистического анализа Statistica 6.0.

Количественные данные имели отличное от нормального распределение, поэтому при статистическом анализе использовались методы непараметрической статистики. В качестве меры центральной тенденции указывается медиана, в качестве меры рассеяния — интерквартильный размах (значения 25-го и 75-го квартилей). Достоверность различий показателей между двумя независимыми группами оценивалась по критерию Манна-Уитни, между двумя зависимыми группами — по критерию Вилкоксона. Сравнение трех независимых групп проводилось посредством критерия Краскела-Уоллиса. Парный критерий Вилкоксона с поправкой Бонферрони применялся для сравнения трех и более зависимых групп. Статистически значимыми считались различия при значении $p < 0,05$. Непараметрический критерий хи-квадрат использовали для оценки качественных признаков, значимости долей (процентов). С целью определения вероятности наступления исхода в группе применили расчет отношения шансов (OR). Для расчета «отсроченности ОРИ» (количество дней до нового эпизода ОРИ) применен анализ выживаемости по методу регрессии Кокса.

Вычисление степени иммунологических расстройств (СИР) с последующим построением формул расстройств иммунной системы (ФРИС) проводилось по методу Земского А.М. (2011 г.). СИР выражалась в процентах в виде трех степеней

отклонений по иммунологическим параметрам с использованием формулы: $СИР = \text{Показатель больного} - 1 / \text{Показатель принятый за норму} \times 100$.

Проведена оценка тесноты связи между анализируемыми параметрами с использованием коэффициента корреляции Спирмена (r_s): значения r_s 0,3 и ниже — показатель слабой связи между параметрами, от 0,4 до 0,7 — показатель связи средней силы, значения r_s от 0,7 и выше — показатель высокой тесноты связи.

Для построения диагностической формулы были использованы математические методы пошагового дискриминантного анализа. На этапе обучения для построения линейной дискриминантной функции по обучающей выборке (30 истории болезни) были использованы наиболее информативные признаки.

Дискриминантная функция имеет следующий вид: $f(x) = K_1 \cdot X_1 + K_2 \cdot X_2 + \dots \text{const}$, где K_1 , K_2 , const — значения коэффициентов, рассчитанные программой распознавания.

Качество прогноза подтверждено путем создания экзаменационной выборки.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ



Дизайн исследования

Среди 110 пациентов дошкольного возраста с БА легкого или среднетяжелого течения распределение по полу оказалось следующим: мальчиков было 69 (62,72 %), девочек — 41 (37,27 %). Медиана возраста детей составила 5,5 года (3,5; 6,9 лет). Все пациенты были городскими жителями. Согласно полученным данным,

контролируемое течение БА на момент включения в исследование было у 37 пациентов (33,63 %), недостаточно контролируемое — у 73 (66,36 %) (таблица 1).

Таблица 1 — Распределение пациентов с БА по уровню контроля заболевания

Группа, n=110	Абс. количество / % от общего количества детей	Пол		Возраст, Ме (LQ;UQ)	Значимость (p)
		Мальчики	Девочки		
Контролируемая БА	37 / 33,63	21	16	6,0 (5,3; 6,6)	p<0,05 p*>0,05
Недостаточный контроль БА	73 / 66,36	48	25	5,5 (3,5; 6,1)	

Примечание: p — статистическая значимость результатов (половой состав) при сравнении изменений показателей между группами; p* — статистическая значимость результатов (возрастной состав) при сравнении изменений показателей между группами.

Распределение по степени тяжести БА среди наблюдаемых больных было следующим: легкая — у 74 (67,27 %) детей, из них персистирующее течение — у 58 (78,37 %), интермиттирующее — у 16 (21,62 %); среднетяжелая БА — у 36 (32,72 %), из них все пациенты имели персистирующее течение. Соматический статус характеризовался наличием фоновой и сопутствующей патологией. Среди фоновой аллергической патологии были круглогодичный и / или сезонный аллергический ринит (АР) (n=90 — 81,81 %), атопический дерматит (АД) (n=70 — 63,63 %), аллергический конъюнктивит (АК) (n=20 — 18,18 %) и инсектная аллергия (ИА) (n=4 — 5,45 %). Изолированно БА отмечалась у 7 (6,36 %) детей. Среди сопутствующих заболеваний: вегетативная дисфункция нервной системы (F 45.3) — у 20,90 % (n=23), гастроэзофагеальный рефлюкс без эзофагита (К 21.9) — у 6,36 % (n=7), гастродуоденит неуточненный (К 29.9) — у 10,00 % (n=11), ожирение из-за избыточного поступления энергетических ресурсов (Е 66.0) — у 12,72 % (n=14).

Среди пациентов с **недостаточным контролем** БА частота АР и АД составила 79,45 % (n=58) и 72,60 % (n=53). Сочетание 2-х и более аллергических заболеваний среди них встречалось чаще, по сравнению детьми, имеющими контролируемое течение БА: 84,93 % (n=62) против 21,62 % (n=8) (p<0,05). Среди пациентов с **контролируемой** БА преобладали пациенты только с одним фоновым аллергическим заболеванием (78,37 %, n=29).

В группе детей с *контролируемым течением* БА по результатам скарификационных проб сенсibilизация к одному аллергену была у 64,86 %, поливалентная сенсibilизация — у 35,13 % пациентов. В группе детей с *недостаточным контролем* БА моносенсibilизация выявлена у 13,51 %, поливалентная — у 61, 64 % пациентов. Отрицательные результаты получены у 31,50 % пациентов, имевших в 1,5 раза выше частоту эпизодов РРИ, которые сопровождались обострением БА.

РРИ были триггером обострений БА в группах пациентов с *контролируемой* и *неконтролируемой* БА в 81,01 % и 97,28 % соответственно. Далее, по частоте встречаемости следовали физическая нагрузка (n=84 (76,36 %), из них 20 пациентов были с *контролируемой* БА (23,80 %) и 64 — с *недостаточным* контролем заболевания (76, 19 %)) и воздействие холодного воздуха (n=81, (73,63 %), из них 19 детей — с *контролируемой* БА (23,45 %) и 62 ребенка — с *недостаточным* контролем заболевания (76,54 %)). В группе пациентов с *недостаточным контролем* БА достоверно чаще регистрировалось наличие двух и более провокаторов обострений заболевания (84,93 %). В группе с *контролируемой БА* достоверно чаще регистрировалось наличие одного триггера (64,86 %). Препараты базисной терапии БА у пациентов, включенных в исследование (GINA, 2015), представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Исходные препараты базисной терапии у пациентов с БА на момент включения в исследование

Препараты базисной терапии	Частота в общей группе детей с БА. Абс. / %
Отсутствие	16 / 14,50
Кромоглициевая кислота / недокромил натрия	2 / 1,81
Монтелукаст 4мг., 5мг.	22 / 20,00
Беклазона дипропионат (ДАИ) 50мкг., 100 мкг.	59 / 53,63
Флутиказон 50мкг / сальметерол 25 мкг. (ДАИ)	14 / 12,72
Будесонид 80мкг / формотерол 4,5 мкг. (ДПИ)	4 / 3,63

Примечание: общее число наблюдений не соответствует 100% из-за применения двух препаратов с разным механизмом действия у части пациентов.

В группе детей с *недостаточным контролем* БА у 65,82 % пациентов определялась высокая суточная лабильность бронхов (СЛБ). Среди детей с *контролируемой* БА в 100,00 % случаев СЛБ была в пределах допустимых значений. Медиана СЛБ в группе детей с недостаточным контролем БА достоверно

больше, чем в сравниваемой группе: 25,00 (16,50; 30,00) против 10,50 (7,00; 12,00) % соответственно ($p < 0,05$).

В группе детей с *контролируемой* БА показатели ПСВ_{75%} и ОФВ₁ были достоверно выше, чем в группе детей с неконтролируемым процессом. Частота положительной реакции на проведение теста с бронхолитическим препаратом при спирометрии в группе пациентов с *недостаточным контролем* БА достоверно выше, чем в сравниваемой группе (таблица 3).

Таблица 3 — Основные показатели ФВД по данным компьютерной спирометрии в сравниваемых группах при разном уровне контроля течения БА

Основные показатели компьютерной спирометрии	Группы пациентов		
	Общая группа пациентов, n=90 Me (LQ;UQ)	Контролируемая БА, n=28 Me (LQ;UQ)	Недостаточный контроль БА, n=62 Me (LQ;UQ)
ОФВ ₁ , % от должного	80,0 (70,0; 92,0)	90,0 (85,0; 98,0)*	68,0 (64,0; 80,0)*
ОФВ ₁ , л.	0,76 (0,37; 1,25)	0,85 (0,45; 1,33)*	0,64 (0,34; 1,10)*
ПСВ _{75%} , % от должного	74,0 (58,0; 86,0)	85,0 (65,0; 98,0)*	54,0 (48,0; 60,0)*
ПСВ _{75%} , л./с.	0,74 (0,35; 1,21)	0,85 (0,39; 1,37)*	0,54 (0,29; 0,88)*
Положительный тест с бронхолитиком, абс.	44	4*	40*

Примечание: * — значимость результатов между пациентами с достаточным контролем БА и пациентами с недостаточным контролем БА, $p < 0,05$.

Таблица 4 — Медианы стартовых показателей акустической работы дыхания у детей с бронхиальной астмой с разным уровнем контроля заболевания (МкДж)

Показатель	Контролируемая БА, Me (LQ; UQ)	Недостаточный контроль БА, Me (LQ; UQ)	Здоровые дети, Me (LQ; UQ)	Значимость
A1	4,9 (3,3; 7,0)	5,2 (3,5; 7,3)	4,37 (2,4; 6,34)	$p > 0,05$
A2	0,80 (0,65; 1,0)	0,95 (0,8; 1,2)	0,67 (0,33; 1,01)	$p > 0,05$
A3	0,06 (0,05; 0,07)*	0,08 (0,05; 0,095)*	0,03 (0,02; 0,04)	* $p < 0,05$ $p > 0,05$

Примечание: *р — статистическая значимость между показателями АКРД пациентов, включенных в исследование, и опорными показателями здоровых детей (Старостина Л.Г., 2009); р — статистическая значимость показателей АКРД между сравниваемыми группами.

При КБФГ параметры АКРД в высокочастотном диапазоне у пациентов были достоверно выше, чем соответствующие опорные показатели здоровых детей, что свидетельствует о нарушении проходимости в нижних дыхательных путях ($p < 0,05$) (таблица 4).

В иммунном статусе пациентов при *недостаточном уровне* контроля БА выявлено снижение $CD4^+$ — $0,7 (0,5; 1,1) \times 10^9/\text{л}$, повышение IgE — $220,0 (120,0; 408,0)$ МЕ/мл, IgM — $1,3 (1,1; 1,4)$ г/л, эозинофилов — $0,65 (0,59; 0,77) \times 10^9/\text{л}$ в сравнении со здоровыми детьми и с группой детей, имеющих *контролируемое* течение заболевания. Частота отклонений показателей иммунного статуса отражена в ФРИС. В группе с *недостаточным контролем* БА ФРИС включала повышение $CD3^+ / IL-4$ (52,13 % случаев), IgM (63,12 % пациентов), IgE (79,05 % пациентов) и эозинофилов (60,32 %) на фоне снижения $CD4^+$ (65,82 %), $CD3^+ / INF\gamma$ (47,94 %), НСТ (ст) (65,72 %), sIgA (21,12 %). В группе с *контролируемой* БА в пределах референтных значений уровень $CD3^+ / INF\gamma$ (ст) был у 75,76 % детей, $CD4^+$ — у 70,35 %, IgM, IgE и НСТ (ст) — у 73,02 %, 80,04 % и 62,27 % больных соответственно, эозинофилов — у 71,23 %. В 76,61 % случаев уровень $CD3^+ / IL-4$ (ст) был снижен. Таким образом, ФРИС при неконтролируемой БА на фоне РПИ выражалась в сниженной возможности к продукции $INF\gamma$, повышенной возможности к продукции IL-4 и иммуноглобулинов IgE и IgM, что на фоне снижения $CD4^+$ -лимфоцитов и ИРИ ($CD4^+ / CD8^+$) указывало на имеющийся дисбаланс в иммунном статусе больных.

В связи с отклонениями в иммунном статусе, выявленными при БА у детей с РПИ, особенно при недостаточном контроле заболевания, с целью профилактики и лечения ОРВИ в основной группе использован препарат с противовирусным действием на основе технологически обработанных аффинно очищенных антител к $CD4^+$ рецептору, $INF\gamma$ и гистамину. Согласно инструкции, применение данного препарата приводит к переключению Th2- на Th1-путь реализации иммунного ответа с соответствующим спектром вырабатываемых цитокинов.

За первый месяц наблюдения пациенты основной группы, получавшие препарат, достоверно реже, чем в группе сравнения, болели ОРВИ: 19 / 38,00 % против 34 / 85,00 % ($p = 0,0004$). Не было случаев ОРВИ в основной группе у 31 ребенка (62,00 %), в группе сравнения — только у 6 (15,00 %) ($p = 0,0001$). Среди детей основной группы отсутствовали повторные эпизоды ОРВИ. В группе сравнения у троих детей зафиксированы повторные эпизоды ОРВИ. За этот период 42 ребенка имели внутрисемейные контакты с болеющими ОРВИ: в основной группе из 21 ребенка заболело 2 (9,52 %), в группе сравнения из 21 ребенка заболело 17 (80,95 %)

($p=0,0000$). ОРИ вызвало обострение БА в основной группе у 5 детей, в группе сравнения — у 15 детей ($p=0,03$). Среди пациентов основной группы достоверно реже потребовалось назначение АБТ ($n=4$, 8,00 %), чем в группе сравнения ($n=11$, 27,50 %; $p=0,01$). ИР у пациентов основной группы в 83,32 % нормализовался, что сопровождалось достижением достаточного контроля БА по всем необходимым критериям оценки. Медиана возраста составила 4,7 (3,0; 6,9) года. Пациенты группы сравнения, напротив, в итоге наблюдения имели низкий ИР в 70,00 % случаев. Медиана возраста у данных пациентов составила 6,2 (5,8; 6,9) года, что достоверно выше, чем в основной группе ($p=0,04$).

Продолжительность симптомов интоксикации и самих эпизодов ОРИ при использовании терапевтической схемы приема исследуемого препарата у детей основной группы была короче, чем в группе сравнения ($p=0,0001$) (таблица 5).

Таблица 5 — Продолжительность клинических симптомов респираторной инфекции в сравниваемых группах в первый период наблюдения

Группы пациентов	Продолжительность симптомов острой респираторной инфекции (дни) Me (LQ; UQ)				
	Повышение температуры тела	Симптомы интоксикации	Кашель	Хрипы в легких при наличии обострения БА	Длительность эпизода ОРИ
Основная, $n=50$	1,7 (1,4; 3,5)**	2,5 (1,5; 4,0)**	6,0 (4,0; 7,0)	1,5 (1,0; 2,5)	5,1 (3,0; 8,5)*
Сравнения, $n=40$	4,0 (2,8; 6,5)**	4,8 (3,5; 6,5)**	6,8 (5,0; 8,0)	1,9 (1,5; 3,0)	8,2 (4,0; 10,5)*

Примечание: * — уровень значимости при сравнении показателей между группами, $p<0,05$; ** — уровень значимости при сравнении показателей между группами, $p<0,001$.

Ежедневный мониторинг ПФМ выявил возрастание ПСВ в основной группе с 90,00 (70,00; 110,00) до 130,00 (100,00; 190,00) л/мин и достоверное отличие от итоговых значений группы сравнения 100,00 (80,00; 150,00) л/мин ($p=0,01$). В основной группе сократилось количество пациентов с повышенной СЛБ с 74,00 % до 56,00 %.

Параметры ФВД, полученные при проведении компьютерной спирометрии, отражены в таблице 6. В основной группе в динамике происходит улучшение показателей ПСВ_{75%} ($p<0,05$), ОФВ₁ ($p<0,05$), индекса Тиффно ($p<0,05$). В группе сравнения были признаки нарушения вентиляционной способности по обструктивному типу.

Таблица 6 — Динамика медианы основных показателей ФВД по данным СГ в сравниваемых группах за первый этап наблюдения

Основные показатели спирометрии	Основная группа, n=50, Me (LQ; UQ)	Группа сравнения, n=40, Me (LQ; UQ)
ОФВ ₁ № 1, л	0,81 (0,40; 1,39)	0,77 (0,36; 1,36)
ОФВ ₁ № 1, % от должного значения	87,00 (77,00; 99,00)	82,50 (70,00; 97,00)
ОФВ ₁ № 2, л	0,84 (0,44; 1,35) **	0,60 (0,30; 1,01) **
ОФВ ₁ № 2, % от должного значения	90,00 (84,00; 98,00) **	64,0 (57,00; 72,00) **
ПСВ _{75%} № 1, л/с	0,62 (0,33; 0,99) *	0,44 (0,33; 0,99)
ПСВ _{75%} № 1, % от должного значения	62,00 (55,00; 70,50) *	44,00 (51,00; 64,50)
ПСВ _{75%} № 2, л/с	0,88 (0,42; 1,33) */**	0,52 (0,26; 0,90) **
ПСВ _{75%} № 2, % от должного значения	88,00 (70,00; 94,00) */**	52,00 (44,00; 64,00) **
Индекс Тиффно (модификация) № 1, %	82,00 (78,05; 91,00)	88,00 (77,05; 92,05)
Индекс Тиффно (модификация) № 2, %	94,05 (88,00; 98,05)	82,00 (63,05; 94,00)

Примечание: * — статистическая значимость результатов при сравнении изменений показателей внутри группы, $p < 0,05$; ** — статистическая значимость результатов при сравнении изменений показателей между группами, $p < 0,05$.

При КБФГ в основной группе отмечено достоверное уменьшение медианы показателя АЗ, в группе сравнения — увеличение в динамике показателей АЗ и К2, характеризующих АКРД в высокочастотном диапазоне ($p < 0,05$) (таблица 7).

Таблица 7 — Медианы показателей АКРД у пациентов сравниваемых групп за первый этап наблюдения (МкДж)

Показатель	Основная группа, n=11		Группа сравнения, n=9		Значимость (p)
	Исследование № 1	Исследование № 2,	Исследование № 1,	Исследование № 2,	
	Me (LQ; UQ)	Me (LQ; UQ)	Me (LQ; UQ)	Me (LQ; UQ)	
АЗ	0,07 (0,05;0,09) **/ #	0,03 (0,02;0,035) */**	0,08 (0,06;0,09) **/#	0,12 (0,08;1,40) */**/ #	$p^* < 0,001$ $p^{**} < 0,05$ $p\# < 0,05$
К2	0,008 (0,006; 0,012)	0,007 (0,006; 0,009)*	0,007 (0,006; 0,008) **	0,009 (0,007; 0,012)* / **	$p^* < 0,05$ $p^{**} < 0,05$

Примечание: * p — достоверность при сравнении показателей между двумя группами; ** p — достоверность при сравнении показателей внутри группы; # p — достоверность при сравнении показателей с опорными показателями условно здоровых детей (Старостина Л.Г., 2009).

Таблица 8 — Частота эпизодов острой респираторной инфекции в сравниваемых группах за второй период наблюдения

Группа	Число детей	Из них заболело, абс. / %	Число эпизодов ОРИ, абс. / %	Не заболело, абс. / %	Кратность эпизодов ОРИ у одного ребенка, абс. / %		
					1 раз	2 раза	3 раза
Основная 1, n=36	36	26 / 72,72 */***	27	10 / 27,32 */***	25 / 96,10 */***	1 / 3,92 */***	—
Основная 2, n=14	14	14 / 100,00	21	—	6 / 42,83	7 / 57,21	—
Сравнения, n=40	40	37 / 90,24	65	3 / 9,84	13 / 35,11	20 / 54,70	4 / 10,84

Примечание: * — достоверные различия между основной группой 1 и группой сравнения, $p < 0,05$; ** — достоверные различия между основной группой 1 и основной группой 2, $p < 0,05$; *** — достоверные различия между основной группой 2 и группой сравнения, $p < 0,05$.

Параметры АКРД при проведении теста с бронхолитическим препаратом в 80,00 % демонстрировали у пациентов обеих групп снижение показателя АЗ относительно исходного значения на 15,00 % и более. Данные изменения были зарегистрированы у пациентов с недостаточным контролем БА. По результатам проведения спирометрии у этих пациентов не было выявлено положительного теста с бронхолитиком. Это свидетельствовало о скрытых изменениях аэродинамики нижних дыхательных путей. Показатель АКРД в АЗ имел положительную корреляционную связь с наличием обострения БА ($r=0,74$; $p < 0,05$).

По итогам второго этапа у пациентов основной группы 1 отмечалось уменьшение доли детей с эпизодами РРИ в динамике (27,73 % — за первый и второй месяцы наблюдения и 19,43 % — за третий месяц наблюдения). В группе сравнения за 3 месяца у 90,00 % детей зафиксированы эпизоды РРИ. В основной группе 2 отмечалась тенденция к увеличению количества детей с эпизодами РРИ на 2-ом и 3-ем месяцах наблюдения (таблица 8).

В основной группе 1 за второй период наблюдения было меньшее количество эпизодов РРИ средней и тяжелой форм, в сравнении с пациентами группы сравнения ($p_{1-2}=0,0002$ и $p_{1-2}=0,0173$ соответственно). Пациенты группы сравнения имели за истекший период наблюдения меньшее количество эпизодов РРИ легкой степени в сравнении с пациентами основной группы 2 ($p_{2-3}=0,0063$). В таблице 9 приведена частота развития обострений БА за второй период наблюдения: одно

обострение БА приходится в основной группе 1 на 3,2 случая ОРИ, в группе сравнения — на 1,3 случая ОРИ.

Таблица 9 — Частота ОРИ и обострений БА за второй период наблюдения

Эпизоды ОРИ	Основная группа 1, n=36		Основная группа 2, n=14		Группа сравнения, n=40	
	Кол-во ОРИ, абс. / %	Обострение БА, абс. / %	Кол-во ОРИ, абс. / %	Обострение БА, абс. / %	Кол-во ОРИ, абс. / %	Обострение БА, абс. / %
1 эпизод	25 / 69,44*	7 / 19,44	6 / 42,85	-	12 / 30,00*	4 / 10,00*
2 эпизода	2 / 5,55 */**	1 / 2,77	7 / 50,00	1 / 7,14	20 / 50,00	15 / 37,50*
3 эпизода	-	-	1 / 7,14	1 / 7,14	4 / 10,00	3 / 7,50
Всего, абс.	29*	9 *	21***	5***	56*/***	43*/***

Примечание: * — достоверные различия между основной группой 1 и группой сравнения, $p < 0,05$; ** — достоверные различия между основной группой 1 и основной группой 2, $p < 0,05$; *** — достоверные различия между группой сравнения и основной группой 2 $p < 0,05$.

По результатам спирометрии у пациентов основной группы 1 в динамике улучшаются основные показатели ФВД (таблица 10). Это объясняется меньшим количеством и тяжестью эпизодов ОРИ.

Таблица 10 — Медианы показателей спирометрии в сравниваемых группах за второй этап наблюдения

Показатель спирограммы	Основная группа 1, n=36	Основная группа 2, n=14	Группа сравнения, n=40	Значимость (p)	Множественные сравнения
	Me (LQ;UQ)	Me (LQ;UQ)	Me (LQ;UQ)		
ФЖЕЛ № 2, л	0,92 (0,48;1,47)	0,82 (0,45;1,37)	0,79 (0,41;1,34)	p= 0,0000	p*=0,0000 p**=1,0000 p***=0,3237
ФЖЕЛ № 2, % от должной величины	90,03 (86,04; 94,51)	84,03 (81,02; 88,01)	81,00 (74,06; 86,53)		
ОФВ ₁ № 2, л	0,83 (0,43;1,26)	0,68 (0,36;1,15)	0,58 (0,29;0,98)	p= 0,0006	p*=0,0006 p**=0,0789 p***=1,0000
ОФВ ₁ № 2, % от должной величины	89,00 (82,52; 90,03)	73,03 (68,52; 82,02)	62,04 (56,54; 70,01)		

Продолжение таблицы 10

ПСВ _{75%} № 2, л/с	0,83 (0,48;1,26)	0,78 (0,46;1,14)	0,54 (0,29;0,85)	p= 0,0069	p*=0,0079 p**=0,1322 p***=1,0000
ПСВ _{75%} № 2, % от должной величины	83,04 (80,04; 89,55)	78,02 (76,04; 80,51)	54,02 (48,05; 60,54)		
Индекс Тиффно № 2, %	94,00 (87,01; 104,00)	97,00 (93,04; 117,03)	76,50 (65,35; 86,02)	p= 0,0531	p*=0,0054 p**=1,0000 p***=0,0478

Примечание: * — достоверность при сравнении показателей между основной группой 1 и группой сравнения; ** — достоверность при сравнении показателей между основной группой 1 и основной группой 2; *** — достоверность при сравнении показателей между группой сравнения и основной группой 2.

При КБФГ на втором этапе наблюдения выявлено достоверное отличие показателей А2, А3 между пациентами основной группы 1 и группой сравнения; между детьми группой сравнения и основной группой 2 (таблица 11).

Таблица 11 — Медианы показателей акустической работы дыхания у пациентов сравниваемых групп за второй этап наблюдения (МкДж)

Показатель	Основная группа 1, n=8		Основная группа 2, n=3		Группа сравнения, n=9	
	Исследование № 1	Исследование № 2	Исследование № 1	Исследование № 2	Исследование № 1	Исследование № 2
	Me (LQ;UQ)	Me (LQ;UQ)	Me (LQ;UQ)	Me (LQ;UQ)	Me (LQ;UQ)	Me (LQ;UQ)
А3	0,03 (0,025; 0,032)*	0,027 (0,02; 0,033)*	0,03 (0,025; 0,03)***	0,055 (0,05; 0,065) #	0,12 (0,08; 1,40) * / #/ ***	0,09 (0,075; 1,01) # / *
А2	0,92 (0,61;1,14) *	0,84 (0,62;1,04) *	0,91 (0,95;1,10) ***	1,02 (0,70;1,10) ***	1,42 (1,24;1,74) */***	1,24 (0,80;1,33) *
К2	0,009 (0,007; 0,01)	0,007 (0,005; 0,008)*	0,007 (0,005; 0,009)***	0,008 (0,006; 0,009)	0,009 (0,007; 0,012)***	0,01 (0,008; 0,13)*

Примечание: * — достоверность при сравнении показателей между основной группой 1 и группой сравнения, $p < 0,05$; ** — достоверность при сравнении показателей между основной группой 1 и основной группой 2, $p < 0,05$; *** — достоверность при сравнении показателей между группой сравнения и основной группой 2, $p < 0,05$; # — статистическая достоверность при сравнении между показателями группы и опорными показателями условно здоровых детей, $p < 0,05$ (Старостина Л.Г., 2009).

Основные показатели ФВД при проведении спирометрии в 100,00 % случаев не выходили за пределы нормы, но в то же время ряд показателей АКРД у 15 пациентов достоверно отличались от нормальных величин. Отличия касались параметров проходимости мелких бронхов и регистрации положительного теста с бронхолитиком. Полученные результаты были расценены как наличие латентных изменений аэродинамики нижних дыхательных путей и как показатель большей чувствительности КБФГ. Эти пациенты в 100,00 % случаев уже через 2 недели имели клиническое ухудшение контроля над течением БА (GINA, 2015), в 26,60 % развилась клиника обострения БА. Таким образом, показатель АКРД в высокочастотном диапазоне (А3) в сочетании с регистрацией латентной бронхообструкции может быть применен как наиболее ранний маркер ухудшения контроля над течением БА и развития обострения. Проведен расчет чувствительности и специфичности данного сочетанного показателя на отдельной тестовой выборке пациентов дошкольного возраста с БА вне обострения (n=30): чувствительность показателя составила 84,21 %, специфичность — 45,45 %.

Оценка динамики контроля течения БА предоставлена в таблице 13.

Таблица 13 — Динамика контроля бронхиальной астмы в сравниваемых группах

Группа	Тяжесть течения БА	Контролируемая БА, абс. / %	Недостаточный контроль БА, абс. / %
Основная (начало исследования), n=50	Легкая	13 / 26,00*	24 / 48,00
	Среднетяжелая	3 / 6,00 *	10 / 20,00
Сравнения (начало исследования), n=40	Легкая	10 / 25,00	13 / 32,50
	Среднетяжелая	5 / 12,50	12 / 30,00
Основная через 1 мес., n=50	Легкая	25 / 50,00 *	12 / 24,00
	Среднетяжелая	10 / 20,00 *	3 / 6,00
Сравнения через 1 мес., n=40	Легкая	8 / 20,00	15 / 37,50
	Среднетяжелая	9 / 22,50	8 / 20,00
Основная 1 через 3 мес., n=36	Легкая	27 / 75,00 *	6 / 16,66
	Среднетяжелая	3 / 8,33 *	-
Основная 2 через 3 мес., n=14	Легкая	4 / 28,57	5 / 35,71
	Среднетяжелая	5 / 35,71	-
Сравнения через 3 мес., n=40	Легкая	9 / 22,50	13 / 32,50
	Среднетяжелая	11 / 27,50	7 / 17,50

Примечание: * — статистическая значимость результатов при сравнении показателей внутри группы, $p < 0,05$.

По итогам первого месяца наблюдения улучшение контроля БА удалось достигнуть у 21 пациента, из них 19 были в основной группе (90,47 %). По итогам второго этапа в основной группе 1 число детей с контролируемым течением БА увеличилось до 83,33 % (n=30). В группе сравнения, напротив, остается высоким процент детей с недостаточным уровнем контроля над течением БА (50,00 %, n=20).

Метод множественного сравнения средних рангов показал, что пациенты с контролируемой БА за весь период наблюдения имели достоверно меньшее количество эпизодов РРИ средней и тяжелой формы в сравнении с пациентами с недостаточным уровнем контроля БА ($p_{1-2}=0,007$ и $p_{1-2}=0,014$ соответственно). Суммарная тяжесть всех эпизодов РРИ у детей с недостаточным контролем БА составила 14 (10,0; 15,5), с контролируемой БА — 4 (3,5; 6,5) балла.

Улучшение контроля БА сопровождалось уменьшением уровня IgE с 150,00 (90,00; 210,00) до 120,00 (80,00; 170,00) МЕ/мл и эозинофилов — с 0,68 (0,61; 0,81) до 0,49 (0,43; 0,57) $\times 10^9$ /л. При составлении ФРИС дополнительно найдены достоверные результаты по изменению уровня $CD3^+$ / $INF\gamma$ (ст), IgM и $CD19^+$, $CD20^+$ -лимфоцитов, свидетельствующие о переключении иммунных реакций с Th2- на Th1-тип, что важно при защите от вирусных инфекций

Через год после проведения исследования были получены катamnестические данные у 45 (90,00 %) законных представителей ребенка из основной группы и у 26 человек (65,00 %) из группы сравнения (беседа с законными представителями ребенка и ретроспективный анализ медицинской документации — выкипировка данных из истории развития ребенка (ф. № 112/у).

Часть пациентов основной группы в сезон эпидемиологического неблагополучия по заболеваемости ОРИ по инициативе законных представителей самостоятельно повторили 4-месячный профилактический курс ранее примененного препарата (n=21, 46,66 %). Эта группа пациентов имела достоверно меньшее общее количество эпизодов ОРИ при сравнении с пациентами, не принимающими препарат ($p<0,05$). Кратность эпизодов ОРИ у них составила 1,2; достоверно чаще регистрировался один эпизод ОРИ за обозначенный период. Обострения БА на фоне ОРИ и частота назначения АБТ на амбулаторном этапе у данных детей были достоверно реже, чем у пациентов, не принимающих исследуемый препарат (16,64 % против 45,34 %; 11,12 % против 32,20 % соответственно ($p<0,05$)). За этот период у достоверно большего количества пациентов, принимавших препарат, при сравнении с другими детьми был пересмотр базисной терапии в сторону ее уменьшения в связи с достижением контроля БА (76,19 % (n=16) и 19,23 % (n=5) соответственно ($p<0,05$)).

Выведенная формула позволяла прогнозировать с вероятностью 81,00 % развитие РРИ у детей с БА с целью своевременной их реабилитации. Проверка чувствительности и специфичности формулы проведена на тестовой выборке пациентов дошкольного возраста с БА (n=30). Основные прогностические критерии: наличие эпизодов ОРИ за предшествующий месяц, наличие обострений БА на фоне ОРИ за предшествующий месяц, измененный уровень эозинофилов в ОАК, отягощенный акушерский анамнез у матери, измененный уровень INF γ в иммунологическом анализе крови. Чувствительность прогностической формулы — 90 %, специфичность — 66,00 %.

Данную формулу прогноза развития РРИ у детей с БА можно использовать как для детей с низким, так и с достаточным индексом резистентности.

ВЫВОДЫ

1. **Недостаточный контроль** БА сопровождался низким индексом резистентности к ОРИ (OR 12,600 (95 % ДИ: 4,319–36,759)), поливалентной сенсibilизацией (OR 2,967 (95 % ДИ: 1,302–6,760)); наличием двух и более фоновых аллергических заболеваний (OR 20,432 (95 % ДИ: 7,428–56,202)), одновременной чувствительностью к двум и более триггерам (OR 9,788 (95 % ДИ: 3,507–27,319)). **Контролируемое течение** БА сопровождалось монокомпонентной сенсibilизацией (OR 25,108 (95 % ДИ: 8,098–77,845)), наличием одного фонового аллергического заболевания (OR 20,432 (95 % ДИ: 7,432–56,202)), чувствительностью к одному триггеру (OR 10,406 (95 % ДИ: 4,067–26,400)).

Самые частые провокаторы обострений БА: РРИ (OR 8,283 (95 % ДИ: 1,626–42,210)), физическая нагрузка умеренной и высокой интенсивности (OR 6,044 (95 % ДИ: 2,335–15,649)), воздействие холодного воздуха (OR 5,340 (95 % ДИ: 2,151–13,256)).

2. Сочетание повышения показателя АКРД в высокочастотном диапазоне, отражающего состояние проходимости мелких бронхов, и наличие положительного теста с бронхолитическим препаратом являлось наиболее ранним маркером ухудшения контроля БА и развития её обострения.

3. **Недостаточный контроль** БА сопровождался дисбалансом ИКК, проявляющимся повышением уровня CD3⁺-лимфоцитов, синтезирующих IL-4 (52,13 %) и снижением CD3⁺, синтезирующих INF γ (47,94 %), что характерно для Th2-типа иммунных реакций. **Контролируемое течение** БА сопровождалось нормальным уровнем CD3⁺-лимфоцитов, синтезирующих INF γ (75,76 %), и снижением CD3⁺,

синтезирующих IL-4 (76,60 %), что свидетельствовало об активации реакций Th1-типа иммунных реакций.

4. Профилактический прием при РРИ препарата с противовирусным действием на основе технологически обработанных аффинно очищенных антител к CD4⁺-рецептору, INF γ и гистамину длительностью 4 месяца способствовал сокращению частоты ОРИ или развитию их лёгких форм с не осложненным течением, улучшению показателей функции внешнего дыхания, снижению дисбаланса в показателях иммунного статуса, что создало условия к повышению уровня контроля БА с 32,00 % до 83,33 % ($p < 0,05$), уменьшению объема базисной терапии БА у 75,00 % пациентов ($p < 0,05$).

5. По данным катамнеза, через год среди пациентов основной группы 1, в отличие от группы сравнения, чаще проводился пересмотр базисной терапии БА в сторону уменьшения ее объема в связи с достижением контроля заболевания (76,19 % и 19,23 % соответственно ($p < 0,05$)).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Комплекс диагностических мероприятий по динамическому контролю функции внешнего дыхания у детей дошкольного возраста с БА при РРИ рекомендуется дополнить бронхофонографией.

2. В период сезонного подъема заболеваемости ОРИ детям дошкольного возраста с БА рекомендуется использовать препарат с противовирусным действием на основе технологически обработанных аффинно очищенных антител к CD4⁺-рецептору, INF γ и гистамину в течение 4-месячного профилактического курса.

3. С целью своевременной профилактики эпизодов ОРИ и связанных с ними обострений БА у детей дошкольного возраста рекомендуется применять формулу прогноза РРИ, достоверность которой составляет 81,00 %.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Некогнитивные воздействия и формирование инфекционного процесса у детей / Л. В. Богданова, В. В. Фомин, Т. Л. Савинова [и др.] // Вестник Уральской государственной медицинской академии. – Екатеринбург : УГМА, 2009. – №. 20. – С.253-256.

2. Поствакцинальный иммунитет у детей 9-12 лет, больных бронхиальной астмой. Иммунокомпетентность детей с бронхиальной астмой / Т. Л. Савинова, В. В. Фомин, Е. И. Краснова, А. В. Ершова // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения : Материалы 65-й всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием (14-15 апреля 2010 года). – Екатеринбург : УГМА, 2010. – С. 153-156.

3. Ершова, А. В. Факторы риска обострений бронхиальной астмы в зависимости от степени приверженности пациентов к терапии / А. В. Ершова // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения : Материалы 68-й Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием (Екатеринбург 9-10 апреля). – 2013. – С 235-237.

4. Липина, В. Р. Анализ оказания помощи больным с бронхиальной астмой в г. Екатеринбург / В. Р. Липина, А. В. Ершова // Актуальные вопросы педиатрии : Материалы межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 90-летию ГБУЗ ПК «Детская городская клиническая больница № 3». – 2013. – С. 135-140.

5. Ершова, А. В. Новые возможности профилактики ОРВИ у детей с бронхиальной астмой / А. В. Ершова, А. У. Сабитов // Материал 10 Российской конференции «Педиатрия и детская хирургия в Приволжском федеральном округе». – 2013. – № 2. – С.72-73.

6. Ершова, А. В. Новые аспекты в профилактике острых респираторных инфекций у детей с бронхиальной астмой / А. В. Ершова, А. У. Сабитов // **Уральский медицинский журнал**. – 2013. – № 5 (110). – С. 91-94.

7. Ершова, А. В. Оценка контроля над течением бронхиальной астмы у подростков / А. В. Ершова // Материалы 4 международной научно-практической конференции (26-27 сентября). – 2014. – Ч. 4. – С. 18-20.

8. Ершова, А. В. Профилактика ОРВИ у детей с бронхиальной астмой / Вестник Уральского государственного медицинского университета. – 2015. – Вып. 4 (31). – С. 17-21.

9. Ершова, А. В. Оптимизация лечения ОРВИ у детей с бронхиальной астмой / А. В. Ершова, А. У. Сабитов // **Практическая медицина**. – 2015. – № 2 (87). – С. 85-90.

10. Сабитов, А. У. Профилактическая и терапевтическая эффективность эргоферона при вирусиндуцированной бронхиальной астме / А. У. Сабитов, А. В. Ершова // **Журнал инфектологии**. – 2015. – № 4. – С. 71-72.

11. Сабитов, А. У. Влияние острых респираторных вирусных инфекций на показатели функции внешнего дыхания при бронхиальной астме у детей дошкольного возраста / А. У. Сабитов, А. В. Маракулина // **Здоровье и образование в 21 веке**. – 2016. – Т. 18, №1. – С. 44-51.

12. Сабитов, А. У. Иммунологическая реактивность при разных вариантах контроля течения бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста / А. У. Сабитов, А. В. Маракулина // **Уральский медицинский журнал**. – 2017. – №5 (149). – С. 50-53.

13. Патент № 2615282 Российская Федерация, МПК А61В 5/00, G01N 33/48. Способ прогнозирования развития рецидивирующих эпизодов острой респираторной вирусной инфекции у детей дошкольного возраста с бронхиальной астмой : 2016102598 : заявл. 26.01.2016 : опубл. 04.04.2017 / Сабитов А. У., Маракулина А. В. ; заявитель ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России.

14. Сто вопросов и ответов по инфекционным болезням у детей: учебное пособие / Е. И. Краснова, А. В. Маракулина, А. И. Ольховиков [и др] – Екатеринбург: Изд-во УГМУ, 2019. – 64 с. – 17 с.

15. Сабитов, А. У. Особенности фенотипов бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста / А. У. Сабитов, А. В. Маракулина / **Практическая медицина**. – 2019. – Т 17, № 5. – С. 200-205.

16. Сабитов, А. У. Превентивные меры воздействия на рекуррентные респираторные инфекции к детей дошкольного возраста с бронхиальной астмой / А. У. Сабитов, А. В. Маракулина / **Практическая медицина**. – 2020. – Т 18, № 4. – С. 40-45.

СОКРАЩЕНИЯ И УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ

АД	– атопический дерматит
АЗ	– аллергическое заболевание
АР	– аллергический ринит
АКРД	– акустическая работа дыхания
А1, А2, А3	– показатели акустической работы дыхания в низкочастотном (0,2-1,2 кГц) (А1), среднечастотном (1,2-5,0 кГц) (А2) и высокочастотном (5,0-12,6 кГц) (А3) диапазонах при проведении БФГ

ГРБ	– гиперреактивность бронхов
ИКК	– иммунокомпетентные клетки
ИМТ	– индекс массы тела
ИРИ	– иммунорегуляторный индекс
K1, K2, K3	– коэффициенты, выражающие отношения работы дыхания в соответствующем диапазоне к суммарному паттерну дыхания; при этом: K1 отражает акустическую работу дыхания в диапазоне от 0,2 до 1,2 кГц, K2 — в диапазоне от 1,2 до 5,0 кГц, K3 — в диапазоне от 5,0 до 12,6 кГц.
КБДА	– комплекс бронхографический диагностический автоматизированный
кГц	– единица измерений частотного диапазона колебаний акустических характеристик в режиме трёхмерной графики при проведении БФГ
мВт/Гц	– единица измерений амплитуды колебаний акустических характеристик в режиме трёхмерной графики при проведении БФГ
«Отсроченность ОРИ»	– количество дней без эпизодов ОРИ за обозначенный период наблюдения
ОФВ ₁	– объем форсированного выдоха в секунду
ПСВ	– пиковая скорость выдоха
ПСВ 25%-50%-75%	– проходимость бронхов крупного, среднего, мелкого калибра
ПФМ	– пикфлоуметрия
СГ	– спирометрия
СИР	– степень иммунологических расстройств
СЛБ	– суточная лабильность бронхов
с.	– секунда, единица измерений временного диапазона колебаний акустических характеристик в режиме трёхмерной графики при проведении БФГ
ФВД	– функция внешнего дыхания
ФЖЕЛ	– форсированная жизненная ёмкость легких
ФРИС	– формула расстройств иммунной системы
CD3 ⁺ / IL-2 (ст)	– CD3 ⁺ -лимфоциты, синтезирующие интерлейкин 2 стимулированный
CD3 ⁺ / IL-4 (ст)	– CD3 ⁺ -лимфоциты, синтезирующие интерлейкин 4 стимулированный
CD3 ⁺ / INF γ (ст)	– CD3 ⁺ -лимфоциты, синтезирующие интерферон гамма стимулированный
GINA	– глобальная стратегия лечения и профилактики астмы
TNK	– фактор некроза опухоли
Rs	– корреляция Спирмена
sIgA	– секреторный IgA

Научное издание

Маракулина Алёна Викторовна

ОПТИМИЗАЦИЯ КОНТРОЛЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ
ПРИ РЕКУРРЕНТНЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЯХ
У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

14.01.08 — Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Автореферат напечатан по решению диссертационного совета
Д 208.102.02 ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России от 24.03.2021 г.

Подписано в печать 25.03.2021 г.

Формат 60 × 84 1/16. Усл. печ. л. 1,0. Тираж 100 экз.

Отпечатано в типографии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России.