

На правах рукописи

Кравчук Дарья Андреевна

**ЧАСТОТА И ОСОБЕННОСТИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ С
БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ**

14.01.08 – педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Москва – 2018

Работа выполнена на кафедре педиатрии Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации

Научный руководитель:

Овсянников Дмитрий Юрьевич - доктор медицинских наук, заведующий кафедрой педиатрии Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации.

Официальные оппоненты:

Балаболкин Иван Иванович - доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, главный научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии и аллергологии Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Зубков Виктор Васильевич - доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом неонатологии и педиатрии, заведующий кафедрой неонатологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «27» сентября 2018 года в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 212.203.35 при Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов» (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 10/2)

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке Российского университета дружбы народов (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6).

Автореферат разослан «__» _____ 2018 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 212.203.35,
кандидат медицинских наук, доцент

Пушко Любовь Витальевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

На сегодняшний день бронхиальная астма (БА) является глобальной проблемой здравоохранения [Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2018]. По данным Всемирной организации здравоохранения, БА остается самым частым хроническим заболеванием легких у детей. В мире им страдают 235 миллионов человек. По результатам проведенного в Российской Федерации исследования II фазы ISAAC распространенность БА у подростков 13–14 лет составила в среднем 5,3%, у детей 7–8 лет — 4,7% [Mallol J. et al., 2013; Батожаргалова Б.Ц., и соавт., 2016; Soto-Martínez M.E. et al., 2018].

Бронхолегочная дисплазия (БЛД) - самое частое хроническое заболевание легких у недоношенных новорожденных [Zysman-Colman Z. et al., 2013; Anvekar A.P. et al., 2018]. Несмотря на рутинное использование антенатальных стероидов, широкое применение препаратов экзогенного сурфактанта, разработку подходов к использованию кислородной терапии и изменение критериев постановки диагноза, частота БЛД остается высокой [Roberts D., Dalziel S., 2008; Seger N., Soll R., 2009]. Так, среди младенцев, не достигших гестационного возраста (ГВ) 28 недель, она составляет 40-68% [Stoll B.J. et al., 2010; Zysman-Colman Z. et al., 2013; Day C.L. et al., 2016; Latini G. et al., 2013; Lapcharoensap W. et al., 2015; Anvekar, A.P. et al., 2018].

Дискуссионным до сих пор является вопрос об отношении БА и БЛД. С одной стороны, имеются указания на высокую частоту БА в семейном анамнезе у детей, с развившейся БЛД [Nickerson B.G., et al., 1980] и у пациентов с тяжелой БЛД [Овсянников Д.Ю. и др., 2016], описывается трансформация БЛД в БА [Кузьмина Т.Б., 1996]. Наличие бронхиальной гиперреактивности позволяет отнести детей с БЛД к группе риска по развитию БА [Балаболкин И.И. и др., 2015]. С другой стороны, БЛД, согласно рекомендациям Национальной программы «Бронхиальная астма у детей» (2012) и Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы GINA (2014), включена в группу заболеваний, с которыми проводится дифференциальный диагноз при подозрении на БА у детей.

Таким образом, несмотря на достигнутые успехи в выхаживании недоношенных новорожденных с БЛД и без нее, проблема частоты развития и особенностей течения БА у данной категории пациентов остается практически неосвещенной в медицинской литературе, в частности остаются неизученными следующие вопросы:

- частота развития атопических заболеваний (атопического дерматита, аллергического ринита и бронхиальной астмы) у детей с БЛД существенно различается по данным отечественных и зарубежных исследований, не проведен мета-анализ распространенности атопических заболеваний у недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией и без нее;
- немногочисленны данные о предикторах развития, клинико-функциональных особенностях течения и терапии БА у детей с БЛД;
- неизвестно влияние иммунизации паливизумабом детей с БЛД на риск развития БА в последующем;
- не охарактеризованы функциональные изменения легких у детей с одномоментным течением БА и БЛД.

Все это определило актуальность, цель, задачи и методологию исследования.

Степень разработанности темы

Данные о распространенности аллергических заболеваний у недоношенных детей противоречивы [Kaplan E. et al., 2012; Astle V. et al., 2015]. Имеются наблюдения, свидетельствующие о том, что дети, перенесшие БЛД, подвержены возникновению аллергических заболеваний, в том числе БА, не чаще, чем их здоровые сверстники [Vrijlandt E.J. et al., 2005]. Малоизученным остается вопрос о частоте и особенностях астмы у детей, рожденных преждевременно, в том числе страдающих БЛД [Getahun D et

al., 2010; Joshi S et al., 2013; Darlow V.A. et al., 2016]. Исследователи до сих пор не пришли к единому мнению, может ли БА быть респираторным исходом БЛД или является коморбидным заболеванием. Описанная частота развития БА у детей с БЛД как в России, так и мире имеет сильную вариативность, от 0 до 51,6 %. [Doyle L.W. et al., 2001; Hung Y.L. et al., 2005; Пятёркина О. Г. и др., 2009; Запевалова Е.Ю. и др, 2016]. Клиническую картину, особенности течения заболеваний, тактику ведения данной категории пациентов и терапию при одномоментном наличии БА и БЛД во всем мире изучают мало, ограничиваясь нередко единичными клиническими наблюдениями [Шабалов Н.П., 2004; E. Cutz, D. Chiasson, 2008].

Цель исследования

Целью исследования явилось установление частоты, предикторов и особенностей бронхиальной астмы у детей с бронхолегочной дисплазией с разработкой программы этапного обследования и ведения пациентов.

Задачи исследования

1. Изучить частоту бронхиальной астмы и атопического дерматита у недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией и без нее на основании эпидемиологических исследований по данным мета-анализа.
2. Определить частоту развития атопических заболеваний (бронхиальной астмы, атопического дерматита и аллергического ринита) у детей с бронхолегочной дисплазией по данным когортного катamnестического исследования.
3. Установить предикторы развития, особенности течения и терапии бронхиальной астмы у детей с бронхолегочной дисплазией.
4. Оценить влияние иммунизации паливизумабом на риск развития бронхиальной астмы у детей с бронхолегочной дисплазией.
5. Провести сравнительную характеристику показателей функции внешнего дыхания и бронходилатационного теста у детей с бронхиальной астмой, бронхолегочной дисплазией и сочетанием данных заболеваний, в том числе на фоне лечения.

Научная новизна

Впервые проведен мета-анализ на основании результатов эпидемиологических исследований, включающих данные о распространенности бронхиальной астмы и атопического дерматита у недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией и без нее.

На основании когортного катamnестического исследования за 1104 детьми с бронхолегочной дисплазией установлена частота развития бронхиальной астмы с определением предикторов, особенностей течения и терапии, а также частота сопутствующих атопического дерматита и аллергического ринита.

Впервые показано положительное влияние иммунизации паливизумабом на риск развития бронхиальной астмы у детей с бронхолегочной дисплазией.

Охарактеризованы функциональные изменения легких у детей с одномоментным течением бронхиальной астмы и бронхолегочной дисплазии.

На основании собственных наблюдений впервые проведено комплексное сравнительное изучение клинко-функциональных особенностей, спектра сенсибилизации у страдающих бронхолегочной дисплазией больных с бронхиальной астмой.

Установлена клинко-функциональная коморбидность бронхиальной астмы и бронхолегочной дисплазии.

На основании проведенных исследований впервые предложена обоснованная программа этапного обследования и ведения пациентов с бронхиальной астмой и бронхолегочной дисплазией.

Теоретическая и практическая значимость

Результаты проведенного мета-анализа и собственных наблюдений могут способствовать оптимизации ведения детей с бронхиальной астмой и бронхолегочной дисплазией, профилактике бронхиальной астмы у детей с бронхолегочной дисплазией в

реальной клинической практике, а также совершенствованию научных исследований, проводимых в данной области.

По данным когортного катamnестического исследования установлена частота atopических заболеваний у детей с бронхолегочной дисплазией и выделена группа риска развития бронхиальной астмы у детей с бронхолегочной дисплазией.

Охарактеризованы предикторы развития, клинико-функциональные особенности и терапия, спектр сенсibilизации у больных, одновременно страдающих бронхиальной астмой и бронхолегочной дисплазией.

Определено влияние продолжительности курса иммунопрофилактики РСВ-инфекции у детей с бронхолегочной дисплазией с помощью паливизумаба на риск развития бронхиальной астмы в дальнейшем.

Разработана программа этапного обследования и ведения детей с бронхиальной астмой и бронхолегочной дисплазией, предусматривающая диагностику и терапию обоих заболеваний.

Методология и методы диссертационного исследования

При выполнении диссертационной работы в качестве методологической основы были использованы публикации отечественных и зарубежных авторов в соответствии с тематикой исследования. Соответствующие критериям эпидемиологического исследования работы были включены в мета-анализ по распространенности БА и atopического дерматита (АтД) у недоношенных детей с БЛД и без нее. Дизайн диссертационной работы включал 5 основных этапов, в том числе когортное катamnестическое исследование. Для решения поставленной цели и задач работы были применены метод мета-анализа, эпидемиологический, клинико-анамнестический методы, объективное исследование, исследование гемограммы, аллергологическое обследование *in vitro*, исследование функции внешнего дыхания с проведением бронходилатационного теста. Полученные результаты исследования обобщены и систематизированы, отображены в соответствующих главах диссертационной работы. На основании данных сформулированы выводы, практические рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы.

Внедрение результатов исследования

Полученные в ходе выполнения диссертационного исследования результаты работы применяются в клинической практике консультативно-диагностического отделения с дневным стационаром, педиатрического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская инфекционная клиническая больница № 6» (ДИКБ №6) Департамента здравоохранения города Москвы, отделения пульмонологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Морозовская детская городская клиническая больница» (МДГКБ) Департамента здравоохранения города Москвы.

Материалы диссертационной работы используются в учебном процессе со студентами, ординаторами, аспирантами и слушателями системы непрерывного медицинского образования кафедры педиатрии Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов».

Основные положения, выносимые на защиту

1. Наличие бронхолегочной дисплазии у ребенка увеличивает риск развития бронхиальной астмы, являющейся по отношению к бронхолегочной дисплазии коморбидным заболеванием с отдельным фенотипом.

2. Оказание медицинской помощи детям, страдающим бронхиальной астмой и бронхолегочной дисплазией, предусматривает учет и оценку эпидемиологии, предикторов развития, клинико-функциональных особенностей с реализацией этапного клинико-анамнестического, аллергологического обследования и выработкой программы индивидуализированного ведения пациентов.

Степень достоверности

Научные положения диссертационного исследования и полученные в ходе выполнения работы автором практические рекомендации базируются на изучении достаточного пула клинического материала. Работа выполнена с использованием современных исследовательских методов, которые позволили полностью решить поставленные задачи. Результаты диссертационного исследования систематизированы, проанализированы и отражены в выводах работы.

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 14.01.08 «Педиатрия»; формуле специальности – область клинической медицины, изучающая здоровье ребенка в процессе его развития, физиологию и патологию детского возраста, а также разрабатывающая методы диагностики, профилактики и лечения детских болезней.

Апробация результатов работы

Диссертация апробирована на научно-практической конференции кафедры педиатрии Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки РФ, протокол № 6 от 29 мая 2018 г.

Основные положения диссертации были представлены или доложены на международной конференции «Simmelweis International Students' Conference» (Венгрия, Будапешт, 2012 и 2016), XIX Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2012), I Московском городском съезде педиатров «Трудный диагноз» в педиатрии (Москва, 2015), XXVI Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Москва, 2016), IX всероссийском образовательном конгрессе «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии» (Москва, 2016), международных научных конференциях «SCIENCE4HEALTH» (Москва, 2015, 2016, 2018), XII ежегодном конгрессе специалистов перинатальной медицины (Москва, 2017).

Личный вклад автора в разработку темы

Все этапы диссертационной работы были выполнены непосредственно автором. На основании изучения отечественных и зарубежных литературных источников проведен их обзор и мета-анализ. Самостоятельно разработан дизайн исследования, осуществлен сбор и анализ клинико-anamnestических, лабораторно-инструментальных данных. Автором проведена статистическая обработка данных исследования и интерпретация полученных результатов. Полученные данные обсуждены автором в научных публикациях и докладах, внедрены в практику.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 14 печатных работ, в том числе 4 статьи в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа включает следующие разделы: введение, обзор литературы, главу с описанием материалов и методов исследования, 2 главы, в которых изложены результаты собственного исследования, заключения, выводы, практические рекомендации и список литературы. Диссертация изложена на 176 страницах машинописного текста, содержит 62 таблиц и 40 рисунков. Список литературы включает 43 отечественных и 211 зарубежных источников.

Материалы и методы исследования

Материалы диссертационного исследования получены в ходе клинических наблюдений за пациентами на базе кафедры педиатрии РУДН (зав. кафедрой – д.м.н. Д.Ю. Овсянников) Медицинского института (директор – д.м.н., профессор А.Ю. Абрамов) Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки РФ (ректор – д.ф.-м.н., профессор, академик Российской академии образования В.М. Филиппов) на клинических базах кафедры в консультативно-диагностическом

отделении с дневным стационаром (КДО с ДС, зав. отд. – к.м.н. Е.С. Павлова) Детской инфекционной клинической больницы № 6 Департамента здравоохранения города Москвы (главный врач – к.м.н. О.И. Жданова; президент – д.м.н., профессор Е.А. Дегтярева), а также в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы (главный врач – д.м.н., профессор И.Е. Колтунов).

Дизайн исследования – ретроспективное наблюдательное когортное исследование. Работа проводилась в 5 этапов.

Первый этап исследования включал в себя проведение мета-анализа для определения частоты развития БА у недоношенных детей и у детей с БЛД. Целью проведенного мета-анализа было определение эпидемиологии сочетания недоношенности с БЛД и без нее и атопических заболеваний на основании изучения информации, представленной в мировой и отечественной литературе.

Для мета-анализа использовались исследования, включающие сравнение основной группы с контрольной. В основную группу входили недоношенные дети с БЛД или без нее, в том числе с атопическими заболеваниями (БА, АтД), в группу контроля входили доношенные дети без БЛД, в том числе с вышеуказанными атопическими заболеваниями.

Диагнозы недоношенности, БЛД, БА и АтД были установлены при наличии соответствующих критериев, явившихся критериями включения. Критерием исключения из мета-анализа явилось отсутствие сравнительных данных об эпидемиологии сочетания недоношенности с БЛД и без нее и атопических заболеваний.

В мета-анализ вошли проведенные в период с 1996 по 2016 гг. исследования на общей популяции. Возраст пациентов в данных исследованиях варьировал от 0 до 17,7 лет. Статистическая обработка информационных данных мета-анализа выполнялась с использованием программного обеспечения для статистического анализа Microsoft Excel 2013, RevMan 5.3 (Cochrane Collaboration 2014). Мета-анализ выполнен в соответствии с положениями инструкции «Предпочтительные параметры отчетности для систематических обзоров и мета-анализа (PRISMA)» [Moher D. et al., 2009].

Второй этап исследования включал изучение эпидемиологических данных о распространенности БА и других атопических заболеваний (АтД, аллергический ринит, АР) у недоношенных детей с БЛД и без нее на основании собственных наблюдений. Для решения поставленной задачи были изучены истории болезней наблюдавшихся на кафедре педиатрии РУДН на базе КДО с ДС ДИКБ №6 с 2004 по 2017 гг. пациентов с БЛД и БЛД в анамнезе. В ходе проведения данного этапа было отобрано для исследования 1104 медицинских карты пациентов, удовлетворяющих критериям диагноза БЛД.

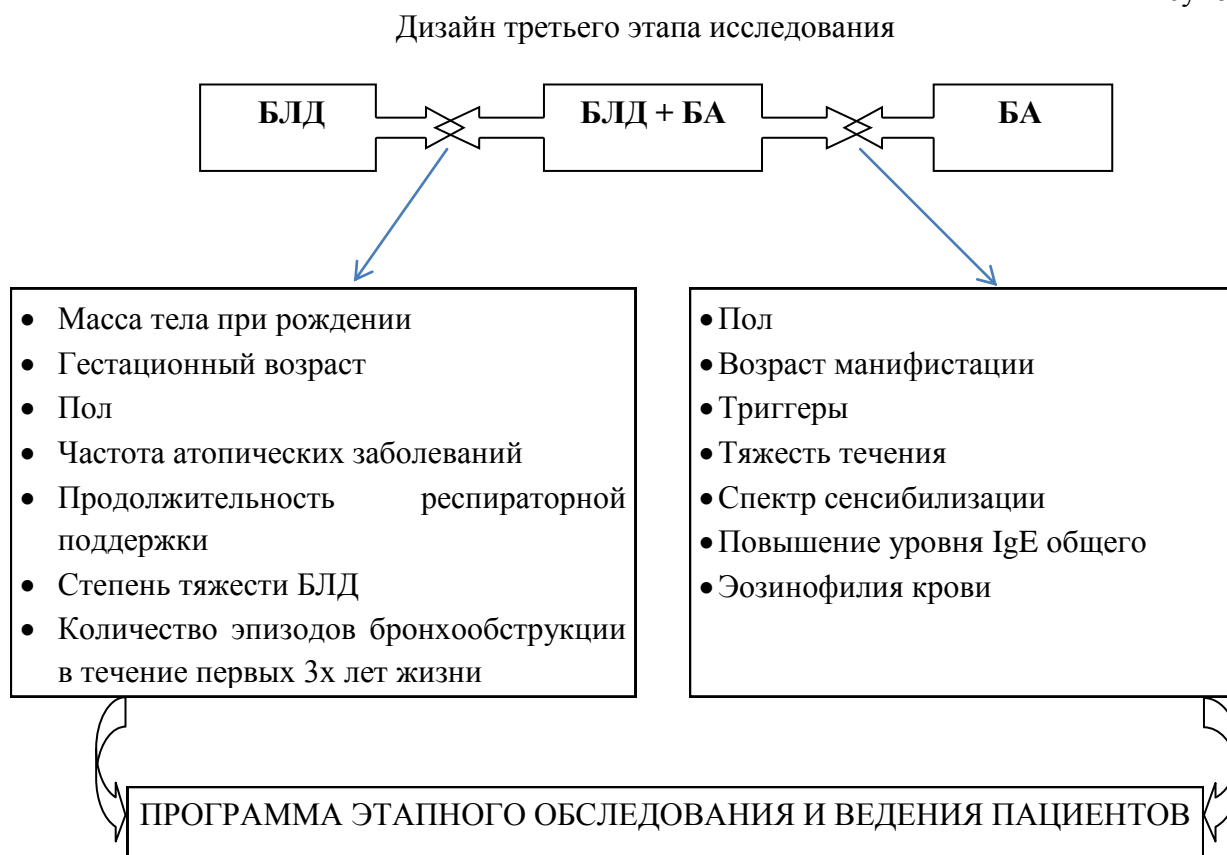
На **третьем этапе исследования** в соответствии с критериями диагноза БА были отобраны 77 пациентов, имеющих одновременно два заболевания: БА и БЛД. В ходе проведения работы были сформированы 3 группы пациентов, у детей из основной группы проводилась сравнительная оценка частоты клинико-анамнестических и лабораторных признаков с целью разработки программы этапного обследования и ведения пациентов (рис. 1).

Критериями включения в основную группу послужили возраст пациентов (не старше 18 лет), присутствие одномоментно БА и БЛД, в том числе БЛД в анамнезе. В соответствии с отечественной классификацией клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей (2009) диагноз БЛД устанавливается в возрасте до трех лет [Классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. – Москва. Российское респираторное общество, 2009]. При включении в исследование под больными с БЛД понимали больных в возрасте от 3 месяцев до 12 лет.

Критериями исключения из основной группы послужили отсутствие у больных с БА диагноза БЛД, отсутствие у пациентов с БЛД диагноза БА, наличие у детей других хронических заболеваний респираторной системы (синдрома Вильсона—Микити, муковисцидоза, синдрома Зиверта-Картагенера).

Остальные пациенты сформировали 2 группы сравнения. В первую контрольную группу вошли пациенты только с БЛД (n=1027), во вторую – только с БА (n=81). Все дети из групп сравнения наблюдались пульмонологом и другими специалистами на базе КДО с ДС ДИКБ №6 либо ранее на кафедре педиатрии РУДН (пациенты с БЛД).

Рисунок 1



Четвертый этап исследования включал изучение влияния иммунизации паливизумабом и завершенности курса препарата на развитие БА у детей с БЛД. На данном этапе исследования были проанализированы данные о применении паливизумаба с 2012 по 2017 гг. у 510 развивших и не развивших БА детей с БЛД.

Пятый этап исследования включал определение параметров функции внешнего дыхания (ФВД) методом спирометрии у пациентов старше 6 лет с проведением теста на обратимость обструкции дыхательных путей. Исследование ФВД проводилось у пациентов с БЛД в анамнезе (n=29), с БЛД и БА (n=18) и БА (n=19). Тест на обратимость обструкции бронхов проводился у 15 детей с БА и БЛД, у 26 детей с БЛД, 16 детей с БА. У пациентов основной группы (БА+БЛД) исследование выполнялось в динамике на фоне применения базисной терапии БА (n=7).

Аллергологическое обследование включало в себя определение уровня общего IgE, специфических IgE к пищевым, бытовым, пыльцевым и грибковым аллергенам методом иммуноферментного анализа. Положительными считали тесты при обнаружении специфических IgE-антител в концентрации, соответствующей 2 классу сенсibilизации и выше.

Детям старше 6 лет проводилось *исследование ФВД* методом спирометрии. При проведении исследования оценивались следующие показатели: жизненная емкость легких; форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁), отношение ОФВ₁/ФЖЕЛ, пиковая скорость выдоха, максимальная объемная скорость на уровне 25%, 50% и 75% ФЖЕЛ (МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅).

У ряда обследуемых проводилась проба с бронхолитиком (15 детям с БА+БЛД, из которых с сальбутамолом – 10, с фенотерол+ ипратропиум бромидом - 5; 26 детям с БЛД, из которых с сальбутамолом – 23, с фенотерол+ ипратропиум бромидом - 3; 16 детям с БА, из которых с сальбутамолом – 5, с фенотерол+ ипратропиум бромидом - 11). Бронхолитическую пробу считали положительной при приросте объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) больше 12% и/или 200 мл. У 7 пациентов из основной группы (БА+БЛД) исследование ФВД выполнялось в динамике на фоне базисной терапии БА ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС), проводимой в течение не менее 3 месяцев; в качестве бронходилататора у этих пациентов при проведении бронходилатационного теста использовали фенотерол+ипратропия бромид.

Статистическая обработка данных

Для статистического анализа результатов настоящей работы использовалось программное обеспечение Microsoft Excel 2013, StatSoft. STATISTICA 10, IBM SPSS Statistics V23.0. Для представления непрерывных количественных показателей рассчитывались медианы с интерквартильным размахом ввиду непараметрического распределения большинства показателей в одной или нескольких группах либо в общей выборке. Проверка непрерывных количественных показателей на нормальность распределения выполнялась с применением критерия Колмогорова-Смирнова. Для описания распределения в группах исследования по любым качественным показателям рассчитывались выраженные в процентах от общей численности анализируемой группы частоты встречаемости признаков.

Межгрупповые сравнения по количественным показателям в несвязанных выборках выполнялись с применением рангового непараметрического U-критерия Манна-Уитни ввиду непараметрического распределения большинства показателей и значительной разницы дисперсий в группах исследования. Различия по частотным показателям анализировались с использованием критерия хи-квадрат при наличии ожидаемых частот в таблицах сопряжения более 20 либо с использованием критерия хи-квадрат с поправкой Йейтса в случае необходимости сравнений при наличии ожидаемых частот в таблицах сопряжения менее 20, но более 10. При наличии ожидаемых частот, равных 10 и менее, применялся точный критерий Фишера.

В ходе анализа взаимосвязей между парами показателей ввиду отсутствия нормального распределения применялся корреляционный анализ с определением рангового непараметрического коэффициента корреляции Спирмена (r). Для исследования взаимосвязей между различными предикторами и бинарными исходами выполнялся однофакторный и многофакторный регрессионный анализ с расчетом величины отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (95%ДИ).

Критическое значение уровня статистической значимости нулевой гипотезы (α) для всех сравнений, а также для корреляционного и регрессионного анализа было принято равным 0,05, при проверке нормальности распределения непрерывных показателей с применением критерия Колмогорова-Смирнова критическое значение уровня статистической значимости составило 0,1.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Первый этап исследования (мета-анализ). Выполнен поиск эпидемиологических исследований, включающих изучение частоты развития БА у недоношенных детей и у детей с БЛД. 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), а также в крупнейшей в России электронной библиотеке научных публикаций eLibrary, в соответствии с руководством по написанию обзорных статей и мета-анализов данных PRISMA. Мета-анализ проводился с помощью модели случайных эффектов и критерия

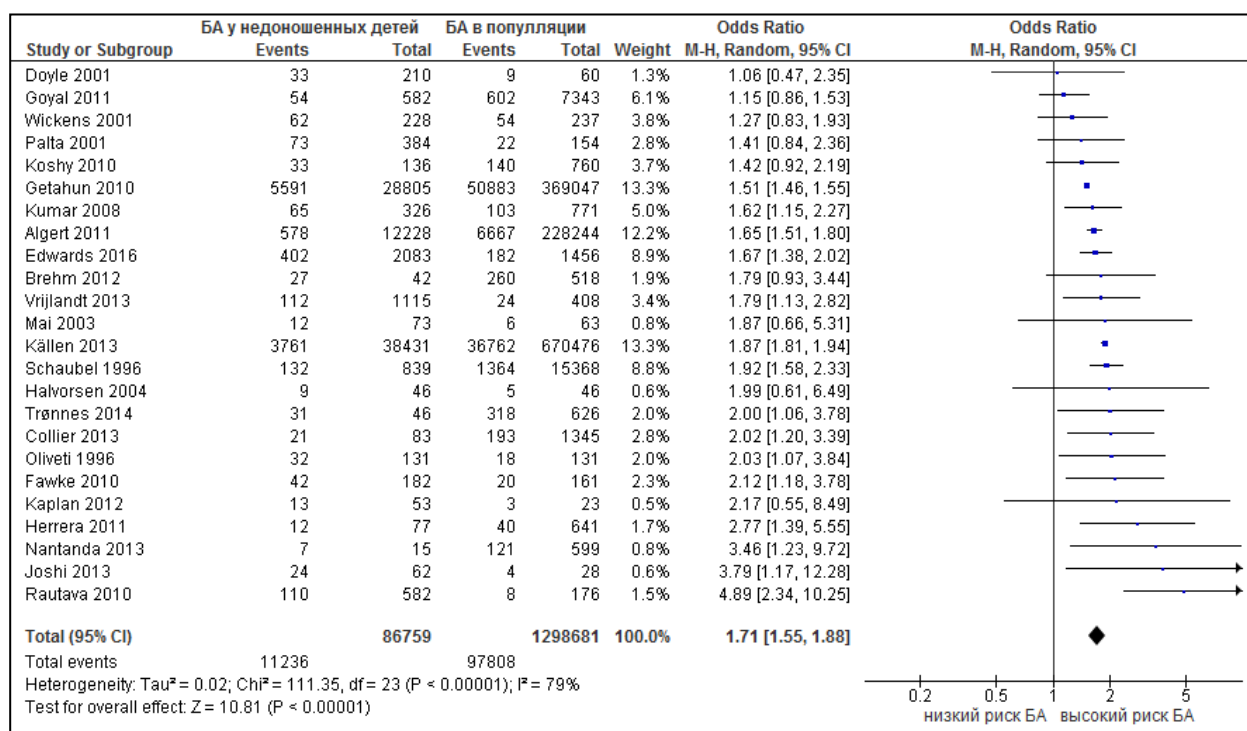
Мантеля-Хензеля. Полученные результаты мета-анализа представляли в виде отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ).

В результате было найдено 2697 публикаций, из которых 2561 работа была удалена после прочтения названия и резюме в связи с несоответствием критериям включения. Дополнительному скринингу было подвергнуто 136 статей, из которых только 32 работы были посвящены эпидемиологии атопических заболеваний у больных с БЛД. В мета-анализ было включено 26 работ, посвященных эпидемиологии бронхиальной астмы, атопического дерматита у недоношенных детей с БЛД и без нее. После исключения публикаций, в которых не было групп сравнения (контроля), в мета-анализ по БА и недоношенности было включено 24 работы, по БА и АтД – 7, по БА и БЛД – 4, при этом в ряде работ одновременно присутствовали данные о нескольких атопических заболеваниях или о результатах нескольких исследований.

Проведенный мета-анализ 24 исследований, посвященных сочетанию БА и недоношенности, за период с 1996 по 2016 гг. охватил в общей сложности 1 385 440 пациентов со средним возрастом $8,25 \pm 5,5$ лет и показал, что из 86 759 недоношенных детей было 11 236 (12,95%) пациентов с БА, тогда как в контрольной группе общее число пациентов составило 1 298 681, из которых БА обнаружена у 97 808 (7,5%). Из 24 включенных в анализ исследований во всех получены данные о более высокой частоте БА среди недоношенных детей по сравнению с частотой развития БА у доношенных детей в популяции. В целом результаты проведенного мета-анализа (ОШ = 1,71; 95%ДИ 1,55-1,88) позволяют говорить о статистически значимом ($p < 0,00001$) повышении частоты БА среди недоношенных детей по сравнению с доношенными в популяции (рис. 2).

Рисунок 2

Мета-анализ частоты БА у недоношенных детей с применением модели случайных эффектов

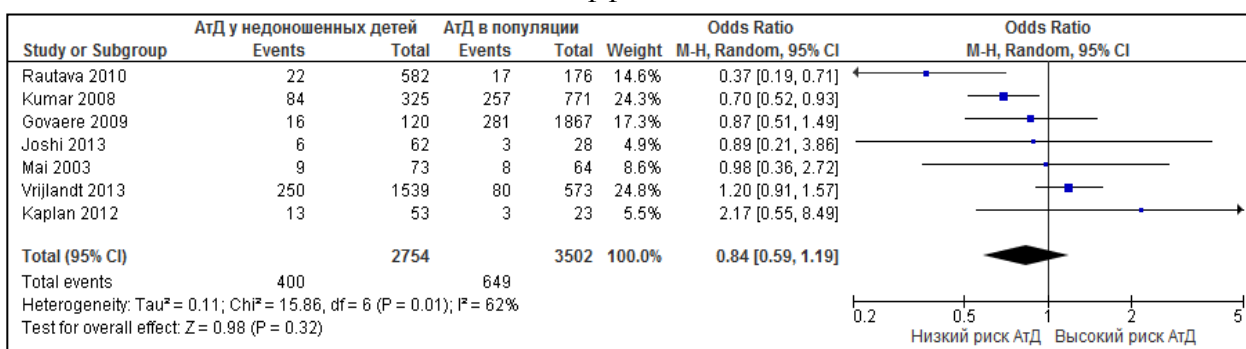


Примечания: Study or Subgroup - исследование; Events - события; Total - всего; Weight - вес (процентное соотношение); Odds ratio - отношение шансов; M-H, random, 95% CI - метод Мантеля-Хэнзеля, случайное распределение, 95% доверительный интервал; Total (95%, CI) - всего (95%ДИ); Total events - всего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

Проведенный мета-анализ 7 исследований, посвященных сочетанию БА и АтД, за период с 2003 по 2013 гг. охватил в общей сложности 6256 пациентов со средним возрастом $4,75 \pm 5,1$ лет и показал, что из 2754 недоношенных детей было 400 пациентов с АтД (14,5%), тогда как в контрольных группах общее число пациентов составило 3502, из которых АтД обнаружена у 649 (18,5%). Из 7 проанализированных исследований в 5 были получены данные о более низкой частоте АтД среди недоношенных детей в сравнении с общепопуляционной, в 2 работах получены обратные данные. Таким образом, результаты проведенного мета-анализа (ОШ = 0,84; ДИ95% 0,59-1,19) позволяют говорить о статистически незначимом ($p=0,32$) снижении частоты АтД у недоношенных детей по сравнению с популяцией (рис. 3).

Рисунок 3

Мета-анализ частоты АтД у недоношенных детей с применением модели случайных эффектов

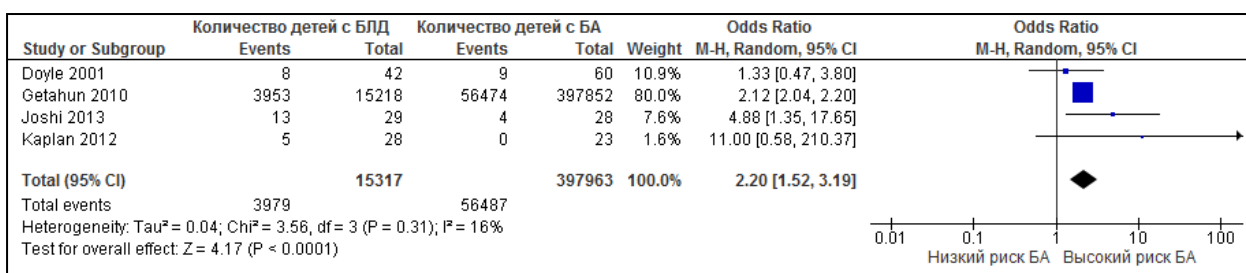


Примечания: Study or Subgroup - исследование; Events - события; Total - всего; Weight - вес (процентное соотношение); Odds ratio - отношение шансов; M-H, random, 95% CI - метод Мантеля-Хэнзеля, случайное распределение, 95% доверительный интервал; Total (95%, CI) - всего (95% ДИ); Total events - всего событий; Tau^2 - коэффициент корреляции Кендалла = 0,11. Heterogeneity - гетерогенность; Chi^2 (статистическая гетерогенность) - Q-тест на основе хи-квадрат = 15,86 ($p=0,01$); $df=6$ (Degrees of freedom) - степень свободы; I^2 (степень гетерогенности) = 62%; Test for overall effect - тест на суммарный эффект; Z (достоверность обобщенных ОШ) = 0,98 ($p=0,32$).

Проведенный мета-анализ 4 работ, посвященных изучению эпидемиологии БА у детей с БЛД (рис. 4), за период с 2001 по 2013 гг. охватил в общей сложности 413280 пациентов со средним возрастом $4,0 \pm 5,05$ лет и показал, что из 15317 детей с БЛД было 3979 пациентов с БА (25,98%), тогда как в контрольных группах общее число пациентов составило 397963 ребенка, из которых БА была обнаружена у 56487 пациентов (14,19%). Из 4 исследований во всех работах получены данные о более высокой частоте БА у детей с БЛД в сравнении с общепопуляционной. Проведенный мета-анализ показал, что риск развития БА у детей с БЛД высокий (ОШ = 2,20; 95%ДИ 1,52 – 3,19; $p < 0,0001$).

Рисунок 4

Мета-анализ частоты БА у детей с БЛД 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; Tau^2 - коэффициент корреляции Кендалла = 0,04. Heterogeneity - гетерогенность; Chi^2 (статистическая гетерогенность) - Q-тест на основе хи-квадрат = 3,56 ($p=0,31$); $df = 3$ (Degrees of freedom) - степень

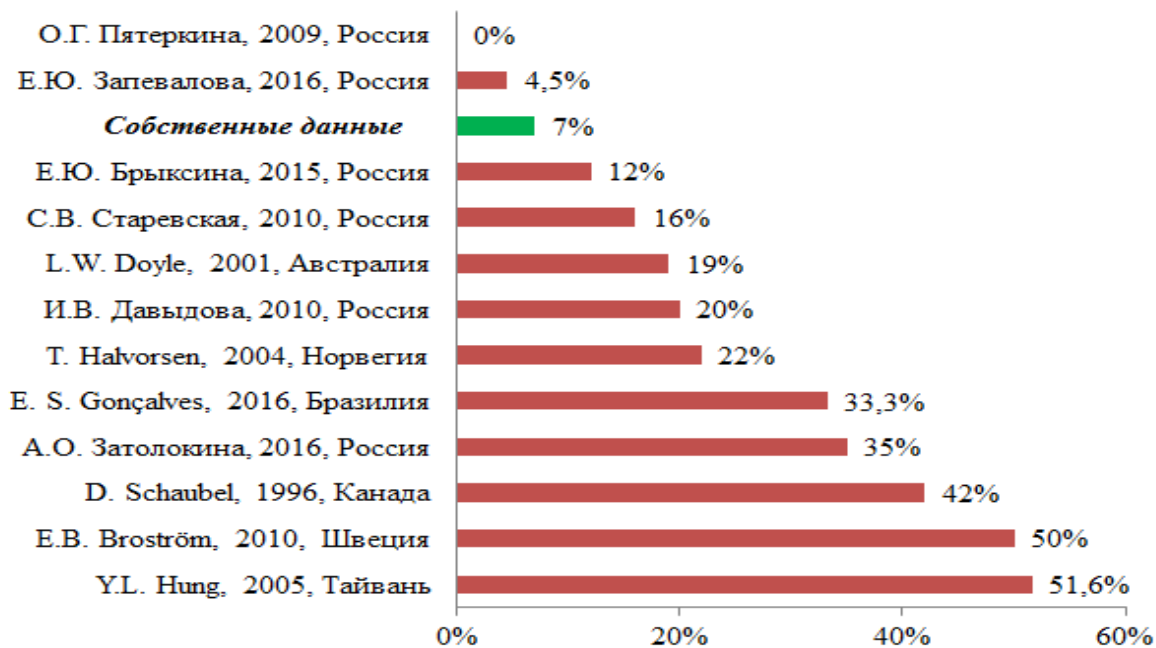
свободы; I^2 (степень гетерогенности) = 16%; Test for overall effect – тест на суммарный эффект; $Z = 4,17$ (достоверность обобщенных ОШ) ($p < 0,0001$).

Проведенный мета-анализ показал, что риск развития БА у недоношенных детей высокий (ОШ = 1,71; 95%ДИ 1,55-1,88; $p < 0,00001$), в группе детей с БЛД особенно высокий (ОШ = 2,20; 95%ДИ 1,52 – 3,19; $p < 0,0001$).

Второй этап исследования. На втором этапе исследования на основании собственных наблюдений 1104 детей с БЛД была изучена частота развития у них БА, АтД и АР. Она составила 7,0%, 3,8% и 3,6% соответственно. Если сравнивать установленную в исследовании частоту БА у детей с БЛД с другими работами (сравнительными и несравнительными), а также с результатами проведенного мета-анализа эпидемиологии БА у детей с БЛД на основании зарубежных сравнительных исследований, то показатель формирования БА у детей будет сравнительно низким (рис. 5). Основными причинами этого могут быть более жесткие диагностические критерии, которые были использованы в собственном исследовании, в то время как в большинстве зарубежных работ использовались исключительно клинические признаки БА – персистирующие симптомы на протяжении 12 месяцев и более.

Рисунок 5

Частота развития БА у детей с БЛД по данным различных авторов и собственных исследований



Третий этап исследования. В ходе его выполнения были сформулированы основные предикторы развития БА у детей с БЛД. Ими явились низкая масса тела при рождении, поздняя недоношенность, отягощенный семейный аллергоанамнез по БА, сопутствующие атопические заболевания – АтД и АР, тяжелая БЛД, эпизоды бронхиальной обструкции в первые 3 года жизни, особенно на 2-м и 3-м годах жизни (табл. 1).

В ходе выполнения третьего этапа диссертационного исследования также была проведена оценка особенностей течения БА у детей с БЛД. Для решения поставленной задачи было проведено сравнение клинической картины течения БА у детей основной группы и группы контроля 2, последняя включала в себя пациентов с БА без БЛД (81 ребенок). У пациентов с БЛД статистически значимо БА манифестирует раньше, по сравнению с детьми с БА без БЛД, характеризуется более легким течением и более редкой потребностью в ингаляционных бронхолитиках, но более выраженными лабораторными и характерными для данного заболевания маркерами аллергического воспаления –

эозинофилией крови при менее кратном по сравнению с возрастной нормой увеличении содержания в сыворотке общего иммуноглобулина Е (табл. 2). Подтверждает диагноз БА обнаружение специфических IgE-антител к ингаляционным (98,7%) и реже к пищевым (32,5%) аллергенам.

Таблица 1

Однофакторный регрессионный анализ предикторов развития БА

Фактор	ОШ [95% ДИ]	p
Гестационный возраст 34-36 недель	4,69 [1,91-11,49]	0,0007
Масса тела при рождении 1500-2499 грамм	2,44 [1,34-4,46]	0,0037
Отягощенный аллергоanamнез по БА	4,68 [1,12-19,49]	0,0334
Наличие АтД	8,53 [2,20-33,04]	0,0018
Наличие АР	7,40 [2,60-38,58]	0,0022
Наличие тяжелой БЛД	2,65 [1,15-6,13]	0,0218
Развитие эпизодов бронхиальной обструкции в первые 3 года жизни	2,21 [1,09-4,46]	0,0272
Количество эпизодов бронхиальной обструкции на 2-м году жизни (увеличение количества обострений на 1)	1,61 [1,25-2,07]	0,0002
Количество эпизодов бронхиальной обструкции на 3-м году жизни (увеличение количества обострений на 1)	8,72 [2,45-31,11]	0,0008

Можно видеть, что у пациентов с БА+БЛД по сравнению с пациентами с БА статистически значимо чаще применялись ИГКС, либо базисная терапия не проводилась, реже назначались антилейкотриеновые препараты (АЛП, табл. 2).

Таблица 2

Особенности клинической картины, лабораторных маркеров и базисной терапии бронхиальной астмы у детей с бронхолегочной дисплазией и сочетанием БА и БЛД

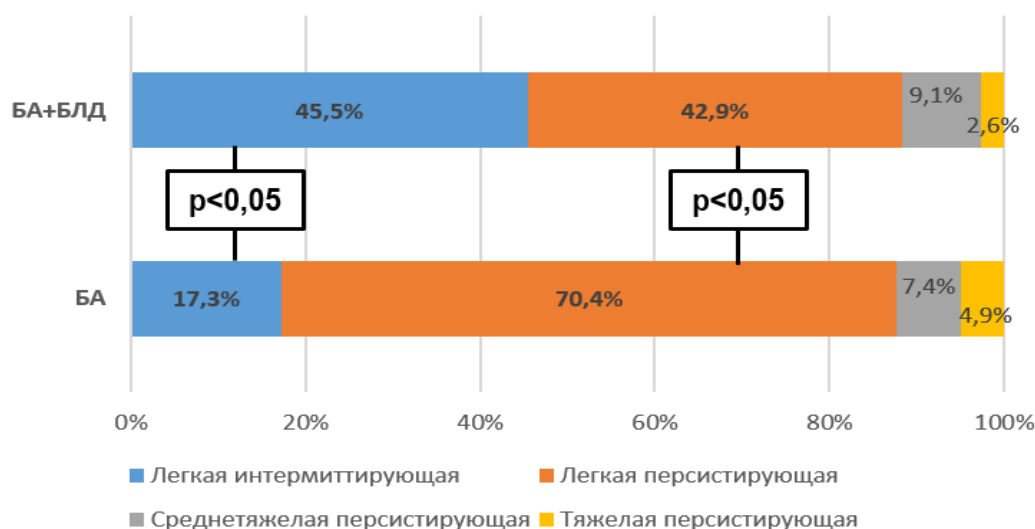
	Дети с БЛД, (n=77)	Дети с БЛД+БА, (n=81)	p
КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА			
Возраст постановки диагноза БА, медиана [ИКР]	3,50 [2,25-5,00]	4,96 [2,92-7,00]	0,0168
ЛАБОРАТОРНЫЕ МАРКЕРЫ			
Кратность повышения общ. Ig E, медиана [ИКР]	2,23 [1,50-3,32]	6,35 [3,30-9,00]	<0,0001
Эозинофилия, абс. (%)	32 (41,6)	21 (25,9)	0,0375
БАЗИСНАЯ ТЕРАПИЯ			
Базисная терапия не проводилась, количество детей абс. (%)	34 (44,2)	18 (22,2)	0,0034
АЛП, количество детей абс. (%)	14 (18,2)	34 (42,0)	0,0021
ИГКС, количество детей абс. (%)	24 (31,2)	13 (16,0)	0,0399

Примечания: ИКР - интерквартильный размах; АЛП - антилейкотриеновые препараты; ИГКС - ингаляционные глюкокортикостероиды

У детей с БА и БЛД, по сравнению с детьми с БА, статистически значимо чаще отмечалось легкое интермиттирующее течение бронхиальной астмы (рис. 6)

Рисунок 6

Распределение пациентов по тяжести течения бронхиальной астмы



У наблюдавшихся 77 пациентов с сочетанием БА и БЛД, по сравнению с детьми только с БЛД, на втором и третьем годах жизни чаще отмечались эпизоды бронхообструктивного синдрома (БОС). Они характеризовались у большинства (69) больных «светлым» промежутком (периодом отсутствия БОС), а также типичными для астмы признаками (зависимость от воздействия триггеров – аллергенов и поллютантов, сезонность, нормальная или субфебрильная температура тела, быстрый положительный эффект от воздействия ингаляционных бронхолитиков, прекращение контакта с аллергеном).

Таким образом, на основании клинко-эпидемиологических данных БА у детей с БЛД можно расценивать как коморбидное заболевание с отдельным фенотипом. С учетом установленных предикторов и клинко-анамнестических особенностей БА у детей с БЛД, коморбидности данных заболеваний можно предложить следующую дифференцированную и направленную на поиск в повседневной клинической практике среди больных БЛД пациентов с БА программу этапного обследования и ведения пациентов (табл. 3).

Таблица 3

Этапная программа обследования и ведения детей с бронхиальной астмой и бронхолегочной дисплазией

	Признак	БЛД	БЛД+БА
Анамнез	Масса тела при рождении	< 2500 грамм	чаще низкая масса тела (1500 - 2499 грамм)
	Гестационный возраст	любой	чаще 34-36 недель (поздние недоношенные)
	Кислородозависимость в 36 недель остконцептуального возраста	любая степень	FiO ₂ > 30%, СРАР, ИВЛ (тяжелая БЛД)
	Отягощенный семейный анамнез по БА	как в популяции	часто

Таблица 3 (продолжение)

Клиническая картина (эпизоды бронхиальной обструкции)	Возраст	0-3 года	чаще на 2-3 году жизни и старше
	«Светлый промежуток»	не характерен	характерен
	Триггеры	ОРВИ	ОРВИ, аллергены, физическая нагрузка
	Лихорадка	субфебрильная/ фебрильная	отсутствует/ субфебрильная
	Эффект элиминации аллергена, irritанта	не характерен	характерен
	Сезонность	осень-зима-весна	зависит от триггера: - ОРВИ: осень-зима-весна; - пыльцевые аллергены: весна-лето; - бытовые аллергены: круглогодично; - грибковые аллергены: осень
	Сопутствующие аллергические заболевания (АтД, АР)	не часто	часто
Лабораторные обследования	Эозинофилия крови (>5%)	возможна	часто
	Повышение уровня общего IgE	возможно	часто
	Специфические IgE-антитела к ингаляционным, реже к пищевым, аллергенам, класс	0-1	≥ 2
Лекарственная терапия	Ингаляционные бронхолитики	при бронхиальной обструкции	при бронхиальной обструкции
	ИГКС	базисная терапия в средних дозах при тяжелой БЛД с симптомами бронхиальной обструкции	низкие и средние дозы в зависимости от степени тяжести и контроля бронхиальной астмы
	АЛП	не применяются	при наличии сопутствующего АР/ адьювантная терапия к ИГКС
	ИГКС+ДДБА	не показана	дети старше 6 лет при неэффективности средних доз ИГКС
	Омализумаб	не показан	показан при тяжелой неконтролируемой БА

Примечания: АЛП - антилейкотриеновые препараты; АР - аллергический ринит; АтД - атопический дерматит; БА - бронхиальная астма; БЛД - бронхолегочная дисплазия; ДДБА - длительно действующие β2-агонисты; ИГКС - ингаляционные глюкокортикостероиды; СРАР (continuous positive airways pressure) - создание постоянного положительного давления в дыхательных путях; FiO₂ - фракционная концентрация кислорода во вдыхаемой газовой смеси.

Четвертый этап исследования. На данном этапе исследования изучалось влияние иммунопрофилактики с помощью препарата моноклональных антител к F-протеину респираторно-синцитиального вируса (РСВ) паливизумаба на риск развития БА у детей с БЛД. За период с 2012 по 2017 гг. 510 пациентов с БЛД, из которых у 34 была диагностирована БА, на протяжении эпидемиологического сезона получали от 1 до 5 инъекций паливизумаба, при этом курс иммунизации считался завершённым при введении не менее 3 доз препарата (табл. 4).

Таблица 4

Синагис	Частота введения синагиса за все время наблюдения				p
	Дети без БА (n=476)		Дети с БА (n=34)		
	абс.	%	абс.	%	
Вводился	246	51,8	17	50,0	0,8408
Полный курс	222	46,6	3	8,8	<0,0001
Неполный курс	24	5,0	14	41,2	<0,0001
Не вводился	230	48,2	17	50,0	0,8408

Проведенное нами исследование показало, что наличие иммунопрофилактики РСВ-инфекции не влияет на развитие БА у детей в дальнейшем. Однако развитие БА у детей с БЛД статистически значимо связано с неполным курсом (< 3 инъекций) профилактики РСВ-инфекции с помощью паливизумаба, в то время как полный курс иммунопрофилактики (≥ 3 инъекций) статистически значимо снижает риск БА ($p < 0,0001$).

Пятый этап исследования. На заключительном этапе исследования проводился анализ ФВД у детей с БЛД, БА и сочетанием данных заболеваний. По нашим данным, у детей с БА и БЛД, по сравнению с детьми с БЛД, отмечаются статистически значимые более низкие показатели ЖЕЛ ($p = 0,016$), но более высокие показатели МОС25 ($p = 0,0238$), а по сравнению с детьми с БА статистически значимо чаще отмечается снижение жизненной емкости легких ($p = 0,0129$). У сформировавшихся в дальнейшем БА детей с БЛД большая часть показателей спирометрии была ниже, по сравнению с детьми как с БЛД, так и с БА изолированно, что может свидетельствовать о более выраженных обструктивных изменениях у данных пациентов.

При проведении пробы с бронходилататором статистически значимых различий между сформировавшимися и не сформировавшимися БА в дальнейшем детьми с БЛД, а также у пациентов с БА отмечено не было. Согласно полученным нами данным в диагностике БА у детей с БЛД исследование ФВД с проведением теста на обратимость бронхиальной обструкции имеет ограниченное значение.

На фоне терапии БА у детей с БЛД было зарегистрировано уменьшение прироста ОФВ₁ при проведении пробы с бронходилататором.

ВЫВОДЫ

1. Мета-анализ эпидемиологии связи бронхиальной астмы и недоношенности, бронхиальной астмы и бронхолегочной дисплазии показал, что у недоношенных детей риск развития бронхиальной астмы высокий (ОШ – 1,71; 95%ДИ, 1,55 - 1,88; $p < 0,00001$), а в группе детей с бронхолегочной дисплазией особенно высокий (ОШ – 2,20; 95%ДИ, 1,52 – 3,19; $p < 0,0001$), и не выявил статистически значимой ассоциации между атопическим дерматитом и недоношенностью (ОШ = 0,84; ДИ95% 0,59 - 1,19, $p = 0,32$).

2. Частота бронхиальной астмы у детей с бронхолегочной дисплазией составляет 7,0%, атопического дерматита – 3,8%, аллергического ринита – 3,6%.

3. Предикторами развития бронхиальной астмы у детей с бронхолегочной дисплазией являются низкая масса тела при рождении ($p = 0,0037$), поздняя недоношенность ($p = 0,0007$), отягощенный семейный аллергоанамнез по бронхиальной

астме ($p=0,0334$), сопутствующие атопический дерматит ($p=0,0018$) и аллергический ринит ($p=0,0022$), наличие тяжелой бронхолегочной дисплазии ($p=0,0002$), эпизоды бронхиальной обструкции в первые 3 года жизни ($p=0,0272$). Каждый эпизод бронхиальной обструкции у детей с бронхолегочной дисплазией на втором и третьем годах жизни увеличивает риск развития бронхиальной астмы в 1,6 ($p=0,0002$) и в 8,72 ($p=0,0008$) раза соответственно.

4. Бронхиальная астма у детей с бронхолегочной дисплазией, по сравнению с детьми без данного хронического заболевания легких новорожденных, статистически значимо чаще характеризуется более ранним началом ($p=0,0168$), легким интермиттирующим течением ($p=0,0003$), более редкой потребностью в ингаляционных бронхолитиках ($p=0,0034$) и более частым назначением ингаляционных глюкокортикостероидов в качестве базисной терапии ($p=0,0399$).

5. Лабораторными маркерами бронхиальной астмы у детей с бронхолегочной дисплазией являются наличие (≥ 2 класса) специфических IgE-антител к ингаляционным (98,7%), реже к пищевым (32,5%), аллергенам, более высокий уровень эозинофилии крови ($p=0,0375$) и более низкая кратность повышения общего IgE ($p<0,0001$) в сыворотке крови по сравнению с детьми с бронхиальной астмой.

6. Развитие бронхиальной астмы у детей с бронхолегочной дисплазией статистически значимо связано с неполным курсом (< 3 инъекций) профилактики РСВ-инфекции с помощью паливизумаба, в то время как полный курс иммунопрофилактики (≥ 3 инъекций) статистически значимо снижает риск развития бронхиальной астмы ($p<0,0001$).

7. Спирометрия у страдающих бронхиальной астмой детей с бронхолегочной дисплазией демонстрируют снижение показателей жизненной емкости легких, максимальной объемной скорости на уровне 25%, 50%, 75% форсированной жизненной емкости легких и обратимость бронхиальной обструкции при проведении пробы с бронходилататором (прирост объема форсированного выдоха за первую секунду в пробе с сальбутамолом 15,9%).

8. У детей с бронхиальной астмой и бронхолегочной дисплазией, по сравнению с детьми с бронхолегочной дисплазией, отмечаются статистически значимые более низкие показатели жизненной емкости легких ($p=0,016$), но более высокие показатели максимальной объемной скорости выдоха на уровне 25% форсированной жизненной емкости легких ($p=0,0238$), а по сравнению с детьми с бронхиальной астмой статистически значимо чаще отмечается снижение жизненной емкости легких ($p=0,0129$). На фоне терапии бронхиальной астмы у детей с бронхолегочной дисплазией отмечается уменьшение прироста объема форсированного выдоха за 1 секунду в пробе с бронходилататором.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При ведении больных с бронхолегочной дисплазией необходимо учитывать возможность развития у них бронхиальной астмы, особенно у детей с низкой массой тела при рождении, поздних недоношенных с отягощенным семейным и личным аллергоанамнезом, тяжелой бронхолегочной дисплазией, частыми частыми и персистирующимися или возобновляющимися эпизодами бронхиальной обструкции на 2-3 годах жизни.

2. Диагностическими критериями бронхиальной астмы у детей с бронхолегочной дисплазией являются: отягощенный семейный анамнез по бронхиальной астме, сопутствующий атопический дерматит и аллергический ринит, частые эпизоды бронхиальной обструкции, эозинофилия крови, повышение общего IgE, наличие специфических IgE.

3. При проведении исследования функции внешнего дыхания и пробы с бронходилататором у детей с бронхолегочной дисплазией необходимо учитывать наличие

обструктивных нарушений и обратимой бронхиальной обструкции, независимо от наличия или отсутствия бронхиальной астмы.

4. Для профилактики развития бронхиальной астмы у детей с бронхолегочной дисплазией необходимо проведение полного курса иммунопрофилактики РСВ-инфекции с помощью паливизумаба.

5. Терапия бронхиальной астмы у детей с бронхолегочной дисплазией проводится по общим принципам.

6. Для оптимизации оказания медицинской помощи страдающим бронхиальной астмой детям с бронхолегочной дисплазией целесообразно использовать программу этапного обследования и ведения пациентов (табл. 3).

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Полученные данные могут иметь научно-практическое значение для дальнейшего изучения эпидемиологии, клинико-лабораторных и функциональных особенностей БА у детей с БЛД, а также по мере роста пациентов – у подростков и молодых взрослых. Актуальной представляется расшифровка генетических, биохимических и молекулярных механизмов взаимосвязи БА и БЛД, включая определение уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе, значения других биомаркеров БА у детей с БЛД. Целесообразно продолжить наблюдение за данными пациентами на протяжении всей последующей жизни для оценки риска развития хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) или синдрома перекреста БА и ХОБЛ. Предложенная этапная программа обследования и ведения детей с БА и БЛД подлежит апробации и внедрению.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Kochanova D.A. (Kravchuk D.A.)**, Budushkina I.S. Nosocomial outbreak of respiratory syncytial virus infection in premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia. Материалы международной конференции Semmelweis International Students' Conference. Будапешт. 16 февраля 2012 г. – Р. 30.

2. **Кочанова Д.А. (Кравчук Д.А.)**, Тетерина М.А., Антонюк М.М., Дегтярев Д.Н., Овсянников Д.Ю., Кузьменко Л.Г. Нозокомиальная респираторно-синцитиальная-вирусная инфекция у недоношенных детей и у детей с бронхолегочной дисплазией. Сборник материалов конгресса (тезисы докладов) XIX Российского национального конгресса «Человек и лекарство». Москва. 23-27 апреля 2012 г. – С. 268.

3. Тетерина М.А., **Кочанова Д.А. (Кравчук Д.А.)**, Шемятовский К.А., Овсянников Д.Ю., Оболадзе Т.Б., Петрук Н.И., Кузьменко Л.Г., Киселева М.С. Бронхиальная астма, ассоциированная с микоплазменной и хламидофильной инфекцией у детей. Сборник материалов конгресса (тезисы докладов) XIX Российского национального конгресса «Человек и лекарство». Москва. 23-27 апреля 2012 г. – С. 291.

4. Овсянников Д.Ю., **Кочанова Д.А. (Кравчук Д.А.)** Дифференциальная диагностика и терапия бронхообструктивного синдрома у детей. **Медицинский совет.** -2015. - №1. – С. 22-28.

5. Овсянников Д.Ю., **Кочанова Д.А. (Кравчук Д.А.)**, Болибок А.М., Павлова Е.С., Ларина В.Н., Назарова Т.И., Назарова В.В., Дегтярева Е.А. Частота и особенности бронхиальной астмы у детей с бронхолегочной дисплазией Сборник тезисов I Московского городского съезда педиатров «Трудный диагноз» в педиатрии. Специализированная помощь в работе врача-педиатра. Москва. 16–17 ноября 2015 г. – С. 83-84.

6. Овсянников Д.Ю., **Кравчук Д.А. (Кравчук Д.А.)**, Болибок А.М., Ларина В.Н., Назарова В.В., Халед М., Коробьянц Е.А., Колтунов И.Е. Бронхиальная астма - трудный диагноз в педиатрии. Клиническая и неотложная педиатрия: новости, мнения, обучение. - №2. – 2016. - - С. 18-29.

7. Степанова Е.В., Магнитская Е.А., Овсянников Д.Ю., **Кравчук Д.А.**, Болибок А.М. Частота и особенности бронхиальной астмы у детей с бронхолегочной дисплазией. Материалы Всероссийского студенческого научного форума с международным участием «Студенческая наука — 2016» посвященного 80-летию со дня рождения заслуженного деятеля науки РФ, профессора А. В. Папаяна. – С. 32-33.

8. Овсянников Д.Ю., **Кравчук Д.А.**, Болибок А.М., Халед М., Коробьянц Е.А., Ларина В.Н., Назарова В.В., Петрайкина Е.Е., Колтунов И.Е. Гетерогенность и трудности диагностики бронхиальной астмы у детей. **Кремлевская медицина. Клинический вестник.** – 2016. - №3. – С. 21-26.

9. Овсянников Д.Ю., **Кравчук Д.А.** Дифференциальная диагностика и дифференцированная терапия бронхообструктивного синдрома. Человек и Лекарство - Казахстан. - 2016. - № 4 (65). - С. 76-81.

10. Stepanova E., Ovsyannikov D., **Kochanova D.A. (Kravchuk D.A.)** Frequency and characteristics of asthma in children with bronchopulmonary dysplasia Сборник материалов международной конференции Semmelweis International Students' Conference. Будапешт. 10-12 февраля 2016 г. – Р. 26.

11. Овсянников Д.Ю., Ашерова И.К., Бойцова Е.В., Беляшова М.А., Болибок А.М., Дегтярева Е.А., **Кравчук Д.А.**, Старевская С.В., Колтунов И.Е. Актуальные проблемы неонатальной пульмонологии **Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.** – 2016. – Т. 95. – №4. – С. 63-73.

12. Степанова Е.В., **Кравчук Д.А.**, Магнитская Е.А. Частота и особенности бронхиальной астмы у детей с бронхолегочной дисплазией. Материалы VII Международной научной конференции "Science4Health 2016". "Клинические и теоретические аспекты современной медицины". Москва. 12 апреля-15 апреля 2016 г. – С. 121.

13. Овсянников Д.Ю., Болибок А.М., Халед М., **Кравчук Д.А.**, Ларина В.Н., Назарова В.В., Коробьянц Е.А. Гетерогенность бронхообструктивного синдрома и бронхиальной астмы у детей: трудности диагностики. **Трудный пациент.** – 2017. - №1-2 (15). – С. 43-52.

14. Овсянников Д.Ю., Кршеминская И.В., **Кравчук Д.А.**, Даниэл-Абу М. Бронхолегочная дисплазия у детей раннего возраста Медицинская сестра. – 2018. - №2(20). – С. 14-18.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛП – антилейкотриеновые препараты

АР – аллергический ринит

АтД – атопический дерматит

БА – бронхиальная астма

БЛД – бронхолегочная дисплазия

БОС – бронхообструктивный синдром

ГВ – гестационный возраст

ДДБА – длительно действующие β₂-агонисты

ДИ – доверительный интервал

ДИКБ №6 – Детская инфекционная клиническая больница №6

ЖЕЛ – жизненная емкость легких

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИГКС – ингаляционный глюкокортикостероид

ИКР - интерквартильный размах

КДО с ДС – консультативно-диагностическое отделение с дневным стационаром

МДГКБ - Морозовская детская городская клиническая больница

МОС 25– максимальная объемная скорость выдоха на уровне 25% форсированной жизненной емкости легких

ОФВ₁ –объем форсированного выдоха за первую секунду

ОШ – отношение шансов

РСВ – респираторно-синцитиальный вирус

ФВД – функция внешнего дыхания

ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

CPAP (continuous positive airways pressure) – создание постоянного положительного давления в дыхательных путях

F_iO_2 – фракционная концентрация кислорода во вдыхаемой газовой смеси

IgE – иммуноглобулин E

ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) – международная эпидемиологическая программа по изучению астмы и аллергических заболеваний у детей

Me – медиана

Кравчук Дарья Андреевна

«Частота и особенности бронхиальной астмы у детей с бронхолегочной дисплазией»

Диссертационная работа посвящена улучшению оказания медицинской помощи детям, страдающим бронхиальной астмой (БА) и бронхолегочной дисплазией (БЛД). Проведенный мета-анализ показал, что риск развития БА у недоношенных детей высокий, в группе детей с БЛД особенно высокий и не выявил статистически значимой ассоциации между атопическим дерматитом (АтД) и недоношенностью. Проанализировано 1104 медицинских карт пациентов, удовлетворяющих критериям диагноза БЛД с 2004 по 2017 гг., и определена частота развития у них атопических заболеваний, которая составила: БА - 7,0%, АтД - 3,8%, аллергического ринита (АР) - 3,6%. В ходе выполнения работы определены факторы риска развития БА у детей с БЛД: низкая масса тела при рождении ($p=0,0037$), поздняя недоношенность ($p=0,0007$), отягощенный семейный аллергоанамнез по БА ($p=0,0334$), сопутствующие АтД ($p=0,0018$) и АР ($p=0,0022$), тяжелая БЛД ($p=0,0002$), эпизоды бронхиальной обструкции в первые 3 года жизни ($p=0,0272$). Установлено, что БА у детей с БЛД, по сравнению с детьми без данного хронического заболевания легких новорожденных, статистически значимо чаще характеризуется более ранним началом ($p=0,0168$), легким интермиттирующим течением ($p=0,0003$), более редкой потребностью в ингаляционных бронхолитиках ($p=0,0034$) и более частым назначением ингаляционных глюкокортикостероидов в качестве базисной терапии ($p=0,0399$). Показано, что продолжительность курса профилактики РСВ-инфекции с помощью препарата моноклональных антител паливизумаба влияет на формирование БА у пациентов с БЛД. Установлено, что у детей с БЛД, а также с сочетанием данного заболевания с БА имеются характерные изменения при проведении исследования функции внешнего дыхания. Полученные в ходе выполнения диссертационной работы данные вносят вклад в сопровождение пациентов, страдающих БА и БЛД, а разработанная программа ведения детей с БА и БЛД позволит оптимизировать оказание медицинской помощи данной категории пациентов.

Daria Kravchuk

«Frequency and special aspects of bronchial asthma in children with bronchopulmonary dysplasia»

The thesis research is dedicated to improving of the health-care services delivery for children suffering from bronchial asthma (BA) and bronchopulmonary dysplasia (BPD). The performed meta-analysis showed that the risk of developing BA in premature infants is high, in the group of children with BPD it is particularly high and has not detected a statistically significant association between atopic dermatitis (AtD) and prematurity. 1104 medical records of patients meeting the criteria of diagnosis of BPD from the period 2004 to 2017 were analyzed and the frequency of atopic diseases in this group was determined, which was: BA - 7,0%, AtD - 3,8%, allergic rhinitis (AR) - 3,6%. The following asthma development risk factors in children with BPD were defined in the course of research: low birth weight ($p = 0,0037$), late prematurity ($p = 0,0007$), positive family history for BA ($p = 0,0334$), co-existing AtD ($p = 0,0018$) and AR ($p = 0,0022$), severe BPD ($p = 0,0002$), episodes of bronchial obstruction in the first 3 years of life ($p = 0,0272$). It has been established that BA in children with BPD, in comparison with children without this newborn's chronic lungs disease, is statistically significant more often characterized by an earlier onset ($p = 0,0168$), an easy intermittent course ($p = 0,0003$), a rarer need for inhaled bronchodilators ($p = 0,0034$) and a more frequent prescription of inhaled glucocorticosteroids as a basic therapy ($p = 0,0399$). It is shown that the duration of the preventing course of RSV-infection with monoclonal antibodies of palivizumab medication affects the formation of BA in patients with BPD. It has been found that in children with BPD, as well as in children with combination of BPD with BA, there are characteristic changes during the study of function of external respiration. The data obtained during the thesis research contributes to the support of patients suffering from BA and BPD, and the developed treatment guidelines of children with BA and BPD will optimize the health-care services delivery for this category of patients.