

Халед Мустафа

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА У ДЕТЕЙ
С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА

14.01.08 - Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2017 г.

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.

Научный консультант:

Петрайкина Елена Ефимовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры доказательной медицины Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации, главный внештатный специалист детский эндокринолог Департамента здравоохранения города Москвы.

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.

Петеркова Валентина Александровна - доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор Института детской эндокринологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» 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 «22» февраля 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 « ____ » _____ 201 ____ года.

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

Пушко Любовь Витальевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Бронхиальная астма (БА) – наиболее распространенное хроническое заболевание нижних дыхательных путей у детей и взрослых. В настоящее время эпидемиологические данные свидетельствуют о росте распространенности и заболеваемости БА во всем мире. Дети и подростки до 15 лет особенно подвержены БА [Намазова-Баранова Л.С., 2010-2011]. В Российской Федерации распространенность БА среди взрослых составляет 6,9% [Chuchalin A.G. et al., 2014], а среди детей варьирует от 5,6 до 12,1% [Чучалин А.Г., 2007]. Эпидемиологические исследования показывают, что распространенность БА в несколько раз превышает показатели официальной статистики [Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика», 2017].

Сахарный диабет (СД) также является широко распространенным заболеванием, имеющим неуклонную тенденцию к росту числа больных. Эксперты Всемирной организации здравоохранения называют СД неинфекционной эпидемией XX века, поскольку число пациентов с СД в мире возросло со 108 миллионов в 1980 году до 422 миллионов в 2014 г. [Global Report on Diabetes, 2016]. В педиатрической практике наиболее часто встречается СД 1-го типа (СД1). Частота распространения СД1 среди детей в возрасте до 15 лет увеличивается приблизительно на 3-5% в год, что составляет примерно около 65000 новых случаев в год [Frey A.V. et al., 1999; Jarosz-Chobot P. et al., 2011].

По данным Государственного регистра СД в Российской Федерации распространенность СД1 на 01.01.2015 г. среди детей составила 85,7 на 100 тыс., среди подростков – 195,4 на 100 тыс. При этом обращает на себя внимание значимое увеличение данного показателя за пятилетний период (с 2010 по 2015 гг.) при относительно небольшом увеличении абсолютного количества пациентов, особенно в группе подростков: рост распространенности составил со 183,5 до 195,4 на 100 тыс.; в группе детей – с 80,6 до 85,7 на 100 тыс., соответственно [Дедов И.И. и др., 2015].

Взаимосвязь между аутоиммунными и атопическими заболеваниями была предметом интереса последнее десятилетие. Изучены иммунология и эпидемиология данных болезней. Если БА является заболеванием с сильной цитокиновой экспрессией, опосредованной через Т-хелперы 2 типа (Th2), при СД1 имеется экспрессия Т-хелперов 1 типа (Th1). С позиций иммунопатогенеза сочетание данных заболеваний представляется необычным из-за существующего баланса между Th1- и Th2-фенотипом иммунного ответа [Cardwell C.R. et al., 2004; Dutu A.G. et al., 2015; Rabin R.L. et al., 2008].

В исследованиях, авторы которых пытались пролить свет на эту проблему, обнаруживались различные данные. Полученные результаты варьировали от статистически значимого доказательства обратной ассоциации между аутоиммунным заболеванием и одним или несколькими атопическими заболеваниями до подтверждения положительной ассоциации между ними [Duran C. et al., 2008].

Вместе с тем, наличие двух таких серьезных хронических заболеваний, как БА и СД1, требует тщательного подбора лечения и мер, направленных на предотвращение их осложнений. В связи с этим представляется актуальным изучение эпидемиологии, факторов риска, клинической картины и терапии пациентов, страдающих одновременно БА и СД1, в контексте возможной коморбидности данных заболеваний.

Степень разработанности темы

На сегодняшний день в мировой литературе имеется большое количество работ, посвященных эпидемиологии сочетания атопических заболеваний и СД1. Мета-анализ 25 исследований ассоциации между СД1 и атопическими заболеваниями, проведенный в 2003 г., показал обратную связь между БА и СД1, но не обнаружил ассоциации между СД1 и аллергическим ринитом (АР) и между СД1 или атопическим дерматитом (АтД) и СД1 [Cardwell C.R. et al., 2003]. В этой связи интересным представляется изучение связи АтД и АР с СД1. Мета-анализ, проведенный в 2012 г. и включавший 81519 пациентов, из которых 4261 страдали

СД1, продемонстрировал снижение риска развития АтД у данных больных. Авторами был сделан вывод о протективном эффекте СД1 на риск развития АтД [Panduru M. et al., 2012].

Имеются данные о повышении уровня аутоантител против β -клеток поджелудочной железы, одновременно с выявлением симптомов атопических заболеваний у детей без СД1 [Wahlberg J. et al., 2011], однако данные антитела у детей с СД1 и манифестацией БА не изучались.

В отечественных исследованиях обсуждалось сочетание СД1 и эпилепсии у детей [Щедеркина И. О. и др., 2017]. Кроме того, изучался вклад нарушений углеводного обмена в патогенез БА у взрослых [Вытрищак В.В., 1993; Иванов В.А. и др., 2014; Кобылянский В.И. и др., 2010; Колычев А.П. и др., 1994]. Однако как в нашей стране, так и в мире публикации о клиническом течении и коморбидности атопических заболеваний и СД1 у детей немногочисленны [Карманов М.Е. и др., 1991; Скороходкина О.В. и др., 2008; Black M.H. et al., 2011; Rachmiel M. et al., 2006; Tosca M.A. et al., 2009; Wright N.P. et al., 2003].

Цель исследования

Целью исследования явилось оптимизация оказания медицинской помощи детям, страдающим СД1 и БА, на основании изучения эпидемиологии, факторов риска, течения и терапии данных заболеваний.

Задачи исследования:

1. Изучить частоту БА и других атопических заболеваний у больных СД1 на основании мета-анализа исследований, посвященных эпидемиологии сочетания атопических заболеваний и СД1.
2. Определить частоту БА и атопических заболеваний у госпитализированных детей с СД1 по данным наблюдательного когортного исследования.
3. Установить факторы риска, клинико-функциональные особенности течения и терапии БА у госпитализированных детей с СД1.
4. Установить факторы риска, клинико-лабораторные особенности течения и терапии СД1 у госпитализированных детей, одновременно страдающих БА.
5. Оценить частоту выявления антител к островковым β -клеткам поджелудочной железы у детей с СД1, страдающих БА.

Научная новизна

Впервые, в соответствии с принципами доказательной медицины, проведен мета-анализ публикаций, посвященных эпидемиологии сочетания СД1 и атопических заболеваний на основании отбора источников информации по результатам поиска в базах данных Центральной научной медицинской библиотеки Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, Российской Государственной библиотеки, Научной электронной библиотеки (elibrary.ru), поисковой системы PubMed.

Впервые в РФ установлена частота атопических заболеваний у госпитализированных детей с СД1. Проанализированы факторы риска, влияющие на течение и прогноз СД1 у пациентов с БА. Впервые на основании собственных наблюдений проведено комплексное изучение клинических, лабораторных и функциональных проявлений сочетания СД1 и БА, показавшее их взаимное протективное действие друг на друга (обратная коморбидность).

Впервые обоснована необходимость использования комплексного подхода для ведения детей с коморбидными заболеваниями, которыми являются СД1 и БА.

Выявлена частота встречаемости аутоантител к островковым β -клеткам поджелудочной железы у детей с СД1, страдающих БА.

Теоретическая и практическая значимость

Полученные результаты мета-анализа могут найти применение в клинической практике для оптимизации лечения больных СД1 и БА, а также будут способствовать совершенствованию научных исследований, проводимых в этой области.

Установлена частота БА, АР, АтД у госпитализированных детей с СД1 и определена группа риска развития атопических заболеваний у детей с СД1.

Охарактеризованы течение и терапия БА и СД1 у детей, одновременно страдающих данными заболеваниями.

Разработан алгоритм ведения пациентов детского возраста, страдающих СД1 и БА, предусматривающий диагностику и терапию обоих заболеваний.

Методология и методы диссертационного исследования

Методологической основой для проведения диссертационной работы послужили труды зарубежных и отечественных авторов по теме исследования. На их основании проведен мета-анализ. Дизайн клинического исследования представляет собой наблюдательный когортный. При проведении исследования использованы эпидемиологический, клинико-anamnestический, лабораторно-инструментальные методы. Полученные данные систематизированы, изложены в главах собственных исследований. Сформулированы выводы, практические рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы.

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационного исследования используются в повседневной клинической практике отделения эндокринологии, отделения кардиоревматологии и пульмонологии, отделения реанимации и интенсивной терапии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Морозовская детская городская клиническая больница» (МДГКБ) Департамента здравоохранения города Москвы.

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

Основные положения, выносимые на защиту:

1. СД1 и БА являются заболеваниями, оказывающими друг на друга взаимное протективное действие, характеризующая преимущественно обратной коморбидностью (дистропией).
2. Оказание медицинской помощи детям, страдающим СД1 и БА, предусматривает учет и оценку эпидемиологии, факторов риска, клинических и лабораторно-функциональных проявлений обоих заболеваний, а также разработку тактики лечения, направленного на интегральное уменьшение выраженности всех симптомов, имеющих у больного.

Степень достоверности

Научные положения и практические рекомендации, сформулированные автором в диссертации, основаны на изучении достаточного объема клинического материала. В работе использованы современные методы исследования, полностью соответствующие поставленным задачам. Выводы аргументированы и вытекают из проведенных автором исследований.

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 методическом совещании кафедры педиатрии Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки РФ, протокол № 2 от 27 сентября 2016 г.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на: XXIII национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Казань, 2013), конференции «Simmelweis International Students' Conference» (Будапешт, 2014), VIII городской научно-практической конференции «Эндокринологические аспекты в педиатрии» (Москва, 2014), I Московском городском съезде педиатров «Трудный диагноз» в педиатрии (Москва, 2015), V, VII, VIII международных научных конференциях «SCIENCE4HEALTH» (Москва, 2013, 2016, 2017).

Личный вклад автора в разработку темы

Все этапы диссертационной работы были выполнены при непосредственном участии автора. Автором подготовлен обзор отечественных и зарубежных литературных источников по теме исследования, разработана структура исследования, проведен сбор анамнестических, клинических, лабораторных и инструментальных данных, а также мета-анализ. Самостоятельно выполнена 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 15 печатных работ, в том числе 5 статей в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, двух глав, в которых изложены результаты собственного исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация изложена на 158 страницах машинописного текста, содержит 49 таблиц и 54 рисунка. Список литературы включает 45 отечественных и 183 зарубежных источников.

Материалы и методы исследования

Работа выполнена в период с 2012 по 2017 гг. на кафедре педиатрии (зав. кафедрой – д.м.н. Д.Ю. Овсянников) Медицинского института (директор – д.м.н. 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 клинической базе кафедры в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения «МДГКБ» Департамента здравоохранения города Москвы (главный врач – д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ И.Е. Колтунов).

В ходе исследования был проведен мета-анализ, целью которого явилось определение эпидемиологии сочетания СД1 и атопических заболеваний на основании изучения данных, представленных в отечественной и мировой литературе. В мета-анализ включались исследования, сравнивающие основную группу с контрольной. В основную группу входили пациенты с СД1, в том числе с атопическими заболеваниями (БА, АтД и АР), в группу контроля входили пациенты без СД1, в том числе с вышеуказанными атопическими заболеваниями.

Мета-анализ выполнен в соответствии с положениями инструкции «Предпочтительные параметры отчетности для систематических обзоров и мета-анализа (PRISMA)» [Moher D. et al., 2009]. Поиск исследований выполнялся на основании отбора источников информации по результатам поиска в базах данных Центральной научной медицинской библиотеки Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, Российской Государственной библиотеки, Научной электронной библиотеки (elibrary.ru), поисковой системы PubMed. Поиск проводился на русском и английском языках.

Дизайн исследования – амбиспективное (ретро- и проспективное) наблюдательное когортное исследование. Работа проводилась в 3 этапа (рис. 1).

Первый этап включал изучение эпидемиологии атопических заболеваний у пациентов с СД1, госпитализированных в МДГКБ. Проанализированы 11235 историй болезни детей с СД1, госпитализированных в МДГКБ в период с 2003 по 2015 гг. На данном этапе анализировалась динамика частоты СД1, а также частоты атопических заболеваний (БА, АтД, АР) у пациентов с СД1 в структуре стационарной помощи.

Второй этап включал изучение особенностей СД1 и БА у детей, страдающих данными заболеваниями одновременно и изолированно. Были сформированы три группы пациентов. В основную группу вошли результаты анализа историй болезни и собственные наблюдения в период с 2003 по 2015 гг. за 79 детьми, одновременно страдающими СД1 и БА. Остальные дети составили 2 группы сравнения, сформированные случайным образом: 1 – пациенты только с БА (n=64); 2 – пациенты только с СД1 (n=72).



Первый этап включал изучение эпидемиологии atopических заболеваний у пациентов с СД1, госпитализированных в МДГКБ. Проанализированы 11235 историй болезни детей с СД1, госпитализированных в МДГКБ в период с 2003 по 2015 гг. На данном этапе анализировалась динамика частоты СД1, а также частоты atopических заболеваний (БА, АтД, АР) у пациентов с СД1 в структуре стационарной помощи.

Второй этап включал изучение особенностей СД1 и БА у детей, страдающих данными заболеваниями одновременно и изолированно. Были сформированы три группы пациентов. В основную группу вошли результаты анализа историй болезни и собственные наблюдения в период с 2003 по 2015 гг. за 79 детьми, одновременно страдающими СД1 и БА. Остальные дети составили 2 группы сравнения, сформированные случайным образом: 1 – пациенты только с БА (n=64); 2 – пациенты только с СД1 (n=72).

Критериями включения в основную группу явились следующие: возраст детей от 0 до 17 лет; наличие у детей одновременно СД1 и БА, в том числе в сочетании с АтД и/или АР.

Диагноз СД1 устанавливался на основании критериев Всемирной организации здравоохранения (1999, 2006). Оценка степени компенсации углеводного обмена у детей с СД1 проводилась на основании критериев И.И. Дедова и В.А. Петерковой (2006). Для оценки степени декомпенсации СД1 использованы критерии М.И. Мартыновой (1984).

Диагноз БА устанавливался на основании согласительного документа Консенсуса Practical Allergology (PRACTALL, 2008). Оценка тяжести течения и приступов БА, степени контроля заболевания проводилась согласно критериям представленным в Национальной программе «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» 2008 г. и «Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы» (GINA) 2006 г.

Диагноз АтД устанавливался на основании критериев Н.С. Williams и соавт. (1994), взятых за основу в согласительном документе Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России (2004).

Диагноз АР устанавливался в соответствии с согласительным документом «Аллергический ринит и его влияние на астму» («Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma, ARIA») 2008 г.

Критериями исключения из основной группы явились следующие: отсутствие БА у больных СД1; отсутствие СД1 у больных БА; наличие у детей других типов СД (СД 2-го типа, MODY-диабет и др.); наличие у больных СД1 других хронических заболеваний легких, помимо

БА; наличие у больных СД1 других атопических заболеваний (АтД и/или АР) без подтвержденной БА.

Среди пациентов основной группы было 53 мальчика (67,1%) и 26 девочек (32,9%) в возрасте от 1 года до 17 лет (медиана (Me) – 11,0; интерквартильный размах (ИКР) – [7,0-13,0]). Пациенты основной группы были прослежены в катамнезе в течение 1-12 лет. Средний срок наблюдения составил $6,4 \pm 3,7$ лет.

Третий этап включал изучение частоты выявления аутоантител к различным антигенам β -клеток поджелудочной железы у детей с СД1, страдающих БА. Для этого тридцати пациентам основной группы была проведена иммунологическая диагностика с определением аутоантител к различным антигенам β -клеток: к островковым клеткам (ICA), к инсулину (IAA), к глутаматдекарбоксилазе (GADA) и к тирозинфосфатазе (IA2).

У всех пациентов были проанализированы следующие данные: анамнез жизни, анамнез и течение заболеваний, результаты клинического и лабораторно-инструментальных обследований, проводимая терапия, исходы.

Лабораторное и инструментальное обследование пациентов с СД1 включало общий клинический и биохимический анализы крови, определение уровней глюкозы крови (лабораторными методами или с помощью глюкометра), исследование газов крови и кислотно-основного состояния. Всем пациентам со стажным СД1 проводилось определение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c).

Лабораторное и инструментальное обследование пациентов с БА включало общий клинический и биохимический анализы крови, аллергологические исследования (проводилось определение уровня общего и специфических IgE, отдельно оценивали сенсибилизацию к ряду бытовых, пищевых, пыльцевых и грибковых аллергенов), рентгенография органов грудной клетки, транскутанное исследование уровня сатурации периферической артериальной крови (SpO_2), вне обострения – исследование функции внешнего дыхания (ФВД) у детей старше 7 лет, способных к правильному проведению исследования ФВД. Оценивались показатели жизненной емкости легких (ЖЕЛ) и объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) в % от нормальных величин с использованием спирографов «Spirolab III» (MIR, Италия), «MasterScreen» (Jaeger, Германия).

Тест на наличие аутоантител к антигенам β -клеток поджелудочной железы в сыворотке проводили методом непрямой иммунофлюоресценции с применением криостатных срезов поджелудочной железы мультиорганный донора с группой крови I (0). Тест считали положительным при титре аутоантител 10 ед (Juvenile Diabetes Foundation) [Яновская Э.Ю., 2009].

Патологоанатомическое исследование (аутопсия) проведено у 1 пациента основной группы.

Наблюдавшиеся дети консультировались специалистами: эндокринологом, аллергологом-иммунологом, пульмонологом, по показаниям – неврологом, окулистом.

Статистическая обработка данных

Статистическая обработка данных мета-анализа выполнялась с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2013, RevMan 5.3, (Cochrane Collaboration 2014). 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). При $ОШ < 1,0$ данный фактор имеет обратную связь с вероятностью наступления исхода. Оценку статистической значимости ОШ проводили исходя из значений 95% ДИ. Если ДИ не включал единицу, то делался вывод о статистической значимости выявленной связи между фактором и исходом при уровне значимости $p < 0,05$. Выбор ОШ был обусловлен ретроспективным дизайном мета-анализа, проведенного на основе опубликованных исследований, которые различались по дизайну и популяции пациентов [Davies H.T. et al., 1998; Whitehead A., 2002].

Статистическая обработка данных собственного исследования выполнялась с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2013, StatSoft. STATISTICA 10,

IBM SPSS Statistics V20.0. Все количественные показатели в группах были проверены на нормальность распределения с использованием критерия Шапиро-Уилка (критическим уровнем достоверности ненормального распределения был принят уровень $p < 0,1$). Для описания распределения нормально распределенных количественных показателей рассчитывалось среднее значение и стандартное отклонение, для описания распределения количественных показателей, распределенных непараметрически, рассчитывались значения медианы и интерквартильного размаха. Для качественных показателей рассчитывались частоты встречаемости признака.

Для сравнения между группами количественных показателей, распределенных нормально, использовался t-критерий Стьюдента для несвязанных выборок, для сравнения между группами количественных показателей, распределенных ненормально, качественных порядковых показателей использовался непараметрический ранговый критерий Манна-Уитни. Статистическую значимость различий между частотными показателями групп с ожидаемыми частотами более 10 оценивали с использованием критерия χ^2 (хи-квадрат) с учетом поправки Йетса. При наличии значений ожидаемых частот 10 и менее применяли точный критерий Фишера. Анализ связи между количественными показателями, распределенными ненормально, качественными порядковыми показателями применялся непараметрический ранговый коэффициент корреляции Спирмена. Критическое значение уровня статистической значимости нулевой гипотезы во всех случаях принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Мета-анализ. Для проведения мета-анализа в нашем исследовании был выполнен поиск по ключевым словам. В результате было найдено 2496 публикаций, из которых 2392 работы были удалены после прочтения названия и резюме в связи с несоответствием критериям включения. Более тщательной оценке подвергнуто 104 статьи, из них только 35 работы были посвящены эпидемиологии атопических заболеваний у больных с СД1. После исключения публикаций, в которых не было групп сравнения (контроля), в мета-анализ по БА было включено 29 работ, по АтД – 25, по АР – 24, при этом в ряде работ одновременно присутствовали данные о нескольких атопических заболеваниях или о результатах нескольких исследований (рис. 2).

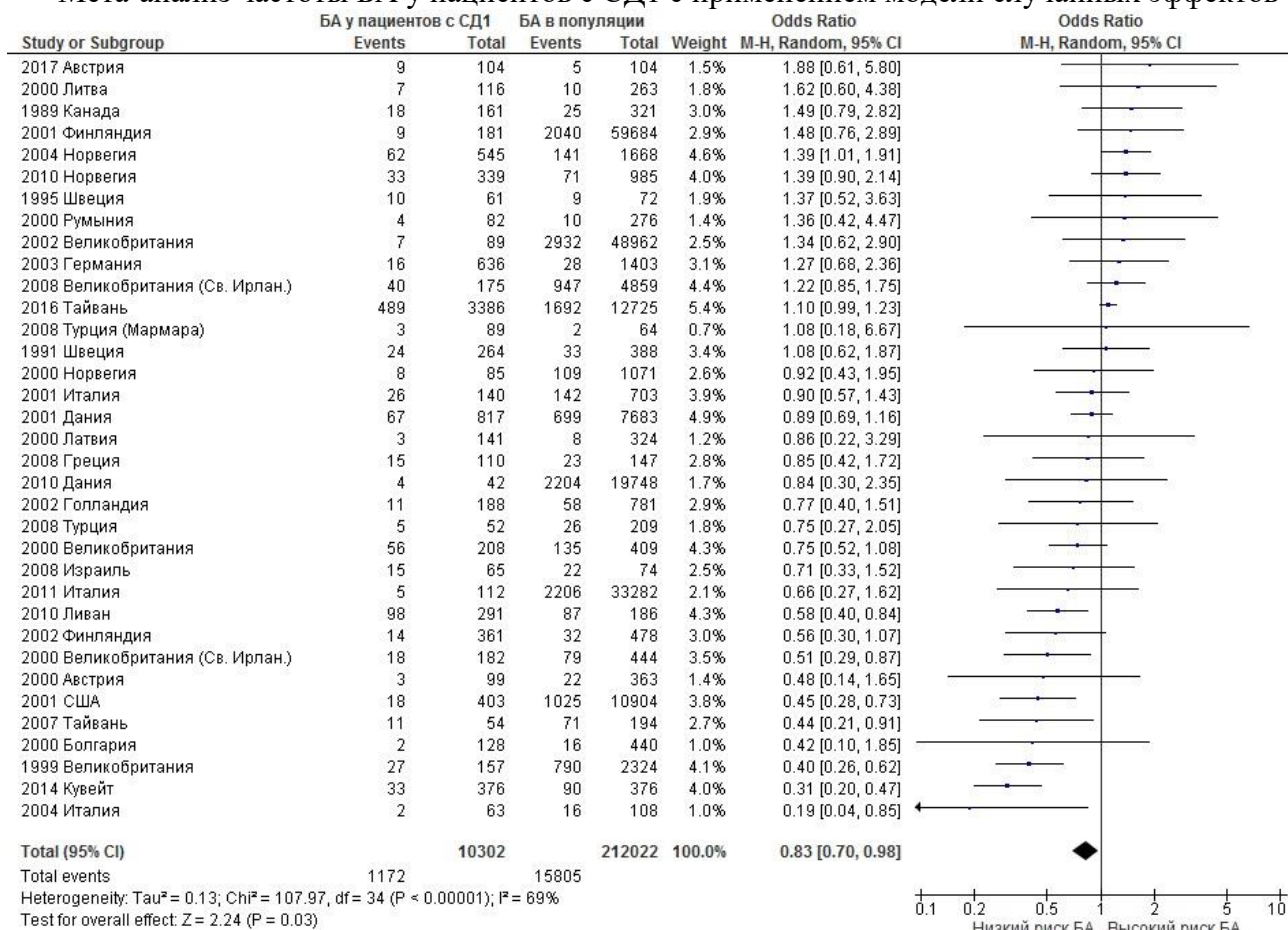
Рисунок 2



Проведенный мета-анализ 35 исследований, посвященных сочетанию СД1 и БА, за период с 1989 по 2017 гг., включавший в общей сложности 222324 пациентов со средним возрастом $10,25 \pm 5,5$ лет, показал, что из 10302 больных с СД1 было 1172 (11,4%) пациентов с БА, тогда как в контрольных группах общее число пациентов составило 212022, из которых БА обнаружена у 15805 (7,5%). Из 35 исследований в 21 получены данные о более низкой частоте БА среди пациентов с СД1 в сравнении с общепопуляционной, в 14 работах получены обратные данные. В целом результаты проведенного мета-анализа (ОШ = 0,83; ДИ 95% – 0,70-0,98) позволяют говорить о небольшом, но статистически значимом ($p=0,03$) снижении частоты БА среди пациентов с СД1, по сравнению с популяцией (рис. 3).

Рисунок 3

Мета-анализ частоты БА у пациентов с СД1 с применением модели случайных эффектов



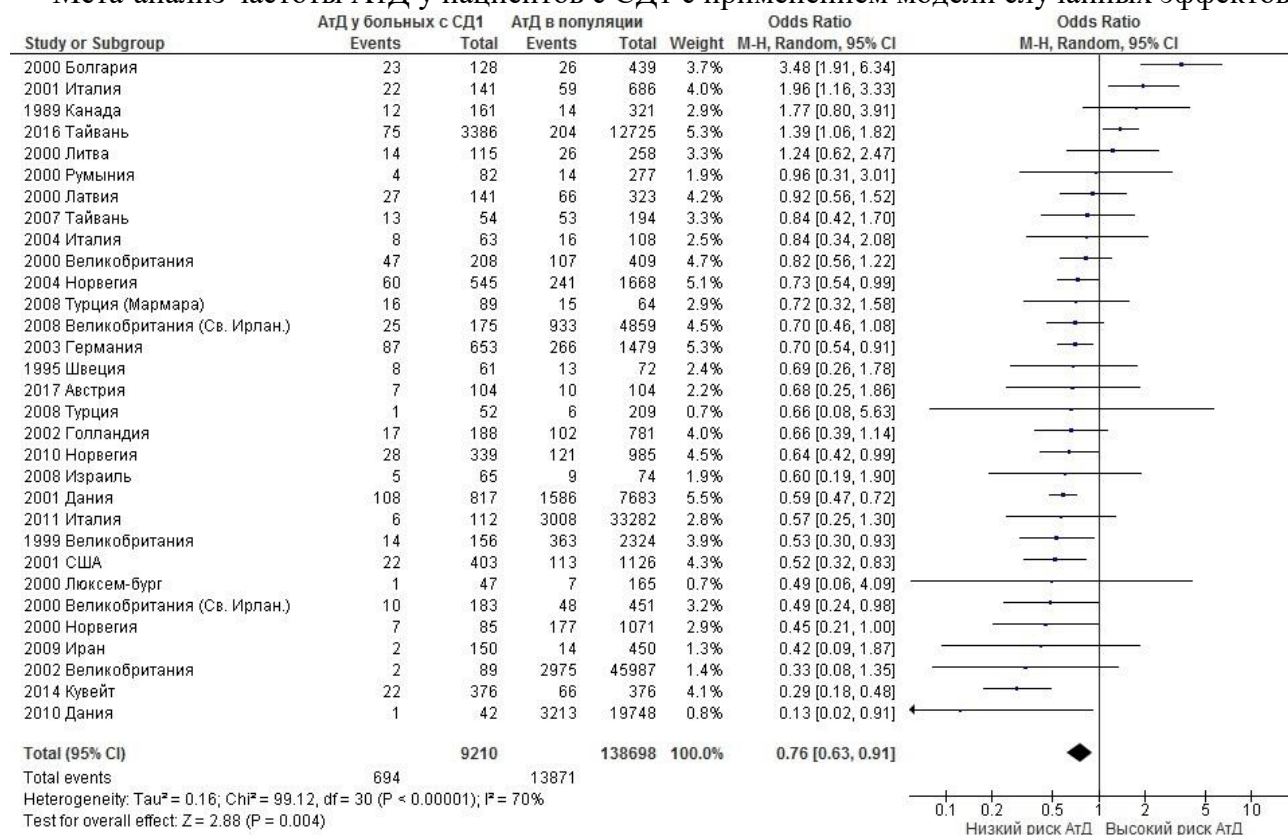
Примечания: Study or Subgroup – исследование; Events – события; Total – всего; Weight – вес (процентное соотношение); Odds ratio – отношение шансов; M-H, random, 95% CI – метод Мантеля-Хэнзеля, случайное распределение, 95% доверительный интервал; Total (95%, CI) – всего (95%, ДИ); Total events – всего событий; Tau² – коэффициент корреляции Кендалла = 0,13. Heterogeneity – гетерогенность; Chi² (статистическая гетерогенность) – Q-тест на основе хи-квадрат = 107,97 ($p > 0,00001$); df (Degrees of freedom) – степень свободы = 34; I² (степень гетерогенности) = 69%; Test for overall effect – Тест на суммарный эффект; Z (достоверность обобщенных ОШ) = 2,24 ($p = 0,03$).

Проведенный мета-анализ 31 исследований, посвященных сочетанию СД1 и АтД, за период с 1989 по 2017 гг., включавший в общей сложности 147908 пациентов со средним возрастом $10,55 \pm 5,1$ лет, показал, что из 9210 больных с СД1 было 694 пациентов с АтД (7,5%), тогда как в контрольных группах общее число пациентов составило 138698, из которых АтД обнаружена у 138698 (10%). Из 31 проанализированных исследований в 26 были получены данные о более низкой частоте АтД среди пациентов с СД1 в сравнении с общепопуляционной, в 5 работах получены обратные данные. Таким образом, результаты проведенного мета-анализа

(ОШ = 0,76; ДИ 95% – 0,63-0,91) позволяют говорить о небольшом, но статистически значимом ($p=0,004$) снижении частоты АТД среди пациентов с СД1 по сравнению с популяцией (рис. 4).

Рисунок 4

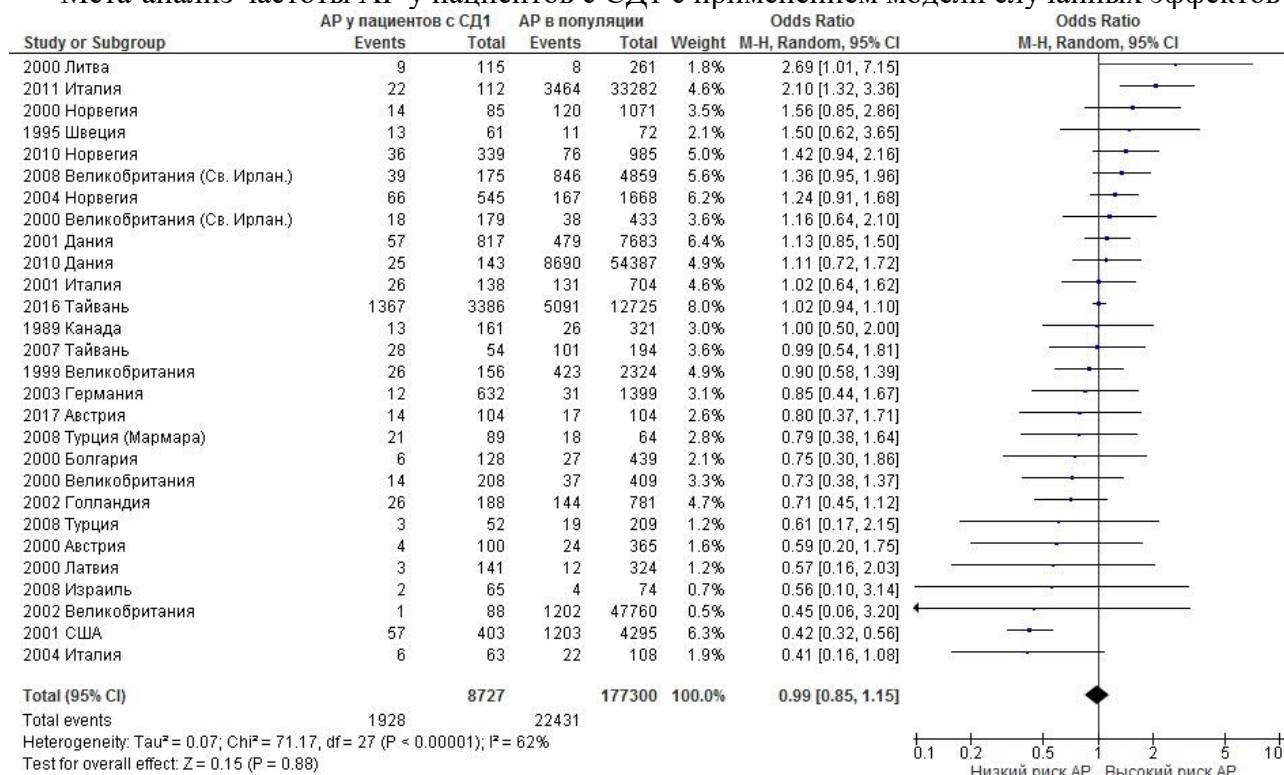
Мета-анализ частоты АТД у пациентов с СД1 с применением модели случайных эффектов



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; Tau² – коэффициент корреляции Кендалла = 0,16. Heterogeneity – гетерогенность; Chi² (статистическая гетерогенность) – Q-тест на основе хи-квадрат = 99,12 ($p>0,00001$); df (Degrees of freedom) – степень свободы; I² (степень гетерогенности) = 70%; Test for overall effect – Тест на суммарный эффект; Z (достоверность обобщенных ОШ) = 2,88 ($p=0,04$)

Мета-анализ 28 работ, посвященных сочетанию СД1 и АР, за период с 1989 по 2017 гг., включавший в общей сложности 186097 пациентов со средним возрастом $10,25 \pm 5,05$ лет, показал, что из 8727 больных с СД1 было 1928 пациентов с АР (22,09%), тогда как в контрольных группах общее число пациентов составило 177300, из которых АР был обнаружен у 22431 (12,65 %). Из 28 исследований в 15 получены данные о более низкой частоте АР среди пациентов с СД1 в сравнении с общепопуляционной, в 13 работах получены обратные данные. Однако общий результат проведенного мета-анализа (ОШ = 0,99; ДИ 95% – 0,85-1,15) не позволяет говорить о статистически значимом ($p=0,88$) снижении частоты АР среди пациентов с СД1 по сравнению с популяцией, т.е. нельзя говорить о протективном действии СД1 на формирование АР (рис. 5).

Мета-анализ частоты АР у пациентов с СД1 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; Tau² – коэффициент корреляции Кендалла = 0,07. Heterogeneity – гетерогенность; Chi² (статистическая гетерогенность) – Q-тест на основе хи-квадрат = 71,17 (p>0,00001); df (Degrees of freedom) – степень свободы; I² (степень гетерогенности) = 62%; Test for overall effect – Тест на суммарный эффект; Z (достоверность обобщенных ОШ) = 0,15 (p=0,88)

Результаты проведенного нами мета-анализа демонстрируют, что большинство сравнительных исследований эпидемиологии сочетания СД1 и БА может служить подтверждением Th1/Th2-концепции развития данных заболеваний: у пациентов с СД1 отмечается небольшое, но статистически значимое снижение частоты БА и АтД (p=0,03 и p=0,004, соответственно) в сравнении с пациентами с атопическими заболеваниями без СД1.

Первый этап. На первом этапе нашего исследования впервые в РФ на основании анализа 11235 историй болезни детей с СД1, госпитализированных в МДГКБ в период с 2003 по 2015 гг., были изучены эпидемиология СД1 и атопических заболеваний. Среди больных СД1 у 79 пациентов (0,7%) была диагностирована БА, у 104 (0,9%) – АтД, у 33 (0,3%) – АР. Согласно проведенному нами мета-анализу, частота БА у 10302 детей с СД1 составляет 10,5±7,5%, в то время как частота БА у 11235 пациентов с СД1, госпитализированных в МДГКБ, составила 0,7%, что гораздо меньше. Вероятнее всего, такая разница данного показателя обусловлена более строгими критериями диагностики БА в проведенном нами исследовании и включением в него госпитализированных пациентов. Другой возможной причиной может быть гиподиагностика, в том числе ввиду боязни или негативного отношения родителей ребенка к диагнозу, особенно, когда ребенок уже имеет одно хроническое заболевание [Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика», 2017].

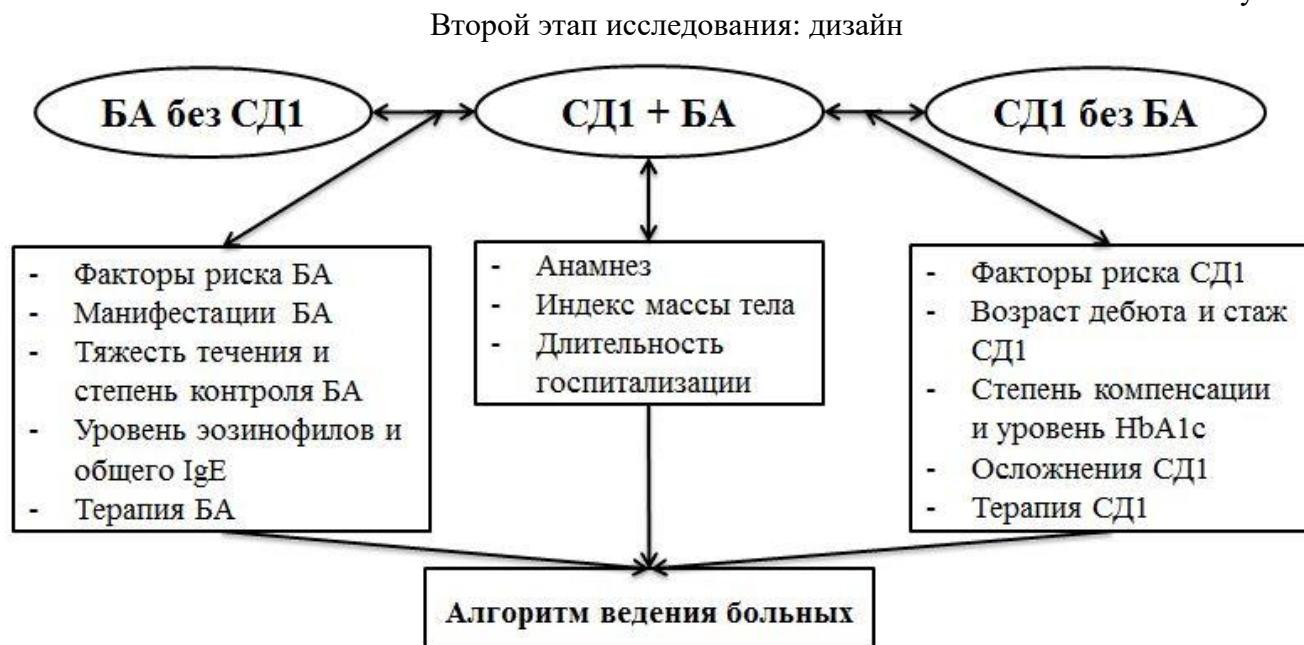
Также была проанализирована возрастная структура установления диагноза атопических заболеваний. Возрастная структура установления диагноза атопических заболеваний у детей с

СД1 в проведенном исследовании в целом соответствует общепопуляционной картине атопического марша [Ker J. et al., 2009]. Так, диагноз АтД чаще устанавливался у пациентов грудного и раннего детского возраста (от 0 до 4 лет), БА – у детей в возрасте от 3 до 7 лет, АР – у пациентов от 12 до 17 лет.

Кроме того, на данном этапе исследования была определена частота атопических заболеваний в основной группе пациентов и в группах сравнения у пациентов с БА и СД1. Помимо БА у части пациентов были установлены диагнозы других атопических заболеваний. В основной группе у 14 (17,7%) из 79 детей был диагностирован АтД, у 18 (22,8%) – АР. В группах сравнения – у пациентов с БА также были диагностированы АтД у 38 детей (59,4%), АР – у 12 (18,7%); в группе сравнения у пациентов с СД1: АтД – у 9 детей (12,5%), АР – у 2 детей (2,8%). Таким образом, у пациентов основной группы, страдающих СД1 и БА, статистически значимо чаще обнаруживалось отсутствие сопутствующих атопических заболеваний ($p < 0,001$), а у пациентов, страдающих только БА, статистически значимо чаще был диагностирован АтД ($p < 0,001$). Статистический анализ продемонстрировал, что у пациентов основной группы статистически значимо реже обнаруживалось отсутствие сопутствующих атопических заболеваний ($p < 0,001$), а у пациентов, страдающих только СД1, статистически значимо реже был диагностирован АР ($p < 0,001$).

Второй этап. На втором этапе исследования были изучены особенности СД1 и БА на основании анализа историй болезни и собственных наблюдений за 3 группами пациентов (основная группа с СД1 и БА, группа сравнения с БА, группа сравнения с СД1). Были проанализированы некоторые факторы риска формирования БА (мужской пол, гестационный возраст и масса тела при рождении, роды кесаревым сечением, раннее искусственное вскармливание - до 3 месяцев жизни, отягощенный семейный аллергоанамнез, сенсibilизация к аллергенам) среди пациентов с СД1 и БА и в группе сравнения у детей с БА (рис. 6).

Рисунок 6



Примечания: БА – бронхиальная астма; СД1 – сахарный диабет 1-го типа; IgE – иммуноглобулин E; HbA1c – гликированный гемоглобин.

При анализе факторов риска БА в проведенном исследовании было выявлено, что в группе пациентов, страдающих СД1 и БА, некоторые из данных факторов встречаются реже, чем у пациентов, страдающих только БА. В основной группе пациентов по сравнению с группой детей с БА статистически значимо реже встречались такие факторы риска как недоношенность (0% и 7,8%; $p = 0,016$), малая масса тела при рождении (менее 2500 грамм) (0% и 7,8%; $p = 0,016$), раннее искусственное вскармливание (48,1% и 67,2%; $p = 0,022$),

сенсibilизация к грибковым аллергенам (8,9% и 21,9%; $p=0,026$). При сравнении пациентов основной группы с пациентами, страдающими только СД1, статистически значимо чаще отмечался отягощенный семейный аллергоанамнез (35,4% и 13,9%; $p=0,002$).

При сравнении пациентов основной группы и группы сравнения с БА по таким факторам риска как мужской пол, роды кесаревым сечением, отягощенный семейный аллергоанамнез, сенсibilизация к бытовым, пищевым и пыльцевым аллергенам статистически значимых различий не получено.

С точки зрения иммунопатогенеза и гигиенической концепции интересным представляется выявление общих факторов риска СД1 и БА. К таким факторам можно отнести роды путем кесарева сечения и раннее искусственное вскармливание [Cardwell C.R. et al., 2012; Cardwell C.R. et al., 2008; Subbarao P. et al., 2009; Thavagnanam S. et al., 2008]. В нашем исследовании статистически значимо чаще роды кесаревым сечением регистрировались у пациентов, страдающих СД1 изолированно, по сравнению с детьми основной группы (15,2% и 40,3%; $p<0,001$). У пациентов основной группы и группы сравнения с БА, данный фактор риска выявлялся редко (14,1% и 15,2%, соответственно) без статистически значимых межгрупповых различий ($p=0,522$). Раннее искусственное вскармливание встречалось статистически значимо реже в группе пациентов, страдающих СД1 и БА, в сравнении с пациентами, страдающими только БА (48,1% и 67,2%; $p=0,022$). Вместе с тем, при сравнении по данному показателю основной группы с группой пациентов, страдающих только СД1, статистически значимых различий не получено (48,1% и 61,1%; $p=0,109$). Следовательно, можно сделать вывод, что на сочетанное развитие БА и СД1 влияют некоторые другие факторы риска, для поиска которых необходимы дальнейшие исследования.

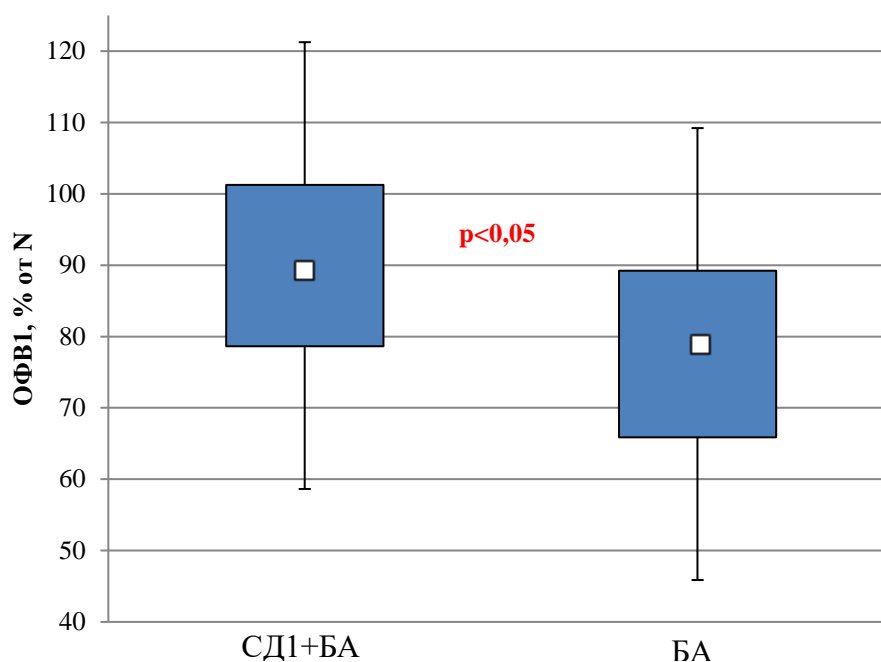
У одной девочки с тяжелой БА, протекавшей с повторными госпитализациями и асматическим статусом, в ряде случаев развитие приступов БА, кроме воздействия аллергенов, было связано с использованием в качестве жаропонижающего препарата ацетилсалициловой кислоты, что позволило диагностировать смешанную (атопическую и аспириновую) астму. Кроме данной пациентки в основной группе и группе сравнения с БА не было детей с аспириновой астмой.

Помимо факторов риска в нашей работе были проанализированы тяжесть течения БА и степень компенсации СД1. У наблюдавшихся пациентов основной группы и группы сравнения с БА анализировались тяжесть течения и степень контроля БА.

Оценка тяжести течения БА проводилась на основании критериев Национальной программы «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» 2008 г. Чаще всего (67%) у пациентов основной группы была диагностирована легкая персистирующая БА, у пациентов группы сравнения – среднетяжелая персистирующая БА (73,4%). При сравнении двух групп статистически значимо чаще регистрировались легкая интермиттирующая (21,5%; $p<0,001$) и легкая персистирующая (67%; $p<0,001$) БА в основной группе, в то время как среднетяжелая персистирующая (73,4%; $p<0,001$) и тяжелая персистирующая (21,8%; $p<0,005$) – в группе сравнения у детей только с БА, что сопоставимо с данными, представленными в мировой литературе [Tosca M.A. et al., 2008].

У пациентов основной группы ОФВ1 варьировал от 78,28 до 127,13 (Ме – 87,81, ИКР – 83,37-91,04) в % от должного, ЖЕЛ – от 70,4 до 145 (Ме – 86,93, ИКР – 82,14-93,41) в % от должного. Таким образом, у большинства пациентов данной группы показатель ОФВ1 был более 80%, что характерно для легкой интермиттирующей или легкой персистирующей БА. У пациентов основной группы статистически значимо чаще ($p<0,05$) регистрировались более высокие уровни ОФВ1 (рис. 7).

Уровень ОФВ1 в основной группе и группе сравнения у детей с БА



Кроме того, в основной группе пациентов статистически значимо чаще регистрировались легкие приступы БА по сравнению с детьми, страдающими только БА (33,4% и 4,7%; $p=0,01$), в то время как среди больных с изолированной БА чаще по сравнению с группой больных с БА и СД1 диагностировали среднетяжелые (50% и 73,4%; $p=0,17$) и тяжелые обострения БА (8,3% и 20,3%; $p=0,45$), однако данные различия не были статистически значимы.

Важно отметить, что в основной группе пациентов статистически значимо чаще регистрировалась контролируемая БА (83,7%; $p<0,001$), в то время как в группе сравнения превалировала частично контролируемая БА (83%; $p<0,001$). Данное обстоятельство может быть связано с тем, что БА протекает легче у пациентов, страдающих СД1 и БА одновременно. Такая разница может быть обусловлена еще и тем, что пациенты, страдающие двумя хроническими заболеваниями, чаще обращаются за амбулаторной и стационарной медицинской помощью, тем самым осуществляя лучший контроль БА [Ahmadizar F. et al., 2016].

В основной группе пациентов базисная терапия проводилась у 22 (27,9%) детей включая: ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) у 12 больных (15,2%); препараты кромонового ряда, антагонист лейкотриеновых рецепторов (монтелукаст) у 10 пациентов (12,6%). Базисная терапия не проводилась у 57 (72,2%) детей основной группы, из которых 5 больных были с впервые выявленной БА. Среди пациентов группы сравнения базисная терапия с ИГКС была назначена 8 детям (12,5%), базисная терапия без ИГКС – 13 пациентам (20,3%), не проводилась 43 детям (67,2%). Таким образом, при анализе базисной терапии БА в основной группе и группе сравнения с БА межгрупповых различий не получено ($p>0,05$). В целом базисная терапия БА не отличалась у пациентов с СД1 и без СД1, однако БА протекала тяжелее у пациентов без СД1 ($p<0,005$).

Кроме того, была проанализирована частота назначения препаратов неотложной помощи БА во время госпитализации больным основной группы и группы сравнения с БА. Данные препараты включали ингаляционные бронхолитики (β 2-агонист короткого действия сальбутамол), комплексный препарат (ипратропия бромид+фенотерола гидробромид) и эуфиллин в/в или per os. В основной группе 12 пациентов (15,2%) получали ингаляционные бронхолитики, в группе сравнения с БА – 61 (95,3%) пациент ($p<0,001$). Часть пациентов (2 ребенка основной группы и 14 детей группы сравнения с БА) помимо β 2-агонистов короткого действия получали эуфиллин. Таким образом, у госпитализированных пациентов, страдающих

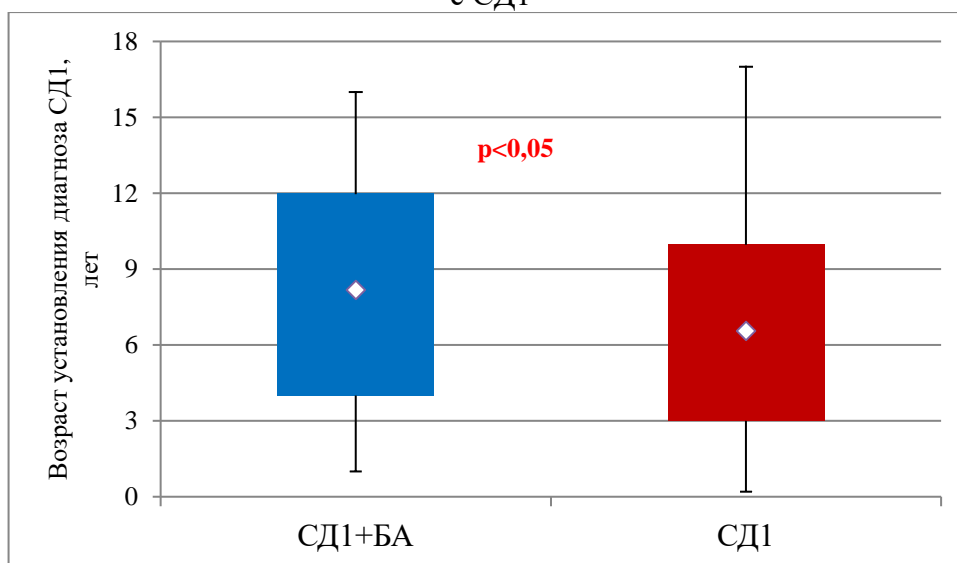
СД1 и БА, потребность в лекарственных препаратах неотложной помощи для лечения БА была статистически значимо ниже по сравнению с пациентами, страдающими только БА ($p < 0,001$), что согласуется с данными литературы [Ahmadizar F. et al., 2016].

Все вышеперечисленные установленные статистически значимые различия между пациентами основной группы и групп сравнения, наряду с собственными эпидемиологическими данными и результатами проведенного мета-анализа, позволяют сделать вывод о возможном протективном взаимном влиянии СД1 и БА. Полученные данные в большинстве своем коррелируют с приведенными литературными сведениями, являясь подтверждением обратной коморбидности (дистропии) БА и СД1 в реальной клинической практике [Tabares-Seisdedos R. et al., 2013].

Среди пациентов основной группы возраст установления диагноза СД1 варьировал от 1 до 16 (Ме – 8,0, ИКР – 4,0-12,0) лет, среди пациентов группы сравнения – от 0,2 до 17 (Ме – 6,5, ИКР – 3,0-10,0) лет. При сравнении двух групп с использованием рангового непараметрического критерия Манна-Уитни было выявлено, что СД1 дебютировал раньше среди пациентов группы сравнения ($p = 0,026$) (рис. 8). При этом у 37 пациентов основной группы (51,4%) диагноз СД1 был установлен впервые. Среди детей с ранее установленным СД1 стаж данного заболевания варьировал от 0,1 до 14,0 (Ме – 3,5; ИКР – 1,5-7,0) лет. При сравнении двух групп по стажу СД1 статистически значимых межгрупповых различий не получено.

Рисунок 8

Распределение пациентов согласно возрасту дебюта СД1 в основной группе и группе сравнения с СД1



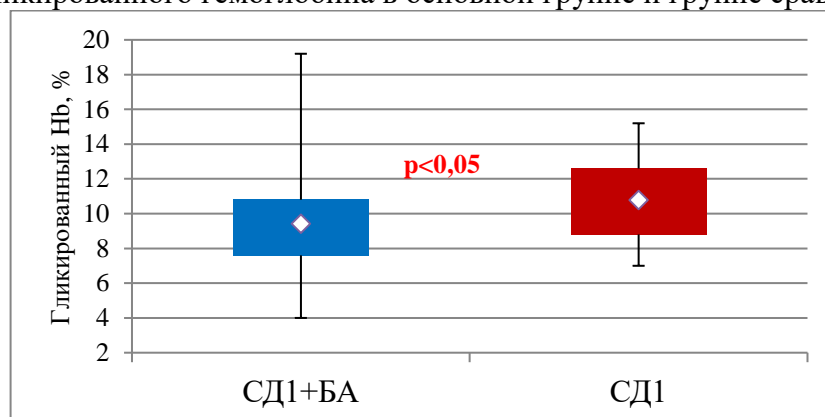
При анализе степени компенсации СД1 у пациентов проведенного исследования обнаружено, что среди пациентов основной группы в отличие от больных группы сравнения с СД1 статистически значимо реже регистрировалась субкомпенсация СД1 (3,5% и 19,4%; $p = 0,002$) и декомпенсация с кетоацидотической комой (8,7% и 18%; $p = 0,007$), и чаще наблюдалась компенсация СД1 (17,4% и 2,8%; $p = 0,002$).

У пациентов основной группы с СД1 и БА были проанализирован уровень HbA1c, который варьировал от 4 до 19,2% (Ме – 9,4, ИКР – 7,6-10,8%). Согласно целевым показателям гликемического контроля у детей, уровень HbA1c у наблюдавшихся пациентов наиболее часто соответствовал субоптимальной компенсации СД1 или высокому риску осложнений СД1. В группе сравнения с СД1 данный показатель варьировал от 6,5 до 14,7% (Ме – 9,4, ИКР – 7,6-10,8%), что согласно целевым показателям гликемического контроля у детей также соответствует субоптимальной компенсации СД1 или высокому риску осложнений СД1. Вместе с тем, при сравнении двух групп с использованием рангового непараметрического критерия Манна-Уитни было выявлено, что уровень HbA1c был статистически значимо ниже

среди пациентов основной группы (рис. 9), что может свидетельствовать о лучшем контроле гликемии у пациентов, страдающих СД1 и БА одновременно ($p < 0,001$).

Рисунок 9

Уровень гликированного гемоглобина в основной группе и группе сравнения с СД1



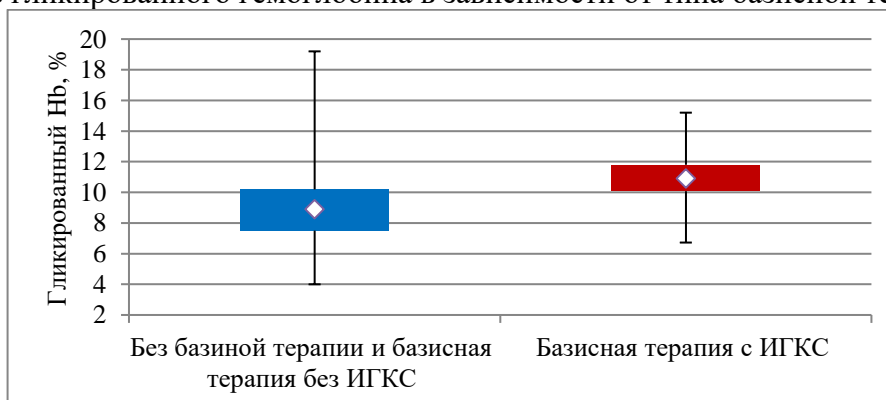
Осложнения СД1 наблюдались у 32 детей основной группы (40,5%) и 31 пациента группы сравнения (43,1%). Среди пациентов с СД1 из группы сравнения статистически значимо чаще диагностировалась по сравнению с основной группой ретинопатия (5,1% и 15,3%; $p = 0,033$). При сравнении двух групп по остальным осложнениям (нефропатия, гепатопатия, нейропатия, липодистрофия) статистически значимых межгрупповых различий не получено.

Все пациенты с СД1 получали инсулинотерапию по болус-базисной схеме, потребность в инсулине у пациентов основной группы варьировала от 0,4 до 0,9 (Me – 0,8, ИКР – 0,8-0,9) Ед/кг/сутки, в группе сравнения с СД1 от 0,6 до 0,9 (Me – 0,8, ИКР – 0,8-0,9) Ед/кг/сутки. При сравнении двух групп по дозе получаемого инсулина статистически значимых межгрупповых различий не получено, что подтверждается и данными литературы [Rachmiel M. et al., 2006].

До сих пор не решен вопрос, способствуют ли антиастматические препараты, в частности β_2 -агонисты и ИГКС, улучшению или ухудшению гликемического контроля. В исследовании N.P. Wright и соавт. (2003) было показано, что у детей с СД1 и БА, получающих противоастматическую терапию с использованием β_2 -агонистов, отмечается улучшение гликемического контроля и снижение эпизодов гипогликемии по сравнению с детьми только с СД1. Ряд авторов приводит данные о том, что ИГКС могут ухудшать гликемический контроль [Slatore C.G. et al., 2009; Yücel O. et al., 2009]. Другие авторы не получили достоверных данных о влиянии ИГКС на уровень гликемии [Faul J.L. et al., 2009]. В проведенном нами исследовании были проанализированы уровень HbA1c у пациентов, получающих базисную терапию ИГКС, и пациентов без базисной терапии БА или с базисной терапией без ИГКС. Установлено, что терапия ИГКС не влияет на уровень HbA1c ($p > 0,05$) (рис. 10). Кроме того, в нашем исследовании у всех детей, получавших β_2 -агонисты короткого действия в качестве терапии приступа БА, не было зарегистрировано эпизодов гипогликемии.

Рисунок 10

Уровень гликированного гемоглобина в зависимости от типа базисной терапии БА



У одного ребенка основной группы с астматическим статусом и диабетической кетоацидотической комой, несмотря на проводимую терапию, был зарегистрирован летальный исход. В группах сравнения летальных исходов зарегистрировано не было.

Как было указано выше, СД1 и БА являются редко сочетающимися заболеваниями у одного пациента. Несмотря на то, что в проведенном исследовании тяжесть состояния детей на момент госпитализации в стационар различалась, статистически значимых различий в длительности госпитализации пациентов, в зависимости от степени компенсации СД1 и периода БА, не было получено ($p > 0,05$).

Проведенное клинико-эпидемиологическое исследование подтверждает коморбидность данных заболеваний. Хотя эта коморбидность может быть классифицирована как обратная, пациенты, одновременно страдающие данными инвалидирующими хроническими заболеваниями, нуждаются в оказании адекватной медицинской помощи, что особенно важно в условиях стационара. С учетом установленной коморбидности, оптимизации оказания медицинской помощи детям с СД1 и БА и другими атопическими заболеваниями в амбулаторных и стационарных условиях может способствовать следующий алгоритм ведения данных пациентов (табл.).

Таблица

Алгоритм ведения детей, страдающих БА и СД1

Этап	Содержание
I	- тщательный сбор жалоб и анамнеза по обоим заболеваниям; - учет и оценка факторов риска обоих заболеваний
II	- проведение консультаций врачами-специалистами (детский эндокринолог, аллерголог-иммунолог, пульмонолог, врач функциональной диагностики, невролог, окулист); - выявление вызванных заболеваниями изменений в системах и органах на основании клинического, лабораторного и инструментального обследования (аллергодиагностика, исследование ФВД, контроль гликемии, кислотно-основное состояние, уровня гликированного гемоглобина и др. - по показаниям)
III	- формулировка диагноза основного заболевания, сопутствующих заболеваний и осложнений (в зависимости от профиля отделения, в которое госпитализирован ребенок)
IV	- разработка (выбор) тактики лечения, направленный на интегральное уменьшение выраженности всех симптомов, имеющих у больного с учетом возможного взаимодействия лекарственных препаратов
V	- диспансерное наблюдение пациента участковым педиатром, детским эндокринологом, аллергологом-иммунологом, пульмонологом; - реализация программ вторичной профилактики и медицинской реабилитации

Третий этап. На третьем этапе исследования была изучена частота выявления аутоантител к различным антигенам β -клеток у детей с СД1, страдающих БА. Их определение используется в настоящее время в клинической практике для выявления доклинического периода СД1, т.е. для оценки риска СД1, так и в дифференциальной диагностике СД [Дедов И.И., Петеркова В.А., 2006]. Однако в мировой литературе нет данных о таких иммунологических исследованиях у детей с СД1 и БА и нет информации можно ли использовать данные анализы у детей с БА.

В проведенном нами исследовании тридцати пациентам основной группы, страдающим БА и СД1, была проведена иммунологическая диагностика с определением аутоантител к островковым клеткам (ICA), к инсулину (IAA), к глутаматдекарбоксилазе (GADA) и к тирозинфосфатазе (IA2). Были выявлены все исследуемые маркеры, среди них наиболее часто встречались аутоантитела ICA (73,3%). Другие антитела к различным антигенам β -клеток у детей, страдающих БА и СД1, выявлялись со следующей частотой: IAA – 13,3%, GADA –

46,7%, IA2 – 46,7%. По одному иммунологическому маркеру было выявлено у 14 детей: ICA у 6 детей, что составило 20%, GADA у 6 пациентов (20%), IAA у 2 детей (6,6%). Изолированно IA2 выявлен не был. Ассоциация исследуемых антител была обнаружена у 16 детей, среди них наблюдались три комбинации: ICA, IAA и GADA у 2 детей (6,6%); ICA, GADA и IA2 у 6 детей (20%); ICA и IA2 у 8 детей (26,6%).

Установлено, что у всех пациентов с СД1 и БА, которым проводилась иммунологическая диагностика, выявлялись антитела хотя бы к одному антигену из четырех. Таким образом, данное исследование может быть использовано у детей с коморбидными заболеваниями, подтверждая наличие СД1.

ВЫВОДЫ

1. Проведенный мета-анализ по эпидемиологии сочетания СД1 и атопических заболеваний показал обратную связь как между БА и СД1 (ОШ = 0,83; ДИ 95% – 0,70-0,98; $p=0,03$), так и между АтД и СД1 (ОШ = 0,76; ДИ 95% – 0,63-0,91; $p=0,04$), но не выявил ассоциации между СД1 и АР (ОШ = 0,99; ДИ 95% – 0,85-1,15; $p=0,88$).

2. Частота БА у госпитализированных детей с СД1 составляет 0,7 %, в том числе в сочетании с АтД – 0,2%, в сочетании с АР – 0,2%. АтД у детей с СД1 встречается с частотой 0,9%, АР – 0,3%.

3. У детей, страдающих СД1 и БА, статистически значимо реже выявляются некоторые факторы риска свойственные для БА: низкий вес при рождении ($p=0,016$), недоношенность ($p=0,16$), ранее искусственное вскармливание ($p=0,022$), сенсбилизация к грибковым аллергенам ($p=0,026$).

4. Бронхиальная астма у госпитализированных детей, страдающих СД1, по сравнению с детьми без СД1, статистически значимо чаще характеризуется легким течением ($p<0,001$), достижением контроля заболевания ($p=0,01$), сопровождаясь обострениями легкой степени тяжести ($p<0,001$).

5. Течение СД1 у детей с БА по сравнению с детьми без БА, статистически значимо чаще характеризовалось более поздним возрастом дебюта ($p=0,026$), наличием компенсации ($p=0,002$) и лучшими показателями HbA1c ($p<0,001$).

6. У госпитализированных детей, страдающих СД1 и БА, потребность в лекарственных препаратах неотложной помощи для лечения БА статистически значимо ниже по сравнению с пациентами, страдающими только БА ($p<0,001$).

7. Наличие БА не оказывает влияния на дозу инсулина у больных с СД1, а проведение базисной терапии с помощью ИГКС не влияет на уровень гликированного гемоглобина у больных с СД1.

8. Антитела к различным антигенам β -клеток поджелудочной железы у детей, страдающих БА и СД1, выявляются со следующей частотой: к островковым клеткам – 73,3%, к инсулину – 13,3%, к глутаматдекарбоксилазе – 46,7%, к тирозинфосфатазе – 46,7%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При диагностике и лечении детей, больных БА и СД1, необходимо учитывать наличие обоих заболеваний. Для постановки окончательного диагноза и обеспечения контроля БА / компенсации СД1 необходимо проводить специальные обследования, используя соответствующие диагностические и классификационные критерии обоих заболеваний.

2. При планировании клинических исследований, посвященных оценке эпидемиологии сочетания СД1 и атопических заболеваний, необходимо, чтобы эти исследования носили сравнительный характер.

3. Использование предложенного алгоритма ведения пациентов, страдающих СД1 и БА, может способствовать улучшению качества оказания медицинской помощи детям (табл. 1).

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Полученные данные могут быть положены в основу дальнейшего изучения клинико-эпидемиологической взаимосвязи СД1 и БА у детей. Актуальным представляется дальнейшее изучение взаимного влияния СД1 и БА, включая терапию заболеваний, на проявления и степень компенсации и контроля СД1 и БА соответственно. Представляется возможным расширить спектр исследуемых иммунологических маркеров СД1, биологических маркеров БА с целью комплексной оценки взаимного влияния данных иммунопатологических заболеваний у детей. В перспективе дальнейшей разработки темы исследования необходимо продолжить наблюдение за данной категорией пациентов не только в детском возрасте, но и на протяжении всей последующей жизни. Целесообразна медико-социальная и клинико-фармакоэкономическая оценка предложенного алгоритма ведения детей, страдающих БА и СД1.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Овсянников Д.Ю., Халед М., Петрайкина Е.Е. Бронхиальная астма и сахарный диабет у детей: сложные взаимоотношения. **Педиатрия**. – 2013. – Т. 92. – № 3. – С. 121-126.
2. Халед М., Овсянников Д.Ю., Петрайкина Е.Е., Застрожин М.С., Карасев А.Л., Бузина Н.В. Частота бронхиальной астмы у детей с сахарным диабетом 1-го типа. Материалы XXIII Национального конгресса по болезням органов дыхания. Казань. 22-25 октября 2013 г. – С. 65-66.
3. Халед М., Застрожин М.С., Карасев А.Л. Frequency of atopic disease in children with diabetes mellitus type 1. Материалы V международной научной конференции SCIENCE4HEALTH. Москва. 29 октября-2 ноября 2013 г. – С. 174.
4. Овсянников Д.Ю., Петрайкина Е.Е., Халед М., Застрожин М.С., Карасев А.Л., Бузинан Н.В. Эпидемиология и иммунопатогенез бронхиальной астмы у детей и подростков с сахарным диабетом типа 1. **Врач**. – 2014. – №2. – С. 53-55.
5. Кузьменко Л.Г., Оболадзе Т.Б., Халед М., Рыбкина И.Г., Гаряева И.В., Смирнов В.В., Парсегова Т.С., Бузина Н.В., Петрайкина Е.Е., Овсянников Д.Ю. Status asthmaticus у ребенка с сахарным диабетом 1 типа: клинико-морфологические сопоставления. Трудный пациент. – 2014. – Т. 12. – № 1-2. – С.37-39.
6. Karasev Anatoliy, Zastrozhin Mikhail. Supervisors: Ovsyannikov D.Y., Khaled M. Bronchial asthma and diabetes mellitus type 1 in children. Материалы «Simmelweis International Students' conference» Венгрия, г. Будапешт. 2-4 апреля 2014 г. – С. 119.
7. Овсянников Д.Ю., Халед М., Петрайкина Е.Е. Сахарный диабет и бронхиальная астма у детей. Материалы VIII городской научно-практической конференции «Эндокринологические аспекты в педиатрии» Москва. 11-12 декабря 2014 г. – С. 19-20.
8. Кузьменко Л.Г., Оболадзе Т.Б., Халед М., Рыбкина И.Г., Гаряева И.В., Парсегова Т.С., Петрайкина Е.Е., Овсянников Д.Ю. Асматический статус у ребенка с сахарным диабетом 1 типа: клинико-морфологические сопоставления. **Врач**. – 2015. – №2. – С. 78-81.
9. Кузьменко Л.Г., Оболадзе Т.Б., Халед М., Рыбкина И.Г., Гаряева И.В., Парсегова Т.С., Смирнов В.В., Овсянников Д.Ю., Петрайкина Е.Е. Асматический статус у ребенка с сахарным диабетом 1 типа: клинико-морфологические сопоставления. Медицинский вестник «Трудный диагноз в педиатрии» Опыт специалистов Морозовской ДГКБ. – 2015. – Выпуск 2. – Глава 206. – С. 106-108.
10. Овсянников Д.Ю., Халед М., Петрайкина Е.Е., Рыбкина И.Г., Гаряева И.В., Бузина Н.В., Колтунов И.Е. Частота бронхиальной астмы у детей с сахарным диабетом 1-ого типа. Сборник тезисов I Московского городского съезда педиатров «Трудный диагноз» в педиатрии. Москва. 16-17 ноября 2015 г. – С. 84
11. Халед М., Коробьянц Е.А., Бабкина А.С., Жилинкова Н.Г. Частота атопических заболеваний у детей с сахарным диабетом: результат 13-летнего пролонгированного исследования. Материалы VII международной научной конференции SCIENCE4HEALTH. Москва. 12-15 апреля 2016 г. – С. 118.

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

13. Овсянников Д.Ю., Кравчук Д.А., Халед М., Болибок А.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.

14. Овсянников Д.Ю., Болибок А.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. Т. 5. – № 1-2. – С.43-52.

15. Коробьянц Е.А., Халед М. Спектр антител к различным антигенам β -клеток у детей, страдающих сахарным диабетом 1-ого типа и бронхиальной астмы. Материалы VIII международной научной конференции SCIENCE4HEALTH. Москва. 13-15 апреля 2017 г. – С. 201.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АР – аллергический ринит

АтД – атопический дерматит

БА – бронхиальная астма

ДИ – доверительный интервал

ЖЕЛ – жизненная емкость легких

ИГКС – ингаляционный глюкокортикостероид

ИКР – интерквартильный размах

МДГКБ – Морозовская детская городская клиническая больница

ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1 сек.

ОШ – отношение шансов

СД – сахарный диабет

СД1 – сахарный диабет 1-го типа

ФВД – функция внешнего дыхания

GADA – антитела к глутаматдекарбоксилазе

HbA1c – гликированный гемоглобин

IA2 – антитела к тирозинфосфатазе

IAA – антитела к инсулину

ICA – антитела к островковым клеткам

Me – медиана

SpO₂ – сатурация (насыщение гемоглобина кислородом) периферической артериальной крови

Th1 – Т-хелперы 1-го типа

Th2 – Т-хелперы 2-го типа

Халед Мустафа**«Бронхиальная астма у детей с сахарным диабетом 1-го типа»**

Диссертационное исследование посвящено оптимизации оказания медицинской помощи детям, страдающим сахарным диабетом 1-го типа (СД1) и бронхиальной астмой (БА), на основании изучения эпидемиологии, факторов риска, течения и терапии данных заболеваний. Выполнен мета-анализ работ, посвященных эпидемиологии сочетания atopических заболеваний и СД1, показавший, что у пациентов с СД1 отмечается снижение частоты БА и atopического дерматита в сравнении с пациентами с atopическими заболеваниями без СД1. Собственное исследование проводилось в три этапа. На первом этапе проанализированы 11235 историй болезни детей с СД1, госпитализированных в МДГКБ в период с 2003 по 2015 гг. Выявлено, что частота БА среди данных детей составляет 0,7%, atopического дерматита – 0,9%, аллергического ринита – 0,3%. На втором этапе были изучены особенности СД1 и БА на основании анализа историй болезни и собственных наблюдений за 215 пациентами, сформировавших 3 группы: 79 пациентов с СД1 и БА, 64 ребенка только с БА и 72 пациента только с СД1. На основании полученных данных был разработан алгоритм ведения пациентов, страдающих СД1 и БА одновременно. На третьем этапе тридцати пациентам основной группы, страдающим БА и СД1, была проведена иммунологическая диагностика с определением аутоантител к островковым клеткам, к инсулину, к глутаматдекарбоксилазе и к тирозинфосфатазе. Установлено, что у всех пациентов с СД1 и БА, которым проводилась иммунологическая диагностика, выявлялись антитела хотя бы к одному антигену из четырех.

Khaled Mustafa**"Bronchial asthma in children with diabetes mellitus type 1"**

The purpose of this thesis is to assist in the optimization of medical care in children with diabetes mellitus type 1 (DM1) and bronchial asthma (BA), by researching the epidemiology, risk factors, clinical course and therapy of these diseases. A meta-analysis about the occurrence of atopical diseases with DM1 was performed and it concluded that there was a decrease in the incidence of BA and atopical dermatitis in patients with DM1, as compared to patients with atopical diseases but without DM1. The study was subdivided into three stages. In the first stage, we analyzed 11235 case histories of children with DM1, which were hospitalized at the Morozovskaya pediatric hospital between the years of 2003 and 2015. The findings demonstrated that the incidence of BA among these children is up to 0.7%, while for atopical dermatitis - 0.9%, and allergic rhinitis - 0.3%. In the second stage, we studied the features of DM1 and BA in 215 patients by analyzing their case histories and observation of this cohort. From this we derived 3 groups: 79 patients with DM1 and BA, 64 patients with only BA and 72 patients with only DM1. Based on the results we developed a management algorithm for patients with DM1 and BA. In the third stage, we carried out immunological investigations in thirty patients with DM1 and BA to determine autoantibodies to islet cells, insulin, glutamate decarboxylase, and tyrosine phosphatase. In all these 30 patients, we detected antibodies to at least one of these four antigens.