

Потапова Наталья Леонидовна

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И
ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У
ДЕТЕЙ**

3.1.29. – пульмонология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
доктора медицинских наук

Чита – 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор **Гаймоленко Инесса Никандровна**

Официальные оппоненты:

Демко Ирина Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии и иммунологии с курсом постдипломного образования, Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Красноярск.

Романцова Елена Борисовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детских болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Благовещенск.

Трофименко Ирина Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой клинической аллергологии и пульмонологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Иркутск.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Воронеж

Защита состоится **12 мая 2022 года в 9:00** часов на заседании объединенного диссертационного совета 99.0.062.02 на базе федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» и федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 675006, Амурская область, г. Благовещенск, ул. Горького, д. 95

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», <https://cfpd.ru/>

Автореферат разослан « ____ » _____ 2022 года

Ученый секретарь
диссертационного совета

Приходько Анна Григорьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Бронхиальная астма - глобальная проблема взрослого и детского населения и серьезнейший предмет внимания мирового медицинского сообщества (Global Initiative for Asthma, 2020). Увеличение распространенности тяжелой бронхиальной астмы в детской популяции предрасполагает к неблагоприятному исходу заболевания (Фурман Е.Г. и др., 2018; Ильенкова Н.А. и др., 2019; Зайцева С.В., 2019; Стройкова Т.Р. и др., 2018).

Неконтролируемое течение заболевания может быть связано с ремоделированием дыхательных путей и прогрессирующим снижением функции легких (Айсанов З.Р., 2019; Геренг Е.А. и др., 2012; Ортеменка Е.П., 2015; Prakash Y.S.et al., 2017; Hough K.P.et al., 2020; Nur G.Y., 2019). К ключевым факторам, участвующим в изменении архитектуры дыхательных путей, относятся ростовые факторы. Они регулируют перестройку экстрацеллюлярного матрикса, способствуют трансформации базальной мембраны, развитию неоангиогенеза (Елисеева Т.И. и др., 2018; Лебедеико А.А. и др., 2018). Установление факта участия витамина Д в регуляции баланса Th1- и Th2- клеток позволяет предположить его потенциальный вклад в развитие и течение бронхиальной астмы у детей (Ненашева Н.М., 2019; Рылова Н.В., 2017). Клинические и функциональные особенности тяжелой бронхиальной астмы определяются влиянием экспрессии генов, связанных с риском формирования заболевания и состояния вентиляционных показателей (Терещенко С.Ю. и др., 2020; Телепнева Р.С. и др., 2020; Лебедеико А.А. и др., 2018; Пальшина А.М., 2018; Смольникова М.В. и др., 2019).

Повышение эффективности лечения и поддержание контроля над заболеванием возможно при сочетании базисной и немедикаментозной терапии бронхиальной астмы (Лян Н.А., 2016; Овчинникова А.Н., 2018; Палеев Ф.Н., 2015; Глазова Т.Г., 2016).

Степень разработанности темы исследования. В последние годы установлено, что распространенность тяжелой астмы среди детского населения составляет около 5%, а показатели смертности от астмы среди детей во всем мире варьируют от 0,02 до 0,7 на 100 000 человек (Chipps B.E., 2017; Mincheva R., 2018; Larsson K., 2018; Bozzetto S., 2015; Ebmeier S., 2017). От 48 до 72,3% пациентов не достигают целевых показателей контроля, чаще имея частичный контроль отдельных симптомов заболевания (Архипов В.В., 2014; Намазова - Баранова Л.С., 2017; Sahin H., 2018).

В литературных данных отражено участие трансформирующего фактора роста $\beta 1$ в реализации эпителиально – мезенхимального перехода и трансформации базальной мембраны при бронхиальной астме (Lezmi G., 2015; Prakash Y.S., 2017; Haddad A., 2019; Saito A., 2019). Приводятся сведения о его ингибирующем влиянии на релаксацию гладкомышечной мускулатуры бронхов и зависимости от тяжести заболевания (Лебедеенко А.А. и соавт., 2018; Fehrenbach H., 2017; Carthy J.M., 2018). Известно, что ангиогенез при ремоделировании опосредован активацией эндотелиального фактора роста сосудов (Lee K.Y., 2008; Lee H.Y., 2017; Vakakos P., 2016; Olivieri D., 2014). Предполагается, что фактор роста эндотелия сосудов можно отнести к высокочувствительным маркерам нарушений бронхиальной проходимости и уровня контроля над астмой (Alagappan V.K., 2013; Zanini F., 2013).

Многофункциональность витамина Д определяет интерес к данному прогормону как возможному предиктору развития и тяжести бронхиальной астмы (Ильенкова Н.А., 2020; Бухалко М.А., 2017; Майлян Э.А., 2017; Foong R.E., 2016; Купаев В.И., 2017; Масальский С.С., 2018; Kim S., 2017; Fischer K.D., 2016).

К настоящему времени имеются единичные отечественные работы, посвященные изучению вклада полиморфизма генов ростовых факторов и рецептора витамина Д в ремоделирование дыхательных путей (Черкашина

И.И., 2016; Лебеденко А.А., 2018; Шкурат Т.П., 2016; Дударева Н.А., 2016; Семенцова Т.Б., 2016; Майлян Э.А., 2017).

Немедикаментозная терапия бронхиальной астмы увеличивает реабилитационный потенциал, хорошо сочетается с базисной терапией (Хан М.А., 2015; Савенкова Н.Д., 2017; Черняков Г.М., 2014; Тютюнников С.В., 2010; Намазова – Баранова Л.С., 2007; Алексеева А.А., 2007; Будневский А.В., 2014; Савенкова Н.Д., 2018). Остается не изученным вопрос влияния долгосрочной немедикаментозной терапии на клинические и функциональные параметры больных бронхиальной астмой.

Таким образом, в проблеме тяжелой бронхиальной астмы остается ряд вопросов, решение которых поможет понять ключевые механизмы ремоделирования дыхательных путей. Комплексное изучение клинко-патогенетических закономерностей течения, оценка эффективности немедикаментозной терапии позволят разработать информативные критерии прогнозирования тяжелой бронхиальной астмы и определить дифференцированный подход к ее профилактике и лечению.

Цель исследования

На основе комплексного изучения факторов риска, клинических и патогенетических особенностей разработать прогностические критерии и оценить эффективность комплексной терапии тяжелой бронхиальной астмы у детей.

Задачи исследования

1. Проанализировать факторы риска формирования бронхиальной астмы у детей и разработать прогностическую модель тяжелого течения бронхиальной астмы.
2. Изучить особенности клинической картины тяжелой контролируемой и неконтролируемой бронхиальной астмы у детей.
3. Оценить уровень биомаркеров ремоделирования (трансформирующий фактор роста β , эндотелиальный фактор роста сосудов) и

гидроксиколекальциферола у детей с различной степенью тяжести и контроля бронхиальной астмы.

4. Исследовать частоту встречаемости полиморфных вариантов генов *TGFβ1-509C>T*, *VEGF-A-634C>G* и *VDR-63980G>A* при бронхиальной астме разной степени тяжести.
5. Оценить эффективность комплексного лечения детей с бронхиальной астмой в рамках долговременной (12 месяцев) традиционной терапии в сочетании с электромагнитным излучением нетепловой интенсивности.
6. Определить главные компоненты, вносящие наибольший вклад в характеристику тяжелой бронхиальной астмы у детей.

Научная новизна

Разработана прогностическая модель риска развития тяжелого течения бронхиальной астмы, учитывающая данные анамнеза. Прогностически значимыми факторами риска развития тяжелой бронхиальной астмы являются: женский пол, курение родителей, дебют в раннем возрасте, частые ОРИ в первые 3 года жизни ребенка и возраст ребенка.

Установлено, что тяжелая бронхиальная астма чаще формируется у детей, рожденных недоношенными, с отягощенной наследственностью по женской линии, с частыми ОРИ в раннем возрасте и сопутствующим аллергическим ринитом. Тяжелое течение БА характеризуется регионарными нарушениями воздухонаполнения легких в сочетании с низкими значениями ОФВ1 и ФЖЕЛ. Выявлено, что неконтролируемое течение бронхиальной астмы регистрируется преимущественно у девочек, с дебютом формирования до 3 летнего возраста, на фоне пассивного курения и сопутствующего аллергического ринита.

Впервые определена диагностическая информативность трансформирующего фактора роста β1, фактора роста эндотелия сосудов и гидроксиколекальциферола у пациентов с тяжелой астмой. Доказано, что неконтролируемое течение тяжелой бронхиальной астмы сопровождается значимым повышением трансформирующего фактора роста β, фактора роста

эндотелия сосудов и выраженной недостаточностью гидроксиколекальциферола.

Установлено, что генотип *-63980AA* гена *VDR* увеличивает риск формирования тяжелой БА у детей.

Доказана положительная клиническая эффективность долгосрочной базисной терапии в сочетании с электромагнитным излучением нетепловой интенсивности.

Впервые с использованием метода главных компонент предложен способ выделения параметров, наиболее значимых по вкладу в реализацию тяжелого течения бронхиальной астмы. Доказано, что в формирование тяжелой бронхиальной астмы существенный вклад вносят вентиляционный дисбаланс, дефицит витамина Д и IgA, возраст ребенка.

Теоретическая и практическая значимость работы

Проведенное исследование позволило систематизировать данные о механизмах развития и особенностях течения тяжелой и неконтролируемой бронхиальной астмы у детей.

Математический анализ неблагоприятных факторов прогноза тяжелой бронхиальной астмы обосновывает целесообразность особого учета данных критериев с целью профилактики инвалидизации и неблагоприятного исхода данного заболевания в детском возрасте.

Комплексный анализ анамнестических, клинических, функциональных и биохимических показателей дает возможность осуществить персонифицированный подход к ребенку с риском развития тяжелого и неконтролируемого течения бронхиальной астмы.

Логистический регрессионный анализ позволил оценить диагностическую информативность ростовых факторов и витамина Д у больных тяжелой бронхиальной астмой.

Установлена значимость полиморфного локуса *-63980AA* гена *VDR* в развитии бронхиальной астмы тяжелого течения у детей.

Научно обоснована целесообразность комплексной терапии бронхиальной астмы препаратами базисной терапии и электромагнитного излучения нетепловой интенсивности «Астер» с целью повышения эффективности лечения.

Определение признаков, вносящих значительный вклад в характеристику тяжелой бронхиальной астмы, обосновывает учет критериев, требующих максимальной оценки в повседневной практике.

Разработана компьютерная программа «Программа для прогнозирования риска тяжелого течения бронхиальной астмы у детей» (свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ №2021618982).

Внедрение результатов в практику

Результаты завершеного исследования, посвященного изучению клиничко-патогенетических особенностей тяжелой бронхиальной астмы у детей, используются в учебном процессе кафедры педиатрии, поликлинической педиатрии с курсом медицинской реабилитации педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России. Разработанные методы оценки и прогноза тяжелого течения бронхиальной астмы применяются в лечебно-диагностической практике пульмонологического отделения ГУЗ «Краевая детская клиническая больница г. Читы».

Основные положения, выносимые на защиту

1. Прогностическая модель формирования тяжелой бронхиальной астмы включает **комбинацию**: женский пол, пассивное курение, частые ОРИ и манифестация астмы в раннем возрасте, возраст пациентов. Клиническая картина тяжелой бронхиальной астмы отличается мультитриггерным характером обструктивного синдрома, высокой частотой сопутствующего аллергического ринита. У пациентов с тяжелым течением заболевания зарегистрирована эозинофилия периферической крови, отделяемого полости носа и мокроты, высокий уровень общего сывороточного иммуноглобулина

Е. К вентиляционным особенностям тяжелой бронхиальной астмы относятся генерализованный характер обструкции в сочетании с низкими значениями ФЖЕЛ. Неконтролируемая бронхиальная астма имеет анамнестические, клинические и функциональные особенности течения и зарегистрирована у 1/3 пациентов с тяжелым течением заболевания.

2. У больных тяжелой бронхиальной астмой выявлены изменения уровня ростовых факторов и гидроксихолекальциферола, зависящие от степени тяжести, контроля, дебюта и продолжительности заболевания. Развитие тяжелой бронхиальной астмы ассоциировано с генотипом *AA* гена *VDR-63980G>A*.

3. Комбинация традиционной базисной терапии с электромагнитным излучением нетеплового диапазона «Астер» способствует уменьшению симптомов бронхиальной астмы и достижению контроля над заболеванием.

4. Определение факторов, вносящих максимальный вклад в характеристику тяжелой бронхиальной астмы, позволяет сформировать группу высокого риска тяжелого течения заболевания.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность результатов работы обусловлена глубокой проработкой изучаемой проблемы, достаточным объемом исследуемой выборки, оптимальным количеством современных лабораторных и инструментальных методов обследования, а также применением адекватных поставленным задачам современных методов статистического анализа. Для определения диагностической информативности ростовых факторов и витамина Д проводился ROC-анализ. Построение прогностической модели независимых признаков проводили с помощью множественного регрессионного анализа.

Основные положения научно-исследовательской работы представлены на VI Съезде врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего Востока (Благовещенск, 2015 год); I, II научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы первичной медико-санитарной помощи детям и подросткам» (Чита, 2018, 2019); XIV, XV, XVI

межрегиональной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Медицина завтрашнего дня» (Чита, 2016-2018); XVIII Тихоокеанской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием (Владивосток, 2017); III Всероссийской конференции с международным участием «Здоровье и качество жизни» (Иркутск, 2018); Международной научно-практической конференции, посвященной 65-летию образования Читинской государственной медицинской академии «Актуальные вопросы экспериментальной медицины» (Чита, 2018); I Дальневосточном международном медицинском конгрессе «Актуальные проблемы здоровья детей и подростков» (Хабаровск, 2020); IX Съезде врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего Востока (Благовещенск, 2021 год); Международной научно-практической конференции «Ненфекционные заболевания и здоровье населения России» (Москва, 2021 год); XX Юбилейном Всероссийском форуме «Здравница - 2021» (Москва, 2021 год).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 40 научных работ, из них 20 статей в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ (6 из них в журналах международной базы цитирования Scopus); получено свидетельство регистрации программы ЭВМ №2021618982 «Программа для прогнозирования риска тяжелого течения бронхиальной астмы у детей».

Личный вклад автора в исследование

Автором лично разработана индивидуальная регистрационная карта больного, проведен отбор, уточнение данных анамнеза и клинический осмотр пациентов, включенных в исследование. Разработка идеи, составление плана исследования, определение цели и задач, научный обзор литературы, написание глав диссертации осуществлялись автором. Автором проведена систематизация и статистическая обработка полученных данных.

Дизайн работы и методы исследования

В основу методологии проведенного исследования положены принципы доказательной медицины. Работа выполнена в дизайне одномоментного исследования с параллельными группами. В группе пациентов с использованием комплексной терапии электромагнитного излучения «Астер» + базисная терапия проведено проспективное, контролируемое исследование.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 282 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав результатов собственных исследований, обсуждения полученных данных, заключения, выводов. Указатель литературы включает 438 источников, из них 201 отечественных и 237 зарубежных авторов. Диссертация иллюстрирована 66 таблицами и 40 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В работе представлены результаты обследования 335 пациентов с диагнозом бронхиальной астмы на базе отделения пульмонологии ГУЗ «Краевая детская клиническая больница» 2008-2014 гг.

На первом этапе проведено клиничко-anamnestическое, функциональное и инструментальное обследование 335 пациентов от 1 до 18 лет: 1 группа – больные с легким течением БА (n=143), 2 группа – пациенты с БА средней степени тяжести (n=80), 3 группа – дети с тяжелой бронхиальной астмой (n=112); среди них 182 (54,3%) мальчика и 153 (45,7%) девочки.

На 2 этапе проведено определение уровня трансформирующего фактора роста $\beta 1$, эндотелиального фактора роста сосудов и гидроксиколекальциферола у 71 пациента (группа контроля – 24 относительно здоровых ребенка). 154 пациентам проведено молекулярно-генетическое исследование частоты встречаемости полиморфных вариантов генов *TGF β 1-509C>T*, *VEGF-A-634C>G* и *VDR-63980G>A*.

На третьем этапе проведена оценка эффективности применения микроволновой терапии электромагнитного излучения в комплексе с базисной терапией у 28 пациентов со среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмой в амбулаторном режиме в течение 12 месяцев.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (решение №1 от 28.09.2009 г.). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в исследование: верифицированный диагноз бронхиальной астмы (GINA (2017-2020), «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» (2011, 2014, 2015, 2016, 2017)).

Критерии исключения: психические заболевания; острые инфекционные и хронические заболевания в стадии обострения; врождённые аномалии развития легких; заболевания печени и почек в стадии декомпенсации, сердечно-сосудистая и эндокринная патология; онкологические заболевания; отказ от исследования.

Контрольную группу на этапе молекулярно-генетического типирования составили 116 относительно здоровых детей с отсутствием аллергических заболеваний и отягощенного семейного аллергологического анамнеза, сопоставимые с обследуемыми по поло-возрастным показателям. В группу сравнения на этапе оценки эффективности микроволновой терапии электромагнитного излучения вошли 16 пациентов, получавших базисную терапию в качестве монотерапии.

Оценка клинического статуса включала полный сбор анамнеза, оценку данных физикального обследования.

Инструментальные методы исследования включали стандартную обзорную рентгенографию органов грудной клетки, ФВД (аппарат «Spirolab» методом «поток-объем», компьютерную бронхофонографию (аппарат «Паттерн-01», суточную пикфлоуметрию (индивидуальный пикфлоуметр «Пульмотест»), стандартную электрокардиографию.

Лабораторные методы исследования включали клинические анализы крови и мочи; подсчет количества эозинофилов (% , абс) в отделяемом носовой полости и мокроте (цитологическим методом с окраской по Романовскому – Гимзе); определение иммуноглобулинов классов А, М, G и Е (методом ИФА с использованием коммерческих тест-систем "IgA общий - ИФА - БЕСТ", "IgM общий - ИФА - БЕСТ", "IgG общий - ИФА - БЕСТ", "IgE общий - ИФА - БЕСТ" ("Вектор-Бест", г. Новосибирск, Россия); определение sIgE в сыворотке крови проводилось иммуноферментным методом (наборы «Иммунотэкс», Россия).

Концентрацию TGF β 1, VEGF-A в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с использованием коммерческих тест-систем "Протеиновый контур" (г. Санкт-Петербург, Россия), определение содержания 25 (ОН) Д в сыворотке крови проведено с помощью тест-системы IDS OSTEIA, методом ИФА (Франция).

Для молекулярно-генетического исследования выделение ДНК осуществлялось при помощи наборов реагента "ДНК-экспресс-кровь", методом ПЦР с детекцией результатов гель-электрофорезом в проходящем ультрафиолетовом свете (НПФ "Литех", Москва, Россия).

Оценка клинической эффективности терапии обострения бронхиальной астмы проводилась с использованием клинического индекса (Середа В.П., 2004). Эффективность применения терапии электромагнитного излучения проводилась по данным дневника самоконтроля (ежедневные отметки о своевременном приеме препаратов базисной терапии, проведении сеанса аппаратом «Астер», пиковую скорость выдоха, количество дневных и ночных симптомов, частоту применения β 2-агонистов).

Статистическая обработка данных полученных результатов проводилась в пакете программы Excel, пакета программ Statistica 6,0 (StatSoft, USA). Распределение значений признаков проверено при помощи W - критерия Шапиро-Уилка. Данные представляли в виде Me – медиана, интерквартильного размаха (Q25-Q75). Описание качественных признаков

осуществлялось путем вычисления их абсолютной и относительной (%) частоты. Для сравнения количественных признаков в двух несвязанных выборках использовали Mann–Whitney U-test. Для оценки достоверности различий относительных показателей применялся критерий углового преобразования Фишера, критерий χ^2 Пирсона, в малых группах точный двусторонний критерий Фишера. Для оценки достоверности различий в связанных выборках применялся критерий Вилкоксона.

Распределение встречаемости генотипов полиморфизмов исследуемых генов в группе больных астмой и группе контроля оценивали по ожидаемому равновесию Харди – Вайнберга. Достоверность различий в распределении частот аллелей и генотипов между группами здоровых детей и пациентов оценивали по критерию χ^2 Пирсона. С целью оценки ассоциаций аллелей с генотипом рассчитывали относительный риск (OR) с указанием 95% доверительного интервала (ДИ). Статистическая обработка данных молекулярно-генетического обследования проводилась с использованием online-калькулятора (<http://gen-exp.ru/calculator.php>). Диагностическая ценность прогностической модели определена путем построения ROC-кривой. Методом главных компонент уточнен вклад отдельных признаков в тяжесть астмы. Величина сопряженности вычислялась по аппроксимации величины χ^2 показателем ассоциации Пирсона в модификации Крамера. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Клинико-anamnestическая характеристика детей, больных бронхиальной астмой

Обследованы 335 пациентов с бронхиальной астмой легкой, среднетяжелой и тяжелой степени тяжести.

Отягощенный наследственный анамнез встречался у 35,0 - 44,8% больных. 36,6% тяжелобольных являлись пассивными курильщиками

(против 19,6% с легкой БА), у 38,4% проживали домашние животные ($p < 0,01$).

В анамнезе наибольшая частота БОС с 1 года до 3 лет отмечена у тяжелобольных детей – 60,7% (68) по сравнению с легкой БА – 32,9% (47). Около половины (63/56,3%) больных с тяжелой степенью БА имели четкое начало и окончание БОС, признаки фиксированной (17,8%) и фатальной обструкции (1,8%), не зарегистрированные в 1 и 2 группах ($p < 0,01$).

Коморбидная аллергическая патология достоверно чаще выявлялась в группе тяжелой БА, причем у 55 пациентов (49,1%) она была представлена аллергическим ринитом.

При оценке отношения шансов установлено, что с тяжелым течением БА ассоциированы женский пол (ОШ=3,19; 95% ДИ 1,91-5,35), угроза прерывания (ОШ=2,35, 95% ДИ 1,35-4,08), недоношенность (2,67, 95% ДИ 1,26-5,67), частые ОРВИ и бронхиты на первом году (ОШ=10,9; 95% ДИ 2,44-48,7), в возрасте старше 1 года – в 3,9 раз (95% ДИ 2,07-7,44); ППЦНС (ОШ=2,8, 95% ДИ 1,55-5,14), неблагоприятные жилищно-бытовые условия (печное отопление, плесень, наличие животных) (ОШ=2,76, 95% ДИ 1,58-4,82), пассивное курение (ОШ=2,37, 95% ДИ 1,35-4,17), наличие аллергического ринита (ОШ=2,32, 95% ДИ 1,38-3,89).

В клинической картине 69,6% пациентов с тяжелой БА выявлено вздутие, у 18 (16,1%) пациентов бочкообразная деформация грудной клетки. Коробочный перкуторный звук выявлялся у 47,5 - 74,1% - пациентов с легкой и тяжелой БА соответственно, диффузные сухие свистящие хрипы (96,4%) на фоне ослабления дыхания (75,9%) отмечены при тяжелом течении астмы.

Тяжелое течение бронхиальной астмы сопровождалось наличием дневных симптомов у 102 (91,1%) пациентов, ночные и ранние пробуждения выявлены у 77 (68,8%) больных; физическая нагрузка сопровождалась приступами кашля (85/75,9%) и одышкой (92/82,1%) у большинства пациентов.

У пациентов с тяжелой БА зафиксирован значимо более высокий уровень эозинофилов в гемограмме – 316,0 (ДИ 256,5-450,0) против 235,5 (143,0-278,5) при легкой БА ($p < 0,05$); в мазке со слизистой носа при тяжелой БА – 5,0 (ДИ 3,0-15,0) против 1,5 (ДИ 0,5-2,0) клеток при легкой БА ($p < 0,01$); в мокроте - до 10,0 против 3,0 клеток при легком течении астмы ($p < 0,05$).

При тяжелой БА рентгенологически регистрируются проявления гиперинфляции легких, неравномерность вентиляции при среднетяжелой БА у 16 (14,3%), при тяжелой у 2/3 (61,6%) пациентов соответственно ($p < 0,001$).

Методом пошагового регрессионного анализа выделены 6 значимых факторов риска развития тяжелой бронхиальной астмы, вероятность развития тяжелой астмы вычисляли по следующему уравнению регрессии:

$$P(ТБА) = \frac{1}{1 + e^{4,273 - 0,72 * Ж - 1,1 * K1 / 1,36 * K2 - 0,36 * \text{возраст пациента} - 1,5 * \text{частота ОРИ} + 0,545 * \text{возраст дебюта}}}$$

Где P (ТБА) – вероятность развития тяжелой бронхиальной астмы, Ж – женский пол, K1 – курение одного члена семьи, проживающего с ребенком, K2 – курение 2 членов семьи, проживающих с ребенком, возраст пациента – возраст на момент обследования, частота ОРИ – частота ОРИ в месяц в первые 3 года жизни, возраст дебюта – возраст манифестации симптомов бронхиальной астмы, e - основание натурального логарифма (e); cut off value – 0,28 (значение меньше 0,28 свидетельствует о низком риске развития тяжелой бронхиальной астмы, выше 0,28 – о высоком риске).

Чувствительность прогностической модели составила - 81,7%, специфичность модели - 87,37%. Площадь под ROC – кривой – AUC составила 0,906, что свидетельствует о высокой предсказательной способности.

Характеристика больных с контролируемой и неконтролируемой тяжелой БА

Проведена оценка анамнестических и клинико-инструментальных данных пациентов с контролируемой (n=68, медиана возраста 9,0 лет (6,0–11,0)) и неконтролируемой тяжелой бронхиальной астмой (n=32, медиана возраста 10,5 лет (4,25–13,0)).

Отсутствие контроля чаще встречалось у девочек – 62,5% ($p>0,05$). Пациенты с НБА в 28,1% случаев имели длительность заболевания более 5 лет, с дебютом симптомов до 3 лет у 46,8% ($p<0,05$). Отягощенная наследственность по обеим родственным линиям выявлена у 53,1% детей с отсутствием контроля, у 22,2% обследуемых с КБА. НБА сопровождалась поливалентной сенсibilизацией у 28,1% пациентов, 13 (40,6%) испытывали приступ удушья на физическую нагрузку, аллергены и ОРИ (табл.1).

Таблица 1

Характеристика пациентов с контролируемым и неконтролируемым течением бронхиальной астмы

Показатели	Тяжелая БА		p
	КБА (n = 68)	НБА (n = 32)	
Мальчики, абс (%)	38 (55,9)	12 (37,5)	p=0,13
Девочки, абс (%)	30 (44,1)	20 (62,5)	p=0,13
Возраст дебюта БА, лет (Me; 25–75)	6,0 (4,0–7,0)	3,0 (2,0–5,0)	p<0,05
ППЦНС, абс (%)	3 (4,4)	6 (18,8)	p=0,028
Аллергический ринит, абс (%)	15 (22,1)	28 (87,5)	p<0,001
Курение 2 членов семьи, абс (%)	5 (7,4)	8 (25,0)	p=0,023
Триггеры: ФН+Аллерген+ОРИ	4 (5,8)	13 (40,6)	p<0,001

Примечание: различия между группами определялись при помощи Mann–Whitney U-test и двустороннего критерия Фишера.

У половины пациентов с НБА превалировали частые дневные симптомы, ночные пробуждения из-за астмы отмечены у трети пациентов, (при КБА у 2 /2,9% больных). Более 90% пациентов с НБА имели проявления сухого приступообразного кашля, 20 (62,5%) больных испытывали одышку при незначительной физической нагрузке против 4,4% с КБА.

У пациентов с НБА выявлена эозинофилия (302 против 144 клеток у больных с КБА) ($p=0,036$) и более высокий уровень общего IgE: 169,5 МЕ/мл при НБА и 86,5 МЕ/мл при хорошем контроле соответственно ($p<0,05$).

Признаки гиперинфляции при неконтролируемом течении БА выявлены при рентгенологическом обследовании у 15 детей (46,8%), неравномерность вентиляции у 10 (14,7%), у 17 (25,0%) с КБА ($p=0,029$).

Высокий риск развития НБА связан с наличием у ребенка ППЦНС (ОШ=5,0, 95% ДИ 1,2-21,5), курением 2 и более членов семьи (ОШ=4,2, 95% ДИ 1,3-14,1), наличием аллергического ринит (ОШ= 24,7 раза; 95% ДИ 1,3-14,1).

Состояние внешнего дыхания у детей, больных бронхиальной астмой

МОС₅₀ снижалась при тяжелой БА до 39,5% от должных величин ($p<0,05$), ОФВ₁ снижался от 67,5% в 1 группе до 57% в 3 группе, отмечена тенденция к более низким значениям ОФВ₁ и ФЖЕЛ при НБА ($p>0,05$).

По данным компьютерной бронхофонографии акустическая работа дыхания в высокочастотном диапазоне (АРД₂) при среднетяжелом и тяжелом варианте болезни практически в 3 раза превышала аналогичный показатель при легкой БА ($p<0,05$) (табл. 2).

Таблица 2

Показатели акустической работы дыхания детей, больных БА, в зависимости от степени тяжести (Me (25-75 перцентили)), мкДЖ

Параметр	Легкая БА n=43	Среднетяжелая БА n=46	Тяжелая БА n=44
АРД ₁	592,4 (117,3-1766,8)	1687,5 (526,5-2879,7)	1706,1(243,0-2320,4)
АРД ₂	12,6 (3,23-59,1)	30,1(7,2-97,7)*	28,7 (2,2-78,3)*
АРД ₃	583,2 (114,6-1715,0)	1670,3 (523,0-2782,1)	1639,4 (237,0-2269,2)

Примечание: * $p<0,05$ – по Mann–Whitney U-test с группой легкой БА.

Эффективность терапии обострения бронхиальной астмы

Базисная терапия соответствовала рекомендациям Национальной программы «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» (2017).

101 (47,6%) всех пациентов использовали ИГКС, среди детей до 5 лет (n=64) лидирующее место занимала суспензия будесонида – 33 пациента

(51,6%). 51,4% пациентов старше 12 лет принимали флутиказона пропионат. Частота применения препарата беклометазон дипропионат у детей до 12 лет и старше 12 лет не достигала 10,0%. 19 (9,0%) больных получали монтелукаст в возрастных дозах.

69,4% (75) пациентов с тяжелой БА получали ИГКС с фиксированной комбинацией кортикостероидов и β_2 – агонистов длительного действия, из них 88% (66) пациентов получали флутиказон +сальметерол.

Пациенты с НБА получали ингаляционные кортикостероиды в дозе 820 мкг/сутки (95%ДИ 500-1000) – пациенты с контролируемой астмой – 500 мкг/сутки (95% ДИ 500-1000) ($p>0,05$).

При тяжелой БА у 15 (13,4%) пациентов проводилась инфузионная терапия системными кортикостероидами (преднизолон – расчетная доза 1-2 мг/кг/сутки) в комбинации с эуфиллином, в остальных случаях использовалась суспензия будесонида, преимущественно в дозе 1000 мкг/с в сочетании с бронходилататорами.

Оценка эффективности терапии обострения проводилась с учетом динамики клинического индекса (КИ) (КИ оценивался ежедневно, методом шкалирования дневных, ночных симптомов, кашля, одышки и выраженности аускультативной симптоматики с разбросом баллов от 0 до 5).

Длительность лечения составила $13\pm 1,5$, $14\pm 1,7$ и $15\pm 2,5$ дней при легком, среднетяжелом и тяжелом течении болезни соответственно ($p>0,05$). При легкой БА практически полный регресс хрипов, кашля отмечен к 9 дню ($p<0,05$). При среднетяжелой БА выраженность хрипов уменьшалась с 1,8 до 0,2 ($p<0,05$), кашель с 1,7 до 0,4 ($p<0,05$), ночные симптомы снизились с 1,3 до 0,1 балла ($p<0,05$). При тяжелой БА к 9 дню аускультативные изменения составили 0,3 балла, дневные симптомы – 0,8 баллов, одышка при физической нагрузке – 0,5 баллов. Средняя длительность БОС при легкой БА составила 1,6 дней, при среднетяжелой $2,3\pm 0,3$ дня, при тяжелой $3,3\pm 0,6$ дня ($p>0,05$).

Все пациенты дополнительно получали аппаратную физиотерапию. 214 детей (63,8%) – получали дециметровую терапию (ДМВ): 70,6% при легкой БА, 65,2 % - при тяжелом течении; амплипульс – терапия превалировала во 2 группе больных – 29 (36,3%). Наименьший удельный вес составили СМТ – терапия и лазеротерапия: от 10,0 до 20,3% и 3,5-4,5% соответственно.

Биохимические маркеры ремоделирования при бронхиальной астме

Уровень TGFβ1 при тяжелой БА увеличивался в 2,7 раза по сравнению с контролем ($p < 0,01$). Уровень VEGF-A у здоровых индивидуумов составил 42,4 пг/мл, при тяжелой БА отмечено превышение по сравнению с группой здоровых лиц в 2,3 раза большей концентрацией ($p < 0,01$).

В группе контроля уровень гидроксивитамина Д составил 88,8 нмоль/л, при нетяжелом течении БА обеспеченность витамином Д находилась в зоне умеренного дефицита – 58,3 нмоль/л. Пациенты с астмой тяжелой степени отличались в 1,5 раза более низкими значениями витамина Д, соответствуя диапазону выраженного дефицита (табл. 3).

Таблица 3

Содержание TGF-β1, VEGF-A, гидроксиколекальциферола в сыворотке крови (Me (25-75 перцентили))

Показатель	Группа контроля, n=24	Нетяжелая астма, n=39	Тяжелая БА, n=32
TGF-β1, пг/мл	39,3 (26,4-111,4)	60,0 (16,6-103,5)	105,9 (38,4-142,3)
VEGF-A, пг/мл	42,4 (19,2-96,5)	85,4 (54,4-169,0)	109,5 (66,7-206,9)
25(OH), нмоль/л	88,8 (60,2-95,2)	58,3 (32,3-75,3)	39,0 (16,4-74,6)

Примечание: $p_{1,2} < 0,01$ – значимость различий между нетяжелой, тяжелой БА и контрольной группой по Mann–Whitney U-test

Выраженный дефицит витамина Д в 9,5 раз ($\chi^2=13,3$; $p < 0,001$; ДИ 2,6; 34,9) увеличивает риск тяжелого течения бронхиальной астмы.

Установлено значительное повышение уровня ростовых факторов и снижение гидроксиколекальциферола при неконтролируемой бронхиальной астме (табл. 4)

Таблица 4

Уровень TGF β 1, VEGF-A, гидроксиколекальциферола при разной степени контроля БА, Me (25-75 перцентиль)

Показатель	Контроль n=24	КБА n=53	НБА n=16
TGF β 1, пг/мл	39,3 (26,4-111,4)	90,5 (46,7-119,0)*	124,9 (91,6-138,4)**
VEGF-A, пг/мл	42,4 (19,2-96,5)	73,3 (55,7-94,8)*	128,7(121,9-156,7)**
25(OH) Д, нмоль/л	88,8 (60,2-95,2)	53,3 (45,7-74,0)*	36,7 (16,4-74,6)**

Примечание: * $p_1 < 0,05$ – значимость различий между КБА и контрольной группой по Mann–Whitney U-test; ** $p_2 < 0,001$ - значимость различий между НБА и контрольной группой Mann–Whitney U-test.

Определение диагностической информативности TGF β 1, VEGF-A и гидроксиколекальциферола при тяжелой бронхиальной астме

Методом регрессионного анализа установлена диагностическая информативность исследуемых биомаркеров. Наибольшей диагностической информативностью обладает VEGF-A (табл. 5)

Таблица 5

Чувствительность и специфичность для «порогов отсечения», AUC TGF- β 1, VEGF-A и 25(OH)Д в диагностике тяжелой бронхиальной астмы у детей, n=71

Маркер	«Порог отсечения»	Чувствительность, %	Специфичность, %	AUC ROC (95%-ный ДИ)
TGF- β 1	106,2	68,8	64,3	70,3 (58,4-82,2)
VEGF-A	59,2	81,2	61,9	74,5 (63,3-85,8)
25(OH)Д	50,4	84,0	42,9	62,2 (49,4-74,9)

Полиморфизм генов *TGFβ1*, *VEGF-A* и *VDR* при бронхиальной астме

Распределение мутации полиморфных локусов соответствовало эквилибриуму Харди-Вайнберга. Сравнение встречаемости аллелей и генотипов проводилось между группой детей с БА и группой контроля, риск развития тяжелой БА определялся сравнением показателей контрольной группы с легким и тяжелым вариантом астмы.

Распределение SNP $-509C>T$ в группах пациентов с БА и лиц контрольной группы не выявило достоверно значимых различий ($\chi^2=3,84$, $p>0,05$). Значимой разницы между частотами SNP *TGFβ1*(*C509T*), SNP *C634G* гена *VEGF-A* в группах контроля, пациентов с легкой и тяжелой БА не выявлено ($p>0,05$).

Обладатели генотипа $-509TT$ гена *TGFβ1* раньше отмечали дебют симптомов болезни, имели значимо более высокие показатели эозинофилии, уровня иммуноглобулина Е, а также склонность к выраженной обструкции. Генотипы $-509CC$ и $-509CT$ чаще встречались у лиц мужского пола.

Носительство аллели *G* гена *VEGF-A* чаще регистрировалось у мальчиков ($p<0,05$), носители гомозиготного генотипа $-634CC$ *VEGF-A* чаще болели ОРИ, имели выраженную бронхообструкцию и тенденцию к эозинофилии периферической крови ($p<0,05$) (табл.6).

Таблица 6

Ассоциация некоторых параметров пациентов с генотипами полиморфизмов генов *TGFβ1* и *VEGF-A*

Параметры	Генотипы <i>C509T TGFβ1</i>			p	Генотипы <i>C634G VEGF-A</i>			p
	<i>CC</i>	<i>CT</i>	<i>TT</i>		<i>CC</i>	<i>CG</i>	<i>GG</i>	
Дебют, лет	5,1±3,8	5,7±3,7	4,4±2,2	$p_{1,2,3}>0,05$	5,2 ± 3,4	5,5 ± 3,8	4,9 ± 3,6	$p_{4,5,6}>0,05$
Длительность заболевания, лет	4,2±3,3	3,4 ± 3,5	3,4±2,6	$p_{1,2,3}>0,05$	3,9 ± 3,1	3,2 ± 3,4	4,6 ± 2,3	$p_6=0,049$
Пол, м/д,%	27,5/18,8	24,2/16,1	7,4/6,0	$p>0,05$	8,7/4,0	27,5/12,8	22,8/24,2	$p<0,05$
Частота ОРИ, раз/мес	1,4±0,9	1,3±0,7	1,3±0,9	$p_{1,2,3}>0,05$	1,7±1,2	1,1±0,6	1,4±0,9	$p_4<0,05$
Эозинофилы, абс	4,0±3,1	4,2 ± 3,2	5,9±3,2	$p_2=0,048$ $p_3<0,05$	5,1 ± 4,3	4,2 ± 3,0	4,3 ± 4,1	$p_{4,5,6}>0,05$
Общий IgE, МЕ/мл	440±316	413±387	689±340	$p_3<0,05$	417 ± 701	431 ± 666	505 ± 809	$p_{4,5,6}>0,05$
МОС ₅₀ , %	46,2±19,4	50,2±16,6	42,2±8,3	$p_3<0,05$	38,3 ± 10,5	48,5 ± 20,1	48,7 ± 15,2	$P_4>0,05$ $P_5=0,04$
ОФВ ₁ , %	64,8±18,6	67,9±22,9	60,0±15,7	$p_3=0,12$	57,0 ± 17,9	65,1 ± 18,2	67,8 ± 21,8	$P_5=0,039$

Примечание: p – между мальчиками и девочками; p_1 - *CC* и *CT*; p_2 - *CC* и *TT*; p_3 - *CT* и *TT*; p_4 - *CC* и *CG*; p_5 - *CC* и *GG*; p_6 - *CG* и *GG*- значимость различий определена при помощи Mann–Whitney U-test. Представление данных: M ± SD.

При анализе SNP *G63980A* гена *VDR* установлено, что шанс развития тяжелого течения БА возрастает в 2,31 раза у носителей генотипа *AA* в сравнении с контролем (ОШ=2,31, ДИ 1,2-4,44; $\chi^2=6,4$, $p=0,04$); аналогичные результаты получены в аддитивной и рецессивной моделях (ОШ=2,31, ДИ 1,2-4,44; $\chi^2=4,8$, $p=0,03$). В мультипликативной модели носители аллели *A* имеют риск развития тяжелой БА в 1,59 раза выше в сравнении с контролем (ОШ=1,59, ДИ 1,07-2,36, $\chi^2=5,29$, $p=0,02$) (табл. 7).

Таблица 7

Встречаемость полиморфизма *G63980A* гена *VDR* среди здоровых, лиц с легкой и тяжелой БА, %

Параметры	Контроль n=116	Легкая БА n=73	Тяжелая БА n=59	$\chi^2(p_1)$	$\chi^2(p_2)$	$\chi^2(p_3)$
<i>GG</i> ОШ [95%ДИ]	32,7	28,8 0,83 [0,44-1,56]	25,4 0,70 [0,35-1,41]	1,53 p=0,22	0,99 P=0,32	0,18 p=0,7
<i>GA</i> ОШ [95%ДИ]	49,1	46,6 0,87 [0,48 – 1,57]	40,7 0,69 [0,36 – 1,30]	0,12 P=0,73	1,13 P=0,29	0,46 p=0,5
<i>AA</i> ОШ [95%ДИ]	18,2	24,7 1,57 [0,77 – 3,20]	33,9 2,46 [1,20-5,07]	1,2 P=0,28	5,4 P=0,02	1,36 p=0,24
Аллель <i>G</i> ОШ [95%ДИ]	57,3	52,1 0,82 [0,46-1,48]	45,8 0,64 [0,34-1,20]	0,42 P=0,52	2,26 P=0,13	2,83 p=0,09
Аллель <i>A</i> ОШ [95%ДИ]	42,7	47,9 1,21 [0,68-2,19]	54,2 1,56 [0,83 – 2,93]			

Примечание: χ^2 – оценка таблиц сопряжения; p_1 , p_2 – значимость различий по сравнению с контрольной группой; p_3 – значимость различий распределения

частот генотипов и аллелей групп больных легкой и тяжелой БА; ОШ – отношение шансов; ДИ – 95% доверительный интервал отношения шансов.

Носители генотипа -63980AA имели более ранний дебют астмы и низкие показатели проходимости на уровне средних бронхов и ОФВ1. У носителей генотипа -63980GG выявлялась высокая концентрация IgE ($p=0,043$) (табл. 8).

Таблица 8

Ассоциации некоторых параметров пациентов с генотипами
полиморфизма гена *VDR*

Параметры	Генотипы <i>G63980A</i>			p
	<i>GG</i>	<i>GA</i>	<i>AA</i>	
Дебют, лет	6,1 ± 4,1	5,7 ± 3,6	3,5 ± 2,6	$p_1=0,002$ $p_2=0,001$
Эозинофилы, %	3,8 ± 2,9	4,6 ± 4,3	4,6 ± 3,3	$p_3=0,13$
Общий IgE, МЕ/мл	642 ± 401	474 ± 424	371 ± 474	$p_2=0,043$
МОС ₅₀ , %	44,4 ± 22,5	51,3 ± 24,3	43,3 ± 15,7	$p_1=0,06$
ОФВ ₁ , %	61,2 ± 19,1	69,5 ± 20,9	62,4 ± 18,8	$p_1=0,07$

Примечание: Представление данных: $M \pm SD$. Сравнение групп по критерию t ; p_1 - AA и GA; p_2 - AA и GG; p_3 - GA и GG.

Эффективность комплексной терапии у больных бронхиальной астмой

Аппарат нетеплового электромагнитного излучения «Астер» предназначен для оптимизации работы органов дыхания (регистрационное удостоверение № ФС 022a2005/2581-05 от 19.12.05; сертификат выдан компетентным российским Органом по сертификации, регистрационный номер РОСС RU.00001.11ИМ18).

Проведена оценка эффективности комплексной долговременной терапии аппаратом «Астер» в сочетании с базисной терапией в течение 12 месяцев у пациентов основной группы – 28 пациентов, получающих комплексную терапию («Астер» +базисная терапия), группы сравнения – 16 пациентов, получающих препараты базисной терапии соответственно степени тяжести. В основной группе были выделены подгруппы: 1а – среднетяжелая БА (n=20), 1А

– тяжелая БА (n=8). В группе сравнения аналогично: 2а – среднетяжелая БА (n=12), 2А – тяжелая (n=4). Всем пациентам проводился АСТ – тест, больные ежедневно заполняли дневники самонаблюдения с фиксацией дневных, ночных симптомов, потребности в КДБА, количества бессимптомных дней, показателей суточной пикфлоуметрии. Учитывалась частота симптомов в месяц и степень их выраженности.

Все пациенты, включенные в исследование, получали базисную терапию – ингаляционные кортикостероиды в дозе от 100 до 500 мкг/сутки, имели удовлетворительные вентиляционные параметры и полный контроль над заболеванием (табл. 9).

Таблица 9

Клинико-функциональная характеристика пациентов
(Me (25-75 перцентили))

Характеристики	Основная группа	Группа сравнения
Возраст, лет	8,0 (6,5-11,0)	8,5 (6,75-11,0)
Длительность БА, лет	3,6 (3,0-6,0)	3,5 (2,5-6,5)
Среднетяжелая/тяжелая	20/8	12/4
ОФВ1, %	83,0 (75,0-89,1)	78,0 (68,0-84,2)
СПБ, %	80,5 (74,6-98,0)	81,0 (74,0-96,5)
СЛБ, %	9,75 (5,4-20,8)	8,0 (6,5-13,7)
Частота приступов в неделю	1,0 (1,0-3,0)	1,0 (1,0-3,0)

Примечание: * статистической разницы между группами не выявлено

Сеансы аппаратом «Астер» проводились каждый день, утром и вечером, длительностью от 7 (пациенты 6-11 лет) до 10 минут (для пациентов 12-17 лет) с промежутком между сеансами не менее 10 часов.

В группе пациентов, использующих комплекс «Астер»+базисная терапия (группа 1а), отмечено: снижение частоты дневных симптомов к 6 мес и полное их купирование к 12 месяцу наблюдения; купирование ночных симптомов к 6 мес; снижение потребности в КДБА к 6 мес в 1,8 раза в сравнении с первоначальными цифрами и полный регресс к 12 месяцу ($p < 0,05$); увеличение

количества бессимптомных дней до 29 в месяц; выраженность дневных симптомов уменьшилась на 75%, ночных – на 91%.

У пациентов группы 2а зафиксированы следующие показатели: к 12 месяцу сохраняется частота дневных симптомов 2, 0 (1,0-3,0) в месяц ($p < 0,05$); ночные симптомы купированы к 12 месяцу наблюдения; к 12 месяцу мониторинга сохраняется потребность в КДБА 0,6 /нед.; количество бессимптомных дней составило 26 дней в месяц.

Пациенты группы 1А имели более низкую частоту дневных симптомов к 6 месяцу мониторинга против аналогичных показателей группы без использования «Астер», к 12 месяцу мониторинга отмечено полное купирование ночных эпизодов БОС ($p < 0,05$) (табл. 10).

Таблица 10

Динамика частоты дневных и ночных симптомов на фоне проводимой терапии детей с БА (Ме (25-75 перцентили))

Параметры		Дневные симптомы/мес	Ночные симптомы/мес
Группа 1а n=20	0 визит	7,0 (6,0-9,0)	3,0 (2,0-5,0)
	3 мес	6,0 (5,0-7,5)	2,0 (1,0-3,5)
	6 мес	2,0 (1,0-4,0)*	0 (0-1,0)*
	12 мес	0 (0-1,0)*	0 (0-1,0)*
Группа 1А n=8	0 визит	8,0 (4,0-9,0)	5,0 (2,0-9,0)
	3 мес	6,0 (5,0-10,0)	3,0 (1,0-4,2)
	6 мес	2,0 (1,0-3,5)*	1,0 (0-1,5)*
	12 мес	1,5 (1,0-2,0)*	0 (0-1,0)*
Группа 2а n=12	0 визит	7,0 (6,0-12,5)	3,0 (2,0-8,2)
	3 мес	6,0 (3,0-8,0)	3,0 (1,0-4,3)
	6 мес	3,0 (1,0-4,3)*	1,0 (0-1,3)*
	12 мес	2,0 (1,0-3,3)*/**	0,0 (0-1,5)*
Группа 2А n=4	0 визит	8,0 (6,0-12,0)	4,0 (2,0-8,0)
	3 мес	6,0 (3,0-8,2)	3,0 (1,0-4,2)

	6 мес	3,0 (1,0-4,5)*	1,0 (0-1,2)*
	12 мес	2,0 (1,5-3,3)*/**	1,0 (0-1,5)*

Примечание: * p_1 - статистическая разница между визитами по критерию Вилкоксона; ** p_2 – статистическая разница между группами по Mann–Whitney U-test.

Пациенты группы 1А к 12 месяцу наблюдения отмечали снижение выраженности дневных симптомов на 70,3%, ночных симптомов – на 46,3%, потребности в КДБА – на 47,5% ($p>0,05$). В группе 2А к окончанию исследования частота применения КДБА существенно снизилась в сравнении с потребностью в начале исследования и составила 0,8 раз в неделю ($p<0,05$ (табл. 11).

Таблица 11

Потребность в β_2 -агонистах, число бессимптомных дней на фоне терапии детей с БА (Me (25-75 перцентили))

Параметры		Потребность в β_2 -агонистах/нед	Число бессимптомных дней/месяц
Группа 1а n=20	0 визит	2,5 (1,0-3,5)	22,5 (20,0-25,7)
	3 мес	1,7 (0-2,2)	25,3 (21,0-26,0)
	6 мес	0,5 (0-0,9)*	27,5 (24,0-29,0)
	12 мес	0 (0-1,0)*	29,0 (26,0-30,0)
Группа 1А n=8	0 визит	2,7 (2,0-4,2)	21,75 (20,0-24,5)
	3 мес	1,8 (1,0-3,5)	23,7 (21,5-27,3)
	6 мес	1,5 (1,0-3,5)	25,0 (24,0-27,0)
	12 мес	0 (0,0-1,6)*	29,0 (27,5-30,0)
Группа 2а n=12	0 визит	3,0 (1,5-3,5)	18,0 (16,0-20,5)
	3 мес	1,8 (1,7-2,5)	21,5 (20,5-24,5)
	6 мес	1,1 (1,0-4,5)	24,5 (22,0-27,5)
	12 мес	0,6 (1,0-3,0)*/**	26,0 (25,0-27,5)
Группа 2А	0 визит	3,0 (1,5-3,2)	19,0 (18,0-23,7)

n=4	3 мес	2,0 (1,75-2,5)	21,0 (20,4-24,6)
	6 мес	1,3 (1,0-4,1)	24,0 (22,5-26,5)
	12 мес	0,8 (1,0-3,0)*/**	26,3 (25,0-27,7)

Примечание: * p_1 - статистическая разница между визитами по критерию Вилкоксона; ** p_2 – статистическая разница между группами по Mann–Whitney U-test.

У всех пациентов отмечалась положительная динамика вентиляционных параметров к концу периода наблюдения (табл.12).

Таблица 12

Динамика параметров легочной вентиляции
на фоне терапии (Me (25-75 перцентили))

Параметры		ОФВ1	СПБ	СЛБ
Группа 1а n=20	0 визит	76,5 (75,0-78,5)	74,6 (74,0-82,0)	11,5 (10,5-14,0)
	3 мес	78,7 (78,0-81,4)	77,5 (75,0-84,0)	9,5 (8,0-11,1)
	6 мес	81,2 (79,3-82,3)	85,7 (82,0-88,5)	8,5 (7,0-14,2)
	12 мес	88,6 (85,5-92,5)	92,5 (87,0-96,5)*	5,5 (5,0-8,0)*
Группа 1А n=8	0 визит	77,4 (76,0-82,0)	75,0 (73,0-81,0)	10,5 (9,0-12,0)
	3 мес	79,5 (76,0-83,5)	79,5 (75,5-82,1)	9,3 (8,5-12,5)
	6 мес	81,5 (78,0-84,2)	84,5 (82,5-87,5)	8,0 (7,0-11,1)
	12 мес	86,2 (81,5-92,5)	88,8 (82,5-91,0)	6,0 (5,0-8,0)*
Группа 2а n=12	0 визит	72,0 (70,0-76,5)	76,5 (74,0-80,0)	12,5 (8,0-15,0)
	3 мес	75,5 (74,0-80,5)	78,7 (76,0-92,5)	11,5 (9,0-15,1)
	6 мес	78,0 (75,5-84,0)	85,5 (81,0-87,5)	9,8 (7,5-14,0)
	12 мес	82,5 (78,0-88,0)	88,5 (86,0-91,5,0)	9,5 (6,0-13,0)**
Группа 2А n=4	0 визит	72,5 (71,5-75,0)	76,8 (74,0-79,0)	12,0 (8,0-13,0)
	3 мес	75,2 (74,0-80,5)	78,5 (76,0-92,0)	10,5 (9,0-14,5)
	6 мес	77,4 (75,5-82,0)	82,3 (80,1-87,5)	9,3 (7,5-12,5)
	12 мес	80,2 (78,5-86,0)	88,6 (85,0-93,5)	7,5 (6,5-11,5)

Примечание: * p_1 -статистическая разница между визитами по критерию Вилкоксона; ** p_2 – статистическая разница между группами по Mann–Whitney U-test.

Ежемесячно эффективность терапии оценивалась по результатам русскоязычной версии опросника АСТ – теста. Интерпретация результатов анкетирования проводилась в соответствии с установленными шкалами: 25 баллов означали полный контроль БА, 20-24 - неполный контроль, 19 баллов и меньше - отсутствие контроля (за последние 4 нед).

По результатам анкетирования при 0 визите в основной группе контроль отсутствовал у 6 пациентов (21,4%), к визиту в 12 месяцев – у 2 пациентов зарегистрирован частичный контроль (7,1%), у остальных достигнуты показатели полного контроля ($p < 0,01$). В группе сравнения аналогичные показатели были ниже и составили 6 (50,0%) и 10 (83,3%) соответственно ($p < 0,05$).

Математический анализ вклада отдельных параметров в тяжесть течения бронхиальной астмы

Для учета влияния на течение БА был проанализирована группа из 31 количественного признака, сгруппированных в 4 блока: 1 блок – данные анамнеза частота острых респираторных инфекций, возраст манифестации симптомов астмы, масса тела при рождении; стаж БА; 2 блок – клинический: показатели физического развития (ИМТ); 3 блок – вентиляционный статус: значения пиковой скорости выдоха, ФЖЕЛ, ОФВ1, МОС25 и МОС50, АКРД1, АКРД2, АКРД3 и К2; 4 блок – лабораторный: показатели гемограммы, IgA, M, G, E; количество эозинофилов, нейтрофилов в мокроте, риноцитограмме; уровень ростовых факторов и витамина Д.

Вклад компонент в характеристику астмы отражен на графике «каменистой осыпи» (рис. 1).

При легкой БА максимальный вклад вносят первые 3 компоненты (изменчивость равна 36,6%). Наибольший вклад в формирование первой компоненты оказывают МОС25, МОС50 и ОФВ1. Комбинация признаков

первой компоненты определяет долю участия вентиляционных обструктивных нарушений и прямую зависимость реализации течения легкой бронхиальной астмы от показателей легочной вентиляции.

Вторая компонента также содержит вентиляционные показатели, что отражает их значимость. Существенный процент вклада в третью компоненту высокая отрицательная корреляция с уровнем нейтрофилов и положительная с уровнем лимфоцитов гемограммы (рис. 1, 2).

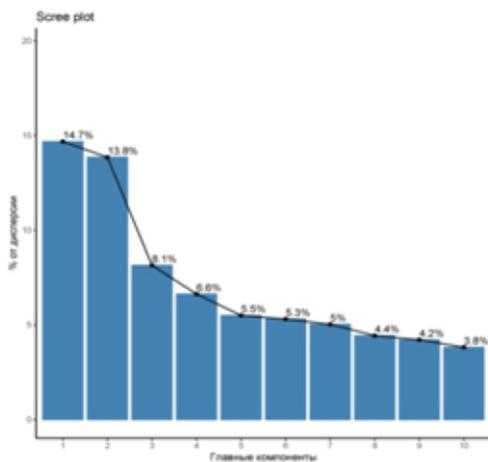


Рисунок 1 Доля вклада главных компонент в общую изменчивость клинической картины при легкой БА

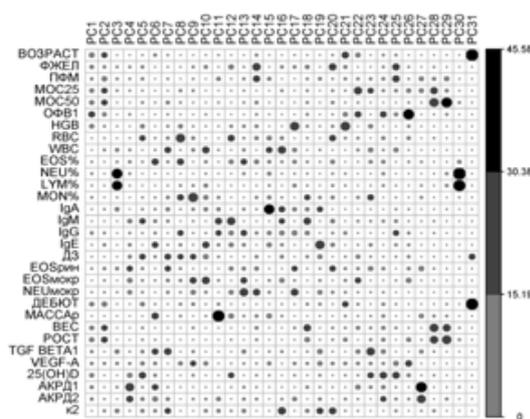


Рисунок 2 Доля вклада признаков в формирование отдельных компонент при легкой БА

Критерий «каменистой осыпи» при тяжелой БА представляет нам информацию об относительно равномерной роли 10 факторов в течении заболевания. На рисунке 3, 4 отражена максимальная роль первых 2 факторов, объясняющих 29,4% дисперсии данных.

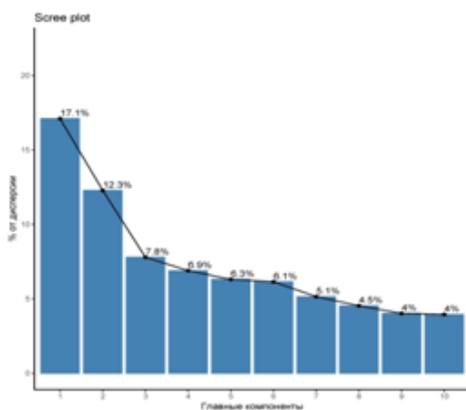


Рисунок 3 Доля вклада главных компонент в общую изменчивость клинической картины в группе тяжелой БА

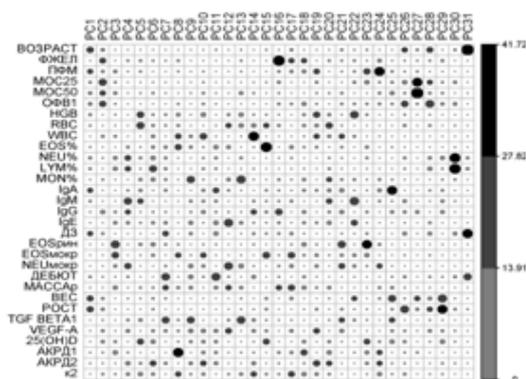


Рисунок 4 Доля вклада признаков в формирование отдельных компонент при тяжелой БА

В первую компоненту вошли: возраст, уровень Ig A и гидроксиколекальциферола, соотношение массы и роста пациентов. Второй фактор описывает 12,3% дисперсии и включает ОФВ1, МОС, ФЖЕЛ, ПСВ. Третий компонент комбинирует число эозинофилов в мокроте и отделяемом со слизистой носовой полости.

Таким образом, в иерархии взаимоотношений между компонентами при тяжелом течении БА наибольшая роль принадлежит возрасту пациента (утяжеление заболевания по мере взросления), вентиляционным показателям, нарастанию тяжести аллергического воспаления (эозинофилия мокроты и назального секрета) при высоком уровне физического развития.

ВЫВОДЫ

1. С тяжелым течением бронхиальной астмы ассоциированы женский пол (ОШ=3,19; 95%ДИ 1,91-5,35), угроза прерывания беременности (ОШ=2,35; 95%ДИ 1,35-4,08), недоношенность (ОШ=2,67; 95%ДИ 1,26-5,67), ОРИ и бронхиты на первом году жизни (ОШ=10,9; 95%ДИ 2,44-48,7) и старше года (ОШ=3,92; 95%ДИ 2,07-7,44); сопутствующие ППЦНС (ОШ=2,8; 95%ДИ 1,55-5,14) и аллергический ринит (ОШ=2,32; 95%ДИ 1,38-3,89), пассивное курение (ОШ=2,37; 95%ДИ 1,35-4,17) и неблагоприятные условия проживания (ОШ=2,76; 1,58-4,82). Для пациентов с тяжелым течением характерна более высокая эозинофилия крови, значительный уровень общего сывороточного иммуноглобулина Е (у 50,4% пациентов). Прогностически значимыми факторами риска являются: женский пол, частые ОРИ, курение родителей, дебют заболевания в раннем возрасте, возраст ребенка.
2. Неконтролируемая астма выявлялась в 28,6% случаев тяжелого течения болезни, характеризовалась преобладанием девочек (62,5%), развитием дебюта заболевания в возрасте до 3 лет (в 60,7% случаев), продолжительностью болезни более 5 лет на фоне низких значений ОФВ1 (у 57%). Высокий риск развития неконтролируемого течения бронхиальной астмы связан с наличием у ребенка ППЦНС (увеличивает в 5 раз), курением 2 и более членов семьи (в 4,2 раза). Наиболее неблагоприятным является сопутствующий аллергический ринит (ОШ= 24,7 раза; 95% ДИ 1,3-14,1).
3. Течение тяжелой бронхиальной астмы у детей сопровождается повышением уровня трансформирующего фактора роста β в 2,7 раза, фактора роста эндотелия сосудов в 2,6 раза и выраженным дефицитом холекальциферола – в 2,3 раза ниже в сравнении с группой контроля. Неконтролируемая бронхиальная астма характеризуется увеличением TGF β 1 в 1,4 раза, VEGF-A в 1,7 раза и снижением гидроксивитамина Д в 1,4 раза в сравнении с аналогичными показателями контролируемой астмы.
4. Носительство генотипа -63980AA гена VDR увеличивает риск развития тяжелой бронхиальной астмы в 2,31 раза (ОШ=2,31, ДИ 1,2-4,44; $\chi^2=6,4$, $p=0,04$).

5. Базисная терапия в комплексе с электромагнитным излучением «Астер» при среднетяжелой и тяжелой БА у детей способствует более полному регрессу дневных, ночных симптомов заболевания, уменьшению потребности в бронходилататорах и значимому увеличению числа бессимптомных дней, повышению субъективной оценки контроля (АСТ – тест) в сравнении с группой контроля.
6. Максимальный вклад в характеристику тяжелой бронхиальной астмы вносят такие клинические признаки как возраст ребенка, показатели физического развития; лабораторные: уровень витамина Д и IgA, уровень эозинофилов в мокроте и отделяемом носовой полости; функциональные признаки: параметры легочной вентиляции.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью определения прогноза течения бронхиальной астмы, профилактики ранней инвалидизации, своевременной коррекции базисной терапии рекомендован учет детей с анамнестическими факторами риска тяжелого течения данного заболевания: пассивное курение, дебют до 3 лет в сочетании с продолжительностью болезни более 5 лет, частые ОРИ, женский пол.
2. В качестве дополнительной оценки тяжелого течения и развития вентиляционных нарушений необходимо определение ростовых факторов и уровня витамина Д с учетом диагностических значений трансформирующего фактора роста $\beta 1$, фактора роста эндотелия сосудов и гидроксиколекальциферола при тяжелой бронхиальной астме.
3. Независимо от степени тяжести бронхиальной астмы, возраста ребенка необходимо осуществлять систематический мониторинг показателей легочной вентиляции, обеспеченности витамином Д, а также проводить мероприятия, направленные на снижение частоты острых респираторных заболеваний у детей.
4. Рекомендовано включение электромагнитного излучения нетепловой интенсивности сантиметрового диапазона «Астер» в комплексную терапию бронхиальной астмы у детей.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи, опубликованные в научных рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК:

1. Потапова Н.Л. Факторы риска развития бронхиальной астмы у детей Читинской области / Н.Л. Потапова, И.Н. Гаймоленко // Бюллетень сибирской медицины. – 2007. – Т. 6. - №4. – С. 112-116.
2. Потапова Н.Л. Стереотипы базисной терапии бронхиальной астмы у детей Забайкальского края: важные перемены / Н.Л. Потапова, И.Н. Гаймоленко // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2015. – Т.94. - №5. – С. 21-25.
3. Потапова Н.Л. Анализ уровня трансформирующего фактора роста $\beta 1$ у детей, больных бронхиальной астмой / Н.Л. Потапова, И.Н. Гаймоленко // Мать и дитя в Кузбассе. – 2019. - №4(79). – С. 21-25.
4. Потапова Н.Л. Витамин Д и бронхиальная астма у детей / Н.Л. Потапова, И.Н. Гаймоленко, А.Н. Власова // Уральский медицинский журнал. – 2019. - №6(174). – С. 83-85.
5. Потапова Н.Л. Старт и исходы ранней детской астмы / Н.Л. Потапова, И.Н. Гаймоленко // Уральский медицинский журнал. – 2019. - №6. – С. 80-83.
6. Потапова Н.Л. Витамин Д и контроль бронхиальной астмы у детей / Н.Л. Потапова, И.Н. Гаймоленко // Медико-фармацевтический журнал Пульс. – 2019. – Т. 21. - №10. – С. 99-104.
7. Витамин Д – статус детей с рекуррентными респираторными инфекциями и бронхиальной астмой / Е.Г. Бугаенко, Н.Л. Потапова, И.Н. Гаймоленко, А.Н. Власова // Российский иммунологический журнал. – 2019. – Т.13(22). - №4. – С.1435-1437.
8. Петрова А.И. Механизмы формирования бронхиальной обструкции у детей дошкольного возраста / А.И. Петрова, И.Н. Гаймоленко, Н.Л. Потапова // Российский иммунологический журнал. – 2019. – Том 13 (22). – №4. – С. 1447-1449.

9. Потапова Н.Л. Анализ значимых факторов при тяжелой бронхиальной астме у детей / Н.Л. Потапова, И.Н. Гаймоленко, Ю.Н. Смоляков // Вопросы практической педиатрии. – 2020. – Т.15. - №1. – С. 35-41.
10. Потапова Н.Л. Ассоциация полиморфизма гена *VDR* и вентиляционного баланса при бронхиальной астме/ Н.Л. Потапова, И.Н. Гаймоленко, Н.Н. Страмбовская // Сибирское медицинское обозрение. – 2020. - №1(121). – С. 20-26.
11. Потапова Н.Л. Оптимизация оценки факторов риска развития тяжелой бронхиальной астмы / Н.Л. Потапова, И.Н. Гаймоленко, Ю.Н. Смоляков // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2020. – Т.65. - №1. – С. 59-64.
12. Потапова Н.Л. Полиморфизм генов ростовых факторов при atopической бронхиальной астме / Н.Л. Потапова, И.Н. Гаймоленко // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2020. – Т. 99. - №2. – С. 199-205.
13. Потапова Н.Л. Роль факторов ремоделирования малых дыхательных путей при бронхиальной астме у детей / Н.Л. Потапова, И.Н. Гаймоленко // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2020. – Т. 99. - №2. – С. 51-56.
14. Потапова Н.Л. Значение эндотелиального фактора роста в контроле бронхиальной астмы у детей / Н.Л. Потапова, И.Н. Гаймоленко, П.П. Терешков // Доктор.Ру. – 2020. – Т.19. - №3. – С. 40-43.
15. От рекуррентных инфекций до бронхиальной астмы / А.Н. Власова, И.Н. Гаймоленко, Н.Л. Потапова, Е.В. Андреева // ЭНИ Забайкальский медицинский вестник. - 2020. - №2. – С. 12-17.
16. Потапова Н.Л. Возможности немедикаментозных методов воздействия в терапии бронхиальной астмы у детей / Н.Л. Потапова, И.Н. Гаймоленко // ЭНИ Забайкальский медицинский вестник. – 2020. - №3. – С. 80-87.
17. Потапова Н.Л. Акустическая оценка легочной вентиляции у детей с бронхиальной астмой на фоне однократного воздействия микроволнового излучения / Н.Л. Потапова, И.Н. Гаймоленко // Педиатр. – 2020. – Т. 11. - №3. – С. 65-72.

18. Потапова Н.Л. Биомаркеры ремоделирования дыхательных путей при бронхиальной астме / Н.Л. Потапова, И.Н. Гаймоленко // Доктор. Ру. – 2020. – Т.19, №11. – С. 27-31.
19. Потапова Н.Л. Жизнеугрожающая бронхиальная астма у детей: от предикторов до прогноза / Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2021. – Т.66. - №2. – С. 29-34.
20. Потапова Н.Л. Динамика дневных симптомов на фоне электромагнитного микроволнового излучения при бронхиальной астме у детей /XX Юбилейный Всероссийский форум «Здравница-2021». Стратегическое значение курортов России в сохранении и восстановлении здоровья населения // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2021. – 98(3). – С. 155-156.

Свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ:

1. Свидетельство о государственной регистрации программы ЭВМ № 2021618982 Российская Федерация. Программа для прогнозирования риска тяжелого течения бронхиальной астмы у детей / Потапова Н.Л., Марковская А.И., Власова А.Н., Мудров В.А. ; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия». – № 2021617793 ; дата поступления 24.05.2021 ; дата государственной регистрации в реестре программ для ЭВМ 02.06.2021. – 1 с.

Работы, опубликованные в других изданиях:

21. Потапова Н.Л. Особенности функции внешнего дыхания при бронхиальной астме у детей / Н.Л. Потапова, Л.В. Шангина // Забайкальский медицинский журнал. – 2018. - №2. – С.52-54.
22. Потапова Н.Л. Микроволновая терапия бронхиальной астмы у детей / Н.Л. Потапова, И.Н. Гаймоленко // Врач-аспирант. – 2013. - №61(6.2). – С. 272-277.
23. Потапова Н.Л. Тяжелая бронхиальная астма у детей в Читинской области / Н.Л.Потапова, И.Н. Гаймоленко // Сборник научно-практических работ, посвященный 15-летию образования ЧОМДЦ. – Чита, 2006. – С. 267-269.

24. Потапова Н.Л. Новые возможности прогнозирования развития обострений бронхиальной астмы у детей/ Н.Л. Потапова, И.Н. Гаймоленко // Материалы научно-практической конференции с международным участием «Болезни органов дыхания: от ребенка к взрослому». – Чита, 2012. – С. 48-49.
25. Потапова Н.Л. Особенности дебюта бронхообструктивного синдрома у детей с бронхиальной астмой/ Сборник «Актуальные проблемы клинической и экспериментальной медицины», Чита, 2013. – С. 140-142.
26. Потапова Н.Л. Особенности течения бронхиальной астмы у детей с высоким уровнем иммуноглобулина Е / Н.Л. Потапова, И.Н. Гаймоленко // Забайкальский медицинский журнал. – 2014. - №2. – С. 60-61.
27. Потапова Н.Л. Проблемы базисного сопровождения бронхиальной астмы у подростков/ Н.Л. Потапова, И.Н. Гаймоленко // Материалы I межрегиональной научно-практической конференции «Здоровый ребенок», Чита. 2016. – С. 52-55.
28. Потапова Н.Л. Клиническая эффективность будесонида (суспензия пульмикорт) при обострении бронхиальной астмы у детей/ Н.Л. Потапова, И.Н. Гаймоленко // Материалы I межрегиональной научно-практической конференции «Здоровый ребенок», Чита. 2016. – С. 49-52.
29. Потапова Н.Л. Итоги внедрения тактики «step-down» в терапии легкой и среднетяжелой бронхиальной астмы у детей / Н.Л. Потапова, И.Н. Гаймоленко // Материалы VI Съезда врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего Востока. - Благовещенск, - 2015. – С. 149-153.
30. Потапова Н.Л. Вентиляционная функция легких у детей вне обострения бронхиальной астмы / Н.Л. Потапова, С.Н. Кутузова, А.А. Филиппова // Забайкальский медицинский журнал. – 2016. - №2. – С. 89-90.
31. Контроль за течением бронхиальной астмы в амбулаторных условиях / Н.Л. Потапова, Л.В. Шангина, Ю.А. Утенкова, О.А. Шатько, Ю.М. Кузнецова // Забайкальский медицинский журнал. – 2016. - №2. – С. 88-89.
32. Потапова Н.Л. Проблемы профилактики как фактор риска обострения бронхиальной астмы / Н.Л. Потапова, Л.В. Батурова, Ю.А. Утенкова // Тезисы докладов XVIII Тихоокеанской научно-практической конференции студентов и

- молодых ученых с международным участием. – Владивосток, 2017. – С. 375-376.
33. Потапова Н.Л. Некоторые особенности формирования астмы в детском возрасте/ Материалы II Межрегиональной научно-практической конференции «Здоровый ребенок». – Чита - 2017. - С. 102-105.
 34. Потапова Н.Л. Возможности использования опросника ASQ-5 в контроле детской бронхиальной астмы в амбулаторных условиях / Н.Л. Потапова, Ю.А. Утенкова // Забайкальский медицинский журнал. – 2018. - №2. – С. 54-56.
 35. Потапова Н.Л. Особенности функции внешнего дыхания при бронхиальной астме у детей / Н.Л. Потапова, Л.В. Шангина // Забайкальский медицинский журнал. – 2018. - №2. – С. 52-54.
 36. Потапова Н.Л. Обструктивное апноэ сна у детей с бронхиальной астмой / Н.Л. Потапова, И.Н. Гаймоленко // Забайкальский медицинский журнал. – 2019. - №3. – С. 63-64.
 37. Потапова Н.Л. Аспекты развития бронхиальной астмы у детей раннего возраста и особенности клинического течения / Н.Л. Потапова, С.Б. Бальжинимаева, М.Б. Жамцаранжапова // Материалы II научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы первичной медико-санитарной помощи детям и подросткам». – Чита, 2019. – С. 95-98.
 38. Потапова Н.Л. Бронхиальная астма: возможности прогнозирования и оценка контроля (по результатам валидированных опросников) / Н.Л. Потапова, В.Д. Доржижапова, К.И. Остапенко //Материалы XVIII межрегиональной научно-практической конференции студентов и молодых ученых. Сборник научных трудов. – Чита, 2019. – С. 183.
 39. Потапова Н.Л. Факторы риска тяжелого течения бронхиальной астмы у детей / Международная научно-практическая конференция «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России». Тезисы // Профилактическая медицина. – 2021. – Т. 24, приложение 5.2021.- С. 67. <https://doi.org/10.17116/profmed20212405238>.

40. Потапова Н.Л., Левченко Н.В. Триггеры обострения тяжелой бронхиальной астмы у детей. Международная научно-практическая конференция «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России». Тезисы // Профилактическая медицина. – 2021. – Т. 24, приложение 5.2021. - С. 67-68. <https://doi.org/10.17116/profmed20212405238>.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АКРД1 – акустическая работа дыхания в низкочастотном режиме
АКРД2 – акустическая работа дыхания в высокочастотном режиме
АКРД3 – общая работа
АР – аллергический ринит
БА – бронхиальная астма
БОС – бронхообструктивный синдром
ДМВ – дециметровые волны
КБФГ – компьютерная бронхофонография
КДБА – короткодействующие β_2 - агонисты
КИ – клинический индекс
ИГКС – ингаляционные кортикостероиды
ИМТ – индекс массы тела
КБА – контролируемая бронхиальная астма
МДП – малые дыхательные пути
МОС₂₅ – мгновенная объемная скорость на выдохе 25% от ФЖЕЛ
МОС₅₀ – мгновенная объемная скорость на выдохе 50% от ФЖЕЛ
МОС₇₅ – мгновенная объемная скорость на выдохе 75% от ФЖЕЛ
НБА – неконтролируемая бронхиальная астма
ОРИ – острая респираторная инфекция
ОШ – отношение шансов
ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду
ППЦНС – перинатальное поражение центральной нервной системы
ПСВ - пиковая скорость выдоха
СКС – системные кортикостероиды
СМТ – терапия – сантиметровая терапия
ТБА – тяжелая бронхиальная астма
ФВД – функция внешнего дыхания
ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких
ЭКГ – электрокардиография

ЭМИ – электромагнитное излучение

25(OH)₂ – гидроксиколекальциферол

AUC – Area Under Curve

Ig - иммуноглобулин

ROC – анализ –рок-анализ

SNP – синглетный (однонуклеотидный) полиморфизм

TGFβ₁ – трансформирующий фактор роста β₁

VEGF-A – эндотелиальный фактор роста сосудов