

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 616. 248: [616.24-008.1+616.233-072.7]-053.5

НЕНАРТОВИЧ
Ирина Антоновна

**БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА
СО СТРУКТУРНЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ ЛЕГКИХ
У ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.08 – педиатрия

Минск 2015

Научная работа выполнена в государственном учреждении образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования».

Научный руководитель: **Жерносек Владимир Федорович**,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой поликлинической
педиатрии государственного учреждения
образования «Белорусская медицинская
академия последипломного образования»

Официальные оппоненты: **Войтович Татьяна Николаевна**,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий 2-й кафедрой детских болезней
учреждения образования «Белорусский
государственный медицинский университет»

Лысенко Ирина Михайловна,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой педиатрии
учреждения образования «Витебский
государственный ордена Дружбы народов
медицинский университет»

Оппонирующая организация: учреждение образования «Гродненский
государственный медицинский университет»

Защита состоится 20 мая 2015 года в 12⁰⁰ на заседании совета по защите
диссертаций Д 03.18.01 при учреждении образования «Белорусский
государственный медицинский университет» по адресу: 220116, г. Минск,
пр-т Дзержинского, 83; телефон 272-55-98, e-mail: uchsovet@bsmu.by.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения
образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан «___» апреля 2015 года.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций
кандидат медицинских наук



О. Н. Волкова

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма – это хроническое воспалительное заболевание, ассоциированное с вариабельной обструкцией дыхательных путей и бронхиальной гиперреактивностью, которое проявляется в виде повторяющихся эпизодов свистящего дыхания, кашля, ощущения нехватки воздуха и чувства стеснения в груди. Появление этих симптомов объясняется высвобождением провоспалительных медиаторов и хемотаксических факторов, которые обуславливают развитие бронхоспазма, отека слизистой оболочки и гиперсекрецию слизи [ICON, 2012]. Это мультифакториальное заболевание, то есть такое, которое развивается под действием факторов внешней среды при наличии генетической предрасположенности человека [Рубан А. П., 2006; GINA, 2010; Akdis С. А., 2013]. Хроническое воспаление, свойственное астме, влечет за собой изменение структуры тканей органов дыхания – так называемое ремоделирование дыхательных путей [Sismanopolus N., 2013]. Принято классифицировать бронхиальную астму по форме (аллергическая: иммуноглобулин Е-опосредованная и не-иммуноглобулин Е-опосредованная, неаллергическая, смешанная), степени тяжести (до начала базисной терапии диагностируется интермиттирующая, легкая персистирующая, средней тяжести персистирующая, тяжелая персистирующая), уровню контроля (полностью контролируемая, хорошо контролируемая, частично контролируемая, неконтролируемая), периоду (обострение, ремиссия) [ICON, 2012]. В некоторых современных источниках упоминаются также клиничко-патогенетические варианты бронхиальной астмы, предложенные Г. Б. Федосеевым в 1982 г.: атопический, инфекционно-зависимый, аутоиммунный, дисгормональный, дизовариальный, выраженный адренергический дисбаланс, холинергический, нервно-психический, аспириновый, физического усилия [Чучалин А. Г., 2008]. В Международном консенсусе по астме у детей рекомендовано выделять вирус-индуцированную, аллерген-индуцированную, индуцированную физической нагрузкой, мультитриггерную и неуточненную астму [ICON, 2012]. В настоящее время пристальное внимание обращено на выделение фенотипов. Озвучена целесообразность поиска надежных биомаркеров с последующим описанием особенностей течения, наиболее значимых триггеров, ответа на терапию у пациентов с этими биомаркерами [ICON, 2012]. Это особенно важно потому, что «золотой стандарт» лечения (длительное использование ингаляционных кортикостероидов) дает положительный эффект не у всех пациентов с астмой [Bhakta N. R., 2011]. Терапевтические неудачи могут быть связаны с отсутствием индивидуализированного подхода к назначению терапии при различных фенотипах [Петров В. И., 2014]. В Международном консенсусе

по астме у детей подчеркивается значимость поиска надежных биомаркеров для выделения фенотипов заболевания [ICON, 2012].

В литературе представлены немногочисленные разрозненные данные об астме с наличием структурных изменений легких (СИЛ), отсутствует описание клинических особенностей такого сочетания и, соответственно, не разработаны подходы к выбору терапии. Это обуславливает необходимость проведения исследований в данном направлении.

Назвать бронхиальную астму с СИЛ отдельным фенотипом правомочно в том случае, если будет доказано, что клиническое течение этого варианта заболевания имеет собственные отличительные особенности. Именно в такой последовательности проведена настоящая работа: первоначально проанализированы литературные данные об имеющихся подходах к выделению фенотипов, причинах формирования СИЛ, методах их выявления и возможностях фармакологического воздействия, а затем выполнено собственное исследование.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами и темами

Настоящее диссертационное исследование выполнялось в рамках темы научно-исследовательской работы кафедры поликлинической педиатрии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования» (ГУО «БелМАПО») «Выбор бронхолитической терапии у детей с бронхиальной астмой и сочетанными структурными изменениями в легких» (№ государственной регистрации 20121933, сроки выполнения – 2012–2014 гг.).

Цель исследования: разработать и обосновать рекомендации по выбору бронхолитической терапии у детей школьного возраста с бронхиальной астмой средней и тяжелой степени с наличием СИЛ.

Задачи исследования:

1. Определить частоту встречаемости СИЛ по данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки у пациентов с бронхиальной астмой среднего и тяжелого течения и доказать, что бронхиальная астма с СИЛ может рассматриваться как отдельный фенотип заболевания.

2. Представить сравнительный анализ бронхиальной проходимости при персистировании и без персистирования симптомов бронхиальной обструкции, бронхиальной реактивности в тесте с физической нагрузкой у пациентов с бронхиальной астмой среднего и тяжелого течения с наличием СИЛ.

3. Оценить степень обратимости бронхиальной обструкции у пациентов школьного возраста с бронхиальной астмой среднего и тяжелого течения с СИЛ в тестах с различными бронхолитиками короткого действия.

4. Установить реакцию бронхиального дерева на ингаляции пролонгированного β_2 -агониста (формотерол) у детей школьного возраста с бронхиальной астмой среднего и тяжелого течения с СИЛ.

Объект исследования: дети школьного возраста с бронхиальной астмой среднего и тяжелого течения.

Предмет исследования: данные анамнеза, объективного и лабораторного обследования, данные компьютерной спирометрии и КТ органов грудной клетки.

Научная новизна:

1. Определена частота СИЛ у детей школьного возраста со средней и тяжелой бронхиальной астмой.

2. Выделен новый фенотип бронхиальной астмы у детей – бронхиальная астма с СИЛ.

3. Разработан двухэтапный алгоритм отбора пациентов, которым необходимо выполнить КТ органов грудной клетки для подтверждения наличия СИЛ.

4. Доказано, что бронхиальная обструкция у детей с астмой с СИЛ обратима.

5. Доказано, что для подтверждения обратимости бронхиальной обструкции при астме с СИЛ необходимо последовательно выполнить бронходилатационные пробы с 5 бронхолитиками (сальбутамол, фенотерол, ипратропия бромид, ипратропия бромид/фенотерол, формотерол).

Положения, выносимые на защиту:

1. Различные СИЛ, по данным КТ органов грудной клетки, выявляются у 46,5% детей школьного возраста с бронхиальной астмой среднего и тяжелого течения. Бронхиальная астма с СИЛ может рассматриваться как отдельный фенотип заболевания, наиболее характерными особенностями которого являются дебют в школьном возрасте, отсутствие у пациента острых респираторных инфекций (ОРИ) на 1-м году жизни, проживание в сыром помещении, снижение проходимости мелких бронхов (максимальная объемная скорость выдоха на уровне 75% форсированной жизненной емкости легких (МОС₇₅)).

2. Бронхиальная обструкция у всех пациентов с астмой с СИЛ носит обратимый характер, что удастся доказать в серии последовательных бронходилатационных проб с 5 различными бронхолитиками (сальбутамол,

фенотерол, ипратропия бромид, ипратропия бромид/фенотерол, формотерол). Пациенты с бронхиальной астмой с СИЛ и без СИЛ не отличаются по состоянию бронхиальной реактивности в тесте с физической нагрузкой.

3. У детей с бронхиальной астмой с СИЛ при использовании различных лекарственных средств частота достижения физиологического ответа (получения положительной бронходилатационной пробы) отличается, что требует индивидуализированного подбора бронхолитика для купирования бронхиальной обструкции.

Личный вклад соискателя

Соискателем совместно с научным руководителем определена тема, поставлена цель, сформулированы задачи исследования, составлен дизайн исследования, разработаны карты наблюдения за пациентами. Автором самостоятельно изучена отечественная и зарубежная литература по теме научно-исследовательской работы, проведен патентно-информационный поиск [1–3, 15]. Соискатель параллельно с лечащим врачом проводила сбор анамнеза, физикальный осмотр и наблюдение за пациентами в динамике в период госпитализации. Соискатель самостоятельно выполняла исследование функции внешнего дыхания с проведением бронходилатационных проб и теста с физической нагрузкой, сахаринный тест, осуществляла доставку сыворотки крови в научно-исследовательскую лабораторию ГУО «БелМАПО» для проведения иммуноферментного анализа, выполняла выкопировку данных из медицинской документации с формированием базы данных с применением пакета прикладных программ Microsoft Excel и последующей статистической обработкой данных с применением пакета прикладных программ Statistica 6.0. Основные научные результаты, представленные в диссертации, получены лично автором и опубликованы: характеристика бронхиальной астмы с СИЛ как отдельного фенотипа заболевания [5–11, 13, 14, 16–18, 20–27, 29, 31, 34, 35, 38, 42, 45–47, 49–51, 55, 57, 58, 61–63], функции внешнего дыхания [4, 10, 12, 28, 32, 33, 36, 37, 43, 48, 60, 64, 65] и физиологического ответа бронхолитиков короткого и длительного действия у пациентов с бронхиальной астмой с СИЛ [12, 19, 30, 39–41, 44, 52–54, 59, 66, 67]. Основные научные результаты диссертации, рекомендации по их практическому использованию и положения, выносимые на защиту, сформулированы соискателем совместно с научным руководителем. Совместно с научным руководителем по теме диссертации подготовлены доклады (личный вклад соискателя в подготовку – 95%) и публикации [1–3, 5–7, 9–13, 15–27, 29, 30, 32, 35, 37] (вклад соискателя – 90%). Соавторы: А. Г. Романюк (научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории ГУО «БелМАПО»; выполняла иммуноферментный анализ для определения уровня общего и аллерген-специфических иммуноглобулинов E),

А. И. Котова, И. В. Безручко, Т. Б. Колюпанова, Н. А. Андросюк (сотрудники УЗ «Минская областная детская клиническая больница» (УЗ «МОДКБ»); были лечащими врачами пациентов, включенных в настоящее исследование).

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов

Результаты диссертационного исследования представлены и обсуждены на Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы детской аллергологии» (Минск, 2011); IX съезде педиатров Республики Беларусь (Минск, 2011); VII Международной Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых (Москва, 2012, диплом I степени); IX Международной конференции молодых ученых «Молодежь в науке – 2012» (Минск, 2012, диплом II степени); Международной научно-практической конференции «Аллергические и иммунологические заболевания в медицине и Вооруженных силах Республики Беларусь» (Минск, 2012); Республиканской научно-практической конференции «Современные медицинские технологии в условиях регионального здравоохранения» (Пинск, 2012); научно-практической интернет-конференции «Инновации в медицине и фармации» (Минск, 2012); Международной научной конференции «Фундаментальные науки и современная медицина» (Минск, 2012); XII Международной научно-практической конференции «Студенческая медицинская наука XXI века» (Витебск, 2012); III Международной молодежной научно-практической конференции «Научные стремления – 2012» (Минск, 2012, диплом III степени); молодежном инновационном форуме «Наука и бизнес – 12» (Минск, 2012, диплом II степени); научной сессии Белорусского государственного медицинского университета (Минск, 2013); сателлитной научной конференции молодых ученых в рамках научной сессии Белорусского государственного медицинского университета (Минск, 2013); XX российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2013); XVI Всероссийской медико-биологической конференции молодых исследователей с международным участием «Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье» (Санкт-Петербург, 2013); 65-й итоговой научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Актуальные вопросы современной медицины и фармации» (Витебск, 2013); образовательном семинаре «Pediatric Pulmonology» (Зальцбург, 2013); V Республиканской научно-практической конференции с международным участием студентов и молодых ученых «Проблемы и перспективы развития современной медицины» (Гомель, 2013); Республиканском семинаре «Аллергия у детей: от теории к современным лечебным технологиям» (Минск, 2013); международном форуме русскоговорящих врачей «Новая волна в медицине»

(Рига – Юрмала, 2013); V Международной научно-практической конференции молодых ученых «SCIENCE4HEALTH 2013» (Москва, 2013, диплом I степени); Международной научной конференции «Молодежь в науке – 2013» (Минск, 2013, диплом III степени); IV Международной молодежной научно-практической конференции «Научные стремления – 2013» (Минск, 2013, диплом I степени); научной сессии Гродненского государственного медицинского университета (Гродно, 2014); научной сессии Белорусского государственного медицинского университета (Минск, 2014, диплом III степени); XII Международной научно-практической конференции «Медико-социальная экология личности: состояние и перспективы» (Минск, 2014); 68-й научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы современной медицины и фармации 2014» (Минск, 2014); VI Всероссийской конференции «Функциональная диагностика – 2014» в рамках VI Всероссийского научно-образовательного форума с международным участием «Медицинская диагностика» (Москва, 2014); Республиканской научно-практической конференции «Современные диагностические и лечебно-профилактические технологии в амбулаторной педиатрии» (Минск, 2014); Республиканской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием «Минский консилиум – 2014» (Минск, 2014), международном форуме русскоговорящих врачей «Новая волна в медицине – 2014» (Рига – Юрмала, 2014, грант победителя в номинации «Надежда и будущее медицины»); 24-м национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Москва, 2014, диплом лауреата постерной сессии).

В соавторстве подготовлены, приняты в ГУО «БелМАПО» 4 рационализаторских предложения, подготовлены и поданы заявки, получены уведомления о положительном результате предварительной экспертизы по заявкам на выдачу патентов на 2 изобретения.

Результаты, полученные при выполнении настоящего исследования, включены в учебный процесс кафедры поликлинической педиатрии ГУО «БелМАПО», в работу УЗ «МОДКБ», УЗ «Солигорская центральная районная больница», УЗ «Стародорожская центральная районная больница», УЗ «Борисовская центральная районная больница», УЗ «5-я городская детская поликлиника г. Минска», УЗ «7-я городская детская поликлиника г. Минска», УЗ «20-я городская детская поликлиника г. Минска», филиалы № 3 и № 5 ГУЗ «Гомельская центральная городская детская поликлиника», ГУ «Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения», ГМУ «Санаторий "Белоруссия"» (г. Ялта), что подтверждено 31 актом внедрения.

Опубликование результатов диссертации

По теме диссертации опубликована 21 статья в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований, общим объемом 11,2 авторского листа (448 083 печатных знака), из них в моноавторстве – 3 статьи (1,6 авторского листа (67 369 печатных знаков)), 37 материалов конференций (9,26 авторского листа (370 428 печатных знаков)), из них в моноавторстве – 26 (7,7 авторского листа (308 326 печатных знаков)), 7 тезисов конференций, из них в моноавторстве – 7 (0,42 авторского листа (16 866 печатных знаков)). В соавторстве подготовлена, утверждена, издана инструкция по применению «Метод выбора бронхолитического лекарственного средства у детей школьного возраста с бронхиальной астмой» [67].

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на русском языке на 101 странице компьютерного текста и состоит из оглавления, перечня сокращений, введения, общей характеристики работы, основной части, включающей аналитический обзор литературы, описание материалов и методов исследования, 4 глав результатов собственных исследований, заключения, библиографического списка и приложений. Диссертация иллюстрирована 2 рисунками, содержит 38 таблиц (22 страницы). Библиографический список включает 226 источников (102 работы русскоязычных авторов и 124 работы иностранных авторов), 66 публикаций автора. Приложения (удостоверения на рационализаторские предложения, титульный лист инструкции по применению, акты внедрений результатов диссертационного исследования в практическое здравоохранение и учебный процесс) представлены на 38 страницах.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Материал и методы исследования

Для решения поставленных задач и достижения цели обследован 101 пациент 6–17 лет с бронхиальной астмой средней и тяжелой степени персистирующего течения из числа госпитализированных в пульмонологическое отделение для детей УЗ «МОДКБ» в период 2010–2013 гг.

Критерии включения в исследование:

- 1) установленный диагноз бронхиальной астмы;
- 2) течение бронхиальной астмы средней тяжести или тяжелое персистирующее;
- 3) возраст пациента от 6 до 18 лет;

4) наличие информированного согласия законных представителей пациента на его участие в исследовании.

Критерии исключения:

- 1) возраст пациента младше 6 и старше 18 лет;
- 2) течение бронхиальной астмы легкой степени тяжести;
- 3) отказ законных представителей пациента от его участия в исследовании на любом этапе его проведения;
- 4) выраженные нарушения функции сердечно-сосудистой системы, печени, почек, центральной нервной системы, нарушения системы свертывания крови;
- 5) активный туберкулез;
- 6) состояния, требующие проведения неотложных мероприятий и интенсивной терапии; астматический статус; пациенты в бессознательном состоянии.

Диагноз бронхиальной астмы и степень тяжести ее течения устанавливали согласно критериям GINA (2002 г.), на основе которых принят Национальный консенсус по бронхиальной астме у детей и взрослых, степень контроля заболевания – в соответствии с требованиями GINA (2006 г.), форму бронхиальной астмы – по международной классификации болезней 10-го пересмотра.

Стратификация пациентов осуществлялась после получения данных КТ органов грудной клетки с формированием 2 параллельных групп:

- 1) группа 1 – пациенты с бронхиальной астмой средней тяжести и тяжелого персистирующего течения с СИЛ;
- 2) группа 2 – пациенты с бронхиальной астмой средней тяжести и тяжелого персистирующего течения без СИЛ.

Под СИЛ понимали отклонение от нормальной КТ-анатомии бронхов, легких и плевры с учетом вариантного строения.

Последующую стратификацию пациентов каждой группы на 2 подгруппы проводили в зависимости от наличия/отсутствия персистирования симптомов бронхиальной астмы (оценены при физикальном осмотре):

- 1) подгруппа 1 – пациенты с персистированием симптомов бронхиальной астмы (кашель, удушье, затрудненное дыхание, сухие хрипы в легких) на момент включения в исследование.
- 2) подгруппа 2 – пациенты без персистирования симптомов бронхиальной астмы (кашель, удушье, затрудненное дыхание, сухие хрипы в легких) на момент включения в исследование.

Дизайн-схема исследования представлена на рисунке 1.



Рисунок 1. – Дизайн-схема исследования

Ретроспективный этап представлял собой тщательный сбор анамнеза жизни и настоящего заболевания у всех пациентов и их законных представителей, а также выкопировку соответствующих данных из медицинских карт амбулаторного больного (№ 025/у-07).

На проспективном этапе выполняли физикальное, общеклиническое и лабораторно-инструментальное, а также специальное исследование – КТ органов грудной клетки (128-срезовый компьютерный томограф Siemens SOMATOM DefinitionAS), исследование функции внешнего дыхания, исследование мукоцилиарного клиренса, исследование данных потовой пробы, анализ результатов аллергологического тестирования методом скарификационных кожных проб и определения концентрации специфических иммуноглобулинов E к аллергенам эпителия кошки, эпителия собаки, оперения канарейки, клеща домашней пыли *D. pteronyssinus* и *D. farinae*, рыжего таракана, домашней пыли, плесневого грибка *Cladosporium spp.*, *Aspergillus*

niger, дрожжеподобного грибка *Candida albicans*, домового грибка *Serpula lacrymans*, пыльцы деревьев (клен яснолистный, ольха серая, береза белая, дуб белый, ива белая, тополь), раннецветущих трав (ежа сборная, овсяница луговая, мятлик луговой, райграс, тимофеевка луговая), сорных трав (полынь обыкновенная, подорожник ланцетолистный, марь белая, золотарник, крапивница двудомная), табачной пыли определяли методом иммуноферментного анализа на автоматическом анализаторе «Brio-Sirio» (Италия) с использованием наборов реагентов для иммуноферментного определения концентрации общего и аллерген-специфических иммуноглобулинов класса E в сыворотке крови «IgE-Аллергоскрин-ИФА-БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», Россия). Оценку физического развития проводили с использованием центильного метода. Функцию внешнего дыхания пациентов в сформированных группах оценивали посредством выполнения компьютерной спирометрии (компьютерный спирометр МАС-1, «Электроника», Республика Беларусь; система норм И. С. Ширяевой) по общепринятой методике с оценкой жизненной емкости легких (ЖЕЛ), объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁), форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), индекса Тиффно, пиковой объемной скорости выдоха (ПОС), максимальных объемных скоростей выдоха на уровне 25%, 50%, 75% ФЖЕЛ (МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅). Время мукоцилиарного транспорта измеряли в тесте с сахаринном. За норму принимали промежуток времени 10–15 мин. Исследование электролитов пота проводили по стандартной методике тем пациентам, у которых было выявлено удлинение времени мукоцилиарного транспорта. Также выкопировывали результаты проведенного ранее аналогичного исследования из медицинских карт амбулаторного больного (№ 025/у-07). База данных была создана в среде MS Excel 2007, статистическая обработка результатов произведена с помощью пакета STATISTICA 6.0. Критическим уровнем значимости при проверке гипотез считали $p < 0,05$.

Результаты исследования

По результатам выполненной КТ у 46,5% пациентов (47/101) были выявлены различные СИЛ (рисунок 2).

Чаще всего отмечены пневмофиброз (40,3%) и картина усиленного деформированного легочного рисунка (22,8%). У 40% детей с эмфиземой (2/5) имела место буллезная ее форма. У 9 детей выявлялись сочетания СИЛ: 11,1% (1/9) пневмофиброз + плевральные спайки, 11,1% (1/9) пневмофиброз + булла, 22,2% (2/9) пневмофиброз + усиленный деформированный легочной рисунок, 11,1% (1/9) эмфизема + усиленный деформированный легочной рисунок, 11,1% (1/9) пневмофиброз + перибронховаскулярные узелки, 11,1% (1/9) пневмофиброз + ателектаз, 11,1% (1/9) пневмофиброз + перибронховаскулярные

узелки + плевральные спайки, 11,1% (1/9) эмфизема + усиленный деформированный легочной рисунок + плевральные спайки.



Рисунок 2. – СИЛ у детей с бронхиальной астмой

Общая характеристика сравниваемых групп приведена в таблице 1.

Таблица 1. – Общая характеристика сравниваемых групп, % (абс.)

Параметр	Группа 1 (с СИЛ)	Группа 2 (без СИЛ)	p
Пол			
мужской	68 (32/47)	63 (34/54)	0,59
женский	32 (15/47)	37 (20/54)	
Длительность бронхиальной астмы, лет (95% ДИ)	5 (2–8)	5 (2–7,4)	0,75
Степень тяжести бронхиальной астмы			
средняя	83 (39/47)	87 (47/54)	0,57
тяжелая	17 (8/47)	13 (7/54)	
Формы бронхиальной астмы			
аллергическая	93,6 (44/47)	90,8 (49/54)	0,54
смешанная	6,4 (3/47)	3,7 (2/54)	0,43
неуточненная	0	5,5 (3/54)	0,15

Примечания:

- 1) p – уровень статистической значимости различий;
- 2) ДИ – доверительный интервал.

Иммуноглобулин Е-опосредованный фенотип аллергической бронхиальной астмы диагностирован у 28 пациентов группы 1 (59,6%) и 30 (55,5%) – группы 2 ($\chi^2=0,17$, $p=0,68$).

На ретроспективном этапе исследования при сопоставлении спектра и частоты перенесенных заболеваний, в том числе в перинатальный период, не найдено различий между пациентами группы 1 (с СИЛ) и 2 (без СИЛ). Муковисцидоз исключали по данным потовой пробы, которая во всех случаях была отрицательной. Первичная цилиарная дискинезия была исключена по данным теста с частицей сахарина [13]. Доказано, что пациенты с бронхиальной астмой с СИЛ и без СИЛ не отличались по спектру сопутствующих и перенесенных заболеваний [14, 16, 21], в том числе особенностям перинатального периода [5] и спектру сенсibilизации [7, 9], проживали в городской и сельской местности [46].

При дальнейшем анализе были выявлены отличительные особенности астмы с СИЛ: манифестация аллергического ринита после дебюта бронхиальной астмы ($p=0,04$), отсутствие ОРИ на 1-м году жизни ($p=0,02$), сырость в жилище ($p<0,01$), тенденция к дефициту массы тела у мальчиков ($p=0,02$), неконтролируемое течение астмы тяжелой степени ($p=0,05$), отхождение мокроты при приступе ($p=0,01$), а также снижение показателей функции внешнего дыхания (таблица 2). Признаками сырости в жилище считали наличие пятен плесени на стене, потрескавшейся и отвалившейся штукатурки, потемневших и отстающих от стен обоев, иногда влажных наощупь стен, плесени на вещах в помещении, затхлого запаха (сведения получали со слов пациента и его законных представителей).

Таблица 2. – Показатели функции внешнего дыхания пациентов с СИЛ и без СИЛ

Параметр	Группа 1 (с СИЛ)		Группа 2 (без СИЛ)		p ₁	p ₂	p ₃
	подгруппа 1, среднее (95% ДИ)	подгруппа 2, среднее (95% ДИ)	подгруппа 1, среднее (95% ДИ)	подгруппа 2, среднее (95% ДИ)			
ФЖЕЛ, %	82,4 (74,9–89,9)	95,6 (90,3–101)	92,3 (87,3–97,3)	97,8 (93,7–102)	0,04*	0,07	0,22
ОФВ ₁ , %	66,6 (59,9–73,3)	85,2 (78–92,4)	80,4 (75,8–85)	91 (85,5–96,4)	<0,01*	<0,01	0,53
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	74,8 (7,8)	81,2 (10,8)	81,7 (10,1)	86,2 (8,9)	<0,01*	0,01*	0,13
Индекс Тиффно	80,2 (74,3–86,1)	85 (78,8–91,2)	88,5 (83,7–93,4)	89,1 (85,2–92,9)	0,02*	0,03*	0,1
ПОС, %	80,2 (74,3–86,1)	85 (78,8–91,2)	88,5 (83,7–93,4)	89,1 (85,2–92,9)	0,02*	0,08	0,3
МОС ₂₅ , %	54,5 (46,6–62,3)	72,4 (63,3–81,6)	65,8 (56,8–74,8)	82,9 (75,1–90,8)	0,01*	0,09	0,1
МОС ₅₀ , %	46,2 (40,2–52,3)	71 (59,3–82,6)	65,1 (56,5–73,8)	83,3 (73–93,6)	<0,01*	<0,01*	0,09
МОС ₇₅ , %	39,2 (32–46,4)	64,4 (54,6–74,2)	60,9 (51–70,8)	80,8 (67,5–94)	<0,01*	<0,01*	0,11

Окончание таблицы 2.

СОС ₂₅₇₅ , %	47,4 (40,6–54,2)	74,3 (63,3–85,3)	67,5 (58,4–76,5)	86,7 (74,9–98,4)	<0,01*	<0,01*	0,16
----------------------------	---------------------	---------------------	---------------------	---------------------	--------	--------	------

Примечания:

- 1) p_1 – уровень статистических различий между группой 1 и группой 2;
- 2) p_2 – уровень статистических различий между подгруппой 1 (с персистируванием симптомов) группы 1 и подгруппой 1 (с персистируванием симптомов) группы 2;
- 3) p_3 – уровень статистических различий между подгруппой 2 (без персистирувания симптомов) группы 1 и подгруппой 2 (без персистирувания симптомов) группы 2;
- 4) *уровень различий статистически значим;
- 5) ДИ – доверительный интервал.

Установлено, что гиперреактивность дыхательных путей по данным пробы с физической нагрузкой статистически значимо не отличалась у пациентов с СИЛ и без СИЛ: зафиксирована положительная проба у 18,2% детей из группы 1 (2/11) и 22,2% детей группы 2 (4/18) через 15 мин (точный критерий Фишера, $p=0,59$).

По результатам выполненных проб с бронхолитиками анализировали частоту достижения физиологического эффекта использованных лекарственных средств – расширение бронхов (таблица 3).

Таблица 3. – Частота достижения физиологического эффекта бронхолитиков у пациентов с СИЛ и без СИЛ, % (абс.)

Лекарственное средство	Группа 1 (с СИЛ)		Группа 2 (без СИЛ)		p_1	p_2
	подгруппа 1	подгруппа 2	подгруппа 1	подгруппа 2		
Сальбутамол	65 (13/20)	37,5 (6/16)	47,4 (9/19)	78,6 (11/14)	0,22	0,03*
Фенотерол	65 (13/20)	43,7 (7/16)	63,2 (12/19)	64,3 (9/14)	0,58	0,22
Ипратропия бромид/ Фенотерол	30 (6/20)	87,5 (14/16)	78,9 (15/19)	92,9 (13/14)	<0,01*	0,55
Ипратропия бромид	55 (11/20)	43,7 (7/16)	36,8 (7/19)	28,6 (4/14)	0,21	0,32
Формотерол через 15 мин	45 (9/20)	43,7 (7/16)	52,6 (10/19)	64,3 (9/14)	0,44	0,22
Формотерол через 30 мин	45 (9/20)	56,2 (9/16)	42,1 (8/19)	71,4 (10/14)	0,56	0,32
Формотерол через 120 мин	80 (16/20)	68,7 (11/16)	78,9 (15/19)	100 (14/14)	0,62	0,03*

Примечания:

- 1) p_1 – уровень статистических различий между подгруппой 1 (с персистируванием симптомов) группы 1 и подгруппой 1 (с персистируванием симптомов) группы 2;
- 2) p_2 – уровень статистических различий между подгруппой 2 (без персистирувания симптомов) группы 1 и подгруппой 2 (без персистирувания симптомов) группы 2;
- 3) * – уровень различий статистически значим.

Также проанализировали, с каким числом лекарственных средств был получен физиологический эффект бронхолитиков. При сопоставлении данных

статистически значимых отличий получено не было: при наличии персистирующих симптомов бронхиальной астмы в группе 1 (с СИЛ) физиологический эффект чаще всего получали на 4 бронхолитика Me (25–75)=4 (3–4,5), а в группе 2 (без СИЛ) – на 2 (Me (25–75)=3 (2–4)); U=158; p=0,52; при отсутствии персистирующих симптомов бронхиальной астмы в группе 1 физиологический эффект чаще всего получали на 2 бронхолитика Me (25–75)=2,5 (2–4,5), как и в группе 2 – на 2 Me (25–75)=2,5 (2–4,5); U=86; p=0,28. Во всех случаях бронхиальная обструкция у пациентов обеих групп была обратима под действием хотя бы 1 из 5 использованных лекарственных средств.

Для выбора бронхолитика для купирования бронхиальной обструкции предложен метод [67], предусматривающий проведение серии бронходилатационных проб с фенотеролом, сальбутамолом, ипратропия бромидом, фенотеролом/ипратропия бромидом, формотеролом. Интерпретация полученных результатов проводится поэтапно:

- 1) диагностика обратимости бронхиальной обструкции;
- 2) индивидуализированный подбор бронхолитической терапии.

Если бронходилатационные пробы со всеми используемыми в методе лекарственными средствами являются отрицательными, бронхиальная обструкция считается необратимой. Если хотя бы одна проба положительная, обструкция считается обратимой под действием данного бронхолитического лекарственного средства. По сравнению с существующим тестом с преднизолоном для определения обратимости бронхиальной обструкции предлагаемый метод дешевле до 2,7 раза (экономический эффект, рассчитанный с применением анализа минимизации стоимости).

В случае получения положительной бронходилатационной пробы при использовании нескольких (более 1) лекарственных средств, выбор лекарственного средства для дальнейшего использования пациентом как средства купирования бронхиальной обструкции производится по максимальному приросту $ОФВ_1$ или суммарного показателя ($МОС_{25}$, $МОС_{50}$ и $МОС_{75}$). Если указанным критериям соответствуют несколько лекарственных средств (совпадают значения прироста по указанным параметрам), предпочтение следует отдать наиболее безопасному для данного пациента (учитывать профиль эффективность/безопасность).

После того как были выделены черты, присущие пациентам с бронхиальной астмой с СИЛ, был осуществлен многофакторный анализ для двух групп с помощью логистической регрессии. В предварительную модель многофакторного анализа включались переменные, которые показали статистическую значимость в однофакторном анализе на уровне $p < 0,2$, а также конфаундеры «пол» и «возраст». Поскольку предварительная модель показала полное разделение групп, отдельно был выделен предиктор «сырое

помещение», которые имелся только у пациентов группы 1 (с СИЛ) в 47% случаев. Подмножество данных пациентов, которые не проживали в сырых помещениях, анализировались заново. Предварительная модель затем редуцировалась с помощью алгоритма пошагового исключения на основе информационного критерия Акаике.

Для поиска СИЛ у пациента со среднетяжелой/тяжелой бронхиальной астмой разработан алгоритм:

1. Если пациент с бронхиальной астмой среднего/тяжелого течения проживает в сыром помещении, ему показана КТ органов грудной клетки.
2. В других случаях рассчитывается величина риска по формуле 1:

$$\text{Risk} = 1,45x_1 + 1,86x_2 - 0,028x_3 - 1,1 \quad (1),$$

где $x_1=1$, если астма дебютировала в 6 лет и позднее, иначе $x_1=0$;

$x_2=1$, если ОРИ отсутствовали на 1-м году жизни, иначе $x_2=0$;

$x_3=\text{МОС}_{75}$, %.

Если $\text{Risk}>0$, то пациенту показана КТ органов грудной клетки.

Чувствительность алгоритма 72%, 95% ДИ (57–84)%; специфичность – 96%, 95% ДИ (87–100)%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Частота СИЛ по данным КТ у детей школьного возраста со среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмой [23, 29, 31, 35, 42, 45, 62] составляет 46,5% [20]. Бронхиальная астма с СИЛ может рассматриваться как новый фенотип заболевания, клиническими особенностями которого являются дебют в школьном возрасте, нарушение «классической» последовательности аллергического марша с манифестацией до проявления аллергического ринита [17], отсутствие ОРИ на 1-м году жизни [14], проживание пациентов в сыром помещении [20], тенденция к дефициту массы тела [34, 38, 63] у мальчиков [18], отхождение мокроты при приступе бронхиальной астмы [10], преимущественно неконтролируемое течение в случае тяжелой бронхиальной астмы [6, 11, 47], снижение проходимости мелких бронхов (МОС_{75}) [20]. При этом наиболее значимыми факторами, указывающими на вероятность наличия у пациента СИЛ, оказались дебют бронхиальной астмы в школьном возрасте, проживание в сыром помещении, отсутствие ОРИ на 1-м году жизни и снижение проходимости мелких бронхов (МОС_{75}) [20]. Пациенты с бронхиальной астмой с СИЛ и без СИЛ не отличаются по течению перинатального периода [5, 51], сопутствующей и перенесенной патологии [8,

13, 14, 16, 21, 22, 24, 27, 49, 50, 57, 61], спектру сенсibilизации [7, 9, 25, 26, 55, 58], проживают в городской и сельской местности [46].

2. У детей с бронхиальной астмой с СИЛ по сравнению с пациентами без СИЛ наблюдается более выраженная бронхиальная обструкция (при персистировании симптомов астмы) [10, 12, 28, 32, 33, 36, 37, 43, 56, 60, 64, 65], а бронхиальной реактивность по данным пробы с физической нагрузкой у пациентов с астмой с СИЛ и без СИЛ не отличается [4, 48].

3. Бронхиальная обструкция у всех пациентов с бронхиальной астмой с СИЛ носит обратимый характер. Частота достижения физиологического ответа (получения положительной бронходилатационной пробы) для различных лекарственных средств различается [12, 30, 40, 41, 53, 54], что требует индивидуализированного подбора средства для купирования бронхиальной обструкции с использованием бронхолитиков как короткого, так и длительного (формотерол) действия [12, 59, 67].

4. У детей с бронхиальной астмой с СИЛ достигается физиологический эффект формотерола, сохраняющийся в течение 120 мин после ингаляций независимо от персистирования симптомов бронхиальной астмы [12, 39, 44, 52, 66].

5. Диагностику обратимости бронхиальной обструкции у детей школьного возраста с бронхиальной астмой среднего и тяжелого течения с СИЛ необходимо проводить с учетом индивидуального ответа в серии лекарственных проб с 5 ингаляционными бронхолитиками (сальбутамол, фенотерол, ипратропия бромид, ипратропия бромид/фенотерол, формотерол) [12, 19, 59, 67].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Для выявления СИЛ у детей с бронхиальной астмой целесообразно применять двухэтапный алгоритм, включающий анализ сведений о жилищных условиях пациента (сырое жилье), возраст дебюта заболевания, число ОРИ на 1-м году жизни и значение $МОС_{75}$. Данный алгоритм позволяет выполнять отбор пациентов, которым показано проведение КТ органов грудной клетки [20, 59].

2. Для диагностики обратимости бронхиальной обструкции и индивидуализированного подбора бронхолитика для купирования бронхиальной обструкции у детей школьного возраста с бронхиальной астмой среднетяжелого и тяжелого течения с СИЛ необходимо выполнить серию последовательных бронходилатационных проб с 5 лекарственными средствами (сальбутамол, фенотерол, фенотерол/ипратропия бромид, ипратропия бромид, формотерол) [19, 67].

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований

1. Ненартович, И. А. Ремоделирование бронхов при бронхиальной астме и возможности его коррекции / И. А. Ненартович, В. Ф. Жерносек // Рецепт. – 2010. – № 3. – С. 77–89.
2. Ненартович, И. А. Бронхолитики в лечении бронхиальной астмы / И. А. Ненартович, В. Ф. Жерносек // Рецепт. – 2013. – № 3. – С. 106–117.
3. Ненартович, И. А. Фармакотерапия бронхиальной астмы, направленная на ремоделирование дыхательных путей / И. А. Ненартович, В. Ф. Жерносек // Рецепт. – 2013. – № 4. – С. 128–138.
4. Ненартович, И. А. Гиперреактивность бронхов в тесте с физической нагрузкой у детей с бронхиальной астмой, ассоциированной со структурными изменениями легких / И. А. Ненартович // Педиатрия. Вост. Европа. – 2013. – № 4. – С. 33–41.
5. Ненартович, И. А. Анализ перинатального периода детей с бронхиальной астмой, ассоциированной со структурными изменениями легких / И. А. Ненартович, В. Ф. Жерносек // Репродуктив. здоровье. Вост. Европа. – 2014. – № 1. – С. 73–82.
6. Ненартович, И. А. Степень контроля заболевания у детей с бронхиальной астмой, сочетанной со структурными изменениями легких / И. А. Ненартович, В. Ф. Жерносек // Педиатрия. Вост. Европа. – 2014. – № 1. – С. 142–152.
7. Ненартович, И. А. Анализ содержания специфических иммуноглобулинов E в сыворотке крови школьников с бронхиальной астмой, ассоциированной со структурными изменениями легких / И. А. Ненартович, В. Ф. Жерносек, А. Г. Романюк // Лаб. диагностика. Вост. Европа. – 2014. – № 2. – С. 112–120.
8. Ненартович, И. А. Бронхиальная астма, ассоциированная со структурными изменениями легких, и бронхолегочная дисплазия / И. А. Ненартович // Мед. панорама. – 2014. – № 2. – С. 11–14.
9. Ненартович, И. А. Спектр сенсibilизации у школьников с бронхиальной астмой, ассоциированной со структурной патологией легких / И. А. Ненартович, В. Ф. Жерносек // Мед. панорама. – 2014. – № 3. – С. 8–11.
10. Ненартович, И. А. Приступы бронхиальной астмы у детей при наличии структурных изменений легких / И. А. Ненартович, В. Ф. Жерносек // Экстр. медицина. – 2014. – № 2. – С. 39–46.

11. Ненартович, И. А. Реальная практика базисной терапии бронхиальной астмы у детей со структурной патологией легких / И. А. Ненартович, В. Ф. Жерносек // Рецепт. – 2014. – № 3. – С. 65–73.

12. Ненартович, И. А. Физиологический эффект бронхолитических лекарственных средств у детей с бронхиальной астмой, ассоциированной со структурными изменениями легких / И. А. Ненартович, В. Ф. Жерносек // Рецепт. – 2014. – № 3. – С. 74–84.

13. Ненартович, И. А. Время мукоцилиарного транспорта у детей с бронхиальной астмой при наличии структурной патологии легких / И. А. Ненартович, В. Ф. Жерносек // Оториноларингология. Вост. Европа. – 2014. – № 2. – С. 53–62.

14. Ненартович, И. А. Острые респираторные инфекции у детей с бронхиальной астмой при наличии структурной патологии легких / И. А. Ненартович // Клин. инфектология и паразитология. – 2014. – № 2. – С. 24–31.

15. Ненартович, И. А. Бронхиальная астма и ожирение / И. А. Ненартович, В. Ф. Жерносек // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2014. – № 1. – С. 27–32.

16. Ненартович, И. А. Сопутствующая внелегочная патология у детей с бронхиальной астмой при наличии структурных изменений легких / И. А. Ненартович, В. Ф. Жерносек // Охрана материнства и детства. – 2014. – № 1. – С. 21–26.

17. Ненартович, И. А. Особенности дебюта бронхиальной астмы, ассоциированной со структурными изменениями легких / И. А. Ненартович, В. Ф. Жерносек // Педиатрия. Вост. Европа. – 2014. – № 3. – С. 63–71.

18. Ненартович, И. А. Индекс массы тела у детей с бронхиальной астмой при наличии структурных изменений легких / И. А. Ненартович, В. Ф. Жерносек // Мед. журн. – 2014. – № 4. – С. 92–97.

19. Ненартович, И. А. Индивидуализированный подбор бронхолитиков для купирования приступов бронхиальной астмы у детей со структурной патологией легких / И. А. Ненартович, В. Ф. Жерносек // Рецепт. – 2014. – № 5. – С. 105–116.

20. Ненартович, И. А. Бронхиальная астма, ассоциированная со структурными изменениями легких, как отдельный фенотип заболевания / И. А. Ненартович, В. Ф. Жерносек // Мед. панорама. – 2014. – № 9. – С. 52–57.

21. Ненартович, И. А. Перенесенные заболевания и сопутствующая внелегочная патология у пациентов с бронхиальной астмой, ассоциированной со структурными изменениями легких / И. А. Ненартович, В. Ф. Жерносек // Педиатрия. Вост. Европа. – 2014. – № 4. – С. 40–50.

Статья

22. Ненартович, И. А. Структурные изменения бронхиального дерева и легких по данным компьютерной томографии, уровень общего Ig E и оценка функции внешнего дыхания у детей с аллергической бронхиальной астмой среднетяжелого и тяжелого персистирующего течения / И. А. Ненартович, В. Ф. Жерносек // Молодежь в науке – 2012 : прил. к журн. «Весці Нац. акад. навук Беларусі»: в 5 ч. Ч. 4. Серия биологических наук. Серия медицинских наук / Нац. акад. наук Беларуси, Совет молодых ученых Нац. акад. наук Беларуси; [гл. ред. сер. биол. наук И. Д. Волотовский [и др.], гл. ред. сер. мед. наук А. Г. Мрочек [и др.]. – Минск, 2013. – С. 158–159.

Материалы конференций

23. Изменение состояния бронхиального дерева и легких по данным компьютерной томографии у детей с бронхиальной астмой среднетяжелого и тяжелого персистирующего течения / И. А. Ненартович, В. Ф. Жерносек, И. В. Безручко, Т. Б. Колюпанова, Н. А. Андросюк // Инфекция и аллергия в педиатрии : сб. науч. ст. сотрудников каф. педиатрии ФПК и ПК, каф. педиатрии УО «Витеб. ордена Дружбы народов мед. ун-т», сотрудников каф. поликлин. педиатрии ГУО «Белорус. мед. акад. последипл. образования» / под ред. В. И. Новиковой, И. М. Лысенко, В. Ф. Жерносека. – Минск, 2011. – С. 238–241.

24. Изменение состояния бронхиального дерева по данным компьютерной томографии у детей с бронхиальной астмой среднетяжелого и тяжелого персистирующего течения и сопутствующей аллергической патологией / И. А. Ненартович, В. Ф. Жерносек, И. В. Безручко, Т. Б. Колюпанова, Н. А. Андросюк // Актуальные вопросы медицинской науки и практики: к 80-летию БелМАПО : материалы конгр. «Новые подходы в системе последипломного обучения и подготовке специалистов». – Минск, 2011. – С. 286–287. – [Опубл.] ArsMedica. – 2011. – № 14.

25. Изменение состояния бронхиального дерева легких по данным компьютерной томографии и сенсбилизация у детей с бронхиальной астмой среднетяжелого и тяжелого персистирующего течения / И. А. Ненартович, В. Ф. Жерносек, И. В. Безручко, Т. Б. Колюпанова, Н. А. Андросюк // Актуальные вопросы медицинской науки и практики: к 80-летию БелМАПО : материалы конгр. «Новые подходы в системе последипломного обучения и подготовке специалистов». – Минск, 2011. – С. 287–289. – [Опубл.] ArsMedica. – 2011. – № 14.

26. Изменение состояния бронхиального дерева по данным компьютерной томографии и уровень общего Ig E у детей с бронхиальной астмой среднетяжелого и тяжелого персистирующего течения / И. А. Ненартович, В. Ф. Жерносек, И. В. Безручко, Т. Б. Колюпанова, Н. А. Андросюк //

Актуальные вопросы медицинской науки и практики: к 80-летию БелМАПО : материалы конгр. «Новые подходы в системе последиplomного обучения и подготовке специалистов». – Минск, 2011. – С. 289–290. – [Опубл.] *ArsMedica*. – 2011. – № 14.

27. Курение и изменение состояния бронхиального дерева легких по данным компьютерной томографии у детей с бронхиальной астмой среднетяжелого и тяжелого персистирующего течения [Электронный ресурс] / И. А. Ненартович, В. Ф. Жерносек, И. В. Безручко, Т. Б. Колюпанова, Н. А. Андросюк // Актуальные проблемы педиатрии, детской хирургии и травматологии : материалы Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 50-летию УЗ «ГОДКБ» и 25-летию каф. педиатрии УО «ГрГМУ» (10–11 нояб. 2011 г.) / Н. С. Парамонова (отв. ред.). – Гродно, 2011. – С. 229–231. – 1 электр.-опт. диск (CD-ROM).

28. Ненартович, И. А. Состояние бронхиальной проходимости у детей школьного возраста с бронхиальной астмой и сочетанной патологией легких / И. А. Ненартович // Материалы VII Международной (XVI Всероссийской) Пироговской науч. мед. конф. ст. и молодых ученых, Москва, 15 марта 2012 г. – М., 2012. – С. 436. – [Опубл.] Вестник Российского государственного медицинского университета. Специальный выпуск. – 2012. – № 1.

29. Ненартович, И. А. Характер структурных изменений легких по данным компьютерной томографии органов грудной клетки у пациентов школьного возраста со среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмой / И. А. Ненартович, В. Ф. Жерносек // Фундаментальные науки и современная медицина : материалы Междунар. конф. (25–26 окт. 2012 г., Минск). – Минск, 2012. – С. 226–228.

30. Обратимость бронхиальной обструкции в тесте с сальбутамолом у детей с обострением бронхиальной астмы и сочетанными структурными изменениями бронхов и легких / И. А. Ненартович, В. Ф. Жерносек, А. И. Котова, И. В. Безручко, Т. Б. Колюпанова, Н. А. Андросюк // Современные медицинские технологии в условиях регионального здравоохранения : сб. ст. Респ. науч.-практ. конф., Пинск, 5 окт. 2012 г. / редкол. : К. К. Шебеко [и др.]. – Пинск, 2012. – С. 74–77.

31. Ненартович, И. А. Характер структурных изменений легких по данным компьютерной томографии органов грудной клетки и состояние функции внешнего дыхания у пациентов школьного возраста со среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмой / И. А. Ненартович // Инновации в медицине и фармации : материалы науч.-практ. интернет-конф. молодых ученых, Минск, 23 окт. 2012 г., БГМУ / Бел. гос. мед. ун-т ; под ред. А. В. Сикорского [и др.]. – Минск, 2012. – 1 электр.-опт. диск (CD-ROM).

32. Жерносек, В. Ф. Бронхиальная проходимость у школьников с бронхиальной астмой и сочетанной структурной патологией легких и бронхов / В. Ф. Жерносек, И. А. Ненартович // XXII Национальный конгресс по болезням органов дыхания : сб. тр. конгр. / под. ред. А. Г. Чучалина. – М., 2012. – С. 92.

33. Ненартович, И. А. Бронхиальная проходимость и структурные изменения бронхов и легких у детей с аллергической бронхиальной астмой среднетяжелого и тяжелого персистирующего течения / И. А. Ненартович // Студенческая медицинская наука XXI века : материалы XII Междунар. науч.-практ. конф., 1–2 нояб. 2012 г., Витебск / Витеб. гос. мед. ун-т ; ред. : С. А. Сушков [и др.]. – Витебск, 2012. – С. 124–125.

34. Ненартович, И. А. Индекс массы тела и структурные изменения легких у детей с бронхиальной астмой / И. А. Ненартович // Научные стремления – 2012 : сб. материалов III Междунар. молодеж. науч.-практ. конф., Минск, 6–9 нояб. 2012 г. : в 2 т. / Совет молодых ученых Нац. акад. наук Беларуси. – Минск, 2012. – Т. 2. – С. 332–334.

35. Жерносек, В. Ф. Структурные изменения бронхов и легких у мальчиков и девочек со среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмой / В. Ф. Жерносек, И. А. Ненартович, И. В. Безручко, Т. Б. Колюпанова, Н. А. Андросюк // Борьба с неинфекционными заболеваниями в рамках реализации национальной программы демографической безопасности Республики Беларусь : материалы науч.-практ. конф. / Белорус. мед. акад. последипл. образования ; под ред. Ю. Е. Демидчика. – Минск, 2012. – С. 88–91.

36. Nenartovich, I. A. Bronchial obstruction reversibility in children, suffered from bronchial asthma and structural changes of bronchus and lung / I. A. Nenartovich // Topical Issues in Experimental and Clinical Medicine: collection of papers of Scientific Conference for Students, Post-Graduate Students and Young Scientists of Medical Faculties of Russian State Universities Including Foreign Participants (The conference language is English), 22–23 Nov. 2012, Surgut / ed. board : L. V. Kovalenko [et al.]. – Surgut, 2012. – P. 110–111.

37. Проходимость бронхов у детей со среднетяжелой и тяжелой аллергической бронхиальной астмой, сочетанной со структурными изменениями легких / В. Ф. Жерносек, И. А. Ненартович, А. И. Котова, И. В. Безручко, Т. Б. Колюпанова, Н. А. Андросюк // Современные аспекты диагностики, лечения и реабилитации : материалы обл. науч.-практ. конф., посвящ. 100-летию город. клин. больницы № 1 г. Гродно, 30 нояб. 2012 г., г. Гродно / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол. : Л. А. Пирогова, В. Л. Енджиевский. – Гродно, 2012. – С. 126–129.

38. Ненартович, И. А. Структурные изменения легких и индекс массы тела у детей со среднетяжелой бронхиальной астмой / И. А. Ненартович // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем

демографической безопасности : сб. науч. тр. / Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя» ; редкол. : К. У. Вильчук [и др.]. – Минск, 2012. – Вып. 5. – С. 218–221.

39. Ненартович, И. А. Обратимость бронхиальной обструкции в тесте с формотеролом у детей с астмой и сочетанными структурными изменениями легких / И. А. Ненартович // Актуальные проблемы медицины : материалы ежегод. итоговой науч.-практ. конф., 22 янв. 2013 г. : в 2 ч. / Гродн. гос. мед. ун-т ; отв. ред. В. А. Снежицкий. – Гродно, 2013. – Ч. 2. – С. 75–78.

40. Ненартович, И. А. Обратимость бронхиальной обструкции в тестах с атровентом, беротеком и беродуалом у детей с бронхиальной астмой и сочетанными структурными изменениями легких / И. А. Ненартович // Актуальные проблемы медицины: материалы ежегод. итоговой науч.-практ. конф., 22 янв. 2013 г. : в 2 ч. / Гродн. гос. мед. ун-т ; отв. ред. В. А. Снежицкий. – Гродно, 2013. – Ч. 2. – С. 78–81.

41. Ненартович, И. А. Обратимость бронхиальной обструкции в пробах с фенотеролом, ипратропия бромидом и беродуалом у детей, страдающих бронхиальной астмой в сочетании со структурными изменениями легких / И. А. Ненартович // Фундаментальная наука в современной медицине 2013 : материалы сателл. науч. конф молодых ученых / Белорус. гос. мед. ун-т ; под ред. А. В. Сикорского [и др.]. – Минск, 2013. – С. 80–84.

42. Ненартович, И. А. Структурные изменения легких у детей со среднетяжелой бронхиальной астмой / И. А. Ненартович // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации : материалы 68-й науч. сессии сотрудников ун-та, Витебск, 31 янв. – 1 февр. 2013 г. / Витеб. гос. мед. ун-т ; редкол. : В. Я. Бекиш [и др.]. – Витебск, 2013. – С. 152–153.

43. Ненартович, И. А. Проходимость бронхов у детей с бронхиальной астмой в сочетании со структурными изменениями легких / И. А. Ненартович // Материалы конференции студентов и молодых ученых, посвященной памяти проф. М. В. Кораблева, Гродно, 18–19 апр. 2013 г. / ред. кол. : В. А. Снежицкий [и др.]. – Гродно, 2013. – С. 311–312.

44. Ненартович, И. А. Обратимость бронхиальной обструкции в тесте с формотеролом у школьников с бронхиальной астмой, ассоциированной со структурными изменениями легких / И. А. Ненартович // Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье : материалы XVI Всерос. мед.-биол. конф. молодых исследователей (с международным участием), Санкт-Петербург, 20 апр. 2013 г. – СПб., 2012. – С. 291–292.

45. Ненартович, И. А. Данные компьютерной томографии органов грудной клетки у пациентов с бронхиальной астмой / И. А. Ненартович // Актуальные вопросы современной медицины и фармации : материалы 65-й итог. науч. конф. студентов и молодых ученых, Витебск, 24–25 апр. 2013 г. /

Витеб. гос. мед. ун-т ; редкол. : С. А. Сушков [и др.]. – Витебск, 2013. – С. 595–596.

46. Ненартович, И. А. Структурные изменения легких у детей с бронхиальной астмой, проживающих в городской и сельской местности / И. А. Ненартович // Проблемы и перспективы развития современной медицины : сб. науч. ст. V Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием студентов и молодых ученых, Гомель, 7–8 мая 2013 г. : в 3 т. / Гомел. гос. мед. ун-т ; под ред. А. Н. Лызикова [и др.]. – Гомель, 2013. – Т. 3. – С. 116–118.

47. Nenartovich, I. Asthma control and structural airway pathology in school-age children with bronchial asthma / I. Nenartovich // SCIENCE4HEALTH 2013. Клинические и теоретические аспекты современной медицины : материалы V Междунар. науч. конф., Москва, РУДН, 29 окт. – 2 нояб. 2013г. – М., 2013. – С. 172–173.

48. Ненартович, И. А. Гиперреактивность бронхов у детей с бронхиальной астмой, ассоциированной со структурными изменениями бронхов и легких / И. А. Ненартович // Молодежь в науке – 2013: материалы Междунар. науч. конф. (Минск, 19–22 нояб. 2013г.). – Минск, 2013. – С. 558–561.

49. Ненартович, И. А. Сахаринный тест у детей с бронхиальной астмой, ассоциированной со структурными изменениями легких / И. А. Ненартович // Инновации в здоровье нации : сб. материалов I Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Санкт-Петербург, 20 нояб. 2013 г. – СПб., 2013. – С. 53–54.

50. Ненартович, И. А. Бронхолегочная дисплазия в анамнезе детей с бронхиальной астмой, ассоциированной со структурными изменениями легких / И. А. Ненартович // Научные стремления : сб. материалов IV Междунар. науч.-практ. молодеж. конф., Минск, 3–6 дек. 2013. – Минск, 2013. – С. 130–133.

51. Ненартович, И. А. Асфиксия при рождении в анамнезе детей с бронхиальной астмой, ассоциированной со структурными изменениями / И. А. Ненартович // Актуальные проблемы медицины : материалы ежегод. итог. науч.-практ. конф., 23 янв. 2014 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; отв. ред. В. А. Снежицкий. – Гродно, 2014. – С. 171–172.

52. Ненартович, И. А. Физиологический эффект формотерола у детей с бронхиальной астмой, ассоциированной со структурными изменениями легких / И. А. Ненартович // Медико-социальная экология личности: состояние и перспективы : материалы XII Междунар. конф., 11–12 апр. 2014 г., Минск / Белорус. гос. ун-т ; ред. В. А. Прокашева [и др.]. – Минск, 2014. – С. 76–78.

53. Ненартович, И. А. Физиологический эффект салбутамола и фенотерола у детей с бронхиальной астмой, ассоциированной со структурными изменениями легких / И. А. Ненартович // Медико-социальная экология личности: состояние и перспективы: материалы XII Междунар. конф.,

11–12 апр. 2014 г., Минск / Белорус. гос. ун-т ; ред. В. А. Прокашева [и др.]. – Минск, 2014. – С. 73–75.

54. Ненартович, И. А. Физиологический эффект ипратропия бромида и ипратропия бромида/фенотерола у детей с бронхиальной астмой, ассоциированной со структурными изменениями легких / И. А. Ненартович // Медико-социальная экология личности: состояние и перспективы : материалы XII Междунар. конф., 11–12 апр. 2014 г., Минск / Белорус. гос. ун-т ; ред. В. А. Прокашева [и др.]. – Минск, 2014. – С. 71–73.

55. Ненартович, И. А. Аллергенспецифические иммуноглобулины E в сыворотке крови у школьников с бронхиальной астмой, ассоциированной со структурными изменениями легких [Электронный ресурс] / И. А. Ненартович // Актуальные проблемы современной медицины и фармации : материалы 68-й науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых с междунар. участием / БГМУ ; под ред. О. А. Кулаги, Е. В. Барковского. – Минск, 2014. – 1 электр.-опт. диск (CD-ROM).

56. Ненартович, И. А. Показатели спирограммы у детей с бронхиальной астмой, ассоциированной со структурными изменениями легких / И. А. Ненартович // Функциональная диагностика – 2014 : сб. материалов VI Всерос. конф., Москва, 28–30 мая 2014 г. – М., 2014. – С. 158–159.

57. Ненартович, И. А. Перенесенные заболевания у пациентов с бронхиальной астмой, ассоциированной со структурными изменениями легких / И. А. Ненартович // Минский консилиум – 2014 : сб. материалов Респ. науч.-практ. конф. молодых ученых с междунар. участием, Минск, 10–11 июня 2014 г. / БелМАПО ; редкол. : Ю. Е. Демидчик [и др.]. – Минск, 2014. – С. 175–179.

58. Ненартович, И. А. Анализ организации гипоаллергенного быта у детей с бронхиальной астмой, ассоциированной со структурными изменениями легких / И. А. Ненартович // Современные проблемы гигиенической науки и практики, перспективы развития: сб. материалов Междунар. науч.-практ. конф., Минск, 12 июня 2014 г. / БелМАПО ; редкол. : Ю. Е. Демидчик [и др.]. – Минск, 2014. – С. 233–237.

59. Ненартович, И. А. Метод определения обратимости бронхиальной обструкции у детей с бронхиальной астмой, ассоциированной со структурной патологией легких / И. А. Ненартович // Актуальные проблемы пульмонологии : материалы Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – Минск, 2014. – С. 78–80. – [Опубл.] Медицинская панорама. – 2014. – № 7.

Тезисы докладов конференций

60. Ненартович, И. А. Бронхиальная проходимость у детей с бронхиальной астмой и сочетанными структурными изменениями легких / И. А. Ненартович // Актуальные вопросы современной медицины : тез. IV (66) Междунар. науч.-

практ. конф., Киев. – Киев, 2012. – [Опубл.] Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2012. – № 3, спец. вып. – С. 287.

61. Ненартович, И. А. Бронхиальная астма и экзогенный аллергический альвеолит: успешный опыт лечение циклесонидом / И. А. Ненартович // Спешите делать добро : сб. тез. II Междунар. (VII Всерос.) практ. конф. студентов и молодых ученых «Гаазовские чтения», Москва, 7 дек. 2012 г. – М., 2012. – С. 61–62.

62. Ненартович, И. А. Структурные изменения легких у пациентов с астмой / И. А. Ненартович // Сб. тез. 87-й Всерос. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых, посвящ. 155-летию со дня рождения Л. О. Дарашевича, Казань, 21–22 марта 2013 г. / под ред. С. Д. Маянской. – Казань, 2013. – С. 273.

63. Nenartovich, I. Body Mass Index in boys and girls with bronchial asthma, associated with lung structural pathology [Electronic resource] / I. Nenartovich. – Mode of access: www.medvolna.com. – Date of access: 21.07.2013.

64. Ненартович, И. А. Приступы бронхиальной астмы и их купирование при наличии структурной патологии легких у детей / И. А. Ненартович // Новая волна в медицине : сб. тез. II Междунар. форума русскоговорящих врачей, Латвия, Юрмала, 7–9 авг. 2014 г. – Юрмала, 2014. – С. 11.

65. Ненартович, И. А. Функция внешнего дыхания у детей с бронхиальной астмой, ассоциированной со структурной патологией легких / И. А. Ненартович // XXIV Национальный конгресс по болезням органов дыхания : сб. тр. конгр., Москва, 14–17 окт. 2014 г. / под ред. А. Г. Чучалина. – М., 2014. – С. 89–90.

66. Ненартович, И. А. Формотерол в лечении детей с бронхиальной астмой при наличии структурной патологии легких / И. А. Ненартович // Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания : тез. VI Конгр. педиатров стран СНГ, г. Минск, 9–10 окт. 2014 г. – Минск, 2014. – С. 101.

Инструкция по применению

67. Метод выбора бронхолитического лекарственного средства у детей школьного возраста с бронхиальной астмой : инструкция по применению № 024-0314: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 08.06.2014 / БелМАПО; сост. И. А. Ненартович, В. Ф. Жерносек. – Минск, 2014. – 7 с.

РЭЗІЮМЭ**Ненартовіч Ірына Антонаўна**
Бранхіяльная астма са структурнымі зменамі лёгкіх
у дзяцей школьнага ўзросту

Ключавыя словы: структурныя змены лёгкіх, фенатып бранхіяльнай астмы, функцыя знешнега дыхання, дзеці школьнага ўзросту.

Мэта даследавання: распрацаваць і абгрунтаваць рэкамендацыі па выбару бранхалітычнай тэрапіі ў дзяцей школьнага ўзросту з бранхіяльнай астмай сярэдняй і цяжкай ступені са структурнымі зменамі лёгкіх.

Метады даследавання: клінічныя, анамнестычны, лабараторныя, камп'ютарная тамаграфія, камп'ютарная спіраметрыя, статыстычныя.

Атрыманыя вынікі і іх навізна. Апісаны новы фенатып захворвання – бранхіяльная астма са структурнымі зменамі лёгкіх. Вылучаны найбольш значныя фактары, якія паказваюць на верагоднасць наяўнасці ў пацыента структурных зменаў лёгкіх. Вызначаны стан функцыі знешняга дыхання ў пацыентаў з бранхіяльнай астмай са структурнымі зменамі лёгкіх, абарачальнасці бранхіяльнай абструкцыі пад дзеяннем бранхалітыкаў кароткага і працяглага дзеяння, гіперрэактыўнасці бронхаў. Распрацаваны і абгрунтаваны метады індывідуалізаванага падбору бранхалітычнага лекавага сродку для купіравання бранхіяльнай абструкцыі і вызначэння яе абарачальнасці.

Рэкамендацыі па практычнаму выкарыстанню вынікаў: выяўляць пацыентаў з рызыкай наяўнасці структурных зменаў лёгкіх сярод дзяцей з бранхіяльнай астмай з дапамогай двухэтапнага алгарытма ацэнкі рызыкі наяўнасці структурных зменаў лёгкіх; праводзіць індывідуалізаваны падбор бранхалітыка для купіравання бранхіяльнай абструкцыі і дыягностыку яе абарачальнасці, для чаго выкарыстоўваюць 5 інгаляцыйных лекавых сродкаў (сальбутамол, фенатэрал, іпратропія брамід, іпратропія брамід/фенатэрал, фарматэрал).

Галіна прымянення: педыятрыя, алергалогія, пульманалогія, функцыянальная дыягностыка.

РЕЗЮМЕ

Ненартович Ирина Антоновна
Бронхиальная астма со структурными изменениями легких
у детей школьного возраста

Ключевые слова: структурные изменения легких, фенотип бронхиальной астмы, функция внешнего дыхания, дети школьного возраста.

Цель исследования: разработать и обосновать рекомендации по выбору бронхолитической терапии у детей школьного возраста с бронхиальной астмой средней и тяжелой степени со структурными изменениями легких.

Методы исследования: клинические, анамнестический, лабораторные, компьютерная томография, компьютерная спирометрия, статистические.

Полученные результаты и их новизна. Описан новый фенотип заболевания – бронхиальная астма со структурными изменениями легких. Установлены наиболее значимые факторы, указывающие на вероятность наличия у пациента структурных изменений легких. Определено состояние функции внешнего дыхания у пациентов с бронхиальной астмой со структурными изменениями легких, обратимости бронхиальной обструкции под действием бронхолитиков короткого и длительного действия, гиперреактивности бронхов. Разработан и обоснован метод индивидуализированного подбора бронхолитического лекарственного средства для купирования бронхиальной обструкции и определения ее обратимости.

Рекомендации по практическому использованию результатов: выявлять пациентов с риском наличия структурных изменений легких среди детей с бронхиальной астмой с помощью двухэтапного алгоритма оценки риска наличия структурных изменений легких; проводить индивидуализированный подбор бронхолитика для купирования бронхиальной обструкции и диагностику ее обратимости, используя 5 ингаляционных лекарственных средств (сальбутамол, фенотерол, ипратропия бромид, ипратропия бромид/фенотерол, формотерол).

Область применения: педиатрия, аллергология, пульмонология, функциональная диагностика.

SUMMARY

Nenartovich Iryna

Bronchial asthma with lung structural pathology in school-age children

Keywords: lung structural changes, bronchial asthma phenotype, lung function, school-age children.

Objective: to develop and validate guidelines for choosing the bronchodilator therapy in school-age children with asthma moderate-to-severe with lungs structural changes.

Methods: clinical, anamnestic, laboratory, computer tomography, computer spirometry, statistics.

The obtained results and their novelty. The new phenotype of the disease – bronchial asthma with structural changes in the lungs was described. The most significant predictors of lungs structural changes were revealed. We have evaluated the lung function in patients with bronchial asthma with the lung structural changes, the reversibility of bronchi obstruction due to short- and long-acting bronchodilators, bronchial hyperreactivity. The method of individualized bronchodilator choice for bronchi obstruction was developed, that is also may be used for the bronchi obstruction reversibility diagnostic.

Recommendations for applications: to identify patients at risk of lung structural changes in children with asthma, using a two-stage algorithm for estimating the risks of structural changes in the lungs; conduct an individualized bronchodilator choice for bronchi obstruction treatment and diagnostic of bronchi obstruction reversibility with 5 broncholytic tests (salbutamol, fenoterol, ipratropium bromide, ipratropium bromide/fenoterol, formoterol).

Applications: pediatrics, allergology, pulmonology, functional diagnostics.

Подписано в печать 27.03.15. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 1,63. Уч.-изд. л. 1,69. Тираж 60 экз. Заказ 203.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.