

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РЯЗАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА И.П. ПАВЛОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Пизнюр Инна Владимировна

ВЛИЯНИЕ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ОРГАНИЗМА
ВИТАМИНОМ Д НА ТЕЧЕНИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

3.1.21. Педиатрия

Диссертация

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Белых Наталья Анатольевна

Рязань – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	17
1.1 Эпидемиология бронхиальной астмы в мире и в Российской Федерации.....	17
1.2 Роль витамина Д в патогенезе бронхиальной астмы.....	21
1.3 Современные биомаркеры в контроле бронхиальной астмы.....	27
1.4 Качество жизни детей с бронхиальной астмой и их родителей.....	34
1.5 Эффекты приема витамина Д у детей с бронхиальной астмой.....	37
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	39
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	51
3.1. Эпидемиология бронхиальной астмы у детей в Рязанской области.....	51
3.2.1 Оценка качества жизни детей с бронхиальной астмой и их родителей.....	57
3.2.2 Оценка контроля бронхиальной астмы по результатам анкетирования детей с бронхиальной астмой	61
3.2.3 Состояние здоровья детей с бронхиальной астмой и детей группы сравнения	62
3.3.1 Значение традиционных маркеров аллергического воспаления у детей с бронхиальной астмой: эозинофилы в периферической крови, общий и специфический Ig E.....	66
3.3.2 Обеспеченность витамином Д детей, страдающих бронхиальной астмой.....	70
3.3.3 Оценка уровня периостина детей г. Рязани, страдающих бронхиальной астмой.....	76
3.3.4 Оценка уровня трансформирующего фактора роста $\beta 1$ в сыворотке крови обследуемых детей.....	82
3.4 Эффективность фармакологической коррекции в отношении	

взаимосвязи сывороточной концентрации 25(OH)D, периостина и TGF- β 1 в зависимости от исходного уровня обеспеченности организма VD обследуемых детей.....	84
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	92
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	97
ВЫВОДЫ.....	99
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	100
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	101
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	102
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	104
ПРИЛОЖЕНИЕ А.....	124
ПРИЛОЖЕНИЕ Б	125
ПРИЛОЖЕНИЕ В.....	126
ПРИЛОЖЕНИЕ Г.....	129
ПРИЛОЖЕНИЕ Д.....	134
ПРИЛОЖЕНИЕ Е.....	135

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы диссертационного исследования

Бронхиальная астма (БА) – гетерогенное хроническое заболевание дыхательных путей, широко распространенное в детском возрасте. Согласно Глобальной инициативе по астме последнего пересмотра (GINA 2024), БА характеризуется хроническим воспалением дыхательных путей, наличием респираторных симптомов (свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди и кашель), которые варьируют по времени и интенсивности и проявляются вместе с вариабельной обструкцией дыхательных путей. Распространенность данной патологии в разных странах колеблется от 1 до 18% [18]. По данным Центра по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention - CDC) на 2020 г. в США 25,25 млн. (7,8%) человек страдали БА: из них 4,2 млн. (5,8%) – дети, при этом 2,0% – пациенты в возрасте от 0 до 4 лет; 6,6% – дети от 5 до 14 лет; 9,1% – от 15 до 17 лет. Согласно отчету CDC, показатель смертности от астмы у детей составил 2,8 на 1 млн (204 пациента) [4]. Распространенность БА в России, среди детей достигает 10% и имеет тенденцию к росту. По данным Б.Ц. Батожаргалова и соавт. реальный уровень заболеваемости БА в России, в 3,5-5,7 раз превышает показатели медицинской статистики вследствие гиподиагностики и позднего выявления БА при легком ее течении [9].

Высокое социально-экономическое бремя и неуклонный рост распространенности БА побуждают ученых к дальнейшему поиску факторов, способствующих этой тенденции. В последние годы возрос интерес к изучению возможного влияния дефицита микронутриентов на течение БА, особенно витамина Д (VD).

Дефицит VD привлекает внимание исследователей с различных позиций. Установлен генетический полиморфизм внутриклеточных рецепторов витамина

Д (VDR) и их взаимосвязь с генетическими иммунологическими вариантами БА [145]. Эта группа рецепторов регулирует экспрессию генов, контролирующих функции пролиферации, дифференциации, метаболизма, транспорта ионов, апоптоза и т.д. [1]. Также имеются данные о положительном влиянии саплементации VD на объем форсированного выдоха (ОФВ) у детей с легкой и со средней степенью тяжести БА. Опубликованы работы о наличии связи дефицита VD с атопией у детей [19].

Роль VD в патогенезе хронического воспаления при БА в последние годы является объектом пристального внимания. Обнаружено, что VD, связывая и активируя VDR, облегчает воспаление, связанное с аллергической астмой. По данным Arshi S. et al. в клетках гладких мышц дыхательных путей VD уменьшает пролиферацию и продукцию провоспалительных цитокинов, матриксной металлопротеиназы и секрецию слизи. В Т-лимфоцитах VD смещает баланс от Т-хелперных (Th) к Т-регуляторным (Treg) клеткам [128,146]. Существует предположение об ингибирующем влиянии VD на процессы ремоделирования дыхательных путей при БА. Сочетание хронического повреждения и длительного восстановления эпителия приводит к перепроизводству профиброзных факторов роста, а также к пролиферации и дифференцировке фибробластов в миофибробласты. Данные изменения приводят к уменьшению функции легких даже при назначении противовоспалительного лечения. В процессе репарации тканей бронхолегочной системы формируется ремоделирование межклеточных контактов с потерей эпителиального маркера (эпителиальный кадгерин, E- кадгерин), и повышением экспрессии мезенхимальных маркеров: виментина, нейронального кадгерина (N- кадгерина) и α -гладкомышечного актина [134]. Таким образом, кальцитриол может рассматриваться в качестве потенциального терапевтического средства профилактики формирования субэпителиального фиброза и ремоделирования дыхательных путей.

Поиск новых биомаркеров, позволяющих своевременно диагностировать БА и определить ее фенотип, необходим для оптимального выбора терапии и прогноза

течения заболевания. В числе потенциальных биомаркеров БА рассматривается периостин — белок внеклеточного матрикса, синтезируемый фибробластами, эпителиальными и эндотелиальными клетками легких под действием цитокинов Th2-иммунного ответа [17]. Периостин синтезируется в присутствии интерлейкина-13 и одновременно является сигнальным и структурным белком: воздействует на специфические рецепторы, способствующие активации фибробласта, а также способен откладываться в базальной мембране при субэпителиальном фиброзе бронха [10]. Он способен индуцировать дифференцировку фибробластов в миофибробласты и усиливать фиброз за счет связывания с другими белками внеклеточного матрикса, такими как коллаген типа I, фибронектин и тенасцин С, за счет индукции фибриллогенеза коллагена и перекрестного связывания. Периостин может влиять на ремоделирование эпителия, способствуя эпителиально-мезенхимальному переходу, при котором клетки респираторного эпителия в процессе развития фиброза постепенно трансформируются в мезенхимальные клетки [93]. Работ, посвященных исследованию периостина при БА в детском возрасте, крайне мало, а полученные выводы носят противоречивый характер.

В процессе ремоделирования дыхательных путей при БА участвуют различные факторы роста, цитокины, эндотелины, поддерживающие процесс воспаления. К факторам роста относят инсулиноподобный (IGF), эпидермальный (EGF), фибробластный (FGF), трансформирующий фактор роста β (TGF- β), гранулоцитарный макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF). Под воздействием различных стимулов CD4+Т-лимфоциты и их продукты (цитокины), влияют на пролиферацию миофибробластов, способствуя гиперплазии гладких мышц дыхательных путей через выброс факторов роста. Перечисленные факторы роста способны синтезироваться эпителиальными, эндотелиальными клетками и фибробластами. Это приводит к стимуляции фиброгенеза, увеличению активности фибробластов и преобразованию миофибробластов. TGF- β является полифункциональным цитокином. С одной стороны, TGF- β является одним из ключевых медиаторов ремоделирования и коррелирует с повышенной

активностью Th-17, усугубляющего воспаление в дыхательных путях. В то же время имеются данные о стимулирующем эффекте TGF- β в отношении Th1-хелперов, ингибировании синтеза IgE и пролиферации тучных клеток, за счет чего уменьшается аллергическое воспаление. Т.е. противовоспалительный или провоспалительный эффекты TGF- β зависят от функции продуцирующей его клетки, стадии иммунного ответа и множества других факторов [55].

Эти данные способствуют к поиску новых подходов в комплексной терапии БА с учетом патогенеза заболевания у детей с разной степенью контроля БА. Полученные в результате исследования данные позволят разработать индивидуальный комплекс мероприятий, что поможет существенно снизить фармакологическую нагрузку на пациентов детского возраста, имеющих БА, и улучшить контроль за течением БА.

Степень разработанности темы исследования

Согласно литературным данным последних лет, БА является глобальной проблемой здравоохранения. Гиповитаминоз Д среди детского населения регистрируется во многих странах мира, в т.ч. и в Российской Федерации [И.Н. Захарова и др., 2017].

Данные литературы последних лет отмечают, что VD, связывая и активируя VD рецепторы, облегчает аллергическое воспаление, связанное с астмой. В клетках гладких мышц дыхательных путей VD уменьшает пролиферацию и продукцию провоспалительных цитокинов, матриксной металлопротеиназы и секрецию слизи, в Т-лимфоцитах смещает баланс от Th к Treg клеткам [G. Doumat et al., 2025]. VD играет ключевую роль в модуляции иммунной системы, напрямую влияя на дифференцировку Т-лимфоцитов в различные Th, включая Th-1, Th-2 и Th-17, и модулируя их взаимодействие с другими иммунными клетками [Т. Ao et al., 2021].

В последние годы опубликованы исследования о роли периостина в патогенезе БА, и он рассматривается в качестве маркера Th2-воспаления [Т. Inoue

et al., 2016]. Периостин способен индуцировать дифференцировку фибробластов в миофибробласты и усиливать фиброз за счет связывания с другими белками внеклеточного матрикса, такими как коллаген типа I, фибронектин и тенасцин С, за счет индукции фибриллогенеза коллагена и перекрестного связывания. Периостин может влиять на ремоделирование эпителия, способствуя эпителиально-мезенхимальному переходу, при котором клетки респираторного эпителия в процессе развития фиброза постепенно трансформируются в мезенхимальные клетки [J. Novosad et al., 2020]. При изучении процессов ремоделирования дыхательных путей у пациентов с БА особое внимание уделяется тканевым факторам роста. TGF- β 1 является одним из цитокинов, участвующих в данном процессе. Продуцируемый эпителиоцитами слизистой оболочки бронхов, клетками воспалительного инфильтрата TGF- β 1 обладает выраженным иммунорегуляторным, антипролиферативным и регенерирующим действием. Кроме того, получены данные, свидетельствующие об ингибирующем влиянии TGF- β 1 на релаксацию гладкой мускулатуры бронхов посредством индукции укорочения гладкомышечных волокон, что способствует нарастанию бронхиальной гиперреактивности [Н.Л. Потапова и др., 2019].

Таким образом, представляется актуальным проведение анализа обеспеченности VD организма детей, страдающих БА, оценка влияния недостаточности VD на уровень традиционных и современных биомаркеров аллергического воспаления (периостин, TGF- β 1), степень контроля БА.

Цель исследования

Изучить влияние обеспеченности организма витамином Д на течение бронхиальной астмы у детей для разработки комплекса мероприятий по улучшению контроля заболевания.

Задачи исследования

1. Проанализировать динамику эпидемиологических показателей БА у детей в г. Рязани и Рязанской области.
2. Оценить качество жизни детей с БА и их родителей, степень контроля заболевания по результатам анкетирования пациентов, а также состояние здоровья обследуемых детей.
3. Проанализировать взаимосвязь традиционных (эозинофилы, общий IgE) и современных биомаркеров аллергического воспаления (периостин, TGF- β 1) с уровнем обеспеченности витамином Д обследованных детей.
4. Оценить эффективность схемы коррекции уровня обеспеченности организма витамином Д на течение и степень контроля БА у детей.

Научная новизна исследования

Впервые была проведена оценка обеспеченности VD детей с БА, проживающих в г. Рязани, были получены данные о высокой частоте дефицита VD среди детей, страдающих БА. Впервые в г. Рязани проведено анкетирование детей с БА и их родителей, оценивающие их качество жизни. Установлено, что снижение качества жизни детей и их родителей пропорционально степени тяжести заболевания и зависит от схемы базисной терапии. Впервые проводилось оценка уровня периостина и TGF- β 1 в сыворотке крови у детей, страдающих БА. Полученные данные указали о взаимосвязи концентрации периостина в сыворотке крови у детей с БА с частотой обострений БА, объемом форсированного выдоха за 1 секунду, индексом массы тела у детей со средней степенью тяжести заболевания. Уровень TGF- β 1 в сыворотке крови обследованных детей находился в диапазоне нормативных значений. Изучалась взаимосвязь между уровнем 25(OH)D в сыворотке крови и биомаркерами, применяемыми при мониторинге и диагностике БА, а также с результатами спирометрии, полученные результаты исследования не выявили взаимосвязи между лабораторными показателями

и с показателями спирометрии. Проведена оценка эффективности медикаментозной коррекции VD-статуса обследованных детей, ее влияния на уровень 25(OH)D, периостина и TGF- β 1 в сыворотке крови, показатели функции внешнего дыхания. После курса витаминотерапии в течение 6 месяцев отмечено повышение уровня 25(OH)D в сыворотке крови детей, страдающих БА, особенно при легкой степени тяжести. Медиана периостина в сыворотке крови в группе детей, страдающих БА, находилась в диапазоне нормативных значений, но после приема VD статистически значимо уменьшилась ($p=0,46$). Me TGF- β 1 была в пределах нормативных значений и не зависела от VD-статуса. В ходе исследования после коррекции дефицита VD нами установлена отрицательная корреляционная связь умеренной интенсивности между уровнем 25(OH)D в сыворотке крови детей с БА и частотой обострений заболевания.

Теоретическая и практическая значимость работы

В результате проведенного обследования проанализирован уровень обеспеченности организма детей VD, проведена оценка влияния дефицита VD на течение БА. Изучено качество жизни детей с БА и их родителей, выявлено, что на качество жизни пациентов с БА влияет степень тяжести заболевания, вид базисной терапии, а качество жизни родителей более тесно связано с возрастом детей и видом базисной терапии БА. Проводился анализ взаимосвязи традиционных (эозинофилы, общий IgE) и современных биомаркеров аллергического воспаления (периостин, TGF- β 1) с уровнем обеспеченности организма VD обследованных детей. На основании полученных результатов разработаны мероприятия по улучшению контроля БА у детей.

Методология и методы исследования

Методологической основой настоящей диссертационной работы являются правила и принципы доказательной медицины. В основе диссертации

проспективное клиническое исследование, по мере выполнения задач которого использовались клинические, лабораторные, инструментальные и статистические методы.

Предмет исследования: на первом этапе проводилось анкетирование 115 детей с установленным диагнозом БА, согласно GINA и федеральным клиническим рекомендациям, а также родителей пациентов на базе ГБУ РО «Городская детская поликлиника №3» в амбулаторных условиях, при обращении к пульмонологу с целью консультации. На втором этапе было углубленное обследование 40 детей в возрасте 6-17 лет с установленным диагнозом «Бронхиальная астма» (основная группа) и 40 здоровых детей (группа сравнения). Все дети постоянно проживали в г. Рязань. Включение в исследование проводилось в весенний сезон.

Объект исследования: клиничко-анамнестические показатели, обеспеченность организма VD, показатели общего IgE, периостина, TGF- β 1 в сыворотке крови указанных групп.

В проспективном нерандомизированном исследовании, спустя 6 месяцев после коррекции уровня обеспеченности организма VD у 80 детей оценивались те же параметры.

Все стадии исследования не противоречат законодательству Российской Федерации. Родителям была предоставлена надлежащая информация об участии в исследовании и получено их информированное согласие.

Теоретической основой диссертационной работы послужили публикации зарубежных и отечественных авторов.

Обработка результатов проводилась с использованием современных методов статистического анализа.

Положения, выносимые на защиту

1. Динамика распространенности БА среди детского населения до 14 лет г. Рязани и Рязанской области за последние десятилетие имеет тенденцию

к снижению. Показатель распространенность БА среди подростков от 15 до 17 лет в Рязанской области снизился на 22,7%, а в г. Рязани увеличился на 13,0%. Показатели заболеваемости БА имеют тенденцию к увеличению как по г. Рязани, так и по Рязанской области, за счет выявления патологии у подростков 15-17 лет.

2. Качество жизни родителей обследованных пациентов с БА более тесно связано с возрастом детей и видом базисной терапии БА. Качество жизни детей со средней степенью тяжести БА и их родителей страдает наиболее значительно. При легкой степени тяжести БА полный контроль заболевания имели все дети, менее половины детей со средней степенью тяжести имели неконтролируемую и частично контролируемую БА. В группе детей с БА среднее количество диагнозов, приходящихся на одного человека, было в 2 раза больше, чем в группе сравнения ($p < 0,001$), а частота ОРЗ регистрировалась в 2 раза чаще ($p < 0,05$).

3. Прогностическая ценность определения в сыворотке крови уровня периостина выше, чем традиционных маркеров аллергического воспаления, определяемых при БА у пациентов детского возраста. Не выявлено взаимосвязи между традиционными (эозинофилы, общий IgE) и современными биомаркерами аллергического воспаления (периостин, TGF- β 1) с уровнем обеспеченности организма VD обследованных детей.

4. В результате коррекции обеспеченности организма витамином Д в течении 12 месяцев отмечено уменьшение частоты обострений заболевания, а также повышение уровня 25(OH)D в сыворотке крови детей, страдающих БА.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов обеспечивается достаточным объемом наблюдений, четко разработанным дизайном исследования с этапным формированием групп, использованием современных методов оценки физического развития, данных лабораторно-инструментального обследования, адекватных поставленным задачам статистических методов анализа. Данные о количестве детского населения Рязанской области получены из территориального органа

Федеральной службы государственной статистики по Рязанской области и находятся в открытом доступе. Степень достоверности полученных результатов исследования определяется репрезентативностью выборок групп пациентов и использованием современных аналитических методов. Применяемые статистические методы соответствуют типу исследования.

Основные положения работы и результаты исследования были представлены на научно-практической конференции «Актуальные вопросы современной педиатрии: от новорожденного до подростка» (Луганск, 2022), на научно-практической конференции ГОУ ТГМУ им. Абу али ибн Сино с международным участием «Современная медицина: традиции и инновации» (Душанбе, Таджикистан, 2022), международной научно-практической конференции «Педиатрия и фармация XXI века: проблемы и их решения» (Самарканд, Р. Узбекистан, 2022), Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы современной педиатрии: новые возможности диагностики детских болезней», (Ташкент, Р. Узбекистан, 2022), VII международной научно-практической конференции прикаспийских государств (Астрахань, 2022), V Научно-практической конференции с международным участием «Современные реалии и качество жизни пациента с рекуррентными респираторными заболеваниями. Персонализированный подход к диагностике и лечению» (Москва, 2022), X Ежегодной Международной Научно-Практической Конференции «Актуальные вопросы медицины» и «IV спутниковый форум по общественному здоровью и политике здравоохранения» (Баку, Азербайджан, 2023), X Конгрессе педиатров стран СНГ «Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания» и II съезд детских хирургов Центральной Азии (Иссык-Куль, Р. Кыргызстан, 2023), 71-я научно-практической конференции ГОУ ТГМУ им. Абу Али ибн Сино «Инновации в медицине: от науки к практике» (Душанбе, Таджикистан, 2023), Международной Научно-Практической Конференции «Актуальные вопросы современной педиатрии: новые возможности диагностики и лечения детских болезней» (Ташкент, Р. Узбекистан, 2023), XXXIII Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Москва, 2023),

научно- практической конференции «Актуальные вопросы современной педиатрии: от новорожденного до подростка» (Липецк, 2023), VIII Всероссийском форуме «Современная педиатрия. Санкт-Петербург — Белые ночи — 2023» (Санкт-Петербург, 2023), IX Международной научно-практической конференции прикаспийских государств (Астрахань, 2024), I Всероссийской Ассамблеи с международным участием «Респираторная медицина» Рязань, 2024), XXXIII Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Москва, 2024).

Личный вклад автора

Автором самостоятельно выполнен аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы по теме диссертационной работы. При участии автора сформулирована тема исследования, определены цели и задачи, выполнено планирование дизайна исследования. Автором самостоятельно осуществлен набор и обследование пациентов с критериями включения и исключения, распределение больных на группы, выполнено анкетирование участников, проведен анализ их медицинской документации и подготовка биоматериала для лабораторных этапов работы. Полученные данные самостоятельно занесены в базу данных информации, произведена статистическая обработка данных и анализ результатов. Подготовлены статьи и доклады на конференции и конгрессы. Совместно с научным руководителем сформулированы выводы и разработаны практические рекомендации.

Публикации

Результаты исследований опубликованы в 12 печатных работах, из них 5 научных статей в изданиях, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией (ВАК) при Министерстве науки и высшего образования РФ, 2 публикации в изданиях, индексируемых в международной цитатно-аналитической базе данных SCOPUS.

Внедрение в практику

Результаты исследования внедрены в практику работы ГБУ РО «Городская детская поликлиника № 3» г. Рязани, а также в учебный процесс кафедры факультетской и поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Направление и результаты исследования соответствуют пунктам 1, 2, 3 паспорта научной специальности 3.1.21. Педиатрия (медицинские науки).

Объем и структура диссертации

Диссертация представлена на 135 странице текста, набранного на компьютере, и состоит из введения, обзора литературы, двух глав, обобщающих результаты собственного исследования, обсуждения полученных данных, вывода и практических рекомендаций, приложений и списка литературы, который включает 17 русскоязычных и 139 иностранных источника. Диссертация иллюстрирована 20 таблицами и 17 рисунками, 6 приложениями.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиология бронхиальной астмы в мире и в Российской Федерации

Особое место среди болезней органов дыхания занимает бронхиальная астма (БА) – многофакторное хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, затрагивающее все возрастные группы. В мире примерно 339 миллионов человек страдают БА, ежегодно умирают от этого заболевания около 250 тыс. человек. Прогнозируется, что к 2025 году это число увеличится до 400 миллионов. Заболеваемость и смертность от БА постоянно увеличивается. Распространенность данной патологии в разных странах колеблется от 1 до 18% [18].

По данным Центра по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention - CDC) на 2020 г. в США 25,25 млн. (7,8%) человек страдали БА: из них 4,2 млн. (5,8%) – дети, при этом 2,0% – пациенты в возрасте от 0 до 4 лет; 6,6% – дети от 5 до 14 лет; 9,1% – от 15 до 17 лет. Согласно данному отчету, показатель смертности от БА у детей составил 2,8 на 1 млн детского населения. Динамические данные по 2021 г. отличаются незначительно: в 2021 г. в США БА страдали 20,29 млн. взрослых (8%) и 4,68 млн. (6,5%): из них в возрасте от 0 до 4 лет – 1,9% детей, от 5 до 14 лет – 7,7%, и от 15 до 17 лет – 8,1%; показатель смертности от астмы среди детей составил 2,0 % (145 пациентов) [4].

Распространенность, тяжесть и смертность от БА варьируются в зависимости от географического региона и экономического уровня. В странах с высоким уровнем дохода распространенность БА выше, однако большая часть смертности, связанной с БА, приходится на страны с уровнем дохода ниже среднего. Заболеваемость и распространенность БА в детской популяции и у взрослых различаются. Часто БА начинается в детстве, но у некоторых пациентов БА может развиваться впервые во взрослом возрасте. Однако, обращение за медицинскими услугами, связанных с БА, и смертность выше у взрослых [100].

Информацию о распространенности БА у детей во всем мире можно получить из Международного исследования астмы и аллергии в детском возрасте (International Study of Asthma and Allergies In Childhood – ISAAC). Согласно данным исследования ISAAC, страны с низкой распространенностью БА (2-4%) находились в основном в регионах Азии, Северной Африки, Индийском субконтиненте, Восточной Европы и Восточного Средиземноморья, в то время как страны с высокой распространенностью (29-32%) были расположены в Юго-Восточной Азии, Северной Америке и Латинской Америке и англоговорящих странах [109]. В России распространенность БА среди детей в возрасте 6-7 лет была наибольшей в г. Ангарске (13,2%), а в возрасте 13-14 лет – в Улан-Уде (9,5%) [2,25,136].

Согласно систематическому обзору и мета-анализу, опубликованному в 2021 г., распространенность симптомов БА у иранских детей и подростков в период между I и III фазами ISAAC составил у 17% у детей и 19% у подростков. В исследовании, проведенном в Таиланде (Юго-Восточная Азия), сообщалось о распространенности симптомов БА у 14,6% детей и 12,5% у подростков. В Коста-Рике этот показатель составил 35,1% у детей и 35,4% у подростков. Распространенность БА в Омане у детей составила 10,6%, среди подростков – 19,8% [131].

Распространенность БА у детей и подростков в Индии составила в 2005 г. – 1275,56 случаев, в 2011 г – 1776,10 случаев и в 2017 г. – 1419,97 случаев на 100 тыс. населения. БА у детей и подростков была более распространена в северо-восточных регионах Индии, чем в остальных регионах. Показатели распространенности БА во всех штатах Индии показывают прогрессивный рост с 2005 года (1275 на 100 тыс. населения) до 2011 года (1776 на 100 тыс. населения), а затем имеют тенденцию к снижению до 2017 года (1419 на 100 тыс. населения) [138].

В работе Н. А. Держинской и др. (2021), авторы отмечали, что наиболее высокие показатели распространенности БА в период за 2009-2018 гг. в г. Минске были характерны для возрастной группы 10-14 лет ($2457,96 \pm 76,96$ случаев на 100 тыс. населения), на втором месте находилась возрастная группа 15-17 лет

(2145,79±216,4 случаев на 100 тыс. населения), наименьшие отмечались среди детей в возрасте до 4 лет (516,06±66,64 случаев на 100 тыс. населения). При анализе динамики уровней первичной заболеваемости БА по возрастным группам детского населения в г. Минске в целом было установлено, что наиболее высокие показатели на протяжении 10 лет отмечались в возрастной группе 5-9 лет (244,35±29,88 случаев на 100 тыс. населения), минимальные — в возрасте 15-17 лет (58,66±14,92 случаев на 100 тыс. населения). При этом уровень первичной заболеваемости БА в группе 5-9 лет статистически значимо был выше, чем в возрастных группах 10-14 лет ($H=9,01$; $p<0,001$) и 15-17 лет ($H=17,58$; $p<0,001$), что свидетельствует о наиболее частом выявлении заболевания именно в данном возрасте [11].

В последние десятилетия распространенность БА и избыточной массы тела или ожирения детского населения возрастает одновременно [23]. Эпидемиологические исследования, в которых изучалась связь между этими заболеваниями, показали, что избыточная масса тела и ожирение являются факторами риска развития БА у детей во всех возрастных группах [34,54,126]. J. Lang et al. (2019) отметили, что наибольший риск развития астмы, ассоциированной с ожирением, характерен для детей препубертатного возраста (7-11 лет) при отсутствии аллергического ринита [57]. При этом авторы выдвинули гипотезу о том, что в препубертатном периоде возрастает риск развития БА, связанной с ожирением, особенно у девочек (у мальчиков — после 12 лет). Взрослые пациенты с БА и ожирением имеют более низкое качество жизни и более частые обострения, при которых требуется применение системной ГКС-терапии [84].

Другие данные подтверждают гипотезу о том, что БА может способствовать увеличению количества случаев ожирения. Лонгитудинальное исследование 5000 детей в США показало, что у детей с БА и нормальной массой тела имелся более высокий риск развития ожирения по сравнению с детьми без астмы. Z. Chen et al. (2017) пришли к такому же выводу, обнаружили еще более высокий риск у детей с неконтролируемой БА и подтвердили гипотезу о двунаправленной ассоциации БА и ожирения у детей [59].

В России, согласно результатам проведенных эпидемиологических исследований, распространенность БА среди взрослых достигает 6,9%, среди детей и подростков колеблется от 10,6 до 16,9% в разных регионах России и имеет тенденцию к росту, как и в большинстве стран мира [36].

По данным Центрального научно-исследовательского института организации и информатизации здравоохранения (2022), в России диагноз БА верифицирован у 1,591 млн пациентов, из которых 84 тыс. – подростки 15-17 лет, а 229 тыс. – дети в возрасте от 0 до 14 лет [5]. При этом реальный уровень заболеваемости БА в 3,5-5,7 раз превышает показатели медицинской статистической отчетности вследствие гиподиагностики и позднего выявления БА при легком ее течении.

Публикации, посвященные изучению динамики распространенности и заболеваемости БА, опубликованных в Российской Федерации (РФ), основывались на данных годовых форм федерального-статистического наблюдения №12 – «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации».

По данным Н.Н. Жуковой и др. (2021) распространенность БА за период 2014-2018 гг. в г. Самаре среди детей составила – 1627,22 на 100 тыс. населения, среди подростков – 2750,47 на 100 тыс. населения, и данные показатели превышают аналогичные показатели по Самарской области, Приволжскому федеральному округу РФ. Заболеваемость БА среди детей до 14 лет за указанный период времени снизилась на 36% (с 251,24 до 161,28 на 100 тыс., среди подростков динамика заболеваемости была не значительная (с 162,8 до 115,0 на 100 тыс.) [7].

В Московской области на 2020 г. по данным Т.А. Боковой и др. (2022) зарегистрировано 17757 детей с БА, что составляет 1,2% от всего детского населения региона или 116,5 случая на 10000 детского населения. Показатели общей заболеваемости БА характеризовались неоднородностью и значительным разбросом показателей — от 161,5 (г. Дубна) до 31,7 (г. Солнечногорск) на 10000 детского населения [3].

Официальные формы статистической отчетности часто не отражают

реальной картины распространенности патологии, действительная распространенность аллергических заболеваний в регионах России может превышать официальные данные. Эпидемиологические исследования сложны, трудоемки, часто требуют финансовых затрат [3,7].

Таким образом, статистические данные показывают не только широкую распространенность БА в мире и РФ, но рост числа пациентов, страдающих данным заболеванием. Кроме того, полученные данные основаны на отчетности по обращениям на амбулаторном этапе, что в несколько раз меньше, чем существует в действительности. Смертность при БА низкая, но большую часть их можно было бы предотвратить, выбрав правильную линию терапии.

1.2. Роль витамина Д в патогенезе бронхиальной астмы

Дефицит витамина Д (VD) привлекает внимание исследователей с различных позиций. Гиповитаминоз Д представляют собой глобальную проблему общественного здравоохранения, затрагивающую людей всех возрастов, при этом более одного миллиарда детей и взрослых во всем мире страдают от дефицита и недостаточности VD [29,30,141]. Имеются данные о том, что около 7% населения мира имеют выраженный дефицит VD и 37% имеют умеренный дефицит VD [85]. Дефицит VD был обнаружен у 74% пациентов с БА и у 54,5% здоровых детей [149].

В последние годы установлен генетический полиморфизм внутриклеточных рецепторов витамина Д (VDR) и их взаимосвязь с генетическими иммунологическими вариантами БА [125]. VDR относится к семейству ядерных рецепторов транскрипционных факторов, активируемых лигандами. Это фосфопротеин с молекулярной массой 50 кДа, структурно напоминающий стероидные, тиреоидные и ретиноидные рецепторы [20].

VDR в избытке экспрессируется в различных тканях и клетках, включая большинство иммунных клеток, включая моноциты, макрофаги, дендритные клетки, Т-клетки и В-клетки. Биоактивный VD, способен диффундировать через клеточную мембрану для взаимодействия с цитоплазматическим VDR, и этот

рецептор-лигандный комплекс гетеродимеризуется с ретиноидным X-рецептором (retinoid X receptor – RXR) и затем действует как транскрипционный фактор, движущийся в ядро и регулирующий экспрессию набора генов-мишеней. Промоторная область этих генов-мишеней содержит чувствительные к витамину Д элементы. В конечном итоге VD модулирует экспрессию генов-мишеней и регулирует воспалительные иммунные реакции [40,143].

Роль VD в патогенезе хронического воспаления при БА в последние годы является объектом пристального внимания. Обнаружено, что VD, связывая и активируя VDR, облегчает воспаление, связанное с аллергической астмой. Данные литературы последних лет указывают, что VD взаимодействует с многочисленными иммунными и воспалительными клетками и регулирует различные про- и противовоспалительные биомаркеры. В работах T. Ao et al. (2021) и P.J. Martens (2020), сообщалось, что VD регулирует функции моноцитов и макрофагов, увеличивая выработку антимикробных пептидов, таких как кателицидин, защищая $\beta 2$ пептидов. Кроме того, VD способствует противовоспалительному действию увеличивая выработку интерлейкина (IL)- 10, снижая выработку в макрофагах провоспалительных цитокинов, включая IL-1, IL-6 и фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α). VD также ингибирует выработку цитокинов дендритными клетками, что приводит к снижению продукции IL-12 и усилению индукции регуляторных Т-клеток (Tregs) и продукции IL-10. VD подавляет дифференцировку В-лимфоцитов, ограничивает их пролиферацию, снижает выработку иммуноглобулина (Ig) и усиливает выработку IL-10, тем самым оказывая дополнительный регуляторный эффект [24,50,152]. VD способен усиливать выработку противовоспалительных цитокинов посредством ингибирования ядерного фактора каппа-усилителя легкой цепи активированных В-клеток (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- κ B), фактора транскрипции, который играет центральную роль в регуляции выработки провоспалительных цитокинов. Было показано, что VD ингибирует передачу сигналов NF- κ B в нескольких типах иммунных клеток, что приводит к снижению выработки провоспалительных цитокинов и увеличению

синтеза противовоспалительных цитокинов, таких как IL-10 [20,142].

VD играет ключевую роль в модуляции иммунной системы, напрямую влияя на дифференцировку Т-лимфоцитов в различные Т-хелперы (Th), включая Th-1, Th-2 и Th-17, и модулируя их взаимодействие с другими иммунными клетками. Это приводит к снижению пролиферации клеток Th-1 и снижению провоспалительных цитокинов, таких как IL-2, интерферон-гамма и TNF- α . Он также снижает количество провоспалительных цитокинов, связанных с клетками Th-17, включая IL-17, усиливает активацию клеток Th-2 наряду с секрецией противовоспалительных цитокинов, таких как IL-10 [24,147]. Тем не менее, влияние VD на Th2-клетки у пациентов с БА демонстрирует противоречивость в разных исследованиях. Недавний обзор показывает, что добавки витамина D могут скорее снижать реакцию Th-2 и связанные с ней цитокины при БА за счет увеличения Treg- клеток и повышения уровня IL-10 [27,124].

Опубликованы работы о наличии связи дефицита VD с атопией у детей. Обзоры мета-анализов последних лет подтверждают наличие связи между низким содержанием VD в сыворотке крови и повышенным риском формирования БА и атопического дерматита, а также высоким уровнем общего IgE [33,60,129,144].

Высказываются предположения, что одним из механизмов влияния VD на аллергическое воспаление является повышение уровня Т-регуляторных клеток и замедление трансформации В-клеток в плазматические, что снижает уровень вырабатываемых ими иммуноглобулинов и способствует апоптозу. Однако большинство авторов считают, что VD воздействует на В-клетки косвенно, подавляя активность Т-клеток и снижая высвобождение IL-2 и гамма-интерферон, предотвращая активацию, пролиферацию и выработку иммуноглобулинов IgM и IgE [20].

В дендритных клетках (ДК) было обнаружено, что VD может ингибировать экспрессию молекул основного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex, МНС) класса II и костимулирующих молекул CD40, CD80 и CD86 на поверхности ДК, тем самым снижая их антигенпрезентирующие и активирующие Т-клетки способности. Он также ингибирует высвобождение

провоспалительных цитокинов, таких как TNF- α , интерферон-гамма и IL-12 (который влияет на дифференцировку Th-клеток в клетки Th-1) и IL-23 (который влияет на дифференцировку Th-клеток в клетки Th-17). Кроме того, он активирует IL-10 (противовоспалительный цитокин, который подавляет иммунные реакции типа Th2) и IL-6, снижает продукцию С-С хемокинового лиганда 17 и ингибирует дифференцировку, созревание и хемотактические способности ДК [45,117,155].

Влияние VD на Т-клетки варьируется в зависимости от подгруппы, в первую очередь, демонстрируя ингибирующие эффекты на субпопуляции Th-1 и Th-17 и стимулирующие эффекты на Th-2 и субпопуляции регуляторных Т-клеток. Результаты экспериментальных работ указывают на то, что VD облегчает воспалительные реакции, ингибируя дифференцировку клеток Th-1 и продукцию цитокинов через путь JAK/STAT, одновременно способствуя экспрессии клеточных факторов Th-2 (IL-4, IL-5, IL-9, IL-13). VD также снижает уровень IL-12 и IL-23, поляризационных цитокинов Th1/Th17, продуцируемых ДК, ингибирует дифференцировку наивных CD4+Т-клеток в клетки Th17 и Th1 и значительно стимулирует развитие регуляторных Т-клеток FoxP3+CD127 с низким содержанием CD25+ и IL-10-продуцирующих Т-клеток. Также значительно увеличена индукция индуцируемого Т-клеточного костимулятора (inducible T-cell costimulator, ICOS) и регуляторных Т-клеток (regulatory T cells, Tregs) (в основном производителей IL-10), CD69+FoxP3+ и TIGIT+FoxP3+Tregs. Кроме того, VD ограничивает экспрессию IL-17A, IL-22, TNF- α , IFN- γ и хемокинового рецептора CCR6 в клетках Th17, тем самым останавливая миграцию клеток Th17 в воспаленные ткани. Он также может индуцировать дифференцировку Tregs, способствуя экспрессии IL-10 и FoxP3, тем самым сдерживая провоспалительные иммунные реакции [64,120,155].

Заслуживает внимания исследование о влиянии материнского уровня VD на заболеваемость детей БА в первые три года жизни [66,97]. Результаты исследования С.А. Camargo et al. свидетельствуют о наличии обратной корреляционной связи между материнским уровнем VD и частотой приступов свистящего дыхания (wheezing) у детей. При этом авторы отмечают, что такая

ассоциация более значима для детей, зачатых зимой и рожденных в осенние месяцы, т.е. в период низкого воздействия ультрафиолетовых облучений. F. Grant et al. в своей работе указывали, что прием VD во время беременности и в детском возрасте снижал сенсibilизацию к аэроаллергенам [74,141].

Возможный механизм действия VD, направленный на улучшение контроля БА, заключается в снижении количества приступов, индуцируемых инфекциями. Анализ распространенности дефицита VD и заболеваемости ОРЗ свидетельствует о более частой встречаемости низкого содержания кальциферола у часто болеющих детей. Существуют данные о снижении заболеваемости ОРВИ, хроническими тонзиллитами и аденоидитами после терапии VD за счет активации Th1-ответа и повышения уровня кателицидинов нейтрофилов. Таким образом, очевидно, что уменьшение бремени вирусных инфекций отражается снижением частоты обострений вирус-ассоциированной БА, особенно в детском возрасте [15,41,101].

В последние десятилетия учеными различных специальностей обсуждается роль окислительного стресса в патогенезе множества хронических заболеваний и системного старения организма в целом. Очевидно, что при формировании хронического воспалительного процесса, каким является БА, естественная антиоксидантная система не справляется с обилием свободных радикалов, что отражается на тяжести течения заболевания и частоте обострений [67]. По данным C. Michaeloudes et al. (2022) оксидативный стресс может приводить к обострению БА путем усиления экспрессии провоспалительных цитокинов [80]. Поэтому усиление антиоксидантной защиты организма, в том числе путем оптимизации обеспечения организма VD, рассматривается в качестве одного из вариантов повышения эффективности терапии БА в любом возрасте.

Помимо этого, существует предположение об ингибирующем влиянии VD на процессы ремоделирования дыхательных путей при астме. Ремоделирование дыхательных путей характеризуется утолщением базальной мембраны, чрезмерным отложением внеклеточного матрикса, метаплазией слизистых клеток, ангиогенезом, инфильтрацией воспалительных клеток и пролиферацией фибробластов клеток гладких мышц и легких. Сочетание хронического

повреждения и длительного восстановления эпителия приводит к перепроизводству профиброзных факторов роста, а также к пролиферации и дифференцировке фибробластов в миофибробласты. Данные изменения приводят к снижению функции легких даже при назначении противовоспалительного лечения. В процессе репарации тканей бронхолегочной системы формируется ремоделирование межклеточных контактов с потерей эпителиального маркера, такого как E-кадгерин, и повышением экспрессии мезенхимальных маркеров виментина, N-кадгерина и α -гладкомышечного актина (α -smooth muscle actin, α -SMA, α -SMA) [36]. Предполагается, что кальцитриол ингибирует как миграцию, так и инвазию, индуцированную трансформирующим фактором роста β 1 (transforming growth factor beta, TGF- β 1) в эпителиальных клетках дыхательных путей человека. Однако доказано, что регуляторный эффект VD в эпителиально-мезенхимальном переходе более эффективен в отношении изменений, вызванных TGF- β 1. Таким образом, кальцитриол может рассматриваться в качестве потенциального терапевтического средства профилактики формирования субэпителиального фиброза и ремоделирования дыхательных путей [42,47].

На сегодняшний день известно, что VD способен тормозить прогрессирование легочного фиброза различными путями. При БА медиаторы воспаления активируют каскад антифибринолитической коагуляции. Комплекс TF/FVIIa (тканевой фактор+активированный VIIa фактор) является первичным инициатором этого каскада, который в дальнейшем активирует IX фактор, но блокируется ингибитором пути тканевого фактора/внешнего пути свертывания TF (TFPI), ингибитором протеазы. Учитывая положительную корреляцию между уровнем VD и TFPI, продемонстрированную в ряде исследований, очевидно, VD оказывает антикоагулянтный эффект [118,148].

VD ингибирует синтез провоспалительных цитокинов, включая IL-13, IL-17, IL-1, IL-6, IL-8, и, воздействуя непосредственно на CD4 T-клетки, стимулирует Tregs, которые секретируют противовоспалительный цитокин IL-10, что предотвращает дальнейшее распространение воспалительной реакции.

Активация ренин-ангиотензиновой системы участвует в индукции фиброза легких и является одним из важных патогенных факторов в патогенезе фиброза легких. Тем не менее, индукция фиброза легких не связана с артериальной гипертензией, хотя последняя является независимым фактором риска фиброза легких. Ренин расщепляет ангиотензиноген до ангиотензина (Ang) I, который затем превращается в Ang II ангиотензин-превращающим ферментом (АПФ). Ang II, напрямую стимулирует выработку белка ECM (extracellular matrix-protein), экспрессию TGF- β и фактора роста соединительной ткани, которые могут запускать фиброзный каскад и способствовать развитию фиброза легких [78].

Таким образом, учитывая, что на сегодняшний день результаты клинических исследований использования витамина D в комплексной терапии БА имеют противоречивые результаты, необходимы дополнительные исследования, направленные на решение спорных вопросов о роли дефицита VD в патогенезе БА.

1.3. Современные биомаркеры в контроле бронхиальной астмы

Распространенность БА с каждым годом увеличивается и особенно стремительный рост отмечается в детской популяции, что побуждает к дальнейшему поиску факторов, способствующих этой тенденции, а также биомаркеров, демонстрирующих степень контроля астмы [36,81].

В настоящее время существует необходимость в поиске новых биомаркеров, которые помогут различать и классифицировать различные фенотипы астмы, прогнозировать клиническое течение заболевания и ответ на медикаментозное лечение [69].

Открытие биомаркеров, связанных с основным воспалением дыхательных путей, является активной областью исследований у взрослых и детей. В последние годы опубликованы исследования о роли периостина в патогенезе БА, и он рассматривается в качестве маркера Th2-воспаления (в основе которых лежит иммунный ответ 2-го типа) [22,31,38].

Традиционными биомаркерами аллергического воспаления считаются

повышенный уровень эозинофилов в крови, повышенный уровень общего и специфического IgE в сыворотке крови, повышенный уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе [22].

Эозинофилы обычно составляют менее 5% лейкоцитов в периферической крови, но в ответ на воспаление, опосредованное Т-хелперами 2-го типа (Th2), их продукция значительно усиливается, и они становятся основными эффекторными клетками в воспалительных реакциях. Понимание биологии эозинофилов необходимо для оценки того, как имеющиеся в настоящее время методы лечения могут повлиять на эозинофильные воспалительные пути. Поскольку патологическая активность эозинофилов происходит преимущественно на уровне тканей, понимание механизмов, участвующих в их привлечении, особенно важно для разработки методов лечения. После активации провоспалительными цитокинами, такими как IL-3, IL-5 и колониестимулирующий фактор гранулоцитов-макрофагов, эозинофилы привлекаются в кровотоки из костного мозга и мигрируют в места воспаления в ответ на хемокины. Экстравазация в дыхательные пути опосредуется взаимодействием интегринов клеточной поверхности на эозинофилах с молекулами адгезии на сосудистой эндотелии, что обеспечивает трансмиграцию через бронхиальный сосудистый эпителий. Попадая в дыхательные пути, активированные эозинофилы высвобождают провоспалительные медиаторы, что приводит к устойчивому воспалению и повреждению тканей [76]. Значимость эозинофилии для первичной диагностики БА невысока, так как содержание этих клеток может повышаться и при других аллергических болезнях (ринит, дерматит и т.д.), паразитарных инвазиях и некоторых аутоиммунных заболеваниях [81].

Уровень общего IgE в сыворотке крови может быть повышен у пациентов различного возраста с atopическими заболеваниями, такими как аллергическая астма, atopический дерматит, аллергический ринит с конъюнктивитом или без него и пищевая аллергия, а также при паразитарных инвазиях, некоторых инфекциях (вирус иммунодефицита человека, вирус Эпштейна-Барр и кандидоз), а также аутоиммунных заболеваниях (системная красная волчанка, хроническая

крапивница и буллезный пемфигоид) и первичных иммунодефицитах [88]. У детей с установленным диагнозом атопической БА уровень общего IgE в сыворотке крови умеренно коррелирует с тяжестью БА, гиперреактивностью дыхательных путей и утолщением стенки бронхов. Определение общего сывороточного IgE в качестве диагностического биомаркера БА в реальной практике является нецелесообразным в связи с его низкой специфичностью и чувствительностью [13]. Высокие уровни общего IgE в сыворотке крови у пациентов с БА могут указывать на наличие сенсibilизации. Данный показатель учитывается при определении показаний и расчёте дозы омализумаба (моноклональное антитело, которое снижает связывание IgE с его высокоаффинным рецептором). При этом только около 70% детей и взрослых, получавших омализумаб, демонстрировали хороший или отличный ответ на лечение [70].

Специфические IgE-сыворотки крови к различным аллергенам в настоящее время представляются одним из ключевых прогностических биомаркеров развития и течения БА. По данным проспективных когортных исследований, проведённых в различных странах, в раннем возрасте сенсibilизация к ингаляционным аллергенам прямо указывает на высокий риск формирования БА у детей к школьному возрасту [13].

Периостин впервые был открыт S. Takeshita в 1993 году из клеточной линии остеобластных клеток мыши, и первоначально был известен как остеобласт-специфический фактор-2. В последующем был переименован в периостин из-за его предпочтительной экспрессии в надкостнице и периодонтальной связке у взрослых мышей [46,130]. В 2006 г. впервые было сообщено об ассоциации периостина с аллергическими заболеваниями [90]. В 2009 году P.G. Woodruff et al. доказали, что экспрессия периостина связана с воспалением Th2-го типа при БА. Авторы указали, что периостин наблюдался в утолщенной базальной мембране бронхов, а также в сыворотке крови больных БА с эозинофильным воспалением дыхательных путей [113]. На сегодняшний день известно, что белок периостина кодируется геном остеобласт-специфического фактора-2, который является официальным названием периостина. У людей этот ген также известен как POSTN, PN, OSF-2 и

PDLPOSTN (идентификатор гена: 10631). Ген периостина человека расположен на длинном плече хромосомы 13 (13q13.3) с 24 экзонами [154]. Периостин представляет собой белок с молекулярной массой 90 кДа, он принадлежит к семейству фасциклинов вместе с белком, индуцированным TGF- β , который демонстрирует 48% гомологию с периостином [37,139].

Периостин способен индуцировать дифференцировку фибробластов в миофибробласты и усиливать фиброз за счет связывания с другими белками внеклеточного матрикса, такими как коллаген типа I, фибронектин и тенасцин С, за счет индукции фибриллогенеза коллагена и перекрестного связывания. Периостин может влиять на ремоделирование эпителия, способствуя эпителиально-мезенхимальному переходу, при котором клетки респираторного эпителия в процессе развития фиброза постепенно трансформируются в мезенхимальные клетки. Базальная секреция периостина эпителиальными клетками может изменить основной матрикс, модифицируя отложение и сшивание коллагеновых фибрилл. Периостин также может индуцировать активацию сигнального пути TGF- β и увеличивать отложение коллагена, тем самым способствуя ремоделированию дыхательных путей и потенциально изменяя их биомеханические свойства [32,63,114]. При многих патологических состояниях уровень периостина повышается в крови, моче, мокроте, в выдыхаемом воздухе и в слезах, так как периостин легко перемещается или секретруется из воспаленных участков в различные жидкости организма, хотя точный механизм движения или секреции все еще требует уточнения [94,156]. На уровень периостина в сыворотке крови влияют многие факторы, в том числе индекс массы тела, возраст, активный рост костей и др. [116,119].

Н. Fujitani et al. (2019) при исследовании возрастных изменений периостина в сыворотке у пациентов с аллергией и здоровых детей выявил, что концентрация сывороточного периостина была наивысшей у младенцев, снижаясь к 7 годам, а затем вновь повышалась к 15 годам за счет возрастных изменений, обусловленных активностью костного метаболизма. Базальные уровни сывороточного периостина в детском и подростковом возрасте превышают 100

нг/мл; после прекращения роста костей концентрация сывороточного периостина снижается до ~50 нг/мл. Авторы отмечали, что здоровые дети демонстрировали более высокий уровень периостина в сыворотке, чем дети с аллергическими заболеваниями, в возрасте до 5 лет, с последующим его снижением. Этот факт подтверждает мнение, что вклад аллергических состояний в повышении уровня периостина в сыворотке крови невозможно оценить у детей в возрасте до 5 лет, но у детей более старшего возраста его можно применять в качестве биомаркера аллергического воспаления и мониторинга [21,39,111,115].

T. Inoue et al. в перекрестном исследовании обнаружили наличие более высокого уровня периостина в сыворотке крови у детей с БА по сравнению с детьми без атопии, и указали на возможную роль оценки периостина в диагностике БА у детей. Авторы указали, что уровень периостина в сыворотке крови у детей значительно выше, чем у здоровых взрослых, что может быть обусловлено повышенным метаболизмом костной ткани в детстве [92]. В работе Song J.S. et al., указано, что у детей с БА высокий уровень периостина в сыворотке крови ассоциировался с гиперреактивностью дыхательных путей [112]. С.С. Масальским и др. (2018), выявлено, что уровень сывороточного периостина был значительно выше у детей с БА, по сравнению со здоровыми детьми, и напрямую коррелировал со степенью тяжести БА [10].

Существуют противоречивые результаты о взаимосвязи между уровнем периостина в сыворотке крови и статусом контроля астмы у детей. N.R. El Basha et al. обнаружили значительно более высокие уровни периостина в сыворотке крови у детей во время обострения БА по сравнению с детьми со стабильной БА и здоровыми детьми контрольной группы [73]. A. Mena et al. (2017) напротив, обнаружили обратную связь – более низкий уровень периостина имел место в сыворотке крови у детей с неконтролируемой БА [107]. A. Licari et al. не обнаружили связи между контролем астмы и уровнем периостина в сыворотке крови у 121 ребенка с аллергической БА [95].

Описаны противоречивые результаты исследований, в которых изучалась связь между тяжестью БА и уровнем периостина в сыворотке. Результаты A. Licari

et al. и J.R. Konradsen et al. не выявили связи между тяжестью астмы и уровнем периостина в сыворотке крови [91].

По данным исследований Н. Kimura et al. и Т. Shirai et al. была обнаружена отрицательная корреляционная связь между уровнем периостина в сыворотке крови и индексом массы тела как у детей с БА, а так и в контрольной группе [48,110].

По литературным данным особое внимание уделено изучению связи концентрации периостина с показателями функции внешнего дыхания у пациентов с БА. Y. Kanemitsu et al. в исследовании сообщали, что высокие уровни периостина в сыворотке коррелировали со снижением объема форсированного выдоха за 1 секунду с возрастом у пациентов с БА. Однако Т. Inoue et al. в перекрестном исследовании не обнаружили корреляции показателей уровня периостина и функции легких [92].

В последние годы при изучении процессов ремоделирования дыхательных путей при БА особое внимание уделяется тканевым факторам роста. TGF- β 1 является одним из цитокинов, участвующих в данном процессе. Продуцируемый эпителиоцитами слизистой оболочки бронхов, клетками воспалительного инфильтрата TGF- β 1 обладает выраженным иммунорегуляторным, антипролиферативным и регенерирующим действием. Данный цитокин коррелирует с повышенной активностью Th-17, усугубляющего воспаление в дыхательных путях. Кроме того, получены данные, свидетельствующие об ингибирующем влиянии TGF- β 1 на релаксацию гладкой мускулатуры бронхов посредством индукции укорочения гладкомышечных волокон и нарастании бронхиальной гиперреактивности [14,65,98].

TGF- β 1 активируется из интактной формы под действием матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9) и катепсина. TGF- β 1 способен угнетать или усиливать пролиферацию мезенхимальных клеток, а также увеличивать синтез белков экстрацеллюлярного матрикса, в частности фибронектина, коллагенов I, III типов, протеогликанов, и снижает синтез протеиназ [123]. Предполагается, что именно TGF- β 1 инициирует фиброз в эпителиальных клетках дыхательных путей

посредством активации сигналов эпителиально-мезенхимальной трансформации (epithelial mesenchymal transition – EMT). Под эпителиально-мезенхимальной трансформацией понимается процесс, при котором покоящиеся эпителиальные клетки теряют свои межклеточные контакты и принимают мезенхимальную форму, то есть приобретают способность к миграции через базальную мембрану, где путем обратной трансформации в эпителиальные клетки (мезенхимально-эпителиальный переход) формируют новые структуры [82,135]. Физиологически этот процесс играет значимую роль в ходе эмбрионального развития организма и заживления ран, но при хроническом воспалении он приобретает патологический характер. Активация передачи сигналов EMT позволяет клеткам дифференцироваться в миофибробласты, которые в подслизистой оболочке секретируют коллаген и внеклеточный матрикс, тем самым способствуя субэпителиальному фиброзу при ремоделировании дыхательных путей [62,77,122]. На данный момент влияние TGF- β 1 на процесс ремоделирования бронхов продолжает изучаться, но при этом доказано, что кальцитриол способен ингибировать подвижность эпителиальных клеток, индуцированную TGF- β 1 с помощью различных молекулярных механизмов [51].

Таким образом, дальнейшее понимание механизмов, лежащих в основе ремоделирования дыхательных путей, помогут разработать комплекс мероприятий, направленных на минимизацию риска формирования структурных изменений, включая фиброз, у пациентов с БА, а также оценить диагностическую значимость уровня TGF- β 1 в сыворотке крови у детей с БА, при определении группы риска по развитию необратимых морфофункциональных изменений в легких.

1.4. Качество жизни детей и родителей с бронхиальной астмой

Качество жизни является одним из наиболее важных результатов при обследовании пациентов с хроническими заболеваниями. Качество жизни определяется Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ) как «восприятие

человеком своего положения в жизни в контексте культуры и систем ценностей, в которых он живет, и в связи с его целями, ожиданиями, стандартами и проблемами» [104]. В этом контексте качество жизни, связанное со здоровьем (health-related quality of life - HRQoL), можно рассматривать как «... влияние, которое болезнь и/или ее лечение могут оказать на образ жизни, психологическое равновесие и степень благополучия пациентов, как они воспринимаются, рассматриваются и ценятся». Таким образом, показатели качества жизни могут предоставить информацию о том, как хронические заболевания влияют на социальную, эмоциональную и физическую сферы пациента с его собственной точки зрения [71]. Оценка качества жизни осуществляется с помощью опросника, который может быть общим или специфическим. Общие опросники оценивают HRQoL человека в целом, в то время как специальные опросники оценивают влияние, которое определенные заболевания оказывают на HRQoL субъекта [121].

Литературные данные последних лет, указывают, что БА не только влияет на качество жизни, связанное со HRQoL детей, но и на их ближайших родственников. В то же время степень этого влияния зависит от множества факторов. Степень контроля заболевания является основным ограничением для качества жизни этой популяции [52]. В настоящее время нормативные документы по лечению БА рекомендуют целенаправленную терапию БА, с целью контроля заболевания, что обеспечивало бы повышение физического, психологического и социального уровней жизни. В отсутствие эффективного контроля над заболеванием БА может вызвать снижение уровня HRQoL у детей, а также у их родителей, что связано с худшими клиническими результатами заболевания [35].

Качество жизни родителей связано с множеством способствующих факторов, включая родительский стресс, отношение к здоровью, осведомленность в вопросах сохранения здоровья и контроль симптомов БА. Снижение качества жизни родителей связано с низким уровнем контроля БА, с ежедневным приемом лекарственных препаратов, которые необходимы для достижения контроля над симптомами БА. В исследованиях отмечено, что воспринимаемое бремя

лечения астмы (т.е. ежедневный прием лекарств) также было связано со снижением качества жизни даже среди родителей детей с легкими симптомами и, вероятно, хорошо контролируемой БА [87].

Качество жизни при БА измеряет влияние, которое болезнь или ее лечение оказывает на такие области, как физическое, психосоциальное и духовное здоровье человека, страдающего этим заболеванием. Тяжесть БА и снижение способности к физической нагрузке могут влиять на социальную, образовательную и эмоциональную жизнь детей и подростков с БА, при этом качество жизни таких людей значительно хуже, чем у здоровых людей [28].

Качество жизни измеряется с помощью инструментов, которые оценивают личное мнение, которые пациенты с БА могут сделать в отношении своего заболевания. Они используются при БА с разными целями: для описания влияния заболевания на пациента, контроля фармакологической терапии и клинических исследований или анализа затрат и выгод при лечении [132].

Наиболее известными опросниками являются PAQLQ(S) (Опросник по качеству жизни детей с бронхиальной астмой при обычных нагрузках) и PACQLQ (Опросник качества жизни для лиц, ухаживающих за больными астмой), оба были утверждены Elizabeth Juniper в 1996 году [103].

Понимание факторов, влияющих на качество жизни лиц, осуществляющих уход, имеет важное значение для лечения БА. Взаимосвязь между контролем симптомов БА и качеством жизни детей, страдающих БА, а также их родителей хорошо известна, поскольку стресс от неконтролируемых симптомов может препятствовать качеству жизни. Помощь детям в достижении хорошо контролируемой БА остается важнейшей целью лечения БА и потенциально повышает качество жизни родителей [87]. В исследовании N. Ibrahim et al. (2019), лица, осуществляющие уход за детьми с контролируемой БА, имели лучшие показатели по шкале PACQLQ. Результаты PAQLQ у детей с БА были в значительной степени связаны с эмоциональной областью PACQLQ их родителей. Это указывает на то, что качество контроля у пациентов с БА значительно влияет на эмоции тех, кто ухаживает за ними [106]. Аналогичный

результат был получен в работе S Williams et al. еще в 2000 году, авторы продемонстрировали корреляцию показателей качества жизни детей с БА с показателями их родителей [58]. Эти выводы также согласуются с результатами двух исследований, проведенных в Польше. В работе I. Stelmach et al. выявлена значимая статистическая корреляция между оценкой дневника БА у детей и качеством жизни у родителей. Авторы указали, что осуществлять контроль БА у детей можно с помощью опросника PACQLQ. Ухудшение качества жизни родителей детей с БА влияет на все аспекты семейной жизни и увеличивает общие затраты на лечение БА [89]. В работе A. Sztafińska et al. (2017) отмечено улучшение качества жизни у детей и подростков с БА, наблюдаемое после приема омализумаба, хорошо коррелирует с качеством жизни их родителей [105]. В работе H. Mussaffi et al. авторы указывали что средний эмоциональный балл у родителей был значительно ниже, чем у детей с БА, в то время как средний балл ограничения активности детей был значительно ниже, чем у их родителей [49]. В данной анкете не рассматриваются другие аспекты родительских характеристик, например, образования родителей или материального положения. Однако в исследовании M. Farnik et al. [53] профессиональная деятельность в качестве жизни в опроснике Child's Chronic Disease Questionnaire родителей не выявила каких-либо существенных различий между стабильным и нестабильным течением хронического заболевания у детей.

Таким образом, значения качества жизни детей и их родителей значительно варьируют от степени тяжести заболевания, уровня контроля заболевания, а также от варианта базисной терапии. Это позволит определить качество подобранной терапии и прогноз заболевания.

1.5. Эффекты коррекции VD-статуса у пациентов с бронхиальной астмой

За последние несколько десятилетий было много дискуссий об эффективности VD-саплиментации для пациентов с БА. Роль витамина Д у пациентов с БА с нормальным уровнем VD до сих пор остается предметом

обсуждений [96,151,153]. Некоторые исследования показали, что коррекция VD-статуса снижает частоту обострений БА на 30% у пациентов с легкой и средней степени тяжести заболевания. Клинические исследования с участием детей, беременных женщин и взрослых продемонстрировали незначительное улучшение симптомов и контроля БА после курса приема VD. Несмотря на то, что наблюдательные исследования постоянно обнаруживают значительную связь между низким уровнем VD и повышенным риском БА, рандомизированные клинические исследования, изучающие влияние профилактических добавок VD на риск развития БА, имеют противоречивые результаты [137,140,150].

В рандомизированном клиническом исследовании F.M. Ducharme et al. (2019) с участием 47 детей в возрасте от 1 года до 5 лет, после приема лечебной дозы VD авторы не обнаружили значительного снижения частоты обострений БА, при этом прием VD повысил общий уровень метаболитов VD в крови. [72]. K.R. Jat et al. (2021), авторы отмечали, что прием добавок VD у детей с дефицитом VD не улучшал контроль над БА [61]. Аналогичные данные опубликованы J. Luo et al. в метаанализе, включающем 7 рандомизированных исследований с участием 903 пациентов с БА. Авторы не обнаружили уменьшения частоты обострений БА, несмотря на значительное повышение уровня VD у участников. Данные исследования были проведены в различных странах, таких как в Германии, Польше, Турции, Нидерландах и Великобритании; в том числе 3 исследования были проведены у детей с использованием различных доз VD [44,83,108]. Однако, в работе S. Puranik et al. о влиянии добавок VD у пациентов с БА, было обнаружено значительное снижение частоты обострений БА уже через 6 месяцев после саплементации [99]. Такие же данные были получены R.N. Kalmarzi et al. (2020), где авторы указали, что прием VD способен улучшить показатели функцию легких и контроль БА, а также уменьшить тяжесть заболевания на фоне терапии [127].

При изучении взаимосвязи между уровнем 25(OH)D в сыворотке крови и показателями функцией легких данные научной литературы демонстрируют противоречивые данные. В исследовании, проведенном Y.J. Bai et al. (2018), была выявлена положительная корреляционная связь сильной интенсивности ($r=0,700$,

$p < 0,001$) между уровнями сывороточного 25(OH)D и ОФВ₁/ФЖЕЛ. S. Alyasin et al. (2011) обнаружили, что уровень 25(OH)D в сыворотке крови статистически значимо положительно коррелирует с ОФВ₁ ($r=0,561$; $p=0,024$). A. Gupta et al. еще в 2011 году наблюдал положительную связь между уровнем сывороточного 25(OH)D и ОФВ₁ ($r=0,4$, $p < 0,001$), а также ФЖЕЛ ($r=0,3$, $p=0,002$) у пациентов. В работе S.V. Vatmaz et al. (2018) была выявлена положительная корреляционная связь между уровнем 25(OH)D в сыворотке крови и ОФВ₁ ($r=0,483$, $p=0,031$), и отрицательная связь с уровнем IgE в сыворотке крови. В исследовании I. Chinellato et al. (2011) авторы обнаружили умеренную корреляционную связь между сывороточным уровнем 25(OH)D и ФЖЕЛ ($r=0,25$, $p=0,04$) и отсутствие значимой корреляционной связи с ОФВ₁ ($r=0,16$, $p=0,16$). W. Krobtrakulchai et al. (2013) и S. Ozdogan et al. (2017) авторы обнаружили статистически значимую отрицательную корреляционную связь между дефицитом 25(OH)D в сыворотке крови и легкой персистирующей БА, неконтролируемой и частично контролируемой БА, но слабую корреляционную связь между уровнями 25(OH)D в сыворотке крови и ОФВ₁, ОФВ₁/ФЖЕЛ [26]. Однако, в исследовании M. Navan et al. (2017) не выявлено статистически значимой взаимосвязи между VD-статусом детей с БА и показателями спирометрии [56].

Таким образом, поскольку данные о нормализации VD-статуса для контроля БА показывают противоречивые результаты, вопрос целесообразности включения VD в базисную терапию БА у детей, является перспективной областью исследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена с марта 2021 года по декабрь 2024 года на базе кафедры факультетской и поликлинической педиатрии с курсом педиатрии ФДПО ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, педиатрического отделения ГБУ РО «Городская детская поликлиника № 3» (главный врач – Бурдукова Алла Олеговна).

Все стадии исследования (Рисунок 2.1) проводились согласно международным и российским этическим принципам и нормам (Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации, 2013 г.; Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 N323-ФЗ.; Этический кодекс Российского врача, утвержденный на первом национальном съезде врачей Российской Федерации, 2012 г.). План исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (Протокол от 09.03.2021г). Родители всех детей, принявших участие в исследовании, были ознакомлены с регламентом исследования и подписали информированное согласие.

Набор пациентов проводился в амбулаторных условиях, при обращении к пульмонологу с целью консультации. Все дети постоянно проживали в городе Рязань. Включение в исследование проводилось в весенний сезон.

Исследование являлось открытым, простым, сравнительным, и проводилось с целью определения влияния дефицита витамина Д на течение БА. Дизайн исследования представлен на рисунке 2.1.

Всего в исследовании приняли участие 155 детей в возрасте от 6 до 17 лет, из них было 58 девочек (37,42%) и 97 мальчиков (62,58%), (средний возраст составил $11,5 \pm 0,6$ лет).



Рисунок 2.1 – Дизайн исследования

Данные анамнеза, сведения о состоянии здоровья ребенка на момент включения в исследование выкопировывались из амбулаторной медицинской карты. Пациенты были включены в исследование согласно указанным ниже критериям включения и исключения.

Критерии включения: установленный диагноз бронхиальная астма в течение не менее 1 года, верифицированный согласно Глобальной инициативе по борьбе с астмой (Global Initiative for Asthma, GINA) 2024 [18] и Федеральным клиническим рекомендациям [4]; возраст пациентов от 6 до 17 лет; отсутствие приема витаминно-минеральных комплексов в течение не менее 6 месяцев до включения в исследование; получение информированного согласия родителей и пациентов на исследование.

Критерии исключения: наличие у обследуемых злокачественных новообразований, острого заболевания или обострения других хронических заболеваний, эндокринной или генетической патологии, оперативное вмешательство в течение последних 4-х недель, прием антиконвульсивных препаратов, нарушения фосфорно-кальциевого обмена, тяжелая бронхиальная астма (общая численность пациентов не позволила создать еще одну группу).

Верификация диагноза БА, фенотипа БА, степени тяжести и степени контроля, оценивались согласно критериям GINA 2021. Критерии для постановки диагноза БА:

- жалобы и анамнестические данные (кашель, эпизоды одышки, затрудненного дыхания, заложенности в грудной клетке, дистантные свистящие хрипы, появление или усиление симптомов после контакта с триггерами, отягощенный аллергический анамнез);
- клинико-функциональные данные (обратимость бронхиальной обструкции, свистящие хрипы при аускультации)
- данные аллергологического обследования (повышение уровня IgE специфического).

Анализируемая медицинская документация, с данными о проводимом амбулаторном лечении, позволяла в полной мере оценить объем проводимой

фармакотерапии. На приеме заполнялась карта респондента, с указанием пола, возраста, диагноза (основного и сопутствующих), анамнеза, принимаемых препаратов.

Согласно консенсусу экспертов российского респираторного общества и GINA (2021), тяжесть течения БА оценивалась ретроспективно, исходя из объема получаемой пациентом терапии.

Степень тяжести БА оценивалась нами по следующим критериям:

Легкая БА – достижение контролируемого течения заболевания на 1 или 2 ступенях терапии (изолированный прием короткодействующих β -агонистов по потребности или прием низких доз ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС));

Среднетяжелая БА – достижение контролируемого течения заболевания на 3 ступени терапии (низкие дозы ингаляционные глюкокортикостероиды/длительно действующие β_2 -агонисты (ИГКС/ДДБА), или прием низких доз ИГКС в сочетании с антилейкотриеновыми препаратами);

Тяжелая БА – применение 4 или 5 ступеней терапии (высокие дозы ИГКС/ДДБА или неконтролируемое течение БА, несмотря на данную терапию).

Критериями для отнесения пациента к аллергическому фенотипу БА служили: наличие отягощенного аллергического анамнеза, положительные кожные пробы, повышение уровня IgE специфического.

Первый этап исследования включил в себя анкетирование детей в возрасте от 7 до 17 лет (средний возраст – $12,6 \pm 2,7$ лет), страдающих БА (в том числе девочек – 44 (38,3%), мальчиков – 71 (61,7%)) и их матерей (средний возраст – $36,7 \pm 3,6$ лет) в марте-апреле 2021 года.

Качество жизни детей с астмой оценивали с помощью опросника PAQLQ(S) (Standardised Paediatric Asthma Quality Of Life Questionnaire) (Приложение Г). Он предназначен для детей в возрасте от 7 до 17 лет. Анкета состояла из 23 пунктов в трех областях: ограничение активности, симптомы и эмоциональные функции. Ответы на каждый пункт варьировались от 1 (что указывает на максимальное ухудшение) до 7 (отсутствие ухудшений). Минимальное количество баллов – 23,

максимальное – 161 [86]. Альфа Кронбаха, (способ измерения, показывающий внутреннюю согласованность анкеты), для PAQLQ(S) в этой выборке составила 0,96, α -коэффициенты Кронбаха для всех доменов составляли 0,83–0,92.

Качество жизни родителей детей оценивали с помощью PACQLQ (Pediatric Asthma Caregiver's Quality of Life Questionnaire) (Приложение А). Это опросник, который включает в себя 13 вопросов, из них 4 вопроса касались ограничений активности и 9 вопросов отражали эмоциональные функции. Ответы на каждый вопрос PACQLQ оценивались по семибалльной шкале (от 1 до 7), при этом наиболее низкие баллы указывали на наиболее тяжёлое течение БА. Минимальное количество баллов – 13, максимальное – 91. Альфа Кронбаха, для PACQLQ в этой выборке составила 0,95. [79]. Время прохождения одной анкеты (в среднем) 10 минут. Для этого исследования, профессор Е. Juniper предоставила русскую версию для России PACQLQ, PAQLQ(S) и разрешение нам на его использование.

По результатам анализа первичной медицинской документации у 47,8% (n=55) детей имело место среднетяжёлое течение БА, с легким течением заболевания – 52,2% (n=60). Стаж заболевания от 1 до 3 лет имели 33,0% (n=38) детей с БА, 44,4% (n= 51) – от 4 до 6 лет, у 22,6% (n= 26) детей длительность БА 7 лет и более.

Пациенты, получали базисную терапию: «Монтелукаст» – 20,9% (n=24) детей, «Бекламетазон» – 20,0% (n=23), «Салметерол/Флутиказон» – 18,3% (n=21), комбинацию препаратов «Бекламетазон» и «Монтелукаст» – 29,5% (n=34). Не получали базисной терапии 21,7% (n=13) детей (Таблице 2.1).

Среди анкетированных матерей детей, страдающих БА 46,1% (n=53) имели среднее специальное образование, 53,9% (n=62), – высшее образование.

На наличие 1 ребенка в семье указали 46,9% (n=54) опрошенных, 2-х детей – 36,6% (n=42), 3 и более детей в семье – 16,5% (n=19) респондентов (Таблица 2.1).

Второй этап исследования включал в себя антропометрию, анализ медицинской документации с оценкой состояния здоровья детей, частота ОРЗ за последний год, анкетирование детей с БА с помощью тестов по контролю над астмой, проведение лабораторного и инструментального обследования.

Таблица 2.1 – Характеристика детей с бронхиальной астмой и их родителей на 1 этапе исследования

№	Показатель	Легкая степень тяжести БА (n=60) n, %	Средняя степень тяжести БА (n=55) n, %	p*
Дети, страдающие бронхиальной астмой (n=115)				
1.	Возраст	13,2±2,4 г.	12,4±2,3 г.	>0,05
2.	Девочки Мальчики	27 (45,0%) 33 (55,0%)	17 (30,9%) 38 (69,1%)	>0,05
3.	Стаж заболевания 1-3 год 4-6 лет 7 лет и более	19 (31,6%) 28 (46,7%) 13 (21,7%)	19 (34,5%) 23 (41,9%) 13 (23,6%)	>0,05
4.	Базисная терапия Без терапии Монтелукаст Беклометазон Салметерол/ Флутиказон Бекламетазон и Монтелукаст	13 (21,7%) 24 (40,0%) 23 (38,3%) – – –	– – – 21 (38,2%) 34 (61,8%)	-
Родители детей с бронхиальной астмой (n=115)				
5.	Возраст	37,0 ±3,5г.	36,3±3,8г.	>0,05
6.	Образование Среднее специальное Высшее образование	26 (43,3%) 34 (56,7%)	27 (49,1%) 28 (50,9%)	>0,05
7.	Количество детей в семье 1 2 3 и более	28 (46,7%) 23 (38,3%) 9 (15,0%)	26 (47,3%) 19 (34,5%) 10 (18,2%)	>0,05
Примечание – *- статистическая значимость различий двух относительных показателей с помощью критерия Хи-квадрат, статистическая значимость различий двух выборок по уровню количественного признака с помощью критерия Манна-Уитни				

Было отобрано 80 детей, постоянно проживающих благоустроенных квартирах в г. Рязани, с нормальным социально-экономическим статусом в возрасте от 6 до 17 лет включительно, (средний возраст – 12±3,2г.), в том числе девочек – 29 (36,0%), мальчиков – 51 (64,0%). Дети были распределены на 2

группы: в 1-ю группу вошли 40 детей с БА (средний возраст – $12,0 \pm 2,8$), 2-ю группу составили 40 детей группы сравнения (средний возраст – $11,9 \pm 3,3$) (Таблица 2.1).

БА легкой степени тяжести была диагностирована у 17 (27,8 %) пациентов, средней степени тяжести – у 23 (72,2 %). Пациенты с БА получали базисную терапию согласно тяжести заболевания.

Анализ фармакотерапии БА до включения в исследование показал, что монопрепараты ИГКС (Бекламетазон) получали 13 (32,5%) пациентов, антилейкотриеновую терапию (Монтелукаст) получали 4 (10,0%) пациента, комбинированную противовоспалительную терапию ИГКС/ДДБА (Сальметерол/Флутиказон) в низких дозах получали 4 (10,0%) пациентов, сочетание препаратов монопрепараты ИГКС (Бекламетазон) и антилейкотриеновую терапию (Монтелукаст) – 19 (47,5%) пациентов.

Понятие контроля над заболеванием включает оценку симптомов пациента за определенный промежуток времени. По данным GINA [18] применяется опросник из 4 вопросов, в которых уточняется присутствие у пациента следующих жалоб в течение последних 4 недель:

1. Дневные симптомы чаще чем 2 р/нед
2. Ночные пробуждения из-за БА
3. Использование КДБА чаще 2 р/нед
4. Ограничение физической активности из-за БА

Полный контроль — это отсутствие симптомов. При положительном ответе на 3 вопроса БА считается неконтролируемой, на 1-2 частично контролируемой.

Для оценки контроля БА было проведено анкетирование, с помощью опросников: тест по контролю над астмой (с-АСТ, Children Asthma Control Test), адаптированный для детей в возрасте 4—11 лет (16 детей) (Приложение А), и тест по контролю над астмой АСТ (Asthma Control Test) для детей в возрасте 12 лет и старше (24 ребенка) (Приложение Б) [4]. Степень контроля заболевания оценивали по результатам тестов: для АСТ: 25 баллов и более — полный контроль БА, 20 — 24 балла — недостаточный контроль и менее 20 баллов — неконтролируемая БА. Для теста с-АСТ: 20 баллов и более соответствует

контролируемой астме, 19 баллов и ниже означает, что астма контролируется недостаточно эффективно [4].

Для более детального изучения клинических особенностей пациентов с БА, все пациенты, страдающие БА, были разделены в зависимости от частоты обострений за предыдущий год: не было обострений за предыдущий год, не более одного обострения, два обострения в год, три и более обострений в течение года.

Количество обострений анализировалось на основании данных медицинской документации – история развития ребёнка (форма №1 12/у). Под обострением нами понималось клиническое состояние пациента, сопровождающееся эпизодами нарастающей экспираторной одышки, кашля, свистящего дыхания или заложенности в грудной клетке, требующее изменений обычного режима терапии.

Антропометрические измерения осуществляли в ходе проведения медицинского осмотра. Массу тела (МТ) измеряли в килограммах с точностью до 0,1 кг с помощью портативных электронных (цифровых) весов и корректировали с учетом одежды. Рост детей измеряли в сантиметрах с помощью медицинского ростомера в положении стоя с точностью до 0,1 см. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле: m/h^2 , где m – масса тела (кг), h – рост (м).

Оценку физического развития детей проводили с использованием программы WHO AnthroPlus (2018). Рассчитывали показатели: отношение массы тела к возрасту (Weight-for-Age Z-score, WAZ), ИМТ к возрасту (BMI-for-Age Z-score, BAZ). В соответствии с рекомендациями ВОЗ полученные значения Z-scores интерпретировали по следующим критериям: недостаточность питания – при $< -2\text{SDS}$, пониженное питание от -2 до -1SDS , норма – от -1 до $+1\text{SDS}$, избыточная масса тела – при SDS от $+1$ до $+2$, ожирение – при $\text{SDS} > +2$ [68].

По данным антропометрии все дети были разделены на 2 подгруппы. В 1-ой группе детей с БА нормальную МТ имели 28 детей (70,0%), избыточную МТ – 12 детей (30,0%). Во 2-й группе было 33 ребенка (82,5%) с нормальной МТ и 7 детей – с избыточной МТ (17,5%) (Таблица 2.2).

Всем детям на втором этапе исследования производилось определение в сыворотке крови уровня 25(OH)D, периостина, TGF- β 1, также проводился клинический анализ крови, определение IgE общего, проведено спирометрическое исследование.

Забор крови осуществлялся натощак, в утренние часы, из локтевой вены, процедурной медицинской сестрой в условиях процедурного кабинета на базе ГБУ РО «Городская поликлиника №3». Образцы венозной крови забирали по стандартной методике в пробирки типа 368815-BD Vacutainer (США) и доставляли в лабораторию.

Таблица 2.2 – Характеристика участников на 2 этапе исследования

Показатель	1 группа (n=40)	2 группа (n=40)	p
Возраст, годы	12,0 \pm 2,8	11,9 \pm 3,3	0,96
Девочки, n (%)	15 (37,5%)	14 (35,0%)	0,12
Мальчики, n (%)	25 (62,5%)	26 (65,0%)	0,20
Группа (Z-score ИМТ/ возраст) -1...+1SDS			
Всего, n (%)	28 (70,0%)	33 (82,5%)	0,29
Девочки, n (%)	11 (39,2%)	11 (33,3%)	0,84
Мальчики, n (%)	17 (60,8%)	22 (66,7%)	0,84
Группа (Z-score ИМТ/ возраст) +1-2SDS			
Всего, n (%)	12 (30,0%)	7 (17,5%)	0,29
Девочки, n (%)	4 (33,3%)	3 (42,8%)	0,93
Мальчики, n (%)	8 (66,7%)	4 (57,2%)	0,93

Для получения сыворотки кровь оставляли при комнатной температуре на 15 мин, затем пастеровской пипеткой отделяли сгусток от стенок пробирки, центрифугировали 10 мин при 3000 оборотах/мин. и помещали в пластиковые микроцентрифужные пробирки типа «ЭППЕНДОРФ» (ООО «ТЗК Техоснастка», Москва). Получившуюся сыворотку хранили при температуре -40 °С.

После размораживания производили определение концентрации 25(OH)D,

периостина, TGF- β 1 в сыворотке крови на иммуноферментном анализаторе StatFax – 2100 методом ИФА с использованием наборов с использованием наборов "25OH Vitamin D Total ELISA Kit" (DIAsource ImmunoAssaysSA, Бельгия), "ELISA Kit for Periostin", (Cloud-Clone Corp., США), "ELISA Kit for Transforming Growth Factor Beta 1" (Cloud-Clone Corp., США) в соответствии с протоколами производителя, в Центральной научно- исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (заведующий лабораторией – к.м.н., доцент Никифоров А.А.).

За нормальное содержание витамина Д принимали концентрацию 25(OH)D в сыворотке крови >30 нг/мл (75 нмоль/л), недостаточное – 21-30 нг/мл (51-75 нмоль/л), дефицит – <20 нг/мл (<50 нмоль/л) [150]. Нормы периостина в образцах сыворотке/плазме человека в 500-кратном разведении: 132,4~859,6 нг/мл. Нормы TGF- β 1 в 3-кратном разведении в сыворотке/плазме: 82,4~702,4пг/мл.

Исследование клинического анализа крови и общего IgE проводилось на базе ГБУ РО «Городская поликлиника №3» в утренние часы, натощак. Забор крови проводился для клинического анализа крови из 4 пальца правой руки, для определения общего IgE из локтевой вены. Исследование клинического анализа крови проводили при помощи автоматического Гематологического анализатора МЕК 6400 К (Япония), согласно инструкции производителя. Проводилась оценка эозинофилов крови, норма содержание эозинофилов в крови — от 1 до 5% от общего количества лейкоцитов. Сывороточную концентрацию общего IgE определяли на иммуноферментном анализаторе StatFax-2100 методом ИФА. Норма общего IgE у детей до 3 лет – 10 МЕ/мл, от 4 до 7 лет – 50 МЕ/мл, от 7 до 14 лет – 100 МЕ/мл, от 15 до 17 лет – 130 МЕ/мл.

Спирометрическое исследование проводилось на компьютерном спирометре Spirolab 1, MIR (Италия). Проводили оценку следующих параметров: жизненную емкость легких (ЖЕЛ), форсированную жизненную емкость легких выдоха (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁), максимальную объемную скорость при выдохе 25% ФЖЕЛ (МОС₂₅), максимальную объемную скорость при выдохе 50% ФЖЕЛ (МОС₅₀), максимальную объемную скорость при выдохе 75% ФЖЕЛ (МОС₇₅), соотношение ОФВ₁ / ЖЕЛ (индекс Тиффно),

соотношение $\text{ОФВ}_1 / \text{ФЖЕЛ}$ (индекс Генслера). Оценка результатов проводилась в соответствии с действующим руководством по проведению спирометрии [16].

На третьем этапе всем детям со сниженным уровнем 25(OH)D в сыворотке крови проводилась коррекция гиповитаминоза Д. В соответствии с Национальной программой «Недостаточность витамина Д у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» (2018) оценивали полученные результаты и проводилась фармакологическая коррекция препаратом колекальциферол (вит. D3), Код АТХ: А11СС05 (Colecalciferol). За нормальный уровень принимали концентрацию 25(OH)D в сыворотке крови >30 нг/мл, недостаточность – 21-30 нг/мл, дефицит – <20 нг/мл, глубокий дефицит – <10 нг/мл. При нормальном уровне 25(OH)D в сыворотке крови назначалась профилактическая доза VD (1000 ME), при недостаточности – 2000 ME, при дефиците – 3000 ME, при глубоком дефиците – 4000 ME VD. При концентрации 25(OH)D в сыворотке крови <30 нг/мл при повторном обследовании через 1 месяц приема VD — дети продолжали получать лечебную дозу VD в зависимости от уровня 25(OH)D в сыворотке крови в течении 15 дней, далее при достижении уровня 25(OH)D в сыворотке крови ≥ 30 нг/мл назначалась профилактическая дозировка [12].

На 4 этапе через 6 месяцев от начала приема колекальциферола, всем детям, проводилось повторное определение уровня 25(OH)D, периостина, TGF- $\beta 1$ в сыворотке крови, а также проведение спирометрии.

При анализе результатов VD-саплементации дети были распределены на 4 группы: 1а группа – 40 детей с БА до коррекции VD, 1б группа - дети с БА после коррекции VD (n=40), 2а группа включала 40 здоровых детей (группа сравнения) до коррекции, 2б группа – дети после коррекции VD-статуса (n=40).

Статистическая обработка данных производилась при помощи стандартного пакета программ MSExcel 2016 и Statistica 6.0.

Для проверки нормальности распределения нами были графически проанализированы гистограммы распределения. Рассчитывались показатели асимметрии и эксцесса, критерии нормальности Колмогорова-Смирнова, тест

нормальности Шапиро-Уилка.

После проверки нормальности распределения применены методы непараметрической статистики. U-критерий Манна-Уитни применялся нами с целью выявления существенных различий по признакам в независимых группах. Сравнение трёх несвязанных между собой групп, имеющих распределение отличное от нормального по количественному признаку, выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса.

Для выявления связей между признаками, нами был использован корреляционный анализ Спирмена. Оценка коэффициента корреляции проводилась согласно следующим критериям: менее 0,30 – слабая корреляция; от 0,3 до 0,5 – умеренная корреляция; от 0,5 до 0,7 – выраженная корреляция; от 0,7 до 0,9 – высокая корреляция.

Непрерывные переменные были представлены в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом (25-75 процентиля).

В случаях, когда значения описывались номинально, производился подсчет частот встречаемости признака, и определялись различия методом χ^2 – квадрат с поправками для малых выборок (если один из показателей был менее 4, то вводилась поправка Йейтса) (χ^2 по Пирсону) (χ^2 , df, p), где df – степень свободы модели. В случаях, где было необходимо установить точное значение p, использовался точный критерий Фишера.

Логистическая регрессия применялась нами с целью определения нелинейных связей бинарных признаков с качественными и/или количественными признаками. Проводился расчет отношения шансов (ОШ) — наступления неблагоприятного события и 95% доверительного интервала (ДИ).

С целью углубленного изучения зависимости данных величин от времени рассчитаны показатели динамического ряда, графически отображены полиномиальные линии тренда с определением коэффициента достоверности аппроксимации (модель считалась статистически значимой при $R^2 > 0,8$).

Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Эпидемиология бронхиальной астмы у детей в Рязанской области

Изучение распространенности и заболеваемости детского населения проводилось ретроспективно по данным результатов годовых отчетов форма федерально-статистического наблюдения №12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации» (форма 12) г. Рязани и Рязанской области за 2013-2023 гг. в сравнении с соответствующими показателями по Российской Федерации (РФ), ранее опубликованных данных в статистических сборниках Минздрава за соответствующие годы. В доступной литературе отсутствовали данные о показателях распространенности БА с 2020-2023 гг. по РФ и по Центральному Федеральному округу (ЦФО) среди детей и подростков.

Показатель распространенности БА среди детей до 14 лет в Рязанской области за период 2013-2019 гг. имел тенденцию к снижению, и значительно был меньше, чем соответствующий показатель по РФ и по ЦФО (Рисунок 3.1).

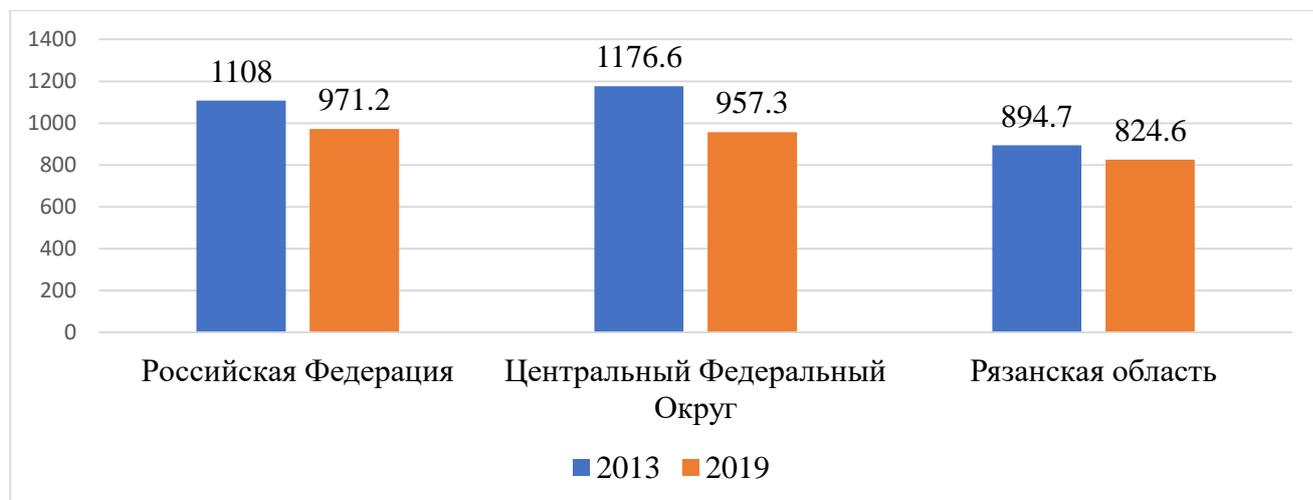


Рисунок 3.1 – Динамика распространенности БА детского населения 0-14 лет Российской Федерации, Центрального Федерального Округа, Рязанской области в 2013г., в 2019г. (на 100 тыс. населения)

Однако показатель распространенности БА среди подростков 15-17 лет Рязанской области за период 2013-2019 гг. был выше соответствующих показателей по РФ и ниже по ЦФО (Рисунок 3.2).

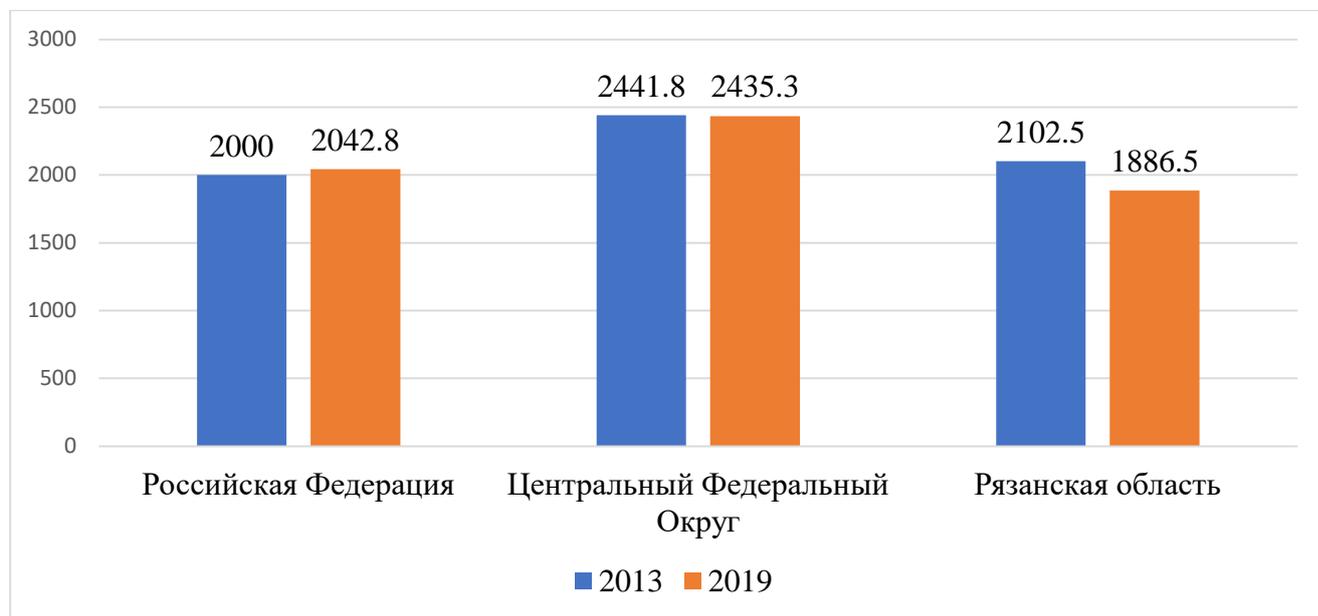


Рисунок 3.2 – Динамика распространенности БА детского населения 15-17 лет Российской Федерации, Центрального Федерального Округа, Рязанской области в 2013г., в 2019 г. (на 100 тыс. населения)

Распространенность БА среди пациентов в возрасте до 14 лет за период 2013 – 2019 гг. в среднем составила $864,2 \pm 34,2$ (на 100 тыс. населения), что ниже соответствующих показателей по РФ и ниже по ЦФО ($H=13,1$, $p=0,0014$). Анализ статистических данных возрастной группы подростков 15–17 лет показал, что средние значение распространенности БА составило $2047,8 \pm 135,1$ (на 100 тыс. населения), что выше показателя распространенности БА по РФ, но ниже по ЦФО ($H=11,7$, $p=0,0028$).

В результате проведенного ранжирования по возрастанию средних показателей распространенности БА на 100 тыс. детского населения до 14 лет за период 2013-2019 гг., показатели Рязанской области ниже, чем данные по РФ и по ЦФО (Таблица 3.1).

Среди подростков показатель распространенности БА в Рязанской области за период 2013-2019 гг. превышал показатели по РФ, но ниже, чем по ЦФО (Таблица 3.2).

Таблица 3.1 – Статистические показатели динамических рядов распространенности БА детского населения от 0 до 14 лет Российской Федерации, Центрального Федерального округа и Рязанской области в 2013-2019гг. (на 100 тыс. населения)

Субъекты Федерации	Размах	Минимум	Максимум	Среднее	Стд. Ошибка среднего	Стд. отклонение	Дисперсия
Российская Федерация	136,8	971,2	1108	1064,8	19,3	47,5	2257,9
ЦФО	219,3	957,3	1176,6	1082,2	31,6	77,4	5994,1
Рязанская область	93,1	820,4	915,3	864,2	14,4	38,3	1467,0

Таблица 3.2 – Статистические показатели динамических рядов распространенности БА детского населения от 15 до 17 лет Российской Федерации, Центрального Федерального округа и Рязанской области в 2013-2019гг. (на 100 тыс. населения)

Субъекты Федерации	Размах	Минимум	Максимум	Среднее	Стд. Ошибка среднего	Стд. отклонение	Дисперсия
Российская Федерация	95,2	2000,0	2095,2	2045,4	15,0	36,7	1351,3
ЦФО	92,9	2435,3	2528,2	2487,0	16,5	40,5	1644,0
Рязанская область	440,2	1772,4	2212,6	2047,8	55,1	146,0	21323,6

Анализ статистических данных по отдельным возрастным группам показал, что в наибольшие значения распространенности БА в Рязанской области характерно для подростков (1973,3 на 100 тыс. населения), по сравнению с детьми (809,5 на 100 тыс. населения) ($U=66$, $p<0,001$).

Распространенность БА среди детей в возрасте до 14 лет в Рязанской области в период с 2013 по 2023 гг. снизилась на 26,2% ($\chi^2=35,49$, $p<0,001$), а среди подростков на 22,7% ($\chi^2=18,31$, $p<0,001$) (Рисунок 3.3).

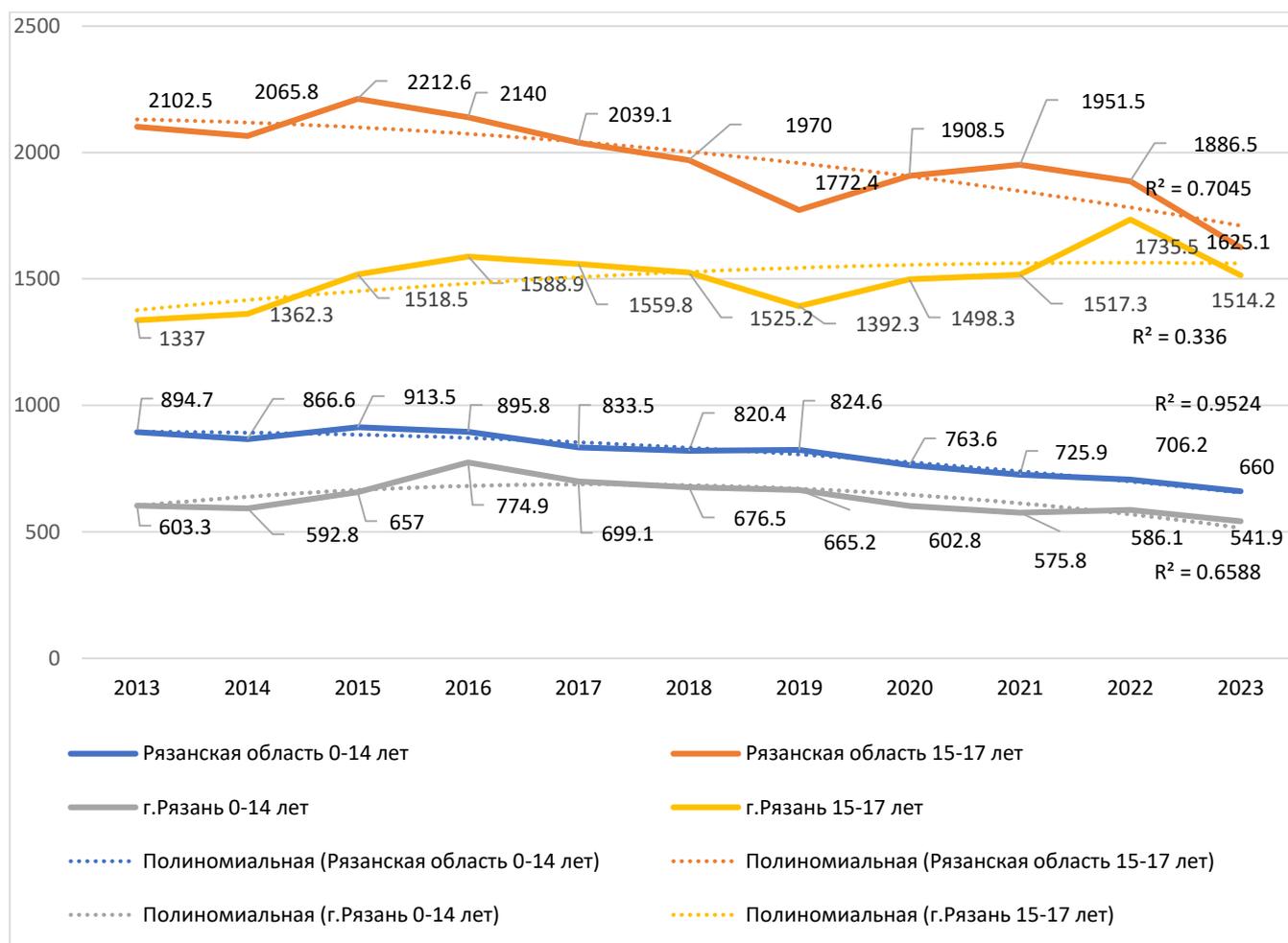


Рисунок 3.3 – Динамика распространенности БА среди детей 0-17 лет Рязанской области и г. Рязани (2013-2023 гг.) (на 100 тыс. населения)

В г. Рязани показатель распространенности БА среди детей до 14 лет с 2013 по 2023 гг. снизился на 10,0% ($\chi^2=3,67$, $p=0,05$), а среди подростков отмечалось увеличение показателя на 13,0% ($\chi^2=2,10$, $p=0,14$) (Рисунок 3.3).

Заболееваемость БА среди детей до 14 лет в Рязанской области увеличилась на 14,5% (с 106,1 до 121,6 на 100 тыс. населения, $\chi^2=1,52$, $p=0,217$). Среди

подростков показатель увеличился на 49,3% ($\chi^2=2,88$, $p=0,09$). Среди детей до 14 лет г. Рязани заболеваемость БА изменилась на 20,0% ($\chi^2=0,75$, $p=0,38$). В популяции детей подросткового возраста (15–17 лет) отмечался рост заболеваемости БА более чем в 2 раза ($\chi^2=17,5$, $p<0,001$) (Таблица 3.4).

Таким образом, по результатам проведенного исследования было установлено, что десятилетняя динамика распространенности БА среди детского населения Рязанской области за последние годы имеют тенденцию к снижению у детей до 14 лет на 26,2%, среди подростков 15-17 лет на 22,7%. По г. Рязани показатель распространенности БА за последнее десятилетие снизился среди детей до 14 лет на 10,0%, у подростков 15-17 лет увеличился на 13,0%. Показатели заболеваемости БА в последние годы, наоборот, имеют тенденцию к увеличению как по городу Рязани, так и по Рязанской области, и особенно у подростков. Это связано с проведением более углубленных медосмотров, особенно при первоначальной постановке юношей на воинский учет.

Таблица 3.3 – Динамика изменения показателей распространенности БА с 2013 по 2023 гг. среди разных возрастных групп (на 100 тыс. населения)

		2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	Динамика, %	p
Рязанская область	0-14 лет	894,7	866,6	913,5	895,8	833,5	820,4	824,6	763,6	725,9	706,2	660,0	-26,2	0,0005
	15-17 лет	2102,5	2065,8	2212,6	2140,0	2039,1	1970,0	1772,4	1908,5	1951,5	1886,5	1625,1	-22,7	0,0001
Рязань	0-14 лет	603,3	592,8	657,0	774,9	699,1	676,5	665,2	602,8	575,8	586,1	541,9	-10,0	0,0005
	15-17 лет	1337,0	1362,3	1518,5	1588,9	1559,8	1525,2	1392,3	1498,3	1517,3	1735,5	1514,2	+13,0	0,0001

55

Таблица 3.4 – Динамика изменения показателей заболеваемости БА с 2013 по 2023 гг. среди разных возрастных групп (на 100 тыс. населения)

		2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	Динамика, %	p
Рязанская область	0-14 лет	106,1	120,3	164,7	123,5	99,6	89,4	97,9	70,1	71,0	77,1	121,6	+14,5	0,01
	15-17 лет	114,1	115,6	236,2	158,6	104,7	118,8	139,2	117,6	114,8	130,7	170,4	+49,3	0,001
Рязань	0-14 лет	63,6	59,4	123,3	103,3	75,7	63,4	76,3	60,0	57,1	66,5	75,9	+20,0	0,01
	15-17 лет	43,8	66,1	198,1	51,3	55,0	28,6	32,4	27,4	55,3	89,1	93,7	+114,0	0,001

3.2.1. Оценка качества жизни родителей и детей с бронхиальной астмой

Результаты анкетирования выявили, что медиана (Me) суммарного среднего балла ответов детей с легкой и средней степенью тяжести БА составила 146,5 и 105,5 соответственно, при максимально возможном 161 балле (Таблица 3.5).

Таблица 3.5 – Результаты анкетирования детей при помощи PAQLQ(S) в зависимости от степени тяжести БА (n=115)

№	Баллы	Легкая степень тяжести БА (n=60) n, %	Средняя степень тяжести БА (n=55) n, %	p*
1.	Общий балл PAQLQ(S)	146,5 [131,3; 157,7]	105,0 [88,3; 124,7]	<0,001
2.	Сумма баллов вопросов 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 23 (Симптомы) PAQLQ(S)	64,0 [54,3; 69,0]	46,0 [37,0; 53,5]	<0,001
3.	Сумма баллов вопросов 1, 2, 3, 19, 22 (Ограничение активности) PAQLQ(S)	32,0 [29,0; 35,0]	24,5 [19,8; 28,3]	<0,001
4.	Сумма баллов вопросов 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 21 (Эмоциональная сфера) PAQLQ(S)	52,0 [47,0; 56,0]	38,5 [28,75; 44,0]	<0,001
Примечание – *- статистическая значимость различий двух относительных показателей с помощью критерия Хи-квадрат, статистическая значимость различий двух выборок по уровню количественного признака с помощью критерия Манна-Уитни				

Результаты анкетирования детей с легкой степенью тяжести БА в зависимости от терапии показали, что наиболее высокий балл были у детей без базисной терапии – 161,0 баллов [148,5; 161,0], сумма баллов детей, получавших в виде базисной терапии препарат «Монтелукаст», составила – 146,0 баллов [129,5; 157,0] ($p < 0,001$), а получавших «Бекламетазон» – 135,0 баллов [128,5; 149,0] ($p = 0,002$). Сумма баллов анкетирования детей со средней степенью тяжести БА в зависимости от вида терапии, при получении базисной терапии с применением препарата «Салметерол/Флутиказон» составила 64,0 баллов [60,5; 67,0], при комбинации препаратов «Бекламетазона» и «Монтелукаста» – 75,0 баллов [54,0; 88,0] ($p > 0,05$).

При анализе корреляции между суммой баллов по данным анкетирования детей с БА и длительностью заболевания, возрастом детей с БА, статистической значимости не выявлено – $r=0,16$; ($p=0,06$) и $r=0,13$; ($p=0,12$) соответственно. Выявлена статистически значимая корреляционная связь между суммой баллов детей с БА и видом базисной терапии – легкой интенсивности ($r=0,21$; $p=0,01$), и степенью тяжести заболевания – умеренной интенсивности ($r=-0,55$; $p<0,001$).

У 11 детей (18,3%) с легкой степенью тяжести БА и у 12 (21,8%) детей со средней степенью тяжести БА сумма баллов была менее Q1 ($\chi^2=5,72$; $p=0,01$). При оценке суммы баллов, превышавших Q3 статистической значимости, не было выявлено – у 22 (36,62%) детей с легкой степенью тяжести БА и у 7 (12,2%) опрошенных детей со средней степенью тяжести БА сумма баллов превышала Q3 ($\chi^2=0,24$; $p=0,62$).

Медиана баллов PAQLQ(S) по отдельным показателям качества жизни соответствовали 6,0, что означало БА почти не беспокоила детей.

Результаты анкетирования выявили, что медиана суммарного среднего балла ответов родителей детей с лёгкой и средней степенью тяжести БА составила 78 и 73 баллов соответственно, при максимально возможном 91 балле (Таблица 3.6).

У 6 родителей (10,0%) детей с лёгкой степенью тяжести БА и у 15 (27,3%) родителей, детей со средней степенью тяжести БА сумма баллов была менее Q1 ($\chi^2=4,64$; $p=0,03$). При оценке суммы баллов, превышавших Q3 статистической значимости, не было выявлено – у 12 (20,0%) родителей детей с лёгкой степенью тяжести БА и у 14 (25,4%) опрошенных родителей детей со средней степенью тяжести БА сумма баллов превышала Q3 ($\chi^2=0,23$; $p=0,63$).

Медиана баллов PACQLQ по отдельным показателям качества жизни соответствовали 6,0, что означало отсутствие проблем со здоровьем детей.

При ответе на 1 вопрос «Как часто за последнюю неделю вы чувствовали себя беспомощными или испуганными, когда у вашего ребенка возникали кашель, свистящие хрипы или одышка?», у 13 родителей (21,7%) детей с лёгкой степенью тяжести БА и у 25 (45,5%) родителей, детей со средней степенью тяжести БА сумма баллов была менее Q1 ($\chi^2=6,3$; $p=0,01$).

Таблица 3.6 – Результаты анкетирования родителей при помощи PACQLQ, в зависимости от степени тяжести БА детей (n=115)

Баллы	Лёгкая степень тяжести БА (n=60) Me [25%; 75%]	Средняя степень тяжести БА (n=55) Me [25%; 75%]	p*
Сумма баллов вопросов 2,4,6,8 (ограничения активности) PACQLQ	24,0 [19,0; 27,0]	23,0 [17,0; 26,5]	>0,05
Сумма баллов вопросов 1,3,5,9-13 (эмоциональная функция) PACQLQ	54,0 [45,0; 59,0]	50,0 [41,0; 59,0]	
Общий балл PACQLQ	78,0 [65,5; 86,0]	73,0 [56,5; 86,0]	
Примечание – *- статистическая значимость различий двух относительных показателей с помощью критерия Хи-квадрат, статистическая значимость различий двух выборок по уровню количественного признака с помощью критерия Манна-Уитни			

При ответе на 4 вопрос «Как часто за прошедшую неделю БА Вашего ребенка мешала Вам работать или работать по дому?», у 5 родителей (8,3%) детей с лёгкой степенью тяжести БА и у 13 (23,6%) родителей, детей со средней степенью тяжести БА сумма баллов менее Q1 ($\chi^2=4,0$; $p=0,046$). На 10 вопрос «Насколько сильно вы беспокоились о том, как ваш ребенок выполняет обычные повседневные дела в течение прошлой недели?», балл менее Q1 был у 11 родителей (18,3%) детей с лёгкой степенью тяжести БА и у 20 (36,7%) родителей, детей со средней степенью тяжести БА ($\chi^2=3,87$; $p=0,049$). При сравнении баллов ответов на вопросы, превышавшие Q3, статистической значимости не было выявлено.

Баллы анкетирования и длительность заболевания имели прямую корреляционную связь слабой интенсивности – $r=0,26$, но отсутствовала статистически значимая разница ($p>0,05$). Была выявлена прямая статистически значимая слабая корреляционная связь между суммой баллов по данным анкетирования родителей и возрастом детей с БА ($r=0,23$; $p=0,01$). Результаты анкетирования родителей детей с лёгкой степенью тяжести БА в зависимости от терапии показали, что наиболее высокие балл были у родителей, чьи дети не получали базисной терапии – 86,0 баллов [83,0; 91,0], сумма баллов родители детей, получавших в виде базисной терапии препарат «Монтелукаст», составила –

80,0 баллов [70,0; 85,2], а получавших «Бекламетазон» – 73,0 баллов [54,0; 79,0] ($N=9,81$; $p=0,007$) (Рисунок 3.4).

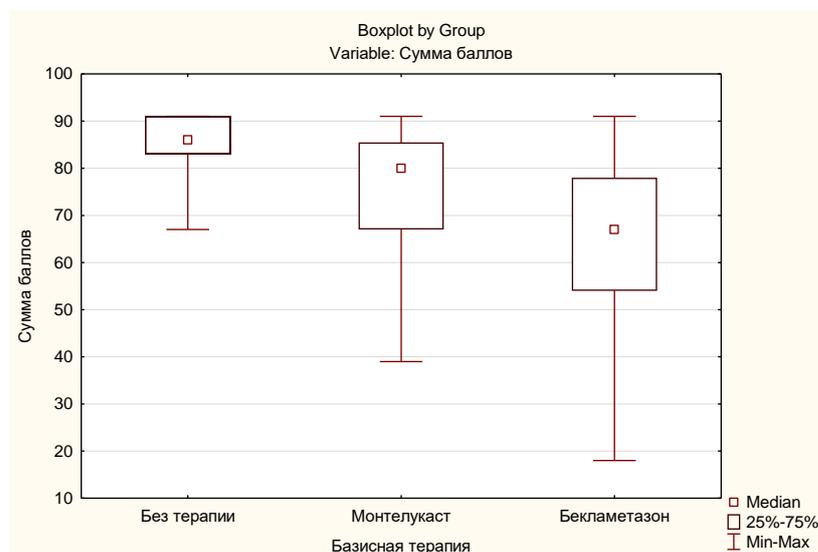


Рисунок 3.4 – Результаты анкетирования родителей детей с лёгкой степенью тяжести БА в зависимости от терапии ($n=60$)

При парном сравнении отмечается статистически значимая разница суммы баллов родителей детей, не получавших базисной терапии и получавших в виде базисной терапии препарат «Монтелукаст» ($p=0,028$), а также получавших «Бекламетазон» ($p=0,001$). Не выявлено статистически значимой разницы при парном сравнении суммы баллов родителей детей, получавших в виде базисной терапии препарат «Монтелукаст» и получавших «Бекламетазон» ($p=0,056$).

Сумма баллов анкетирования родителей детей со средней степенью тяжести БА в зависимости от вида терапии, при получении базисной терапии с применением препарата «Салметерол/Флутиказон» составила 69,0 баллов [60,0; 83,0], при комбинации препаратов «Бекламетазона» и «Монтелукаста» – 75,0 баллов [55,3; 86,5] ($p>0,05$).

Общие суммарные баллы эмоциональной функции у детей с БА составили 52,0 баллов [47,0; 56,0], у их родителей – 24,0 баллов [19,0; 27,0] ($p<0,05$). При изучении взаимосвязи между этими баллами выявлена отрицательная корреляционная связь высокой интенсивности ($r=-0,70$, $p<0,001$). Общая сумма баллов детей с БА и их родителей по ограничению активности составили 30,0

баллов [25,0; 34,0] и 53,0 баллов [42,5; 59,75] ($p < 0,05$) соответственно. Баллы анкетирования по ограничению активности детей с БА и их родителей имели обратную корреляционную связь выраженной интенсивности ($r = -0,58$, $p < 0,001$). Медиана балла по ограничению активности была выше у детей с БА, чем у их родителей: 7,0 баллов [5; 7] и 6,0 баллов [4; 7] соответственно, медиана балла эмоциональной функции детей с БА была равнозначной, как у взрослых – 6,0 баллов [5; 7].

Таким образом, результаты опроса показали зависимость качества жизни детей и родителей от тяжести течения БА у детей. У детей и родителей пациентов со средней степенью тяжести БА качество жизни страдает наиболее значительно. Оценка родителями изменений качества жизни была более тесно связана с возрастом детей и видом получения базисной терапии БА.

3.2.2. Оценка контроля бронхиальной астмы по результатам анкетирования

Результаты анкетирования показали, что полностью контролируемая БА выявлена у 77,5% ($n=31$) опрошенных детей, из них у 22,6% ($n=7$) имела место легкая интермиттирующая БА. У этой группы больных базисная терапия астмы не проводилась или проводилась короткими курсами, преимущественно сезонно, в соответствии с 1-й степенью GINA [4]. У 32,2% детей ($n=10$) имела место легкая персистирующая БА, пациенты получали терапию ИГКС в малых дозах непрерывно, в соответствии со 2-й степенью GINA. Более трети детей (45,2%, $n=14$) получали терапию соответственно среднетяжелой БА в виде комбинированных ингаляционных препаратов (низкие дозы ИГКС и длительно действующие β_2 -агонисты (ДДБА) или средние и высокие дозы ИГКС), что соответствует 3-й степени GINA. Частично контролируемая БА была зарегистрирована у 17,5% ($n=7$) пациентов, неконтролируемая БА – у 5,0% ($n=2$), это были дети со среднетяжелой БА (3-я степень GINA).

Установлено, что у всех детей с легкой степенью тяжести БА имел место полный контроль заболевания ($n=17$). При среднетяжелом течении частичный

контроль имели 30,4% (n=7); реже выявлялось отсутствие контроля БА (8,7%, n=2), и у большего количества детей (60,9%, n=14) астма была полностью контролируемой. Как у мальчиков, так и у девочек полный контроль астмы регистрировался практически с одинаковой частотой: (80,0% (n=20) и 73,3% (n=11) соответственно (p=0,92). Отсутствие контроля у мальчиков отмечалось в 4,0% (n=1) и в 6,7% у девочек (n=1) (p=0,70), частичный контроль реже отмечался у мальчиков – (16,0%, n=4), чем у девочек (20,0%, n=3) (p=0,91).

По данным анкетирования дети с полным контролем БА наиболее часто (45,2%, n=14) указывали на отсутствие обострений в течение года. У 38,7% (n=12) детей регистрировалось не более 1-2 обострений в год, а у 16,1% (n=5) обострения отмечались 3-4 раз в год. Дети с неполным контролем БА наиболее часто отмечали: 1-2 обострения в год – 42,9% (n=4); 3-4 приступа – 28,6% (n=2), а у 14,3% (n=1) детей не было обострений в течение года. Дети с неконтролируемой БА (n=2) одинаково часто указывали на 3-5 обострений в год.

Таким образом, менее половины детей со средней степенью тяжести имели БА неконтролируемую и частично контролируемую, при легкой степени тяжести полный контроль заболевания имели все дети.

3.2.3. Состояние здоровья детей с бронхиальной астмой и детей группы сравнения

Анализ имеющейся медицинской документации детей, включенных в углубленное исследование, (форм 112/у – истории развития ребенка), показал, что у детей с БА наблюдалась более высокая частота сопутствующей патологии. Среднее количество диагнозов, приходящихся на одного человека в группе детей с БА, составило $1,8 \pm 0,7$ против $0,82 \pm 0,5$ в группе сравнения (p<0,001). В 1 группе, 45,0% (n=18) детей имели одно сопутствующее заболевание, 30,0% (n=12) — 2 заболевания и остальные дети 25,0% (n=10) — 3 и более заболеваний. В группе сравнения у 22,5% (n=9) не выявлено каких-либо отклонений, у 72,5 % (n=29) — наличие одного и 5,0% (n=2) – 2-х заболеваний соответственно (p<0,05).

Первое место по частоте у детей 1 группы занимали болезни органов

дыхания, преимущественно хроническая патология носоглотки (аллергический ринит, риносинусит, риноконъюнктивит). На втором месте – болезни эндокринной системы, это были пациенты с избыточной массой тела, среди болезней костно-мышечной системы, занимающих 3 место, превалировали сколиоз и плоскостопие у обследуемых пациентов. Среди сопутствующей патологии также отмечались нарушения со стороны болезней крови (железодефицитная анемия 1 степени), органов чувств (миопия, астигматизм), патология пищеварительной системы (хронический гастродуоденит, дискинезия желчевыводящих путей), болезни системы кровообращения (функциональные нарушения, пролапс митрального клапана), кожи (атопический дерматит).

Почти у всех пациентов с БА имело место сочетание нескольких заболеваний аллергического генеза, в 5,0% случаев диагностировался атопический дерматит, у остальных — поражение верхних дыхательных путей (аллергические ринит, риносинусит, риноконъюнктивит).

В группе сравнения на первом месте была у детей патология нервной системы (вегетативная дисфункция), на 2-м месте – патология эндокринной системы (избыточная масса тела), равнозначно распределились патология дыхательной (гипертрофия небных миндалин, аденоидиты, хронический тонзиллит), костно-мышечной системы (плоскостопие, сколиоз) и болезни глаз (миопия, астигматизм) – по 12,5% (3-е место). Патология пищеварительной системы (дискинезия желчевыводящих путей), находилась на 4-м месте (Таблица 3.7).

Таблица 3.7. – Сравнительный анализ структуры патологии у обследуемых детей

Классы болезней по МКБ-10	1 группа (n=40)	2 группа (n=40)	χ^2	p*
Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм (D50-D89)	1 (2,5%)	-	0,00	1,00
Болезни эндокринной системы, расстройства питания, нарушения обмена веществ (E00-E90)	12 (30,0%)	7 (17,5%)	1,1	0,29
Болезни нервной системы (G-G99)	4 (10,0%)	9 (22,5%)	1,47	0,25
Болезни глаза и его придаточного аппарата (H00-H59)	3 (7,5%)	5 (12,5%)	0,14	0,70
Болезни уха и сосцевидного отростка (H60-H95)	-	-	-	-
Болезни системы кровообращения (I00-I99)	4 (10,0%)	-	2,37	0,12
Болезни органов дыхания (J00-J99)	33 (82,5%)	5 (12,5%)	36,5	<0,001
Болезни органов пищеварения (K00-K93)	6 (15,0%)	2 (5,0%)	1,25	0,26
Болезни кожи и подкожной клетчатки (L00-L99)	2 (5,0%)	-	0,51	0,47
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (M00-M99)	7 (17,5%)	5 (12,5%)	0,1	0,75
Болезни мочеполовой системы (N00-N99)	-	-	-	-
Примечание – *- статистическая значимость различий двух относительных показателей с помощью критерия Хи-квадрат				

Дети в группе с БА чаще болели ОРЗ по сравнению с детьми группы сравнения ($p=0,049$). Так, у детей 1 группы со средней степенью тяжести БА более чем в 3 раза чаще регистрировались ОРЗ, чем у детей с легкой степенью тяжести БА ($p=0,001$). Частота ОРЗ менее 2 раз в года в 1 группе детей с БА отмечалась в 35% случаев, в группе сравнения – в 55% случаев ($p=0,021$). Два раза в год простудными заболеваниями страдали 32,5% человек 1 группы и 30,0% человек группы сравнения ($p>0,05$). У обследуемых 1 группы три и более раз в год ОРЗ регистрировались более чем в 2 раза чаще, чем у детей группы сравнения ($p=0,041$).

Заболевания нервной системы встречались чаще у детей группы сравнения, однако статистически значимой разницы не было выявлено ($p=0,25$).

Патология органов зрения преобладала у детей в группе сравнения. Чаще зарегистрирована была миопия в обеих группах – 6,6% и 7,5% соответственно, но статистически значимой разницы не было выявлено. У мальчиков группы сравнения почти в 2 раза чаще встречалась данная патология.

Патология органов дыхания (аллергический ринит, риносинусит, риноконъюнктивит синдром, гипертрофия небных миндалин) преобладала у детей 1 группы: 85,2% против 12,5% ($p<0,001$) соответственно.

Патология желудочно-кишечного тракта в 3 раза чаще регистрировалась в группе детей с БА. У девочек данная патология была зарегистрирована в 2 раза чаще, чем у мальчиков 1 группы, и в 4 раза чаще чем у девочек группы сравнения, но статистически значимой разницы не было выявлено ($p>0,05$). У мальчиков с БА патология пищеварительной системы была зарегистрирована в 2 раза чаще чем у мальчиков группы сравнения – 5,0 % и 2,5% соответственно ($p>0,05$).

Среди заболеваний костно-мышечной системы были зарегистрированы плоскостопие и сколиоз. Плоскостопие у детей 1 группы и группы сравнения выявилось одинаково – по 10,0% случаев в каждой группе. Сколиоз – в 7,5% случаев против 2,5% во 2 группе ($p>0,05$). При этом у детей с БА, патология костно-мышечной системы в почти в 2 раза чаще регистрировалась у мальчиков, чем у девочек с БА.

Таким образом, коморбидная патология, частота ОРЗ у детей с БА

регистрировалась в 2 раза чаще, чем в группе сравнения ($p < 0,05$). При лечении БА важно выявлять и контролировать сопутствующие заболевания, поскольку эти состояния могут ухудшать качество жизни и влиять на контроль БА. Оказание медицинской помощи пациентам с БА и коморбидной патологией требует от врача особого внимания.

3.3.1. Значение традиционных маркеров аллергического воспаления у детей с бронхиальной астмой: эозинофилы в периферической крови, общий и специфический Ig E

Эозинофилы – важнейшие клетки при аллергическом воспалении. По данным литературы, эозинофилы крови могут, коррелировать с уровнем аллергического воспаления [82]. Эозинофилия крови, по данным GINA, играет важную роль в фенотипировании БА и является фактором риска будущих обострений [18].

В нашем исследовании уровень эозинофилов крови у детей с БА колебался в диапазоне от 0 до 4%, ($Me = 1,5 [1; 3]$ %), что не отличалось от значений, полученных в группе сравнения – 1,0 [0; 2] %, ($p = 0,12$) (Рисунок 3.5). Средние значения эозинофилов крови у детей с БА в нашем исследовании соответствовали норме согласно референсным данным ($< 5\%$), обычно приводимым в гемограмме и международных руководствах [135]. В ходе исследования, установлено, у всех пациентов, включённых в исследование, уровень эозинофилов не превышал $\leq 5\%$, учитывая, что все дети находились в стадии ремиссии. Степень тяжести ($p = 0,47$), количество обострений ($p = 0,62$) не оказывали влияние на количество эозинофилов в крови.

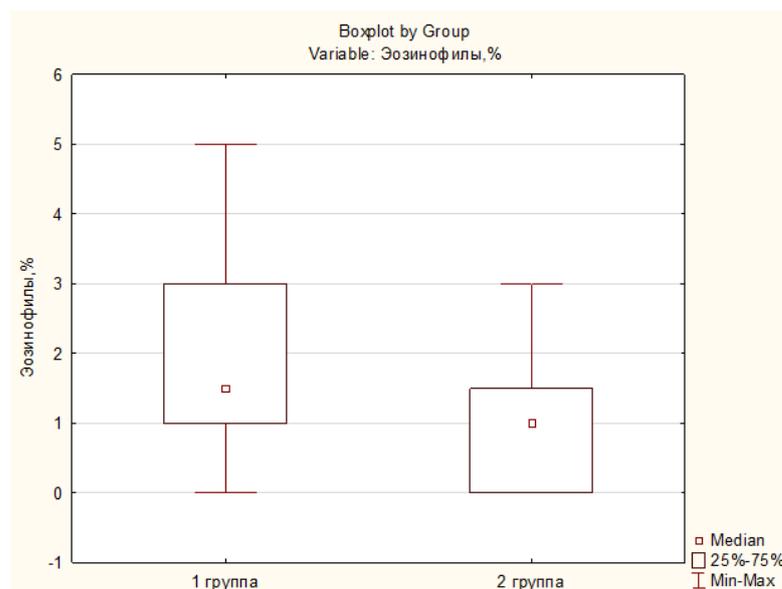


Рисунок 3.5 – Распределение эозинофилов в крови у детей с БА и в группе сравнения

Значимых различий по количеству эозинофилов крови в зависимости от возраста ($p=0,64$), показателей ИМТ ($p=0,83$) и пола детей, страдающих БА ($p=0,49$) не получено. Анализируя уровень эозинофилов в крови и длительность заболевания у детей с БА, не выявлено статистически значимой разницы достоверности ($H=0,25$, $df=2$, $p=0,87$). Не выявлено статистически значимой взаимосвязи между количеством эозинофилов в крови и общим IgE в сыворотке крови ($r=0,14$, $p=0,38$), количеством эозинофилов в крови и числом обострений БА в год ($r=0,01$, $p=0,87$), между числом эозинофилов в крови и уровнем 25(OH)D в сыворотке крови у обследованных детей ($r=0,05$, $p=0,74$).

Колебания общего IgE в группе детей с БА находились в диапазоне от 72–840 МЕ/мл с медианой общего IgE (Me общего IgE) – 264,5 МЕ/мл [133,1; 509,5], что значимо больше, чем в группе сравнения – 46,0 МЕ/мл [26,1; 63,5] ($p<0,001$). При сравнении уровня общего IgE в группах детей по степени тяжести, уровню контроля, количеству обострений в год, по показателям ИМТ, полу, достоверных различий не получено, но имел тенденцию к более высоким показателям при среднетяжелом течении и при отсутствии контроля заболевания ($p>0,05$) (Таблица 3.8). Уровень общего IgE в сыворотке крови не зависел от длительности заболевания БА ($H=1,01$, $df=2$, $p=0,603$), при длительности заболевания 1-3 года

Ме общего IgE – 260,0 МЕ/мл [129,9; 456,0], 4-6 лет – 328,0 МЕ/мл [188,0; 511,0], 7 лет и более – 257,0 МЕ/мл [137,8; 528,8] ($p>0,05$).

При анализе уровня специфического IgE по данным амбулаторных карт (форм 112/у – истории развития ребенка), выявлено преобладание бытовой сенсibilизации: к домашней пыли – 70,0% ($n=28$), к клещам домашней пыли – 65,0% ($n=26$), при этом высокий класс сенсibilизации к данным аллергенам имели 40,0% ($n=10$) и 46,2% ($n=12$) обследованных соответственно. Эпидермальная сенсibilизация отмечалась у 55,0% детей с БА ($n=22$). Для пылевой сенсibilизации получены несколько меньшие значения – у 37,5% пациентов ($n=15$), из которых частота сенсibilизации к пыльце деревьев раннего цветения составила 73,3% ($n=11$), к злакам – 33,3% ($n=5$), к пыльце сорных трав составила 60,0% ($n=9$). Грибковая сенсibilизация к смеси плесневых аллергенов выявлена у 15,0% ($n=6$) детей с БА. Изолированная бытовая сенсibilизация выявлена 7,3% пациентов с БА ($n=3$), при этом уровень общего IgE в группе с моносенсibilизацией и в группе детей с полисенсibilизацией не различался ($p=0,71$), но был незначительно выше чем при полисенсibilизации – 269 [197; 361] МЕ/мл и 260 [136; 544] МЕ/мл соответственно ($p>0,05$).

Таблица 3.8. – Медиана общего Ig E в сыворотке крови у детей с БА в зависимости от пола, степени тяжести, уровня контроля, ИТМ, количества обострений, длительности заболевания и степени тяжести (МЕ/мл)

Фактор		Ig E общий, МЕ/мл Me [25%; 75%]	p*
Пол	Мальчики	255,0 [128,0; 520,0]	>0,05
	Девочки	453,0 [249,0; 516,5]	
Степень тяжести	Легкая	257,0 [144,0; 410,0]	>0,05
	Среднетяжелая	454,0 [135,3; 623,5]	
Контроль	Полный	258,0 [140,0; 467,0]	>0,05
	Частичный	453,0 [125,0; 544,0]	
	Неконтролируемая	460,0 [285,0; 635,0]	
Масса тела	Z-score ИМТ/ возраст -1...+1SDS	410,0 [132,5; 549,5]	>0,05
	Z-score ИМТ/ возраст +1-2SDS	255,0 [176,3; 355,3]	
Количество обострений	Нет	187,0 [125,5; 454,5]	>0,05
	1	367,5 [257,3; 556,0]	
	2	207,0 [128,5; 552,5]	
	3 и более	328,0 [255,0; 555,0]	
Сенсибилизация	Моносенсибилизация	269,0 [197,0; 361,0]	>0,05
	Полисенсибилизация	260,0 [136,0; 544,0]	
Примечание – * - статистическая значимость различий двух выборок по уровню количественного признака с помощью критерия Манна-Уитни			

Таким образом, анализ результатов лабораторного исследования традиционных маркеров (общий IgE, эозинофилы, специфический IgE) не отражали тяжесть течения БА и не зависели от количества обострений у пациентов. Определение этих показателей только косвенно говорит о аллергическом фенотипе бронхиальной астмы и не позволяет оценивать текущее состояние пациента.

3.3.2. Обеспеченность витамином D детей г. Рязани, страдающих бронхиальной астмой

В результате обследования было выявлено, что большинство детей имели низкий уровень 25(OH)D в сыворотке крови, а при этом дефицит VD регистрировался в 2 раза чаще чем в группе сравнения ($p=0,002$) (Таблица 3.9).

Статистически значимых гендерных отличий не было выявлено в обеих группах. Медиана 25(OH)D (Me 25(OH)D) в 1й группе у девочек составила 15,8 нг/мл [13,8; 24,7], у мальчиков – 16,8 нг/мл [13,5; 19,5] ($p=0,04$), во 2й группе – 24,9 нг/мл [18,5; 30,8] и 25,1 нг/мл [17,4; 35,0] соответственно ($p=0,045$). С нормальным VD статусом в 1 группе было 20,0% ($n=3$) девочек и 16,0% ($n=4$) мальчиков, в группе сравнения – 35,7% ($n=5$) и 42,3% ($n=11$) соответственно ($p>0,05$).

Me 25(OH)D в сыворотке крови у детей с нормальной массой тела соответствовала дефицитному состоянию в 1 группе (17,1 нг/мл [14,05; 23,17]), и недостаточной обеспеченности – в группе сравнения (26,4 нг/мл [19,6; 35,9]) ($p=0,003$).

При этом Me 25(OH)D у детей с избыточной массой тела соответствовала дефицитному состоянию независимо от наличия БА и составляла 14,9 нг/мл [13,3; 25,0] в основной группе, и 10,2 нг/мл [7,1; 19,4] – в группе сравнения ($p=0,04$).

Таблица 3.9. – Обеспеченность обследованных детей VD в зависимости от пола и нутритивного статуса пациентов

Показатель	Дефицит VD, n (%)				Недостаточность VD, n (%)				Норма VD, n (%)			
	1 группа (n=40)	2 группа (n=40)	p*	ОШ (95% ДИ)	1 группа (n=40)	2 группа (n=40)	p*	ОШ (95% ДИ)	1 группа (n=40)	2 группа (n=40)	p*	ОШ (95% ДИ)
Всего (n=80)	29 (72,5%)	14 (35,0%)	0,002	4,89 (1,89-12,66)	4 (10,0 %)	11 (27,5%)	0,08	0,29 (0,08-1,01)	7 (17,5 %)	15 (37,5%)	0,08	0,35 (0,12-0,99)
Мальчики (n=51)	19 (76,0%)	10 (38,5%)	0,01	5,06 (1,5-17,0)	2 (8,0%)	5 (19,2%)	0,44	0,36 (0,06-2,08)	4 (16,0%)	11 (42,3%)	0,07	0,26 (0,06-0,97)
Девочки (n=29)	10 (66,7%)	5 (35,7%)	0,19	3,60 (0,77-16,66)	2 (13,3%)	4 (28,6%)	0,22	0,38 (0,05-2,53)	3 (20,0%)	5 (35,7%)	0,59	0,45 (0,08-2,39)
Группа (Z-score ИМТ/ возраст) - 1...+1SDS (n=61)	20 (71,4%)	9 (27,3%)	0,001	6,67 (2,1-20,4)	4 (14,3%)	8 (24,2%)	0,515	0,52 (0,13-1,95)	4 (14,3%)	16 (48,5%)	0,010	0,17 (0,05-0,62)
Группа (Z-score ИМТ/ возраст) +1-2SDS (n=19)	8 (66,7%)	5 (71,4%)	0,76	0,8 (0,1-6,1)	1 (8,3%)	2 (28,6%)	0,60	0,22 (0,01-3,13)	3 (25,0%)	0	0,43	-
Примечание – *- статистическая значимость различий двух относительных показателей с помощью критерия Хи-квадрат, статистическая значимость различий двух выборок по уровню количественного признака с помощью критерия Манна-Уитни ОШ – отношение шансов ДИ – доверительный интервал (нижняя и верхняя граница 95%-ного доверительного интервала)												

При легкой степени тяжести БА Ме 25(OH)D в сыворотке крови у детей с нормальной массой тела соответствовала 17,4 нг/мл [15,7; 24,6], у детей с избыточной массой тела – 13,5 нг/мл [12,7; 13,5] ($p>0,05$), при средней степени тяжести БА Ме 25(OH)D у детей с нормальной массой тела – 18,2 нг/мл [14,6; 24,4], у детей с избыточной массой тела – 11,8 нг/мл [7;24; 15,1] ($p=0,007$).

Ме 25(OH)D в сыворотке крови в группе детей, страдающих БА, была в 1,5 раза ниже, чем в группе сравнения и соответствовала дефицитному состоянию – 16,7 нг/мл [7,1; 22,8] против 25,7 нг/мл [17,4; 34,2] во 2-й группе соответственно ($p=0,017$) (Рисунок 3.6).

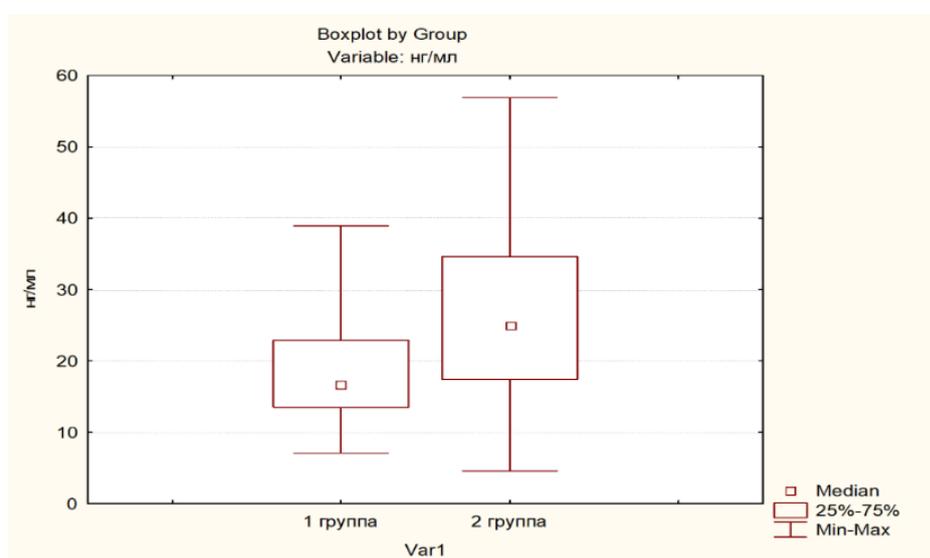


Рисунок 3.6 – Медиана 25(OH)D в сыворотке крови у детей в сравниваемых группах (нг/мл)

В 1 группе Ме 25(OH)D в сыворотке крови не зависела от тяжести течения БА, и составляла при легкой степени – 16,2 нг/мл [13,5; 22,8]), против 16,8 нг/мл [13,9; 21,6] при средней степени тяжести БА ($p=0,041$). У 11,7% ($n=2$) детей с легкой и 21,7% ($n=5$) со среднетяжелой астмой отмечался оптимальная обеспеченность VD. В группе сравнения нормальный VD-статус имели 37,5% ($n=15$) детей ($p=0,08$).

Среди детей с БА Ме 25(OH)D в сыворотке крови соответствовала дефицитному состоянию независимо от длительности заболевания ($p>0,05$) ($H=3,51$, $df=2$, $p=0,17$). При стаже заболевания 1-3 года Ме 25(OH)D – 19,5 нг/мл

[15,1; 33,3], 4-6 лет –16,2 нг/мл [11,3; 21,4], 7 лет и более – 15,2 нг/мл [11,7; 17,9] (Рисунок 3.7).

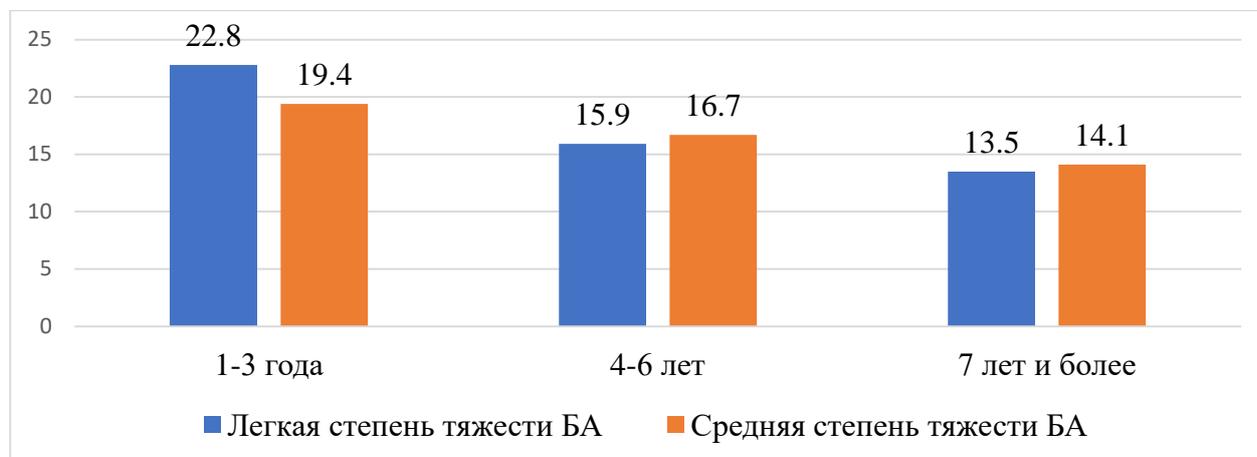


Рисунок 3.7 – Медиана 25(OH)D в сыворотке крови у детей с БА в зависимости от длительности заболевания (нг/мл)

При сравнительном анализе уровня 25(OH)D в сыворотке крови у детей с БА в зависимости от степени тяжести и длительности заболевания не выявлено статистически значимой разницы ($p > 0,05$). Выявлена отрицательная корреляционная связь умеренной интенсивности между уровнем 25(OH)D в сыворотке крови и длительностью заболевания детей с БА ($r = -0,31$; $p = 0,04$).

Ни в одной возрастной категории детей, страдающих БА, Me 25(OH)D в сыворотке крови не достигала оптимальных значений, но показатель в 1 группе стабильно был статистически значимо ниже, чем в группе сравнения ($p < 0,05$) (Рисунок 3.8). Выявлена отрицательная корреляционная связь умеренной интенсивности между уровнем 25(OH)D в сыворотке крови и возрастом детей с БА ($r = -0,36$; $p = 0,02$). В группе сравнения не выявлено статистически значимой разницы между уровнем 25(OH)D в сыворотке крови и возрастом детей ($r = -0,26$; $p = 0,09$).

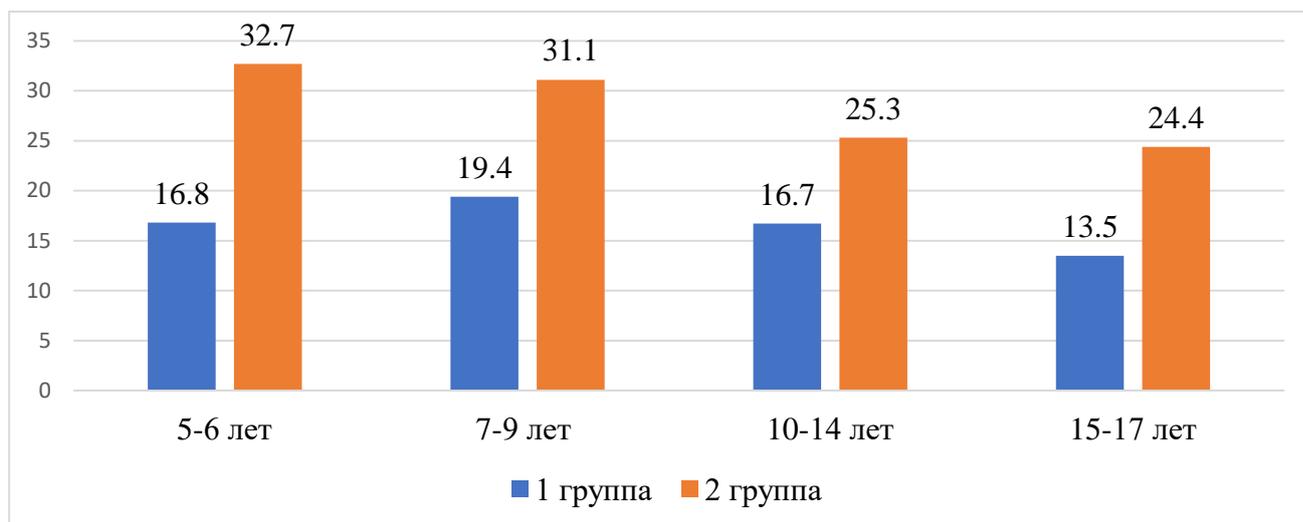


Рисунок 3.8 – Возрастная динамика медианы 25(OH)D в сыворотке крови у обследованных детей (нг/мл)

Анализируя взаимосвязь между уровнем 25(OH)D в сыворотке крови и частотой обострения заболевания у детей с БА, не было выявлено статистически значимой разницы ($N=3,89$, $df=3$, $p=0,27$). Во всех группах детей, страдающих БА Ме 25(OH)D в сыворотке крови соответствовала дефицитному состоянию и наиболее низкие показатели были в группе детей с частотой обострения 3 и более раз в году (Рисунок 3.9).

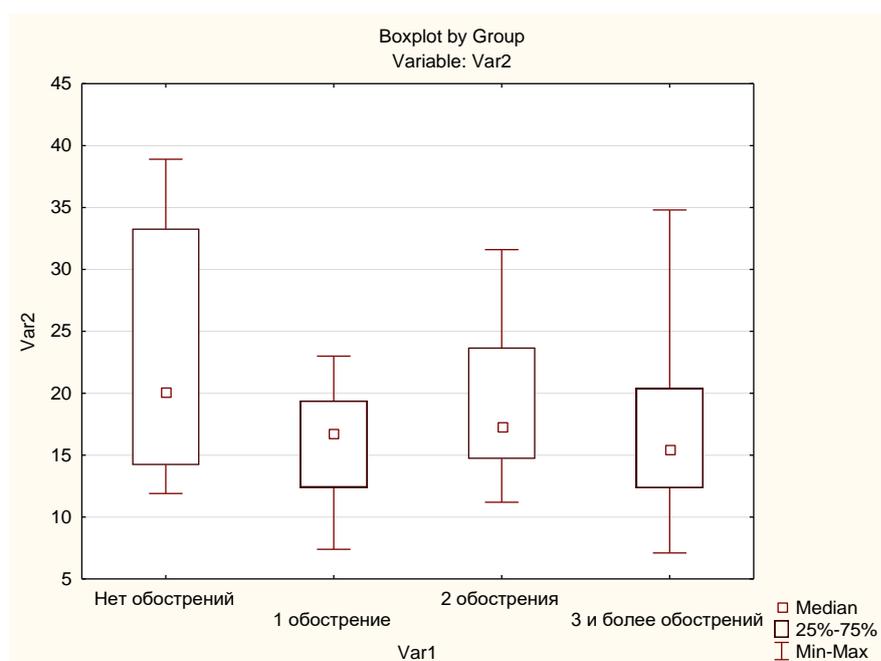


Рисунок 3.9 – Медиана 25(OH)D в сыворотке крови у детей с БА в зависимости от частоты обострений заболевания в течение года (нг/мл)

При парном сравнении групп детей по уровню 25(OH)D в сыворотке крови до приема VD с частотой обострения БА, статистическая достоверность выявлена только между группами детей с глубоким дефицитом VD и дефицитом VD в сыворотке крови ($p=0,044$) (Рисунок 3.10).

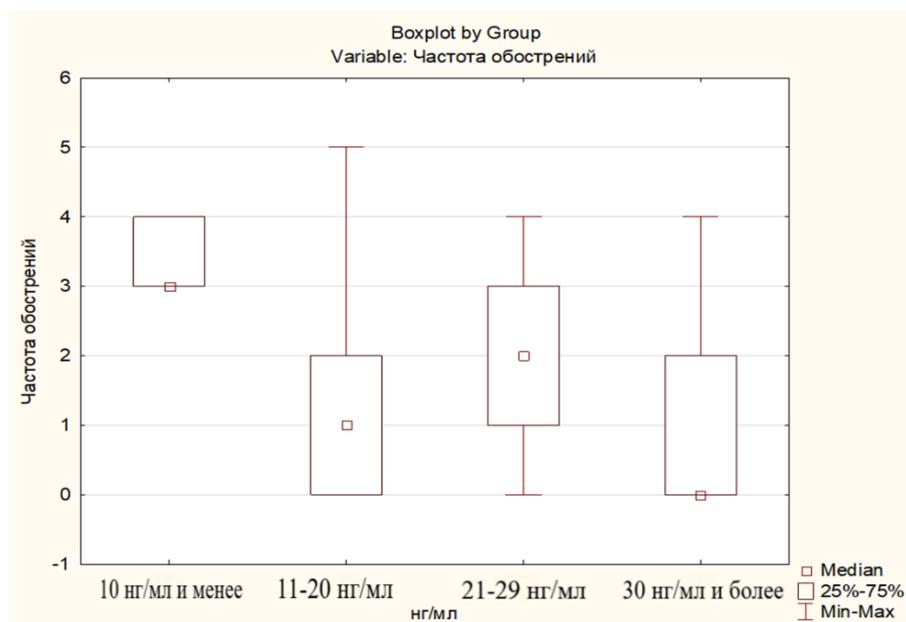


Рисунок 3.10 – Частота обострений заболевания в зависимости от уровня 25(OH)D в сыворотке крови у детей с БА до приема VD

При полном контроле заболевания ($n=31$), Me 25(OH)D=17,2 нг/мл [14,6; 24,2], и при частичном контроле заболевания ($n=7$), Me 25(OH)D=13,4 нг/мл [9,3; 15,5], соответственно. При отсутствии контроля заболевания у пациентов с БА ($n=2$), Me 25(OH)D=11,6 нг/мл [10,3; 12,9] ($H=6,18$, $df=3$, $p=0,04$). Выявлена отрицательная корреляционная связь умеренной интенсивности между уровнем сывороточного 25(OH)D и степенью контроля заболевания ($r=-0,32$; $p=0,04$).

Не выявлено корреляционной связи между уровнем общего IgE и уровнем 25(OH)D в сыворотке крови ($r=0,09$, $p=0,57$).

Выявлена отрицательная корреляционная связь умеренной интенсивности между уровнем 25(OH)D в сыворотке крови и частотой ОРЗ в течение года ($r=-0,35$, $p=0,02$).

Таким образом, низкая обеспеченность витамином Д широко распространена в детской популяции, однако у пациентов с БА ситуация ухудшается

пропорционально тяжести заболевания. Выявлена отрицательная корреляционная связь умеренной интенсивности между уровнем 25(OH)D в сыворотке крови и возрастом пациентов с БА, длительностью и степенью контроля заболевания, частотой ОРЗ.

3.3.3. Оценка уровня периостина детей г. Рязани, страдающих бронхиальной астмой

Медиана периостина в сыворотке крови в группе детей, страдающих БА, статистически значимо превышала показатель группы сравнения – 730,0 нг/мл [390,8; 1109,7] против 536,7 нг/мл [452,0; 666,2] во 2-й группе соответственно ($p=0,044$) (Рисунок 3.11).

В группе детей с БА 30,0% детей ($n=12$) имели повышенный уровень периостина. Ме периостина при легкой степени БА составляла 593,0 нг/мл [318,0; 846,3], против 751,0 нг/мл [505,0; 1140,0] при средней степени тяжести БА ($p=0,027$). У 23,5% ($n=4$) детей с легкой и 34,7% ($n=8$) со среднетяжелой астмой отмечался повышенный уровень периостина ($p>0,05$). В группе сравнения повышенный уровень периостина имели 15,0% ($n=6$) детей. Это вероятно обусловлено с активностью костного метаболизма в период активного роста.

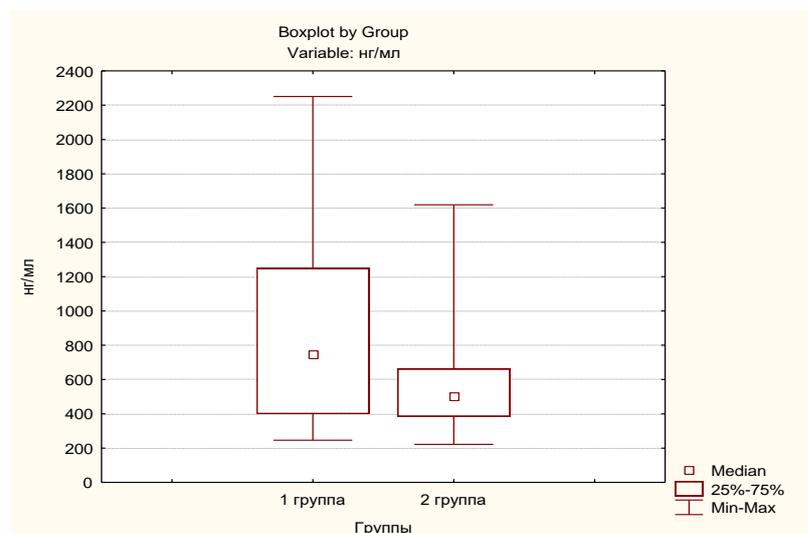


Рисунок 3.11 – Медиана периостина в сыворотке крови у обследованных детей (нг/мл)

При анализе взаимосвязи уровня периостина и 25(OH)D в сыворотке крови не выявлено статистически значимой разницы (Таблица 3.10).

Таблица 3.10 – Распределение детей по уровню 25(OH)D и периостина в сыворотке крови у детей с БА

Показатель	Повышение концентрации периостина в сыворотке крови, n (%)	Нормальная концентрация периостина в сыворотке крови, n (%)	p*
Дефицит VD, (n=29)	10 (34,5%)	19 (65,5%)	>0,05
Недостаточность VD, (n=4)	1 (25,0%)	3 (75,0%)	>0,05
Норма VD, (n=7)	1 (14,3 %)	6 (85,7%)	>0,05
Примечание – *- статистическая значимость различий двух относительных показателей с помощью критерия Хи-квадрат			

Для анализа уровня периостина в сыворотке крови в зависимости от длительности БА, пациенты были разделены на 3 группы. Длительность заболевания в первой группе составила 1-3 года, во второй 4-6 лет, в третьей группе 7 лет и более. Сравнение уровня периостина в сыворотке крови у пациентов с БА между группами показало отсутствие значимых отличий ($H=0,145$, $df=2$, $p=0,93$). При анализе уровня периостина в сыворотке крови у детей с БА в зависимости от степени тяжести статистически значимых отличий не установлено. В 1-й группе детей показатель не зависел от длительности заболевания, но при средней степени тяжести БА уровень периостина в сыворотке крови был в 2 раза выше ($p>0,05$) (Таблица 3.11).

У девочек с БА Me периостина составлял 954,0 нг/мл [414,25; 1115,0] против 760,0 нг/мл [418,25; 1356,62] у девочек группы сравнения ($p=0,72$), у мальчиков – 406,0 [261,0; 751,0], против 614,0 нг/мл [486,87; 923,12] соответственно ($p=0,017$). Не было выявлено значимой корреляции между уровнем периостина в сыворотке крови и возрастом пациентов как в группе с БА ($r=0,06$; $p=0,71$), так и в группе сравнения ($r=0,1$; $p=0,48$).

Уровень сывороточного периостина был значительно выше у детей

с 3 и более обострениями БА в год: Ме=1283,0 нг/мл [1140,0; 1490,0] ($p<0,001$).

Таблица 3.11. – Медиана концентрации периостина в сыворотке крови у детей с БА в зависимости от длительности заболевания и степени тяжести (нг/мл)

Длительность заболевания БА	Легкая степень БА Ме [25%; 75%] n=17	Средняя степень БА Ме [25%; 75%] n=23	p*
1-3 года(n=13)	267,0 [244,5; 292,5]	587,5 [357,2; 1122,2]	>0,05
4-6 лет (n=15)	455,5 [277,5; 687,8]	617,0 [250,5; 1167,8]	
7-13 лет (n=12)	375,7 [307,75; 882,25]	505,0 [375,5; 622,7]	

Примечание – *- статистическая значимость различий двух выборок по уровню количественного признака с помощью критерия Манна-Уитни

В группе детей без обострений в течение года Ме периостина составила 318,0 нг/мл [262,5; 469,25], с 1 обострением БА — 469,3 нг/мл [253,5; 723,0] нг/мл, с 2 обострениями БА — 546,2 нг/мл [333,25; 686,5] соответственно ($p>0,05$) (Рисунок 3.12). Установлена прямая корреляционная связь умеренной интенсивности между уровнем сывороточного периостина и частотой обострений БА в течение года ($r=0,74$; $p<0,000$).

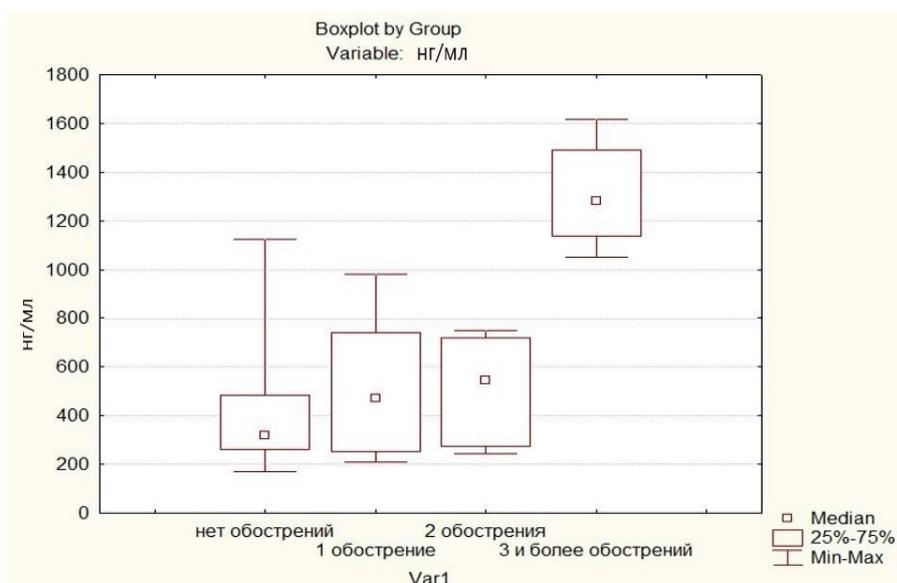


Рисунок 3.12 – Медиана периостина в сыворотке крови у детей с БА в зависимости от частоты обострений заболевания (нг/мл)

Уровень периостина находился в пределах нормативных значений у детей с БА при полном контроле заболевания ($n=31$), $Me=455,5$ нг/мл [265,5; 789,5], и при частичном контроле заболевания ($n=7$), $Me=740,5$ нг/мл [378,5; 1115,0], соответственно ($p>0,05$). При отсутствии контроля заболевания у пациентов с БА ($n=2$) уровень сывороточного периостина превышал нормативные значения – $Me=1369,5$ нг/мл [1309,25; 1429,75] ($p=0,041$) (Рисунок 3.13).

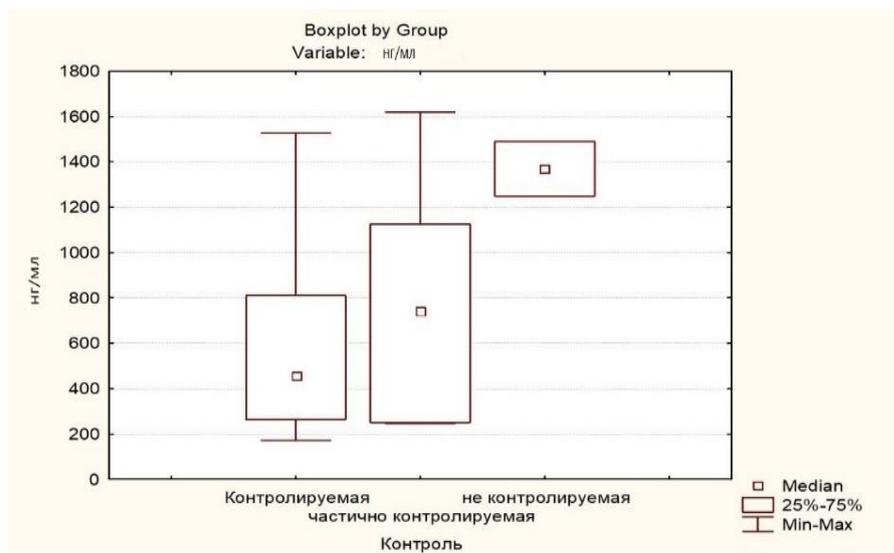


Рисунок 3.13 – Медиана периостина в сыворотке крови у детей с БА в зависимости от степени контроля БА (нг/мл)

Было обнаружено, что уровень периостина в сыворотке крови статистически значимо коррелирует с частотой обострений заболевания в течение года ($r=0,74$, $p<0,001$), со степенью контроля БА ($r=0,32$, $p=0,04$) и показателем $ОФВ_1$ ($r=-0,34$, $p=0,03$), в то время как корреляционных связей с возрастом, длительностью и тяжестью заболевания, не обнаружено (Таблица 3.12).

Результаты однофакторного линейного регрессионного анализа показали увеличение уровня периостина в сыворотке крови на 213,38 нг/мл на 1 обострение БА (коэффициент детерминации 0,547, критерий Фишера $F_{1,38}=46,047$ ($p<0,001$)).

В ходе анализа также была выявлена положительная корреляционная связь умеренной интенсивности между показателями ИМТ и степенью тяжести БА (Таблица 3.13).

Таблица 3.12 – Коэффициенты корреляции Спирмена между уровнем периостина в сыворотке крови и другими клиническими переменными у детей с БА

Показатель	Периостин сыворотки крови (нг/мл)	
	r*	p
Возраст	0,09	0,55
Длительность заболевания	-0,03	0,82
Степень тяжести заболевания	-0,15	0,33
Степень контроля заболевания	0,32	0,04
ИМТ	0,17	0,28
ОФВ ₁ , %	-0,34	0,03
МОС ₅₀	-0,21	0,17
Частота обострений заболевания в течение года	0,74	0,000
Примечание – * - коэффициент корреляции между уровнем периостина, возрастом детей, длительностью, степенью тяжести и контроля заболевания, частотой обострения, показателями спирометрии		

По данным спирографического исследования у детей с БА в период обследования Me ЖЕЛ составила 87,0 [81,0; 95,0] %, что соответствует норме. Значения показателей ФЖЕЛ также были в пределах нормы, медиана ФЖЕЛ у детей с БА составила 85,5 [82,8; 90,3] %.

Таблица 3.13 – Коэффициенты корреляции Спирмена ИМТ с уровнем периостина в сыворотке крови у детей с легкой и средней степенью тяжести БА и группы сравнения

Показатель	Периостин сыворотки крови (нг/мл)	
	r*	p
ИМТ детей с легкой степенью БА	-0,38	0,12
ИМТ детей со средней степенью БА	0,65	0,0006
ИМТ детей группы сравнения	0,09	0,57
Примечание – *r - коэффициент корреляции между уровнем периостина, ИМТ		

В связи с тем, что выраженность вентиляционных нарушений принято оценивать по изменению показателя $ОФВ_1$, в результате у обследуемых нами пациентов было выявлено снижение показателей $ОФВ_1$, что подтверждало диагноз БА.

Медиана $ОФВ_1$ составила 89,5 [79,8; 95,3]%. При этом у 75,0% (n=30) детей значения $ОФВ_1$ соответствовали возрастным критериям (>80% от нормы). Показатели индекса Тиффно и индекса Генслера соответствовали норме (100,6 [92,5; 107,3] %, 102,4 [95,1; 109,9] % соответственно).

По данным спирографии также было зарегистрировано снижение максимальной объемной скорости потока у детей с БА. Изменения отмечались в точке 25, 50, 75% ($МОС_{25}$ — 79,0 [69,5; 87,8]%, $МОС_{50}$ — 83,0 [71,8; 97,3]%, $МОС_{75}$ — 85,5 [73,3; 103,3]%). Спирографические показатели у детей с БА в зависимости от степени тяжести представлены в (Таблице 3.14).

При оценке контроля БА по тестам с-АСТ и АСТ медиана $ОФВ_1$ у пациентов с полным контролем БА составила 90,0 [85,0; 95,5] %, с частичным контролем — 79,0 [78,5; 90,5] %, при отсутствии контроля — 73,5 [72,75; 74,25]% (p=0,05).

Таблица 3.14 – Показатели спирометрии у детей с БА в зависимости от степени тяжести, %

Спирографические показатели	Легкая степень БА Ме [25%; 75%] n=17	Средняя степень БА Ме [25%; 75%] n=23	p*
ЖЕЛ	89,0 [81,0; 101,5]	87,0 [82,5; 91,0]	p>0,05
ФЖЕЛ	87,0 [84,0; 89,0]	84,0 [79,0; 91,5]	
$ОФВ_1$	90,0 [84,8; 100,0]	87,5 [78,8; 94,0]	
$МОС_{25}$	80,0 [68,0; 98,3]	83,0 [76,8; 93,3]	
Индекс Генслера	97,7 [94,6; 109,6]	103,7 [97,6; 109,9]	
Индекс Тиффно	99,1 [92,3; 111,4]	100,6 [94,9; 105,2]	
Примечание – *- статистическая значимость различий двух выборок по уровню количественного признака с помощью критерия Манна-Уитни			

Не обнаружено статистически значимой взаимосвязи между уровнем

эозинофилов в крови и содержанием периостина в сыворотке крови ($r=0,09$, $p=0,58$), между уровнем общим IgE и содержанием периостина в сыворотке крови ($r=0,05$, $p=0,75$), между уровнями общего IgE в сыворотке крови и показателем ОФВ₁ ($p>0,05$).

Таким образом, концентрация периостина в сыворотке крови возрастала пропорционально степени тяжести БА, степени контроля БА и частоты обострений заболевания в течение года. Выявлена умеренная корреляционная связь между уровнем сывороточного периостина и ОФВ₁. Отсутствие динамики концентрации периостина у детей, страдающих БА, с различной длительностью заболевания может говорить, о неприменимости данного маркера для прогнозирования степени ремоделирования у детей.

3.3.4. Оценка уровня трансформирующего фактора роста $\beta 1$ в сыворотке крови обследуемых детей

Медиана TGF- $\beta 1$ в обеих группах обследованных детей соответствовала нормальным значениям: 309,0 пг/мл [210,9; 408,6] и 355,0 пг/мл [257,4; 426,8] соответственно, ($p>0,05$). Однако среди детей с БА легкой степени Me TGF- $\beta 1$ была статистически значимо ниже, чем при средней степени (300,9 пг/мл [154,5; 342]), против 369,6 пг/мл [296,1; 455,7] соответственно, и чем у детей группы сравнения (355,0 пг/мл [257,4; 426,8]) ($p < 0,05$).

Среди детей с БА и детей группы сравнения не выявлено гендерных отличий: у девочек с БА Me содержания TGF- $\beta 1$ составляла 359,1 пг/мл [299,4; 435,3] против 359,3 пг/мл [280,8; 424,9] ($p=0,98$) у девочек группы сравнения, у мальчиков – 301,8 пг/мл [210,9; 417,9], против 426,8 пг/мл [252,75; 418,12] ($p=0,84$) соответственно. Не было выявлено значимой корреляции между уровнем TGF- $\beta 1$ и возрастом пациентов как в группе с БА ($r=0,29$; $p=0,06$), так и в группе сравнения ($r=0,01$; $p=0,93$).

Сравнение уровня TGF- $\beta 1$ в сыворотке крови у пациентов с БА между группами в зависимости от длительности заболевания показало отсутствие

значимых отличий ($H=0,47$, $df=2$, $p=0,78$). У детей с БА Ме TGF- β 1 в сыворотке крови находилась в пределах нормативных значений, а наиболее низкие показатели отмечались при длительности БА более 7 лет, что может говорить о высокой комплаентности пациентов ($p>0,05$) (Рисунок 3.14).

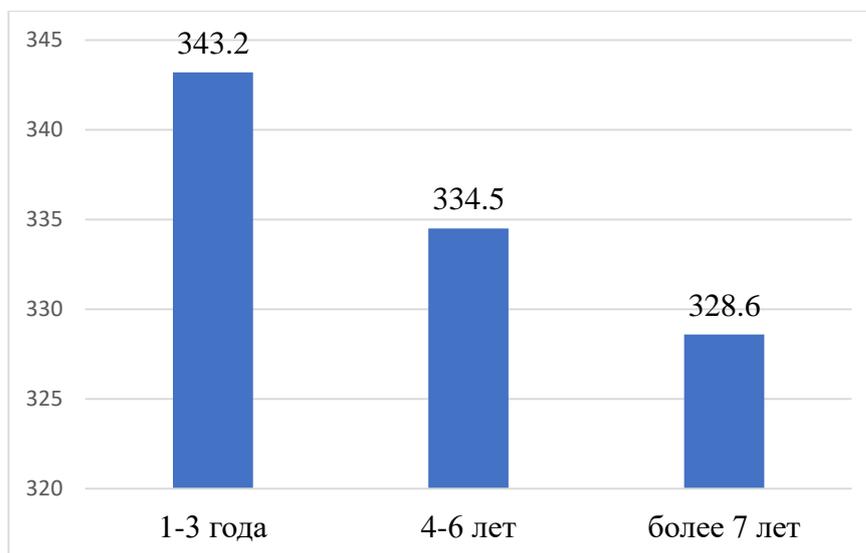


Рисунок 3.14 – Медиана TGF- β 1 в сыворотке крови у детей в зависимости от длительности БА (пг/мл) ($p>0,05$)

Сравнение уровня TGF- β 1 в сыворотке крови у пациентов с БА между группами в зависимости от частоты обострения заболевания в год показало отсутствие значимых отличий ($H=1,06$, $df=2$, $p=0,88$). Не было обнаружено значимой корреляции уровня TGF- β 1 с частотой обострений заболевания в течение года ($r=0,24$, $p=0,13$), со степенью контроля БА ($r=0,16$, $p=0,32$).

Таким образом, в нашем исследовании не было выявлено случаев повышенного содержания сывороточного TGF- β 1 как у пациентов с БА, так и в группе сравнения. При этом, у пациентов с БА легкой степени уровень TGF- β 1 был статистически значимо ниже, чем при средней степени тяжести заболевания. Нормальные значения у детей с БА TGF- β 1 в сыворотке крови указывают на отсутствии значимого ремоделирования базальной мембраны эпителия бронхов у детей и полной обратимости патологического процесса даже при длительности болезни более 7 года.

3.4. Эффективность фармакологической коррекции в отношении взаимосвязи сывороточной концентрации 25(OH)D, периостина и TGF- β 1 в зависимости от исходного уровня обеспеченности организма VD обследуемых детей

После назначенной медикаментозной коррекции VD-статуса частота регистрации дефицита VD у детей с БА снизилась в 7 раз ($p < 0,001$), увеличилось в 2,5 раза число детей с нормальной концентрацией 25(OH)D в сыворотке крови ($p = 0,028$), более чем в 4,5 раза увеличилось число детей с недостаточной обеспеченностью VD ($p = 0,001$) (Таблица 3.15).

У мальчиков, страдающих БА, частота дефицита VD снизилась в 9,5 раз. При этом увеличилось в 5 раз число детей с недостаточным VD-статусом и в 3,5 раза – с нормальной обеспеченностью. У девочек с БА также отмечалась положительная динамика: число детей с дефицитом VD снизилось в 5 раз, в 4,5 раза увеличилось число девочек с недостаточным VD-статусом. При этом произошло увеличение числа детей с нормальной обеспеченностью VD только на 33,3% (Таблица 3.15).

В группе сравнения у детей также отмечалась положительная динамика: уменьшилось число детей с дефицитом и недостаточностью VD, однако статистически значимой разницы не было выявлено ($p > 0,05$) (Таблица 3.16).

Me 25(OH)D в группе детей, страдающих БА, увеличилась в 1,5 раза и соответствовала уровню недостаточной обеспеченности организма VD – 16,7 нг/мл [7,1; 22,8] в 1а группе, против 25,7 нг/мл [17,4; 34,2] в 1б группе соответственно ($p = 0,000$) (Рисунок 3.15). Me 25(OH)D в сыворотке крови группы сравнения практически не изменилась и соответствовала недостаточной обеспеченности – 25,7 нг/мл [17,4; 34,2] и 29,2 нг/мл [24,2; 40,3] ($p = 0,09$).

Таблица 3.15 – Динамика уровня обеспеченности обследованных детей с бронхиальной астмой до и после фармакологической коррекции VD-статуса

Показатель	Дефицит VD, n (%)				Недостаточность VD, n (%)				Норма VD, n (%)			
	1а группа (n=40)	1б группа (n=40)	p*	ОШ (95% ДИ)	1а группа (n=40)	1б группа (n=40)	p*	ОШ (95% ДИ)	1а группа (n=40)	1б группа (n=40)	p*	ОШ (95% ДИ)
Всего (n=80)	29 (72,5%)	4 (10,0%)	<0,001	23,72 (6,83- 82,36)	4 (10,0%)	19 (47,5%)	0,001	0,12 (0,03- 0,41)	7 (17,5%)	17 (42,5%)	0,028	0,28 (0,10 - 0,80)
Мальчики (n=50)	19 (76,0%)	2 (8,0%)	0,001	36,42 (6,58 - 201,71)	2 (8,0%)	10 (40,0%)	0,02	0,13 (0,02- 0,68)	4 (16,0%)	13 (52,0%)	0,017	0,17 (0,04- 0,66)
Девочки (n=30)	10 (66,7%)	2 (13,3%)	0,009	13,00 (2,07- 81,48)	2 (13,3%)	9 (60,1%)	0,023	0,10 (0,01- 0,62)	3 (20,0%)	4 (26,6%)	1,0	0,68 (0,12- 3,78)
Легкая степень тяжести БА (n=34)	12 (70,5)	0 (0%)	<0,001	-	3 (17,7%)	10 (58,8%)	0,034	0,15 (0,03- 0,72)	2 (11,8%)	7 (41,2%)	0,12	0,19 (0,03- 1,11)
Средняя степень тяжести БА (n=46)	16 (69,6%)	4 (17,4%)	0,001	10,85 (2,68- 43,89)	2 (8,7%)	9 (39,1%)	0,038	0,14 (0,02- 0,79)	5 (21,7%)	10 (43,5%)	0,208	0,36 (0,10- 1,31)
Примечание –*- статистическая значимость различий двух относительных показателей с помощью критерия Хи-квадрат ОШ – отношение шансов ДИ – доверительный интервал (нижняя и верхняя граница 95%-ного доверительного интервала)												

Таблица 3.16 – Динамика уровня обеспеченности обследованных детей группы сравнения до и после фармакологической коррекции VD-статуса

Показатель	Дефицит VD, n (%)				Недостаточность VD, n (%)				Норма VD, n (%)			
	2а группа (n=40)	2б группа (n=40)	p*	ОШ (95% ДИ)	2а группа (n=40)	2б группа (n=40)	p*	ОШ (95% ДИ)	2а группа (n=40)	2б группа (n=40)	p*	ОШ (95% ДИ)
Всего (n=80)	14 (35,0%)	7 (17,5%)	0,12	2,53 (0,89- 7,20)	11 (27,5%)	13 (32,5%)	0,8	0,78 (0,30- 2,05)	15 (37,5%)	20 (50,0%)	0,36	0,60 (0,24- 1,46)
Мальчики (n=50)	10 (38,5%)	5 (19,2%)	0,22	2,62 (0,74- 9,21)	5 (19,2%)	6 (23,1%)	1,0	0,79 (0,20- 3,01)	11 (42,3%)	15 (57,7%)	0,4	0,53 (0,17- 1,61)
Девочки (n=30)	5 (35,7%)	2 (14,3%)	0,38	3,33 (0,52- 21,27)	4 (28,6%)	7 (50,0%)	0,43	0,40 (0,08- 1,90)	5 (35,7%)	5 (35,7)	0,69	1,00 (0,21- 4,69)
Примечание –*- статистическая значимость различий двух относительных показателей с помощью критерия Хи-квадрат ОШ – отношение шансов ДИ – доверительный интервал (нижняя и верхняя граница 95%-ного доверительного интервала)												

После проведенной коррекции у девочек с БА Ме 25(OH)D выросла в 1,6 раза (с 15,8 нг/мл [13,8; 24,7] до 25,8 нг/мл [23,8; 30,9] ($p=0,006$)) (Рисунок 3.15), у мальчиков – в 2 раза (с 16,8 нг/мл [13,5; 19,5] до 33,5 нг/мл [24,9; 44,1] соответственно ($p=0,000$)). В группе сравнения не выявлено статистически значимого увеличения показателя: Ме 25(OH)D у девочек выросла с 24,9 нг/мл [18,5; 30,8] до 25,3 нг/мл [24,0; 30,9], у мальчиков с 25,1 нг/мл [17,4; 35,0] до 32,4 нг/мл [24,3; 40,8] соответственно ($p>0,05$).

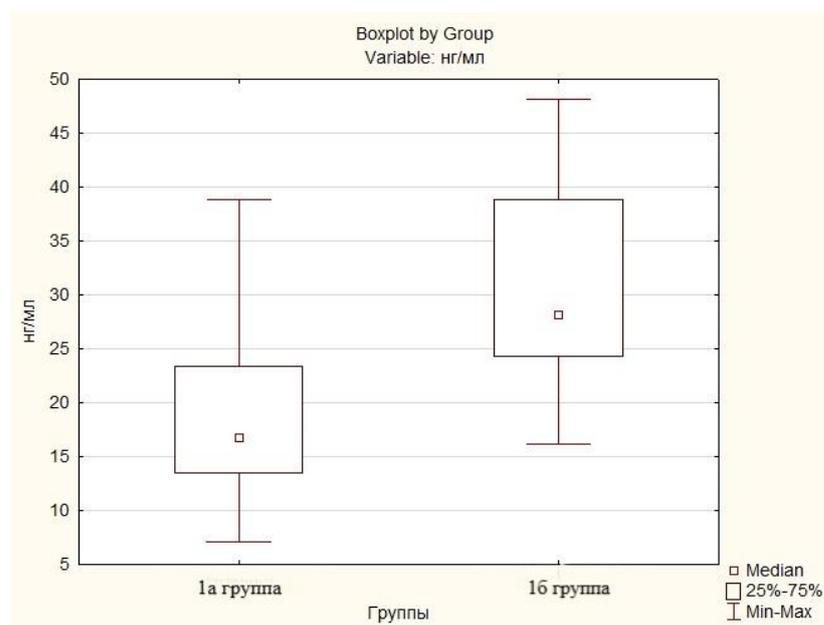


Рисунок 3.15 – Медиана 25(OH)D в сыворотке крови у детей с БА до и после фармакологической коррекции (нг/мл)

В подгруппе детей с легкой степенью БА, после коррекции VD-статуса увеличилось более чем в 3 раза число детей с недостаточностью VD и нормальной обеспеченностью, не было детей с дефицитом VD; у детей со средней степенью тяжести БА число детей с недостаточностью VD увеличилось в 4,5 раза, с нормой – в 2 раза, при этом в 4 раза снизилось число детей с дефицитом VD ($p=0,001$) (Таблица 3.17).

Среди детей с БА Ме 25(OH)D в сыворотке крови после приема VD соответствовала недостаточной обеспеченности независимо от длительности заболевания ($p<0,05$). Ни в одной возрастной категории детей, страдающих БА,

Me 25(OH)D не достигала нормальных значений, но показатель в 1б группе стабильно был статистически значимо выше, чем до приема VD ($p<0,05$) (Таблица 3.17).

В результате проведенной фармакологической коррекции у детей группы сравнения в возрасте 5-9 лет Me 25(OH)D в сыворотке крови увеличилась на 28%: с 31,1 нг/мл [19,3; 41,8] до 40,1 нг/мл [21,2; 45,4] ($p=0,43$), в группе 10-14 лет – на 19%: с 25,3 нг/мл [17,7; 33,5] до 30,2 нг/мл [25,2; 34,7] соответственно ($p<0,001$). Однако в группе детей 15-17 лет Me 25(OH)D осталась стабильной – 24,4 нг/мл [16,7; 26,8] и 24,8 нг/мл [19,4; 27,0] соответственно ($p=0,75$).

Таблица 3.17 – Медиана 25(OH)D (Me [25%; 75%]) в сыворотке крови у детей с БА в зависимости от возраста и длительности заболевания до и после приема VD (нг/мл)

Показатель	1а группа (n=40)	1б группа (n=40)	p*
Длительность заболевания			
1-5 лет (n=22)	19,2 [15,2; 27,5]	26,9 [24,1; 41,8]	0,001
6-7 лет (n=9)	15,8 [12,4; 17,4]	28,3 [25,5; 33,5]	0,01
Более 7 лет (n=9)	13,5 [11,9; 18,4]	28,1 [23,7; 34,3]	0,001
Возраст детей			
5-9 лет (n=10)	19,4 [15,8; 29,0]	28,2 [23,9; 45,1]	0,027
10-14 лет (n=19)	16,7 [13,8; 23,2]	26,9 [25,5; 33,8]	0,000
15-17 лет (n=11)	13,5 [12,3; 17,1]	28,3 [23,4; 34,8]	0,001
Всего (n=40)	16,7 [7,1; 22,8]	25,7 [17,4; 34,2]	0,000
Примечание –* - статистическая значимость различий двух выборок по уровню количественного признака с помощью критерия Манна-Уитни			

Медиана периостина в сыворотке крови у детей, страдающих БА, после приема лечебных доз VD, снизилась в 1,7 раза с 730,0 нг/мл [390,8; 1109,7] до 428,0 нг/мл [365,75; 582,5] ($p<0,001$). У детей с легкой степенью тяжести БА Me периостина после VD-коррекции снизилась в 1,5 раза – с 593,0 нг/мл [318,0; 846,3] до 402,5 нг/мл [363,5; 513,5] ($p=0,46$), со средней степенью тяжести БА в 1,7 раза –

с 751,0 нг/мл [505,0; 1140,0] до 438,5 нг/мл [387,5; 608,3] соответственно ($p=0,04$).

Число детей с БА, имевших повышенный уровень периостина, после приема VD, уменьшилось в 2,2 – раза с 30,0% ($n=12$) до 12,5% ($n=5$), однако статистически значимой разницы не было выявлено ($p=0,06$). В группе сравнения число детей с повышенным уровнем периостина после приема VD осталось прежним – 15% ($n=6$).

Среди здоровых детей Me периостина в сыворотке крови после приема VD находилась в прежнем диапазоне значений: во 2а группе – 536,7 нг/мл [452,0; 666,2], в 2б группе – 560,0 нг/мл [463,2; 790,0] ($p=0,28$).

В ходе исследования не было выявлено статистически значимых отличий Me TGF- β 1. У детей с БА после саплиментации VD показатель вырос с 309,0 пг/мл [210,9; 408,6] до 387,0 пг/мл [313,05; 425,4] ($p=0,22$), а в группе сравнения практически не изменился – 355,0 пг/мл [257,4; 426,8] и 340,5 пг/мл [223,1; 434,6] соответственно ($p=0,87$). У детей с легкой степенью тяжести БА Me TGF- β 1 увеличилась с 300,9 пг/мл [154,5; 342,0] до 380,7 пг/мл [307,7; 422,3], при средней степени тяжести – с 369,6 пг/мл [296,1; 455,7], до 395,7 пг/мл [315,3; 425,1] соответственно ($p>0,05$).

После курса витаминотерапии в группе детей без обострений в течение года Me 25(OH)D составила 33,5 нг/мл [25,1; 41,8], с 1 обострением БА — 25,5 нг/мл [21,7; 33,5], с 2 обострениями БА — 21,1 нг/мл [18,9; 23,3], соответственно ($p>0,05$) (Рисунок 3.16). Выявлена отрицательная корреляционная связь умеренной интенсивности между уровнем 25(OH)D в сыворотке крови и частотой обострений БА в течение года после нормализации VD-статуса ($r=-0,31$; $p=0,04$).

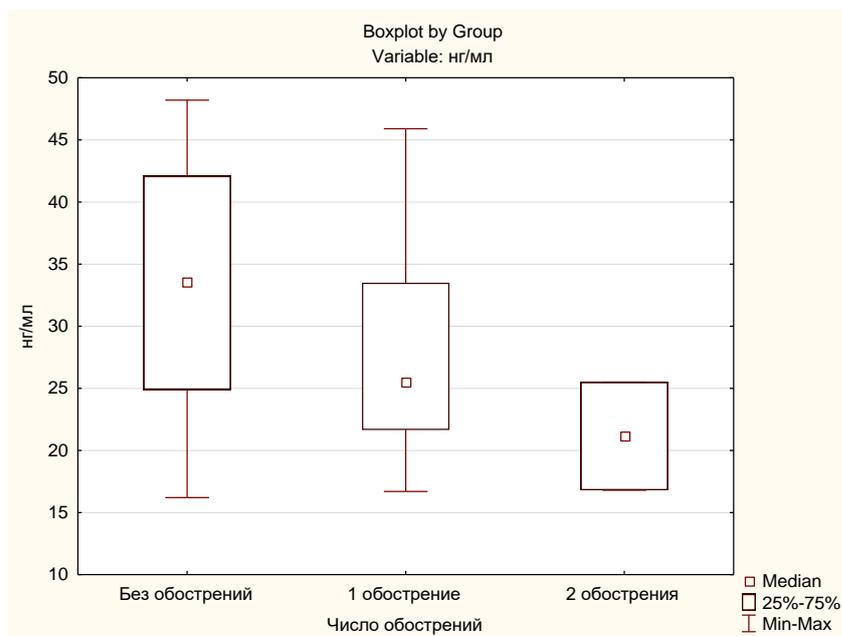


Рисунок 3.16 – Медиана 25(OH)D в сыворотке крови у детей с БА в зависимости от частоты обострений заболевания после приема VD (нг/мл)

Не было обнаружено статистически значимой взаимосвязи между уровнем VD и показателями спирометрии как у детей, страдающих БА, так и в группе сравнения (Таблица 3.18).

Таким образом, после курса витаминотерапии в течении 6 месяцев отмечено повышение уровня 25(OH)D в сыворотке крови детей, страдающих БА, особенно при легкой степени тяжести заболевания. Медиана периостина в сыворотке крови в группе детей, страдающих БА, находилась в диапазоне нормативных значений, но после приема VD статистически значимо уменьшилась ($p=0,46$). Me TGF- β 1 была в пределах нормативных значений и не зависела от VD-статуса. В ходе исследования нами установлена отрицательная корреляционная связь умеренной интенсивности между уровнем 25(OH)D в сыворотке крови детей с БА и частотой обострений заболевания.

Таблица 3.18 – Коэффициенты корреляции Спирмена между 25(OH)D и показателями функции легких до и после приема витамина Д в обследуемых группах детей

Показатели функции легких	Дефицит VD		Недостаточность VD		Норма VD	
	r	p	r	p	r	p
1а группа (n=40)						
ФЖЕЛ	0,17	0,38	0,32	0,26	0,21	0,64
ОФВ1	0,24	0,20	0,46	0,24	0,36	0,42
МОС50	0,39	0,30	0,14	0,39	0,44	0,32
ОФВ1/ ФЖЕЛ	0,10	0,19	0,36	0,50	0,44	0,32
2а группа (n=40)						
ФЖЕЛ	0,43	0,16	0,05	0,89	0,10	0,78
ОФВ1	0,12	0,70	0,36	0,37	0,28	0,42
МОС50	0,02	0,93	0,52	0,18	0,35	0,31
ОФВ1/ ФЖЕЛ	0,27	0,38	0,31	0,44	0,49	0,15
1б группа (n=40)						
ФЖЕЛ	0,55	0,44	0,23	0,33	0,11	0,55
ОФВ1	0,35	0,64	0,28	0,23	0,01	0,94
МОС50	0,08	0,91	0,04	0,85	0,13	0,60
ОФВ1/ ФЖЕЛ	0,02	0,47	0,16	0,49	0,23	0,37
2б группа (n=40)						
ФЖЕЛ	0,29	0,56	0,02	0,93	0,08	0,77
ОФВ1	0,29	0,56	0,15	0,66	0,05	0,84
МОС50	0,26	0,61	0,34	0,33	0,23	0,41
ОФВ1/ ФЖЕЛ	0,16	0,75	0,14	0,69	0,19	0,50
Примечание –* - статистическая значимость различий двух выборок по уровню количественного признака с помощью критерия Манна-Уитни						

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результаты нашего исследования показали, что в Рязанской области и г. Рязани распространенность БА среди детей в группе до 14 лет за последние десятилетие имеет тенденцию к снижению, и значительно меньше, чем соответствующий показатель по РФ и ЦФО. Показатель распространенность БА среди детей от 15 до 17 лет в г. Рязани за последние десятилетие увеличился на 13,0%, в Рязанской области снизился на 22,7%. Показатель заболеваемости БА по г. Рязани и Рязанской области продолжает увеличиваться.

В настоящее время несмотря на наличие клинических рекомендаций по лечению и профилактики БА, ежегодного обновления программы GINA, распространенность данного заболевания в мире неуклонно растет. БА оказывает влияние на качество жизни самих пациентов и их родителей [18]. В проведенном нами исследовании, выявлено, что на качество жизни пациентов с БА влияет степень тяжести заболевания, вид базисной терапии, а для родителей этих детей показатели качества жизни, также еще связаны с возрастом пациента. Это совпадает с данными научной литературы [26,56]. На качество жизни пациента с БА может также влиять и наличие сопутствующей патологии [84]. В проведенном нами исследовании, частота сопутствующей патологии у пациентов с БА почти в 2 раза выше, по сравнению со здоровыми сверстниками ($p < 0,001$).

Опубликованные данные отечественной и мировой литературы за последние десятилетие, указывают на наличие низкой обеспеченности витамином Д у детей разного возраста [1,19,128]. Сниженная обеспеченность витамина Д имела место у 2-х групп обследуемых детей. Дефицит витамина Д регистрировался у 72% пациентов с БА, что в 2 раза чаще, по сравнению со здоровыми детьми. Наши данные совпадают с данными литературы о широкой распространенности дефицита витамина Д как в общей детской популяции, так и у пациентов, страдающих БА [10,75]. Уровень 25(OH)D в сыворотке крови соответствовал

дефицитному состоянию у детей с избыточной массой тела в обеих группах. В нашем исследовании выявлена статистически значимая взаимосвязь между уровнем 25(ОН)D в сыворотке крови пациентов с БА и длительностью заболевания ($p=0,04$), возрастом пациентов ($p=0,02$) и степенью контроля заболевания ($p=0,04$).

Данные последних лет, указывали противоречивые данные о взаимосвязи между уровнем 25(ОН)D в сыворотке крови и показателями спирометрии. В нашем исследовании, мы не выявили статистически значимой взаимосвязи между уровнем 25(ОН)D в сыворотке крови и показателями спирометрии обследуемых детей.

Связь между уровнем периостина в сыворотке крови и наличием БА также активно обсуждается в последнее десятилетие. Так в работе T. Inoue et al. (2016) и С.С. Масальский и др. (2018), отмечали, что концентрация периостина в сыворотке крови была выше у детей с БА по сравнению с детьми, которые не имели каких-либо аллергических заболеваний. Также авторы указывали на необходимость определения содержания периостина в сыворотке крови для диагностики оценки степени и контроля БА у детей [8,92]. В нашем исследовании уровень периостина в сыворотке крови у детей с БА также статистически значимо превышал показатель детей группы сравнения ($p=0,027$), однако данные находились в пределах нормативных значений, а концентрация периостина у детей со средней степенью БА была статистически значимо выше, чем при легкой степени заболевания, хотя оба этих показателя находились в пределах нормальных значений.

Существуют противоречивые результаты о взаимосвязи между уровнем периостина в сыворотке крови и степенью контроля БА у детей. N.R. El Basha et al. (2018) обнаружили значительно более высокие уровни периостина в сыворотке крови у детей во время обострения астмы по сравнению с детьми со стабильной БА и здоровыми детьми контрольных групп [73]. A. Mena et al. (2017) напротив, обнаружили обратную связь — более низкий уровень периостина имел место в сыворотке крови у детей с неконтролируемой БА [107]. A. Licari et al. (2019) не обнаружили связи между контролем астмы и уровнем периостина в сыворотке крови у 121 ребенка с аллергической астмой [95]. В нашем исследовании

показатель сывороточного периостина был выше у детей с неконтролируемой БА ($p=0,041$). Тяжесть БА может быть лучшим инструментом в поисках биомаркера, отражающего степень воспаления при хроническом заболевании, в таком как БА. Имеются противоречивые результаты исследований, в которых изучалась связь между тяжестью БА и уровнем периостина в сыворотке. Результаты A. Licari et al. (2019) и J.R. Konradsen et al. (2015) не выявили связи между тяжестью астмы и уровнем периостина в сыворотке крови [91]. В нашем исследовании также не выявлено корреляции между уровнем периостина и степенью тяжести БА, показатели находились в диапазоне нормативных значений, но при средней степени БА показатель был выше ($p<0,05$).

По данным исследований H. Kimura et al.(2018) и T. Shirai et al.(2019), была обнаружена отрицательная корреляционная связь между уровнем периостина в сыворотке крови и индексом массы тела у детей с БА, а также в контрольной группе [18,110]. Нами была выявлена положительная корреляционная связь умеренной интенсивности между индексом массы тела и уровнем периостина у детей со средней степенью тяжести БА ($p=0,0006$), но не выявлено корреляции у детей группы сравнения ($p>0,05$).

По литературным данным, особое внимание уделено изучению связи концентрации периостина с показателями функции внешнего дыхания у пациентов с БА. Y. Kanemitsu et al. (2013) в исследовании сообщали, что высокие уровни периостина в сыворотке коррелировали со снижением объема форсированного выдоха за одну секунду с возрастом у пациентов с астмой. T. Inoue et al. (2016) в перекрестном исследовании не обнаружили корреляции между уровнем периостина в сыворотке крови и показателями функции легких [92]. В нашем исследовании выявлена обратная корреляционная связь умеренной интенсивности между уровнем периостина в сыворотке крови и показателем $ОФВ_1$, но не обнаружено корреляции между показателями концентрации периостина и $МОС_{50}$. Обструктивные изменения на спирограмме выявляются по уровню снижения показателя $ОФВ_1$, ЖЕЛ и их соотношению ($ОФВ_1/ЖЕЛ$ — индекс Тиффно). При отсутствии вентиляционных нарушений показатели ЖЕЛ, $ОФВ_1$,

ОФV₁/ЖЕЛ пребывают в пределах нормы. Согласно действующим клиническим рекомендациям, обструктивный тип вентиляционных нарушений имеет место при нормативном показателе ЖЕЛ, норме или снижении ОФV₁, снижении ОФV₁/ЖЕЛ [16]. Таким образом, в нашем исследовании вентиляционных нарушений у детей с БА не выявлено. Оценка уровня периостина в сыворотке крови может помочь нам лучше изучить возможности мониторинга контроля БА у детей.

Считается, что TGF- β 1 играет центральную роль в патогенезе ремоделирования дыхательных путей при БА, которое может происходить в любом возрасте, независимо от степени тяжести заболевания и обусловлено сложными патогенетическими взаимодействиями различных биологически активных молекул и внешних триггеров. В работе Н.Л. Потаповой и И.Н. Гаймоленко (2019) была выявлена значительная разница в содержании сывороточного TGF- β 1 у детей, больных БА, по сравнению с группой здоровых детей [14]. В нашем исследовании не было выявлено случаев повышенного содержания сывороточного TGF- β 1 как у пациентов больных БА, так и в группе сравнения. При этом, у пациентов с БА легкой степени уровень TGF- β 1 был статистически значимо ниже, чем при средней степени тяжести заболевания ($p=0,04$).

Полученные результаты нашего исследования коррелируют с данными F.M. Ducharme et al. (2019). В рандомизированном клиническом исследовании с участием 47 детей в возрасте от 1 года до 5 лет, после приема лечебной дозы VD авторы не обнаружили значительного снижения частоты обострений БА, при этом прием VD повысил общий уровень метаболитов VD в крови. [72]. K.R. Jat et al. (2021), в исследовании отмечали, что прием добавок VD у детей с дефицитом VD не улучшал контроль над БА [61]. Аналогичные данные опубликованы J. Luo et al. (2015) в метаанализе, включающем 7 рандомизированных исследований с участием 903 пациентов с БА. Авторы не обнаружили уменьшения частоты обострений астмы, несмотря на значительное повышение уровня VD у участников. [44].

Однако, в работе S. Puranik et al. (2017) о влияние добавок VD у пациентов с БА, было обнаружено значительное снижение частоты обострений БА через 6 месяцев после саплементации [99]. В нашем исследовании также обнаружена

отрицательная корреляционная связь умеренной интенсивности между уровнем 25(OH)D в сыворотке крови и частотой обострений БА после курса приема витамина Д у детей страдающих БА.

Такие же данные были получены R.N. Kalmarzi et al. (2020), где авторы указали, что прием VD способен улучшить показатели функцию легких и контроль БА, а также уменьшить тяжесть заболевания на фоне терапии [127].

В ходе нашего исследования не выявлено статистически значимой взаимосвязи между VD-статусом детей с БА и показателями спирометрии, что совпадает с мнением M. Navan et al. (2017) [56].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения, БА является серьезным неинфекционным заболеванием, которое вызывает инвалидность и бремя здравоохранения во всем мире. Более 300 миллионов человек во всем мире страдают от БА, причем значительную часть из них составляют дети. Показатель распространенности БА по Рязанской области ниже, чем по Российской Федерации и по Центральному Федеральному Округу. По результатам нашего исследования выявлено, что у детей с БА количество диагнозов, приходящихся на 1 ребенка было в 2 раза больше, чем у здоровых сверстников ($p < 0,000$), при у детей с сопутствующей эндокринной патологии были наиболее низкие уровни 25(OH)D в сыворотке крови. БА это хроническое респираторное заболевание оказывает значительное влияние на качество жизни миллионов детей, вызывая респираторные симптомы, ограничения физической активности и пропуски занятий в школе. Оценивая качество жизни детей с БА и их родителей с помощью валидных опросников, в ходе нашего исследования мы выявили, что качество жизни страдает пропорционально тяжести заболевания и вида базисной терапии. У родителей детей, страдающих БА, качество жизни тесно связано с возрастом ребенка.

Гиповитаминоз Д распространен во всех группах, однако у детей с БА дефицит и недостаточность витамина Д регистрируются статистически значимо чаще по сравнению со здоровыми сверстниками. Уровень 25(OH)D в сыворотке крови детей, страдающих БА, зависел от возраста пациента и длительности заболевания, степени контроля заболевания. Не выявлено корреляционной связи между уровнем 25(OH)D в сыворотке крови и показателями спирометрии.

Уровень периостина в сыворотке крови у детей с БА превышал показатель детей группы сравнения, возрастал пропорционально тяжести заболевания, степени контроля БА и количеству обострений в год независимо от длительности,

возраста пациента. В нашем исследовании не выявлена взаимосвязи между уровнем сывороточного периостина и 25(OH)D в сыворотке крови детей с БА. Выявлена статистически значимая корреляционная связь умеренной интенсивности между уровнем периостина в сыворотке крови и показателем ОФВ₁ у детей с БА.

В нашем исследовании не было выявлено случаев повышенного содержания TGF- β 1 в сыворотке крови как у пациентов больных БА, так и в группе сравнения. При этом, у пациентов с БА легкой степени уровень TGF- β 1 в сыворотке крови был статистически значимо ниже, чем при средней степени тяжести заболевания.

После курса витаминотерапии в течении 6 месяцев отмечено повышение уровня 25(OH)D в сыворотке крови детей, страдающих БА, особенно при легкой степени тяжести заболевания, отмечено снижение частоты обострения заболевания. Прием витамина Д способствовал снижению уровня периостина в сыворотке крови детей с бронхиальной астмой. Витаминотерапия не повлияла на показатели TGF- β 1 как у детей с БА, так и у здоровых детей.

ВЫВОДЫ

1. По результатам проведенного исследования было установлено, что динамика распространенности БА среди детского населения г. Рязани и Рязанской области за последнее десятилетие имеет тенденцию к снижению. Показатель распространенности БА среди детей от 15 до 17 лет в г. Рязани за последние десять лет увеличился на 13,0%, в Рязанской области снизился на 22,7%.

2. Результаты анкетирования показали зависимость качества жизни детей и родителей от тяжести течения БА у детей. У детей и родителей пациентов со средней степенью тяжести БА качество жизни страдает наиболее значительно. Оценка родителями изменений качества жизни была более тесно связана с возрастом детей ($p=0,01$) и видом получения базисной терапии БА ($p=0,007$). Половина детей со средней степенью тяжести имели неконтролируемую и частично контролируемую БА, при легкой степени тяжести полный контроль заболевания имели все дети. Частота сопутствующей патологии, ОРЗ у детей с БА регистрировалась в 2 раза чаще, чем в группе сравнения ($p<0,05$).

3. У детей, страдающих БА дефицит витамина Д регистрировался в 2 раза чаще, чем в группе сравнения ($p=0,002$). Уровень 25(OH)D в сыворотке крови зависел от возраста ($p=0,02$), длительности заболевания ($p=0,04$), степени контроля БА ($p=0,04$). У обследуемых детей с избыточной массой тела Me 25(OH)D в сыворотке крови соответствовала дефицитному состоянию ($p=0,04$). Анализ взаимосвязи традиционных (эозинофилы крови, Ig E) и современных биомаркеров маркеров аллергического воспаления (периостин, TGF- β 1) не выявил статистически значимой зависимости показателей уровня обеспеченности организма витамином Д.

4. Применение индивидуальных схем коррекции позволило улучшить обеспеченность организма витамином Д у детей исследуемых групп. В ходе исследования установлено наличие обратной корреляционной связи между

обеспеченностью организма витамином Д детей с БА и степенью контроля заболевания.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам, страдающим БА следует мониторировать уровень 25(ОН)D в сыворотке крови не реже 1 раз в год с последующей коррекцией гиповитаминоза согласно полученным результатам. Для профилактики гиповитаминоза Д рекомендовать прием препаратов витамина Д согласно национальной программе «Недостаточность витамина Д у детей и подростков Российской Федерации».

2. Для диагностики и мониторинга контроля БА целесообразно исследовать уровень периостина в сыворотке крови. У пациентов со среднетяжелым течением бронхиальной астмы целесообразно ежегодно оценивать уровень TGF- β 1 в сыворотке крови.

3. При диспансеризации детей с БА врачам-педиатрам и специалистам рекомендовано проводить анкетирование с использованием тестов с-АСТ, АСТ по контролю над астмой. При выявлении неконтролируемой и частично-контролируемой БА необходимо проводить коррекцию базисной терапии.

4. С учетом выявленной взаимосвязи между уровнем контроля заболевания и качеством жизни пациента, страдающего БА, целесообразно проводить анкетирование детей и их родителей, при необходимости направлять на консультацию к психологу.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективой дальнейшей разработки темы диссертации является изучение эффективности применения лечебно-профилактических мероприятий по гиповитаминозу Д у детей с рецидивирующими обструктивными вирус- индуцированными бронхитами, с оценкой влияния на течение заболевания.

Представляет интерес изучение уровня периостина в сыворотке крови у пациентов с рецидивирующими бронхитами и различной степенью тяжести бронхиальной астмы для диагностики аллергической патологии и прогноза течения заболевания. Необходимо продолжить дальнейшее изучения качества жизни детей с БА и их родителей с целью разработки комплекса мероприятий по их коррекции.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

25(OH)D – кальцитриол

ACT – Asthma Control Test, тест по контролю над БА для детей в возрасте 12 лет и старше

Ang – ангиотензин

c-ACT – Children Asthma Control Test, тест по контролю над БА для детей в возрасте 4—11 лет

ECM – extracellular matrix-protein, внеклеточный матриксный белок

EMT – epithelial mesenchymal transition, эпителиально-мезенхимальная трансформация

GINA – Global Initiative for Asthma, Глобальная инициатива по борьбе с астмой

HRQoL – health-related quality of life, качество жизни, связанное со здоровьем

Ig – иммуноглобулин

IL – интерлейкин

ISAAC – International Study of Asthma and Allergies In Childhood, Международного исследования астмы и аллергии в детском возрасте

NF- κ B – (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), ядерный фактор каппа-усилителя легкой цепи активированных В-клеток

PAQLQ(S) – Standardised Paediatric Asthma Quality Of Life Questionnaire, опросник по качеству жизни детей с бронхиальной астмой при обычных нагрузках

PACQLQ – Pediatric Asthma Caregiver Quality of Life Questionnaire, опросник качества жизни для лиц, ухаживающих за больным астмой

RXR – retinoid X receptor, ретиноидный X-рецептор

TF – тканевой фактор

TGF- β 1 – трансформирующий фактор роста β 1

Th – Т-хелпер

Th2 – Т-хелпер 2-го типа

TNF- α – фактор некроза опухоли-альфа

Tregs – Т-клетки

VD – витамин Д

VDR – рецепторов витамина Д

АПФ – ангиотензин-превращающий фермент

БА – бронхиальная астма

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения

ДИ – доверительный интервал

ДК – дендритная клетка

ЖЕЛ – жизненная емкость легких

ИГКС – Ингаляционные глюкокортикостероиды

ИГКС/ДДБА – Ингаляционные глюкокортикостероиды / Длительно действующие β_2 -агонисты

ИМТ – индекс массы тела

Индекс Генслера – соотношение $ОФВ_1$ / ФЖЕЛ

Индекс Тиффно – соотношение $ОФВ_1$ / ЖЕЛ

Me – медиана

ММП-9 – металлопротеиназа-9

$МОС_{25}$ – максимальная объемная скорость при выдохе 25% ФЖЕЛ

$МОС_{50}$ – максимальная объемная скорость при выдохе 50% ФЖЕЛ

$МОС_{75}$ – максимальная объемная скорость при выдохе 75% ФЖЕЛ

MT – масса тела

$ОФВ_1$ – объем форсированного выдоха за первую секунду

ОШ – отношения шансов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белых Н.А. Значение дефицита витамина D в формировании бронхообструктивного синдрома у детей / Н.А. Белых, В.В. Амелина. – Текст: непосредственный // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2019. – Т. 7, №2. – С. 261-273. DOI:10.23888/HMJ201972261-273.
2. Биличенко Т.Н. Эпидемиология бронхиальной астмы и других аллергических заболеваний среди людей молодого возраста Москвы / Т.Н. Биличенко, М.А. Тубекова, М.В. Афанасьева. – Текст: непосредственный // Профилактическая медицина. – 2021. – Т.24, №6. – С. 66–74. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-5-555-563.
3. Бокова Т.А. Заболеваемость бронхиальной астмой детей в Московской области: эпидемиологическая характеристика / Т.А. Бокова, Д.А. Карташова, Е.В. Троицкая – Текст: непосредственный // Русский Медицинский Журнал. – 2022. – №2. – С.2-5.
4. Бронхиальная астма – 2024. Клинические рекомендации / МЗ РФ. – Москва, 2024. – Текст: непосредственный.
5. Влияние дотации холекальциферола на уровень провоспалительных цитокинов у детей с бронхиальной астмой / С.В. Долбня, А.А. Толкунова, И.Н. Захарова, [и др.]. – Текст: непосредственный // Медицинский Совет. – 2024. – Т. 11. – С.119–129. DOI:10.21518/ms2024-267.
6. Динамика распространенности бронхиальной астмы у детей в Рязанской области / Н.А. Белых, И.В. Пизнюр, И.Н. Лебедева [и др.]. – Текст: непосредственный // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2024. – Т.12, №3. – С.347–354. DOI:10.23888/HMJ2024123347-354.
7. Динамика распространенности респираторных аллергических заболеваний в Самарской области / Н.Н. Жукова, Е.В. Макова, А.В. Селезнев,

[и др.]. – Текст: непосредственный // Международный научно-исследовательский журнал. – 2021. – Т.105, №3. – С. 64-69. DOI:10.23670/IRJ.2021.105.3.036.

8. Использование сывороточного периостина в качестве маркера обострений астмы у детей / С.С. Масальский, А.С. Калмыкова, О.П. Уханова, и др. – Текст: непосредственный // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2018. – № 4. – С.37-48.

9. Исследование полиморфизма ARG25PRO гена трансформирующего фактора роста $\beta 1$ у детей с бронхиальной астмой / А.А. Лебедеенко, Т.П. Шкурат, Е.В. Машкина, [и др.]. – Текст: непосредственный // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2018. – Т.13, №2. – С. 364-366. DOI: 10.14300/mnnc.2018.13050.

10. Масальский С.С. Комплексная оценка сывороточного периостина — нового маркера аллергического воспаления при неконтролируемой БА у детей. С.С. Масальский, А.С. Калмыкова, О.П. Уханова. – Текст: непосредственный // Российский Аллергологический Журнал. – 2018. – Т.15, №1S. – С. 55–57. DOI:10.36691/RJA49.

11. Многолетняя динамика заболеваемости бронхиальной астмой и астматическим статусом детского населения. БГМУ в авангарде медицинской науки и практики / Н. А. Держинская, Л. Л. Гиндюк, С. Л. Ермак, [и др.]. – Текст: непосредственный // БГМУ в авангарде медицинской науки и практики: рецензир. ежегод. сб. науч. Трудов / под ред. С. П. Рубникович, В. А. Филонюк. – Минск: БГМУ, 2021. – С. 327-333.

12. Национальная программа "Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции" / Союз педиатров России. – М.: ПедиартЪ, 2018. – 96 с. – Текст: непосредственный.

13. Пампура А. Н. Биомаркеры астмы у детей / А.Н. Пампура, А.В. Камаев, А.А. Лебедеенко. – Текст: непосредственный // Новые возможности, реальная практика и перспективы / Медицинский вестник Юга России. – 2022. – Vol.13, №2. – P.91-101. DOI:10.21886/2219-8075-2022-13-2-91-101.

14. Потапова Н.Л. Анализ уровня трансформирующего фактора роста В1 у детей, больных бронхиальной астмой / Н.Л. Потапова, И.Н. Гаймоленко. – Текст: непосредственный // *Мать и дитя в Кузбассе*. – 2019. – Vol.4, №79. – P.21-25.
15. Роль антимикробных пептидов и витамина D в формировании противоинфекционной защиты / И.Н. Захарова, Л.Я. Климов, А.Н. Касьянова [и др.]. – Текст: непосредственный // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. – 2017. – Т. 96, №4. – С. 171-179. DOI:10.24110/0031-403X-2017-96-4-171-179.
16. Спирометрия: методическое руководство по проведению исследования и интерпретации результатов. М.Ю. Каменева, А.В. Черняк, З.Р. Айсанов [и др.]. – Текст: непосредственный // *Пульмонология*. – 2023. – Т.33, №3. – P.307–340. DOI: 10.18093/08690189-2023-33-3-307-340.
17. Шахова Н.В. Периостин — биомаркер бронхиальной астмы / Н.В. Шахова. – Текст: непосредственный // *Вопросы современной педиатрии*. – 2019. – Т.18, №5. – С. 339–345. DOI: 10.15690/vsp.v18i5.2056.
18. 2024 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. – The Global Initiative of Asthma. - URL: <https://ginasthma.org/2024-report>.
19. Abi-Ayad M. Association between 25-hydroxy vitamin D and lung function (FEV1, FVC, FEV1/FVC) in children and adults with asthma: A systematic review. M. Abi-Ayad, I. Nedjar, N. Chabni. – Text: visual // *Lung India*. – 2023. – Vol.40, № 5. – P. 449-456. DOI: 10.4103/lungindia.lungindia_213_23.
20. Abo-Zaid M.A. Vitamin D and Immunity: A comprehensive review of its impact on autoimmunity, allergy suppression, antimicrobial defense, and cancer inhibition / M.A. Abo-Zaid, H.A. Hamdi, N.F. Elashmawy. – Text: visual // *The Egyptian journal of immunology*. – 2023. – Vol.30, №4. – P.47-66.
21. Age-related changes in serum periostin level in allergic and non-allergic children / H. Fujitani, S. Kasuga, T. Ishihara, [et al.]. – Text: visual // *Allergology international*. – 2019. – Vol.68, №2. – P.285-286. DOI:10.1016/j.alit.2018.12.006.
22. Allergic and eosinophilic asthma in the era of biomarkers and biologics: similarities, differences and misconceptions / J. Oppenheimer, F.C.L. Hoyte,

W. Phipatanakul, [et al.]. – Text: visual // *Annals of allergy, asthma & immunology*. – 2022. – Vol.129, №2. – P.169-180. DOI:10.1016/j.anai.2022.02.021.

23. An Overview of the Obese-Asthma Phenotype in Children / V. Fainardi, L. Passadore, M. Labate [et al.]. – Text: visual // *International journal of environmental research and public health*. – 2022. – Vol.19, №2. – P.636. DOI:10.3390/ijerph19020636.

24. Ao T. The Effects of Vitamin D on Immune System and Inflammatory Diseases / T. Ao, J. Kikuta, M. Ishii – Text: visual // *Biomolecules*. – 2021. – Vol.11, №11. – P.1624. DOI: 10.3390/biom11111624.

25. Asseri A.A. Serum Vitamin D Profiles of Children with Asthma in Southwest Saudi: A Comparative Cross-Sectional Study. – Text: visual // *International journal of general medicine*. – 2024. – Vol.17. – P.6323-6333. DOI: 10.2147/IJGM.S503293.

26. Association between 25-hydroxy vitamin D and lung function (FEV1, FVC, FEV1/FVC) in children and adults with asthma: A systematic review / M. Abi-Ayad, I. Nedjar, N. Chabni. – Text: visual // *Lung India*. – 2023. – Vol.40, №5. – P.449-456. DOI: 10.4103/lungindia.lungindia_213_23.

27. Association between 25-hydroxy vitamin D, interleukin-4, and interferon-gamma levels and asthma in children with *Mycoplasma pneumonia* infection / T. Shen, T. Liu, L. Kong, [et al.]. – Text: visual // *Scientific reports*. – 2024. – Vol.14, №1. – P.28854. DOI: 10.1038/s41598-024-80322-4.

28. Association between quality of life, severity of asthma, sleep disorders and exercise capacity in children with asthma: a cross-sectional study / P.R. Furtado, Á.C.C. Maciel, R.R.T. Barbosa, [et al.]. – Text: visual // *Brazilian journal of physical therapy*. – 2019. – Vol.23, №1. – P.12-18. DOI: 10.1016/j.bjpt.2018.08.010.

29. Associations between vitamin D status and biomarkers linked with inflammation in patients with asthma: a systematic review and meta-analysis of interventional and observational studies / A. El Abd, H Dasari, P. Dodin, [et al.]. – Text: visual // *Respiratory research*. – 2024. – Vol.25, №1. – P.344. DOI: 10.1186/s12931-024-02967-z.

30. Association between vitamin D status at 3 years and eosinophilic asthma in 6-year-old children with a history of severe bronchiolitis / G. Doumat, J. El Zein, G.D. Mehta, [et al.]. – Text: visual // Thorax. – 2025. – Vol. thorax-2024-222099. DOI: 10.1136/thorax-2024-222099.

31. Association of serum periostin levels with clinical features in children with asthma / S.T. Yavuz, S. Bagci, A. Bolat, [et al.]. – Text: visual // Pediatric allergy and immunology. – 2021. – Vol.32, №5. – P.937-944. DOI:10.1111/pai.13444.

32. Association of Sputum Eosinophilia with Easily Measured Type-2 Inflammatory Biomarkers in Untreated Mild Persistent Asthma / R. Covar, S.C. Lazarus, J.A. Krishnan, [et al.]. – Text: visual // The journal of allergy and clinical immunology. In practice. – 2024. – Vol.12, №4. – P.960-969.e6. DOI: 10.1016/j.jaip.2023.12.010.

33. Association of Vitamin D Level in Hyperreactive Airway Diseases: A Case-Control Study / D.M. Vaghela, N.K. Makwana, A. Aravind, [et al.]. – Text: visual // Cureus. – 2025. – Vol.17, №1. – P.e77037. DOI: 10.7759/cureus.77037. eCollection 2025 Jan.

34. Asthma and obesity in children / F. Sansone, M. Attanasi, S. Di Pillo [et al.]. – Text: visual // Biomedicines. – 2020. – Vol.8, №7. – P.231. DOI:10.3390/biomedicines8070231.

35. Asthma control in the quality-of-life levels of asthmatic patients' caregivers: a systematic review with meta-analysis and meta-regression / D.D. Costa, P.M. Pitrez, N.F. Barroso, [et al.]. – Text: visual // Jornal de Pediatria. – 2019. – Vol. 95, №4. – P.401–409. DOI: 10.1016/j.jped.2018.10.010.

36. Biologics and airway remodeling in severe asthma / G Varricchi, S. Ferri, J. Pepys [et al.]. – Text: visual // Allergy. – 2022. – Vol.77, №12. – P.3538-3552. DOI: 10.1111/all.15473.

37. Biomarkers in asthma, potential for therapeutic intervention / M.A. Pasha, R.J. Hopp, N. Habib, [et al.]. – Text: visual // The Journal of asthma. – 2024. – Vol.61, №11. – P.1376-1391. DOI: 10.1080/02770903.2024.2361783.

38. Biomarkers of Bronchial Asthma / P. Kunc, J. Fabry, M. Lucanska [et al.]. – Text: visual // *Physiological research*. – 2020. – Vol.69, №(Suppl 1). – P.S29-S34. DOI:10.33549/physiolres.934398.
39. Blood eosinophil count correlates with alveolar damage in emphysema-predominant COPD / S. Nakamura, K. Wakahara, S. Majima, [et al.]. – Text: visual // *BMC pulmonary medicine*. – 2024. – Vol.24, №1. – P.510. DOI: 10.1186/s12890-024-03320-2.
40. Briceno Noriega D. Vitamin D and Allergy Susceptibility during Gestation and Early Life / D. Briceno Noriega, H.F.J. Savelkoul – Text: visual // *Nutrients*. – 2021. – Vol.13, №3. – P.1015. DOI: 10.3390/nu13031015.
41. Brustad N. Vitamin D Primary Prevention of Respiratory Infections and Asthma in Early Childhood: Evidence and Mechanisms / N. Brustad, B. Chawes. – Text: visual // *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*. – 2024. – Vol.12, №7.– P.1707-1714. DOI: 10.1016/j.jaip.2024.02.005.
42. Calcitriol inhibits migration and invasion of renal cell carcinoma cells by suppressing Smad2/3-, STAT3- and β -catenin-mediated epithelial-mesenchymal transition / S. Xu, Z.H. Zhang, L. Fu, [et al.]. – Text: visual // *Cancer science*. – 2020. – Vol.111, №1. – P.59-71. DOI: 10.1111/cas.14237.
43. Can serum periostin, YKL-40, and osteopontin levels in pre-school children with recurrent wheezing predict later development of asthma? / H. Guvenir, B. Buyuktiryaki, I. Kulhas Celik, [et al.]. – Text: visual // *Pediatric allergy and immunology*. – 2021. – Vol.32, №1. – P.77-85. DOI: 10.1111/pai.13329.
44. Can Vitamin D Supplementation in Addition to Asthma Controllers Improve Clinical Outcomes in Patients With Asthma?: A Meta-Analysis / J. Luo, D. Liu, C.T. Liu. – Text: visual // *Medicine*. – 2015. – Vol.94, №50. – P.e2185. DOI: 10.1097/MD.0000000000002185.
45. Cheng K.P. Limitations in the Study of Vitamin D Supplementation and Severe Asthma Exacerbations / K.P. Cheng, J.C. Wei. – Text: visual // *American journal of respiratory and critical care medicine*. – 2025. – Vol.211, №3. – P.1335968. DOI: 10.1164/rccm.202411-2236LE.

46. Changes in serum periostin levels in uncontrolled asthma in children (DADO phase 2 study) / A.H. Mena, M.A.G. Garijo, V.D.P. Abejón, [et al.]. – Text: visual // *Allergologia et immunopathologia*. – 2025. – Vol.53, №1. – P.1-7. DOI: 10.15586/aei.v53i1.1134.
47. Circulating miRNAs associate with historical childhood asthma hospitalization in different serum vitamin D groups / X. Hong, M. Jiang, A.T. Kho, [et al.]. – Text: visual // *Respiratory research*. – 2024. – Vol.25, №1.– P.118. DOI: 10.1186/s12931-024-02737-x.
48. Combined assessment of serum periostin and YKL-40 may identify asthma-COPD overlap / T. Shirai, K. Hirai, Y. Gon, et al.]. – Text: visual // *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*. – 2019. – Vol.7, №1. – P.134-145. DOI:10.1016/j.jaip.2018.06.015.
49. Computerised paediatric asthma quality of life questionnaires in routine care / H. Mussaffi, R. Omer, D. Prais, [et al.]. – Text: visual // *Archives of disease in childhood*. – 2007. – Vol.92, №8. – P.678-82. DOI: 10.1136/adc.2006.111971.
50. Correlation Analysis of Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels With Immune Function and Calcium-Phosphate Metabolism in Patients With Bronchial Asthma Treated With Combination Therapy / D. Wu, J. Wang, Y. Wei, [et al.]. – Text: visual // *Physiological research*. – 2024. – Vol.73, №5. – P.841-855. DOI: 10.33549/physiolres.935279.
51. Cytokine TGF β Gene Polymorphism in Asthma: TGF-Related SNP Analysis Enhances the Prediction of Disease Diagnosis (A Case-Control Study With Multivariable Data-Mining Model Development / M. Panek, K. Stawiski, M. Kaszkowiak, [et al.]. – Text: visual // *Frontiers in immunology*. – 2022. – Vol.13. – P.746360. DOI: 10.3389/fimmu.2022.7463602022.
52. De Araújo Gueiros Lira G.V. Caregiver's sense of coherence and adherence to paediatric asthma treatment / G.V. De Araújo Gueiros Lira, G.A. Pontes da Silva, E.S.C. Sarinho. – Text: visual // *Paediatric respiratory reviews*. – 2023. – Vol. 45. – P.45-51. DOI: 10.1016/j.prrv.2022.05.001.

53. Development, evaluation and validation of a new instrument for measurement quality of life in the parents of children with chronic disease / M. Farnik, G. Brożek, W. Pierzchała, [et al.]. – Text: visual // *Health and Quality of Life Outcomes*. – 2010. – Vol.8, №1. – P.151. DOI: 10.1186/1477-7525-8-151.

54. Does early onset asthma increase childhood obesity risk? A pooled analysis of 16 European cohorts / Z.A. Contreras, Z. Chen, T. Roumeliotaki [et al.]. – Text: visual // *European Respiratory Journal*. – 2018. – Vol.52, №3. – P.1800504. DOI:10.1183/13993003.00504-2018.

55. Does Vitamin D Work Synergistically with Anti-Asthmatic Drugs in Airway Remodeling? / M. Sobczak, R. Pawliczak. – Text: visual // *International journal of molecular sciences*. – 2022. – Vol.23, №21. – P.12798. DOI: 10.3390/ijms232112798.

56. Effects of 25 hydroxy vitamin D levels on the severity and asthma control in school age asthma patients / M. Havan, C.H. Razi, A.D. Bulus, [et al.]. – Text: visual // *Archivos argentinos de pediatría*. – 2017. – Vol.15. – P.336–42. DOI: 10.5546/aap.2017.eng.336.

57. Effects of age, sex, race/ethnicity, and allergy status in obesity-related pediatric asthma / J.E. Lang, H.T. Bunnell, J.J. Lima [et al.]. – Text: visual // *Pediatric Pulmonology*. – 2019. – Vol.54, №11. – P.1684-1693. DOI:10.1002/ppul.24470.

58. Effect of asthma on the quality of life among children and their caregivers in the Atlanta Empowerment Zone / S. Williams, M. Sehgal, K. Falter, [et al.]. – Text: visual // *Journal of urban health*. – 2000. – Vol.77, №2. – P.268-79. DOI: 10.1007/BF02390538.

59. Effects of childhood asthma on the development of obesity among school-aged children / Z. Chen, M.T. Salam, T.L. Alderete [et al.]. – Text: visual // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2017. – Vol.195, №9. – P.1181-1188. DOI:10.1164/rccm.201608-1691OC.

60. Effect of weekly vitamin D supplementation on the severity of atopic dermatitis and type 2 immunity biomarkers in children: A randomized controlled trial / A. Borzutzky, C. Iturriaga, G. Pérez-Mateluna [et al.]. – Text: visual // *Journal of the*

European Academy of Dermatology and Venereology. – 2024. – Vol.38, №9. – P.1760-1768. DOI: 10.1111/jdv.19959.

61. Efficacy of vitamin D supplementation in asthmatic children with vitamin D deficiency: A randomized controlled trial (ESDAC trial) / K.R. Jat, N. Goel, N. Gupta, [et al.]. – Text: visual // *Pediatric allergy and immunology*. – 2021. – Vol. 32, №3. – P. 479-488. DOI: 10.1111/pai.13415.

62. ETS1 and RBPJ transcriptionally regulate METTL14 to suppress TGF- β 1-induced epithelial-mesenchymal transition in human bronchial epithelial cells / J.H. Chen, J.J. Li, Y. Yuan, [et al.]. – Text: visual // *Biochimica et biophysica acta. Molecular basis of disease*. – 2024. – Vol.1870, №7. – P.167349. DOI: 10.1016/j.bbadis.2024.167349.

63. Evaluating serum periostin and YKL-40 as biomarkers for airway remodeling and hyperresponsiveness in pediatric asthma / S.J. Kim, Y.J. Choi, M.Y. Han, [et al.]. – Text: visual // *The World Allergy Organization journal*. –2024. – Vol.17, №11. – P.100991. DOI: 10.1016/j.waojou.2024.100991.

64. Evaluation of vitamin D deficiency and low bone mass in children with asthma in fars province: A case-control study / S. Alyasin, F.S. Sadeghi, F. Saki, [et al.]. – Text: visual // *Health science reports*. – 2024. – Vol.7, №6. – P.e2086. DOI: 10.1002/hsr2.2086.

65. Expression and clinical significance of interleukin-10, transforming growth factor- β 1, and CD4+CD25 cytokines in paediatric allergic rhinitis with allergic asthma / J. Chen, S. Wang, Y. Cheng, [et al.]. – Text: visual // *Postępy dermatologii i alergologii*. – 2024. – Vol.41, №3. – P.276-283. DOI: 10.5114/ada.2024.140522.

66. Fish oil and vitamin D in pregnancy for the prevention of early childhood asthma: study protocol for two double-blinded, randomised controlled trials / N. Brustad, N. Vahman, U. Ralfkiaer, [et al.]. – Text: visual // *BMJ Open*. – 2024. – Vol.14, №12. – P.e092902. DOI: 10.1136/bmjopen-2024-092902.

67. Genetic variations in Vitamin D Binding Protein (VDBP) impact vitamin D level and asthma susceptibility across the four ethnic populations / M.H. Hsieh,

N. Paramonova, B. Gradauskiene Sitkauskiene, [et al.]. – Text: visual // Asian Pacific journal of allergy and immunology. – 2024. – Vol.17. DOI: 10.12932/AP-240324-1825.

68. Growth reference 5-19 years. BMI-for-age (5-19 years) [Electronic resource]. – World Health Organization (WHO), 2018. – URL: http://who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/index.html.

69. Habib N. Current Understanding of Asthma Pathogenesis and Biomarkers / N. Habib, M.A. Pasha, D.D. Tang. – Text: visual // Cells. – 2022. – Vol.11, №17. – P.2764. DOI:10.3390/cells11172764.

70. Hammad H. The basic immunology of asthma / H. Hammad, B.N. Lambrecht. – Text: visual // Cell. – 2021. – Vol.184, №6, – P.1469-1485. DOI: 10.1016/j.cell.2021.02.016.

71. Impact of inhaled fluticasone propionate/salmeterol on health-related quality of life in asthma: A network meta-analysis / K. Maneechotesuwan, D. Singh, L.G. Fritscher, [et al.]. – Text: visual // Respiratory medicine. – 2022. – Vol.203. – P.106993. DOI: 10.1016/j.rmed.2022.106993.

72. Impact of two oral doses of 100,000 IU of vitamin D3 in preschoolers with viral-induced asthma: a pilot randomised controlled trial / F.M. Ducharme, M. Jensen, G. Mailhot, [et al.]. – Text: visual // Trials. – 2019. – Vol.20, №1. – P.138. DOI: 10.1186/s13063-019-3184-z.

73. Increased expression of serum periostin and YKL40 in children with severe asthma and asthma exacerbation / N.R. El Basha, H.M. Osman, A.A. Abdelaal, [et al.]. – Text: visual // Journal of investigative medicine. – 2018. – Vol.66. – P.1102-1108. DOI:0.1136/jim-2017-000680.

74. Investigating Vitamin D-Binding Protein's Role in Childhood Health and Development / C. Delrue, R. Speeckaert, J.R. Delanghe, [et al.]. – Text: visual // International journal of molecular sciences. – 2024. – Vol.25, №11. – P.6272. DOI: 10.3390/ijms25116272.

75. Iype J. Basophils Orchestrating Eosinophils' Chemotaxis and Function in Allergic Inflammation / J. Iype, M. Fux. – Text: visual // Cells. – 2021. – Vol.10, №4. – P.895. DOI: 10.3390/cells10040895.

76. Kostikas K. Blood Eosinophils as Biomarkers to Drive Treatment Choices in Asthma and COPD / K. Kostikas, C. Brindicci, F. Patalano – Text: visual // Current drug targets. – 2018. – Vol.19, №16. – P.1882-1896. DOI: 10.2174/1389450119666180212120012.

77. LincR-PPP2R5C Deficiency Alleviates Airway Remodeling by Inhibiting Epithelial-Mesenchymal Transition Through the PP2A/TGF-beta1 Signaling Pathway in Chronic Experimental Allergic Asthma / Q. Yuan, X. Jia, M. Wang, [et al.]. – Text: visual // Allergy, asthma & immunology research. – 2024. – Vol.16, №4. – P.422-433. DOI: 10.4168/aair.2024.16.4.422.

78. Ma D. Vitamin D and pulmonary fibrosis: a review of molecular mechanisms / D. Ma, L. Peng. – Text: visual // International Journal of Clinical and Experimental Pathology. – 2019. – Vol.12, №9. – P. 3171-3178.

79. Measuring quality of life in the parents of children with asthma / E.F. Juniper, G.H. Guyatt, D.H. Feeny, [et al.]. – Text: visual // Quality of Life Research. – 1996. – Vol.5, №1. – P.27–34. DOI: 10.1007/bf00435966.

80. Molecular mechanisms of oxidative stress in asthma / C. Michaeloudes, H. Abubakar-Waziri, R. Lakhdar [et al.]. – Text: visual // Molecular aspects of medicine. – 2022. – Vol.85. – P.101026. DOI: 10.1016/j.mam.2021.101026.

81. Narendra D. Immunological biomarkers in severe asthma / D. Narendra, J. Blixt, N.A. Hanania. – Text: visual // Seminars in immunology. – 2019. – Vol. 46: – P.101332. DOI: 10.1016/j.smim.2019.101332.

82. Nobiletin, as a Novel PDE4B Inhibitor, Alleviates Asthma Symptoms by Activating the cAMP-PKA-CREB Signaling Pathway / Y. Zhang, Y. Yang, H. Liang, [et al.]. – Text: visual // International journal of molecular sciences. – 2024. – Vol.25, №19. – P.10406. DOI: 10.3390/ijms251910406.

83. Non-pharmacological interventions for asthma prevention and management across the life course: Umbrella review / X.Tong, X. Zhang, M. Wang, [et al.]. – Text: visual // Clinical and translational allergy. – 2024. – Vol.14, №3. – P.e12344. DOI: 10.1002/clt2.12344.

84. Obesity and asthma: clinical and laboratory characterization of a common combination / J.P.V. de Jesus, A.S. Lima-Matos, P.C.A. Almeida [et al.]. – Text: visual // *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. – 2018. – Vol.44, №3. – P.207-212. DOI:10.1590/S1806-37562017000000034.
85. Osteoporosis and dermatoporosis: a review on the role of vitamin D / F. Romano, D. Serpico, M. Cantelli, [et al.]. – Text: visual // *Frontiers in endocrinology*. – 2023. – Vol.14. – P.1231580. DOI: 10.3389/fendo.2023.1231580.
86. PAQLQ(S) - Standardised Paediatric Asthma Quality Of Life Questionnaire. Available from: https://www.qoltech.co.uk/paqlq_s.html.
87. Parental quality of life and self-efficacy in pediatric asthma / K. Kan, J. Fierstein, K. Boon, [et al.]. – Text: visual // *Journal of Asthma*. – 2021. – Vol.58, №6. – P.742–749. DOI: 10.1080/02770903.2020.1731825.
88. Pathophysiology of Congenital High Production of IgE and Its Consequences: A Narrative Review Uncovering a Neglected Setting of Disorders. / F. Galletta, A. Gambadauro, S. Foti Randazzese [et al.]. – Text: visual // *Life (Basel)*. – 2024. – Vol.14, №10. – P.1329. DOI: 10.3390/life14101329.
89. Pediatric Asthma Caregiver's Quality of Life Questionnaire is a useful tool for monitoring asthma in children / I. Stelmach, D. Podlecka, K. Smejda, [et al.]. – Text: visual // *Quality of life research*. – 2012. – Vol.21, №9. – P.1639–1642. DOI: 10.1007/s11136-011-0070-x.
90. Periostin: An emerging biomarker for allergic diseases / K. Izuhara, S. Nunomura, Y. Nanri, [et al.]. – Text: visual // *Allergy*. – 2019. – Vol.74, №11. – P.2116-2128. DOI:10.1111/all.13814.
91. Periostin and IFN- γ levels in serum and nasopharyngeal aspirate in infants with viral-induced wheezing - 2-year follow-up / S. Mileva, E. Ivanova-Todorova, K. Tumagelova-Yuzeir, [et al.]. – Text: visual // *The Turkish journal of pediatrics*. – 2022. – Vol.64, №6. – P.1021-1030. DOI: 10.24953/turkjped.2022.465.
92. Periostin as a biomarker for the diagnosis of pediatric asthma / T. Inoue, K. Akashi, M. Watanabe, [et al.]. – Text: visual // *Pediatric allergy and immunology*. – 2016. – Vol.27, №5. – P.521-6. DOI:10.1111/pai.12575.

93. Periostin as a Biomarker of Allergic Inflammation in Atopic Bronchial Asthma and Allergic Rhinitis (a Pilot Study) / S.V. Krasilnikova, E.V. Tush, P.A Frolov [et al.]. – Text: visual // *Sovremennye tekhnologii v meditsine*. – 2021. – Vol.12, №5. – C.37-45. DOI: 10.17691/stm2020.12.5.04.

94. Periostin: biology and function in cancer / S. Dorafshan, M. Razmi, S. Safaei, [et al.]. – Text: visual // *Cancer cell international*. – 2022. – Vol.22, №1. – P.315. DOI:10.1186/s12935-022-02714-8.

95. Periostin, type 2 biomarker, is not associated with asthma control grade in asthmatic allergic children / A. Licari, I. Brambilla, L. Sacchi, [et al.]. – Text: visual // *Respiratory medicine*. – 2019. – Vol.151. – P.118-120. DOI:10.1016/j.rmed.2019.04.010.

96. Pfeffer P.E. Vitamin D in Asthma: Mechanisms of Action and Considerations for Clinical Trials / P.E. Pfeffer, C.M. Hawrylowicz– Text: visual // *Chest*. – 2018. – Vol.53, №5. – P.1229-1239. DOI: 10.1016/j.chest.2017.09.005.

97. Pharmacokinetic modeling of prenatal vitamin D exposure and the impact on offspring asthma and pulmonary function / I.L.C. Shadid, N. Brustad, B.L. Chawes, [et al.]. – Text: visual // *Biomedicine & pharmacotherapy*. – 2025. – Vol.183. – P.117859. DOI: 10.1016/j.biopha.2025.117859.

98. Plichta J. Role of the TGF-beta cytokine and its gene polymorphisms in asthma etiopathogenesis / J. Plichta, M. Panek. – Text: visual // *Frontiers in allergy*. – 2025. – Vol.6. – P.1529071. DOI: 10.3389/falgy.2025.1529071.

99. Predicting Severe Asthma Exacerbations in Children / S. Puranik, E. Forno, A. Bush, [et al.]. – Text: visual // *American journal of respiratory and critical care medicine*. – 2017. – Vol.195, №7. — P.854-859. DOI: 10.1164/rccm.201606-1213PP.

100. Prevalence of asthma and its symptoms in Sri Lankan adults / K.D. Gunasekera, W.A.D.L. Amarasiri, U.C.M. Undugodage [et al.]. – Text: visual // *BMC Public Health*. – 2022. – Vol.22, №1. – P.2330. DOI: 10.1186/s12889-022-14793-3.

101. Problems posed by vitamin D in early childhood / A.I. Jiménez-Ortega, R.M. Martínez-García, E. Cuadrado-Soto, [et al.]. – Text: visual // *Nutrición hospitalaria*. – 2024. – Vol.Spec No3. – P.16-19. DOI: 10.20960/nh.05450.

102. Prognostic Factors in Severe Eosinophilic Asthma in a Pediatric Population: A Prospective Cohort Study in Spain / C. Padró-Casas, M. Basagaña, M.D.M. Martínez-Colls, [et al.]. – Text: visual // Journal of clinical medicine. – 2024. – Vol.13, №23. – P.7202. DOI: 10.3390/jcm13237202.

103. Psychometric evaluation of an electronic Asthma Symptom Diary for young children / V. Williams, C. Romano, M. Clark, [et al.]. – Text: visual // Journal of patient-reported outcomes. – 2023. – Vol.7, №1. – P.105. DOI: 10.1186/s41687-023-00647-y.

104. Quality of life assessment instruments in children and adolescents with neuromuscular diseases: a systematic scoping review / K.L.T. Cruz, I.C.S. Santos, C.R. de Jesus Alves de Baptista, [et al.]. – Text: visual // Health and quality of life outcomes. – 2024. – Vol.22, №1. – P.18. DOI: 10.1186/s12955-024-02232-3.

105. Quality of life in asthmatic children and their caregivers after two-year treatment with omalizumab, a real-life study / A. Sztafińska, J. Jerzyńska, W. Stelmach, [et al.]. – Text: visual // Postępy dermatologii i alergologii. – 2017. – Vol.34, №5. – P.439–447. DOI: 10.5114/ada.2017.71109.

106. Quality of Life of asthmatic children and their caregivers / N.K. Ibrahim, M. Alhainiah, M. Khayat, [et al.]. – Text: visual // Pakistan journal of medical sciences. – 2019. – Vol.35, №2. – P.521–526. DOI: 10.12669/pjms.35.2.6868.

107. Role of periostin in uncontrolled asthma in children (DADO study) / A. Habernau Mena, A.V. Del Pozo, F.F. Rodriguez Vidigal, [et al.]. – Text: visual // Journal of investigational allergology & clinical immunology. – 2017. – Vol.27. – P.291–298. DOI:10.18176/jiaci.0144.

108. Rosser F.J. Reply to Cheng and Wei: Limitations in the Study of Vitamin D Supplementation and Severe Asthma Exacerbations / F.J. Rosser, Y.Y. Han, J.C. – Text: visual // American journal of respiratory and critical care medicine. – 2025. – Vol.211, №3. – P.531–532. DOI: 10.1164/rccm.202411-2311LE.

109. Serebrisky D. Pediatric Asthma: A Global Epidemic / D. Serebrisky, A. Wiznia. – Text: visual // Annals of global health. – 2019.– Vol.85, №1. – P.6. DOI: 10.5334/aogh.2416.

110. Serum periostin is associated with body mass index and allergic rhinitis in healthy and asthmatic subjects / H. Kimura, S. Konno, H. Makita, [et al.]. – Text: visual // *Allergology international*. – 2018. – Vol.67, №3. – P.357-363. DOI:10.1016/j.alit.2017.11.006.

111. Serum Periostin Level in Children with Asthma / K. Kumar, M. Singh, J.L. Mathew, [et al.]. – Text: visual // *Indian journal of pediatrics*. – 2023. – Vol.90, №5. – P.438-442. DOI:10.1007/s12098-022-04282-1.

112. Serum periostin levels correlate with airway hyper-responsiveness to methacholine and mannitol in children with asthma / J.S. Song, J.S. You, S.I. Jeong, [et al.]. – Text: visual // *Allergy*. – 2015. – Vol.70, №6. – P.674-81. DOI:10.1111/all.12599.

113. Serum periostin levels in asthma patients in relation to omalizumab therapy and presence of chronic rhinosinusitis with nasal polyps / J. Novosad, I. Krčmová, V. Bartoš, [et al.]. – Text: visual // *Postępy dermatologii i alergologii*. – 2020. – Vol.37, №2. – P.240-249. DOI:10.5114/ada.2020.94842.

114. Serum Periostin Predicts Wheezing Exacerbation: A Prospective Study in Preschool Children with Recurrent Wheezing / P. Yooma, W. Manuyakorn, A. Sawatchai, [et al.]. – Text: visual // *International archives of allergy and immunology*. – 2022. – Vol.183, №3. – P.271-278. DOI: 10.1159/000519196.

115. Serum periostin reflects dynamic hyperinflation in patients with asthma / T. Asano, H. Ohbayashi, M. Ariga, [et al.]. – Text: visual // *ERJ open research*. – 2020. – Vol.6, №2. – P.00347-2019. DOI:10.1183/23120541.00347-2019.

116. Sex differences in sociodemographic, clinical, and laboratory variables in childhood asthma: A birth cohort study / S.E. Chiarella, D.P. Garcia-Guaqueta, L.Y. Drake, [et al.]. – Text: visual // *Annals of allergy, asthma & immunology*. – 2024. – Vol.133, №4. – P.403-412.e2. DOI: 10.1016/j.anai.2024.07.005.

117. Sharma S. Investigating the role of vitamin D in asthma / S. Sharma, M. Garg. – Text: visual // *Elife*. – 2024. – Vol.13. – P. e97031. DOI: 10.7554/eLife.97031.

118. Sirt1 overexpression improves senescence-associated pulmonary fibrosis induced by vitamin D deficiency through downregulating IL-11 transcription / J. Zhou,

H. Chen, Q. Wang [et al.]. – Text: visual // *Aging Cell*. – 2022. – Vol.21, №8. – P.13680. DOI: 10.1111/accel.13680.

119. Sonnenberg-Riethmacher E. Periostin in Allergy and Inflammation / E. Sonnenberg-Riethmacher, M. Mieke, D. Riethmacher. – Text: visual // *Frontiers in immunology*. – 2021. – Vol.27, №12. – P.722170. DOI:10.3389/fimmu.2021.722170.

120. Specific airway resistance according to early maternal vitamin D status during pregnancy in children aged 5 to 6 years old from the FEPED cohort (RESPIFEPED) / A. Gonsard, F. Marquant, C. Elie, [et al.]. – Text: visual // *European journal of pediatrics*. – 2025. – Vol.184, №2. – P.176. DOI: 10.1007/s00431-024-05954-0.

121. Specific instruments to assess quality of life in children and adolescents with asthma / Roncada C, Mattiello R, Pitrez PM, [et al.]. – Text: visual // *Jornal de pediatria*. – 2013. – Vol.89, №3. – P.217-25. DOI: 10.1016/j.jpmed.2012.11.010.

122. Statin administration or blocking PCSK9 alleviates airway hyperresponsiveness and lung fibrosis in high-fat diet-induced obese mice / L. Liang, S.I. Chung, T.E. Guon, [et al.]. – Text: visual // *Respiratory research*. – 2024. – Vol.25, №1. – P.213. DOI: 10.1186/s12931-024-02842-x.

123. Stigmasterol alleviates airway inflammation in OVA-induced asthmatic mice via inhibiting the TGF-beta1/Smad2 and IL-17A signaling pathways / S. Huang, R. Zhou, Y. Yuan, [et al.]. – Text: visual // *Aging*. – 2024. – Vol.16, №7. – P.6478-6487. DOI: 10.18632/aging.205716.

124. The Association between Vitamin D, Interleukin-4, and Interleukin-10 Levels and CD23+ Expression with Bronchial Asthma in Stunted Children / G. Sapartini, G.W.K. Wong, A.R. Indrati [et al.]. – Text: visual // *Biomedicines*. – 2023. – Vol.11, №9. – P.2542. DOI:10.3390/biomedicines11092542.

125. The association between vitamin D receptor gene polymorphisms and asthma: a systematic review and meta-analysis / L He, X. Zhou, H. Mo [et al.]. – Text: visual // *Annals of palliative medicine*. – 2022 – Vol.11, №2. – P.574-587. DOI: 10.21037/apm-21-3797.

126. The dynamic relationship between asthma and obesity in school children / Y. Zhang, Z. Chen, K. Berhane [et al.]. – Text: visual // *American Journal of Epidemiology*. – 2020. – Vol.189, №6. – P. 583-591. DOI:10.1093/aje/kwz25.

127. The Effect of Vitamin D Supplementation on Clinical Outcomes of Asthmatic Children with Vitamin D Insufficiency / R.N. Kalmarzi, S. Ahmadi, R. Rahehagh, [et al.]. – Text: visual // *Endocrine, metabolic and immune disorders drug targets*. – 2020. – Vol.20, №1. – P.149-155. DOI: 10.2174/1871530319666190426161809.

128. The effects of vitamin D supplementation on airway functions in mild to moderate persistent asthma / S. Arshi, M. Fallahpour, M. Nabavi [et al.]. – Text: visual // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. – 2014. – Vol. 113, №4. – P. 404-409. DOI:10.1016/j.anai.2014.07.005.

129. The effects of vitamin D supplementation on inflammatory biomarkers in patients with asthma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / A. El Abd, H. Dasari, P. Dodin, [et al.]. – Text: visual // *Frontiers in immunology*. – 2024. – Vol.15. – P.1335968. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1335968.

130. The Multiple Roles of Periostin in Non-Neoplastic Disease / L. Yang, T. Guo, Y. Chen, [et al.]. – Text: visual // *Cells*. – 2023. – Vol.12, №1. – P.50. DOI:10.3390/cells12010050.

131. The Prevalence of Asthma among Iranian Children and Adolescent: A Systematic Review and Meta-Analysis / N. Rahimian, M. Aghajanpour, L. Jouybari [et al.]. – Text: visual // *Oxidative medicine and cellular longevity*. – 2021. – Vol 2021. – P.6671870. DOI: 10.1155/2021/6671870.

132. The relationship between teen-reported nocturnal asthma symptoms and daily functioning / A. Zhang, M. Fagnano, S.M. Frey, [et al.]. – Text: visual // *The Journal of asthma*. – 2022. – Vol.59, №9. – P.1878-1884. DOI: 10.1080/02770903.2021.1968426.

133. The role of periostin, eosinophil cationic protein (ECP), nesfatin-1, and NUCB2 in asthma and obesity / N. Sarioglu, A. Solmaz Avcikurt, A.A.

Hismiogullari, [et al.]. – Text: visual // *Pediatric allergy and immunology*. – 2024. – Vol.19. – P.1-7. DOI: 10.1080/02770903.2024.2441885

134. The Role of Vitamin D Supplementation on Airway Remodeling in Asthma: A Systematic Review / L. Salameh, W. Mahmood, R. Hamoudi [et al.]. – Text: visual // *Nutrients*. –2023. – Vol.15, №11. – P.2477. DOI: 10.3390/nu15112477.

135. The Role of WNT5a and TGF-beta1 in Airway Remodelling and Severe Asthma / T. Daud, S. Roberts, N. Zounemat Kermani, [et al.]. – Text: visual // *Allergy*. – 2025. DOI: 10.1111/all.16445.

136. The serum level of vitamin D and prevalence of vitamin D deficiency among children with asthma in Asia and Africa: a systematic review and meta-analysis / E.S. Chanie, G. Zhang, P. Le. – Text: visual // *Archives of public health*. –2024. – Vol.82, №1.– P.103. DOI: 10.1186/s13690-024-01321-5.

137. Therapeutic Potential of Vitamin D in Management of Asthma: A Literature Review / C. Tibrewal, N.S. Modi, P.S. Bajoria, [et al.]. – Text: visual // *Cureus*. – 2023. – Vol. 15, №7. – P.e41956. DOI: 10.7759/cureus.41956.

138. Time Trends of Greenspaces, Air Pollution, and Asthma Prevalence among Children and Adolescents in India / S. Malamardi, K. Lambert, A.S. Praveena [et al.]. – Text: visual // *International journal of environmental research and public health*. – 2022. – Vol.19, №22. – P. 15273. DOI:10.3390/ijerph192215273.

139. Turczyn A. The role of periostin in kidney diseases / A. Turczyn, M. Pańczyk-Tomaszewska – Text: visual // *Central-European journal of immunology*. – 2021. – Vol.46, №4. – P.494-501. DOI:10.5114/ceji.2021.110317.

140. Vitamin D ameliorates particulate matter induced mitochondrial damages and calcium dyshomeostasis in BEAS-2B human bronchial epithelial cells/ J. Chang- Chien, J.L. Huang, H.J. Tsai, [et al.]. – Text: visual // *Respiratory research*. – 2024. – Vol.25, №1. – P. 321. DOI: 10.1186/s12931-024-02951-7.

141. Vitamin D: Before, during and after Pregnancy: Effect on Neonates and Children / J.L. Mansur, B. Oliveri, E. Giacoia [et al.]. – Text: visual // *Nutrients*. – 2022. – Vol.14, №9. – P.1900. DOI: 10.3390/nu14091900.

142. Vitamin D constrains inflammation by modulating the expression of key genes on Chr17q12-21.1 / A. Kilic, A. Halu, M. De Marzio, [et al.]. – Text: visual // *Elife*. – 2024. – Vol.12. – P.RP89270. DOI: 10.7554/eLife.89270.

143. Vitamin D Deficiency and Pediatric Obstructive Sleep Apnea Severity / A.E. Bluher, T. Kearney, T. Vazifedan, [et al.]. – Text: visual // *Journal of the American Medical Association otolaryngology, head & neck surgery*. – 2025. – Vol.151, №1. – P.72-77. DOI: 10.1001/jamaoto.2024.3737.

144. Vitamin D in pediatric health and disease / D.G. Peroni, I. Trambusti, M.E. Di Cicco [et al.]. – Text: visual // *Pediatric allergy and immunology*. – 2020.– Vol.31. – P.54-57. DOI: 10.1111/pai.13154.

145. Vitamin D receptor gene polymorphisms in atopy / L. Tamasauskiene, I. Golubickaite, R. Ugenskiene, [et al.]. – Text: visual // *Immunity, inflammation and disease*. –2021. – Vol. 9, №4. – P. 1153-1159. DOI: 10.1002/iid3.487.

146. Vitamin D receptor variants and uncontrolled asthma / K. Hutchinson, C.P. Kerley, J. Faul [et al.]. – Text: visual // *European annals of allergy and clinical immunology*. – 2018. – Vol.50, №3. – P.108-116. DOI: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.46.

147. Vitamin D [Serum 25(OH) cholecalciferol] Insufficiency is Associated With Childhood Asthma: Recent Case-Control Findings From Bangladesh / N. Tabassum, K.S. Anwar, P.K. Sarkar, [et al.]. – Text: visual // *Global pediatric health*. – 2024. – Vol.11. – P.2333794X241240574. DOI: 10.1177/2333794X241240574.

148. Vitamin D Status in Patients with Primary Antiphospholipid Syndrome (PAPS): A Systematic Review and Meta-Analysis / M.A. Islam, S. Ahmed, S. Sultana [et al.]. – Text: visual // *Antibodies (Basel)*. – 2024. – Vol.13, №1. – P.22. DOI: 10.3390/antib13010022.

149. Vitamin D supplementation decrease asthma exacerbations in children: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials/ K. Fedora, R.A. Setyoningrum, Q. Aina, [et al.]. – Text: visual // *Annals of medicine*. – 2024. – Vol.56, №1. –P.2400313. DOI: 10.1080/07853890.2024.2400313.

150. Vitamin D Supplementation, Long-Term PM (2.5) Exposure, and Severe Asthma Exacerbations in Children with Low Vitamin D: A Post Hoc Analysis of a Double-Blind, Randomized, Placebo-controlled Trial (VDKA) / F.J. Rosser, Y.Y. Han, E. Forno, [et al.]. – Text: visual // American journal of respiratory and critical care medicine. – 2025. – Vol.211, №2. – P.266-268. DOI: 10.1164/rccm.202407-1353RL.

151. Vitamin D supplementation to prevent asthma exacerbations: a systematic review and meta-analysis of individual participant data / D.A. Jolliffe, L. Greenberg, R.L. Hooper, [et al.]. – Text: visual // The Lancet. Respiratory medicine. – 2017. – Vol. 5, №11. – P.881-890. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30306-5.

152. Vitamin D's Effect on Immune Function / P.J. Martens, C. Gysemans, A. Verstuyf [et al.]. – Text: visual // Nutrients. – 2020. – Vol.12, №5. – P.1248. DOI: 10.3390/nu12051248.

153. Watkins S. A 12-week double-blind randomised controlled trial investigating the effect of dietary supplementation with 125 mug/d vitamin D in adults with asthma / S. Watkins, T. Harrison, S. Mushtaq. – Text: visual // The British journal of nutrition. – 2024. – Vol.132, №6. – P.738-749. DOI: 10.1017/S000711452400095.

154. Yu L. Role of periostin in ECRS / L. Yu, J. Wang, K. Liu. – Text: visual // European archives of otorhinolaryngol. – 2021. – Vol.278, №8. – P.2665-2672. DOI:10.1007/s00405-020-06369-x.

155. Zhang P. Vitamin D and allergic diseases / P Zhang, Q. Xu, R. Zhu. – Text: visual // Frontiers in immunology. – 2024. – Vol.15. – P.1420883. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1420883.

156. Zhu Y. Correlation between changes in serum YKL-40, LXRs, PPM1A, and TGF-beta1 levels and airway remodeling and lung function in patients with bronchial asthma / Y. Zhu, B. Huang, G. Jiang. – Text: visual // The Journal of asthma. – 2024. – Vol.61, №7. – P.698-706. DOI: 10.1080/02770903.2023.2301426.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Тест по контролю над астмой у детей (с-АСТ)

В столбце «Баллы» напишите цифру, которая соответствует ответу на вопрос, в графе «Итого» поставьте число, соответствующее сумме баллов на ответы.

(родители могут помочь ребенку, зачитывая утверждения, но при этом ответ дает непосредственно ребенок)

ТЕСТ по контролю над астмой у детей

Попросите своего ребенка ответить на следующие вопросы.

1. Как у тебя дела с астмой сегодня?

0 Очень плохо 1 Плохо 2 Хорошо 3 Очень хорошо

2. Как сильно астма мешает тебе бегать, заниматься физкультурой или играть в спортивные игры?

0 Очень мешает, я совсем не могу делать то, что мне хочется 1 Мешает, и это меня раздражает 2 Немного мешает, но это ничего 3 Не мешает

3. Кашляешь ли ты из-за астмы?

0 Да, все время 1 Да, часто 2 Да, иногда 3 Нет, никогда

4. Просыпаешься ли ты по ночам из-за астмы?

0 Да, все время 1 Да, часто 2 Да, иногда 3 Нет, никогда

На следующие вопросы ответьте самостоятельно, без участия ребенка.

5. Как часто за последние 4 недели Ваш ребенок испытывал какие-либо симптомы астмы в дневное время?

5 Ни разу 4 1-3 дня 3 4-10 дней 2 11-18 дней 1 19-24 дня 0 Каждый день

6. Как часто за последние 4 недели у Вашего ребенка было свистящее дыхание из-за астмы в дневное время?

5 Ни разу 4 1-3 дня 3 4-10 дней 2 11-18 дней 1 19-24 дня 0 Каждый день

7. Как часто за последние 4 недели Ваш ребенок просыпался по ночам из-за астмы?

5 Ни разу 4 1-3 дня 3 4-10 дней 2 11-18 дней 1 19-24 дня 0 Каждый день

Итого:

Баллы

Рисунок А.1 – Тест по контролю над астмой у детей (с-АСТ) [2]

Ключ (интерпретация): Тест состоит из 7 вопросов, причём вопросы с 1-го по 4 предназначены для ребёнка (4-балльная оценочная шкала ответов: от 0 до 3-х баллов), а вопросы 5–7 — для родителей (6-балльная шкала: от 0 до 5 баллов).

Результатом теста является сумма оценок за все ответы в баллах (максимальная оценка — 27 баллов). Оценка 20 баллов и выше соответствует контролируемой астме, 19 баллов и ниже означает, что астма контролируется недостаточно эффективно. Пояснения: 20 баллов или больше – наличие контроля БА, 19 баллов или меньше – отсутствие контроля БА.

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Тест по контролю над астмой (АСТ)

В столбце «Баллы» напишите цифру, которая соответствует ответу на вопрос, в графе «Итого» поставьте число, соответствующее сумме баллов на ответы.

Таблица Б.1 – Тест по контролю над астмой (АСТ) [2]

Вопросы					Баллы
1. Как часто за последние 4 недели астма мешала Вам выполнять обычный объем работы в учебном заведении, на работе или дома?					
все время	очень часто	иногда	редко	никогда	
1	2	3	4	5	
2. Как часто за последние 4 недели Вы отмечали у себя затрудненное дыхание?					
чаще, чем раз в день	1 раз в день	от 3 до 6 раз в неделю	1 или два раза в неделю	ни разу	
1	2	3	4	5	
3. Как часто за последние 4 недели Вы просыпались ночью или раньше, чем обычно, из-за симптомов астмы (свистящего дыхания, кашля, затрудненного дыхания, чувства стеснения или боли в груди)?					
4 ночи в неделю или чаще	2-3 ночи в неделю	1 раз в неделю	1 или 2 раза	ни разу	
1	2	3	4	5	
4. Как часто за последние 4 недели Вы использовали быстродействующий ингалятор (например, Вентолин, Беродуал, Атровент, Сальбутамол) или небулайзер (аэрозольный аппарат) с лекарством (например, Беротек, Беродуал, Вентолин небулы)?					
3 раза в день или чаще	1 или 2 раза в день	2 или 3 раза в неделю	1 раз в неделю или реже	ни разу	
1	2	3	4	5	
5. Как бы Вы оценили, насколько Вам удавалось контролировать астму за последние 4 недели?					
совсем не удавалось контролировать	плохо удавалось контролировать	в некоторой степени удавалось контролировать	хорошо удавалось контролировать	полностью удавалось контролировать	
1	2	3	4	5	
Итого					

Ключ (интерпретация): каждому пункту присваивается значение от 1 до 5 баллов, которые затем суммируются. Сумма 25 баллов – полный контроль; сумма 20-24 балла – астма контролируется хорошо; сумма 19 баллов и меньше – неконтролируемая астма.

ПРИЛОЖЕНИЕ В

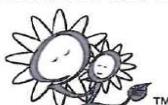
Опросник по качеству жизни ухаживающих за детьми больными астмой
(PACQLQ)

Отвечая на вопрос, необходимо подчеркнуть или обвести нужную цифру.

**ОПРОСНИК ПО КАЧЕСТВУ ЖИЗНИ
УХАЖИВАЮЩИХ ЗА ДЕТЬМИ,
БОЛЬНЫМИ АСТМОЙ (PACQLQ)**

RUSSIAN VERSION FOR RUSSIA

© 2000
QOL TECHNOLOGIES Ltd.

**За информацией обращаться:**

Elizabeth Juniper, MCSP, MSc
Professor
20 Marcuse Fields
Bosham, West Sussex
PO18 8NA, England
Telephone: +44 1243 572124
Fax: +44 1243 573680
E-mail: juniper@qoltech.co.uk
Web: <http://www.qoltech.co.uk>

This translation has been made possible through
a grant from GLAXOWELLCOME
Translated by MAPI INSTITUTE
Senior translator: Olga Sheinina

© Опросник по качеству жизни ухаживающих за детьми, больными астмой (PACQLQ), защищен законом об авторском праве. Ни одна часть этого опросника не может быть продана, изменена или воспроизведена в каком-либо виде без соответствующего разрешения Elizabeth Juniper от имени QoL Technologies Limited.

2000

ОПРОСНИК ПО КАЧЕСТВУ ЖИЗНИ УХАЖИВАЮЩИХ ЗА ДЕТЬМИ, БОЛЬНЫМИ АСТМОЙ

ВИЗИТ №: _____ ДАТА: _____

ИДЕНТИФИКАТОР ЛИЦА, ОСУЩЕСТВЛЯЮЩЕГО УХОД: _____ ИНИЦИАЛЫ ЛИЦА, ОСУЩЕСТВЛЯЮЩЕГО УХОД: _____

ИДЕНТИФИКАТОР ПАЦИЕНТА: _____ ИНИЦИАЛЫ ПАЦИЕНТА: _____

Страница 1 из 2

Настоящий опросник разработан для того, чтобы узнать, как у Вас прошла последняя неделя. Мы хотим знать, каким именно образом астма Вашего ребенка мешала Вашим повседневным занятиям и какие чувства это у Вас вызывало. Пожалуйста, ответьте на каждый вопрос, обведя кружком подходящую цифру. В каждой строке Вы можете обвести только одну цифру.

В ТЕЧЕНИЕ ПОСЛЕДНЕЙ НЕДЕЛИ, КАК ЧАСТО:

	Все время	Большую часть времени	Довольно часто	Иногда	Редко	Практически никогда	Никогда
1. Вы чувствовали себя беспомощным (-ой) или испуганным (-ой), когда у Вашего ребенка был кашель, свистящее дыхание или удушье?	1	2	3	4	5	6	7
2. Вашей семье приходилось менять свои планы из-за астмы Вашего ребенка?	1	2	3	4	5	6	7
3. Вы испытывали отрицательные эмоции или теряли терпение, потому что из-за астмы Ваш ребенок был раздражительным (-ой)?	1	2	3	4	5	6	7
4. Астма Вашего ребенка мешала Вам в Вашей профессиональной деятельности или в работе по дому?	1	2	3	4	5	6	7
5. Вы чувствовали себя расстроенным (-ой), когда у Вашего ребенка был кашель, свистящее дыхание или удушье?	1	2	3	4	5	6	7
6. Вы проводили бессонные ночи из-за астмы Вашего ребенка?	1	2	3	4	5	6	7
7. Вы испытывали досаду из-за того, что астма Вашего ребенка мешает отношениям в Вашей семье?	1	2	3	4	5	6	7
8. Вы просыпались ночью из-за астмы Вашего ребенка?	1	2	3	4	5	6	7
9. Вы чувствовали себя огорченным (-ой), потому что у Вашего ребенка астма?	1	2	3	4	5	6	7

ОПРОСНИК ПО КАЧЕСТВУ ЖИЗНИ УХАЖИВАЮЩИХ ЗА ДЕТЬМИ, БОЛЬНЫМИ АСТМОЙ

ВИЗИТ №: _____ ДАТА: _____
 ИДЕНТИФИКАТОР ЛИЦА, ОСУЩЕСТВЛЯЮЩЕГО УХОД: _____ ИНИЦИАЛЫ ЛИЦА, ОСУЩЕСТВЛЯЮЩЕГО УХОД: _____
 ИДЕНТИФИКАТОР ПАЦИЕНТА: _____ ИНИЦИАЛЫ ПАЦИЕНТА: _____

Страница 2 из 2

**В ТЕЧЕНИЕ ПОСЛЕДНЕЙ НЕДЕЛИ, НАСКОЛЬКО ВЫ БЫЛИ ОБЕСПОКОЕНЫ ИЛИ
ОЗАБОЧЕНЫ:**

	Очень, очень обеспо- коен (-а)/ озабочен (-а)	Очень обеспо- коен (-а)/ озабочен (-а)	Достаточно обеспо- коен (-а)/ озабочен (-а)	До некоторой степени обеспо- коен (-а)/ озабочен (-а)	Слегка обеспо- коен (-а)/ озабочен (-а)	Практически не обеспо- коен (-а)/ озабочен (-а)	Не обеспо- коен (-а)/ озабочен (-а)
10. Тем, как Ваш ребенок справляется с повседневными делами?	1	2	3	4	5	6	7
11. Из-за лекарств против астмы, которые принимает Ваш ребенок, и их побочных эффектов?	1	2	3	4	5	6	7
12. Тем, что Вы чрезмерно опекаете Вашего ребенка?	1	2	3	4	5	6	7
13. Тем, может ли Ваш ребенок вести нормальную жизнь?	1	2	3	4	5	6	7

КОДИРОВКА:

Ограничение активности: 2, 4, 6, 8

Эмоциональные функции: 1, 3, 5, 7, 9, 10, 11, 12, 13

ПРИЛОЖЕНИЕ Г

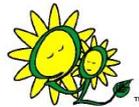
Опросник по качеству жизни детей с бронхиальной астмой при обычных нагрузках (PAQLQ(S))

Отвечая на вопрос, необходимо подчеркнуть или обвести нужную цифру

**ОПРОСНИК ПО КАЧЕСТВУ ЖИЗНИ
ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ
ПРИ ОБЫЧНЫХ НАГРУЗКАХ
(PAQLQ(S))**

**ЗАПОЛНЯЕТСЯ ПАЦИЕНТОМ
(SELF-ADMINISTERED)
RUSSIAN VERSION FOR RUSSIA**

© 1999
QOL TECHNOLOGIES LTD.

**За информацией обращаться:**

Elizabeth Juniper, MCSP, MSc
Professor
20 Marcuse Fields
Bosham, West Sussex
PO18 8NA, England
Telephone: +44 1243 572124
Fax: +44 1243 573680
E-mail: juniper@qoltech.co.uk
Web: <http://www.qoltech.co.uk>

This translation has been made
possible through a grant from ASTRAZENECA R&D LUND
Translated by MAPI RESEARCH INSTITUTE
Senior translator: Sergei Varshavsky

© **Опросник PAQLQ(S) защищен законом по авторским правам. Он не может быть изменен, продан (в бумажном или электронном виде), переведен или адаптирован для каких-либо целей без соответствующего на это разрешения Элизабет Джунипер.**

ОКТЯБРЬ 1999

ОПРОСНИК ПО КАЧЕСТВУ ЖИЗНИ ДЕТЕЙ С
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ (S)
(RUSSIAN VERSION FOR RUSSIA)
ЗАПОЛНЯЕТСЯ ПАЦИЕНТОМ

ПАЦИЕНТ _____

ДАТА _____

Страница 1 из 4

Ответь, пожалуйста, на **все** вопросы, обводя цифру, которая лучше всего показывает, как **астма влияла** на твое самочувствие **за последние 7 дней**.

КАК СИЛЬНО АСТМА **БЕСПОКОИЛА** ТЕБЯ ЗА ПОСЛЕДНИЕ 7 ДНЕЙ:

	Чрезвычайно беспокоила	Сильно беспокоила	Достаточно беспокоила	Несколько беспокоила	Немного беспокоила	Почти не беспокоила	Не беспокоила
1. ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗКАХ (таких как бег, плавание, спортивные занятия, подъем пешком в гору/по лестнице, катание на велосипеде)?	1	2	3	4	5	6	7
2. ПРОВЕДЕНИИ ВРЕМЕНИ С ЖИВОТНЫМИ (например, играл(-а) с домашними животными, ухаживал(-а) за животными)?	1	2	3	4	5	6	7
3. ОБЩЕНИИ С ДРУЗЬЯМИ И СЕМЬЕЙ (например, играл(-а) на переменах, чем-то занимался(-ась) с друзьями или семьей)?	1	2	3	4	5	6	7
4. КАШЛЕ?	1	2	3	4	5	6	7

В ЦЕЛОМ, **КАК ЧАСТО** ЗА ПОСЛЕДНИЕ 7 ДНЕЙ ТЫ:

	Все время	Почти все время	Часто	Иногда	Редко	Почти никогда	Никогда
5. Чувствовал(а) себя РАССТРОЕННЫМ(ОЙ), ОГОРЧЕННЫМ(ОЙ), потому что из-за астмы не мог(ла) делать то, что хотелось?	1	2	3	4	5	6	7
6. Чувствовал(а) себя УСТАЛЫМ(ОЙ) из-за астмы?	1	2	3	4	5	6	7
7. Чувствовал(а) себя БЕСПОКОЙНЫМ(ОЙ) или ВСТРЕВОЖЕННЫМ(ОЙ) из- за астмы?	1	2	3	4	5	6	7

ОПРОСНИК ПО КАЧЕСТВУ ЖИЗНИ ДЕТЕЙ С
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ (S)
(RUSSIAN VERSION FOR RUSSIA)
ЗАПОЛНЯЕТСЯ ПАЦИЕНТОМ

ПАЦИЕНТ _____

ДАТА _____

Страница 2 из 4

НАСКОЛЬКО ТЕБЯ **БЕСПОКОИЛИ** ЗА ПОСЛЕДНИЕ 7 ДНЕЙ:

	Чрезвычайно беспокоили	Сильно беспокоили	Достаточно беспокоили	Несколько беспокоили	Немного беспокоили	Почти не беспокоили	Не беспокоили
8. ПРИСТУПЫ АСТМЫ?	1	2	3	4	5	6	7

В ЦЕЛОМ, **КАК ЧАСТО** ЗА ПОСЛЕДНИЕ 7 ДНЕЙ ТЫ:

	Все время	Почти все время	Часто	Иногда	Редко	Почти никогда	Никогда
9. Чувствовал(а) что ЗЛИШЬСЯ на то, что у тебя астма?	1	2	3	4	5	6	7

НАСКОЛЬКО ТЕБЯ **БЕСПОКОИЛО** ЗА ПОСЛЕДНИЕ 7 ДНЕЙ:

	Чрезвычайно беспокоило	Сильно беспокоило	Достаточно беспокоило	Несколько беспокоило	Немного беспокоило	Почти не беспокоило	Не беспокоило
10. СВИСТЯЩЕЕ ДЫХАНИЕ?	1	2	3	4	5	6	7

В ЦЕЛОМ, **КАК ЧАСТО** ЗА ПОСЛЕДНИЕ 7 ДНЕЙ ТЫ:

	Все время	Почти все время	Часто	Иногда	Редко	Почти никогда	Никогда
11. Был(а) В ПЛОХОМ НАСТРОЕНИИ из-за астмы?	1	2	3	4	5	6	7

НАСКОЛЬКО ТЕБЯ **БЕСПОКОИЛО** ЗА ПОСЛЕДНИЕ 7 ДНЕЙ:

	Чрезвычайно беспокоило	Сильно беспокоило	Достаточно беспокоило	Несколько беспокоило	Немного беспокоило	Почти не беспокоило	Не беспокоило
12. Чувство, как-будто твоя ГРУДНАЯ КЛЕТКА плотно спеленута?	1	2	3	4	5	6	7

ОПРОСНИК ПО КАЧЕСТВУ ЖИЗНИ ДЕТЕЙ С
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ (S)
(RUSSIAN VERSION FOR RUSSIA)
ЗАПОЛНЯЕТСЯ ПАЦИЕНТОМ

ПАЦИЕНТ _____

ДАТА _____

Страница 3 из 4

В ЦЕЛОМ, **КАК ЧАСТО** ЗА ПОСЛЕДНИЕ 7 ДНЕЙ ТЫ:

	Все время	Почти все время	Часто	Иногда	Редко	Почти никогда	Никогда
13. Чувствовал(а) себя НЕ ТАКИМ(ОЙ) КАК ВСЕ ИЛИ ОТВЕРГНУТЫМ(ОЙ) из-за астмы?	1	2	3	4	5	6	7

НАСКОЛЬКО ТЕБЯ **БЕСПОКОИЛА** ЗА ПОСЛЕДНИЕ 7 ДНЕЙ:

	Чрезвычайно беспокоила	Сильно беспокоила	Достаточно беспокоила	Несколько беспокоила	Немного беспокоила	Почти не беспокоила	Не беспокоила
14. ОДЫШКА?	1	2	3	4	5	6	7

В ЦЕЛОМ, **КАК ЧАСТО** ЗА ПОСЛЕДНИЕ 7 ДНЕЙ ТЫ:

	Все время	Почти все время	Часто	Иногда	Редко	Почти никогда	Никогда
15. Чувствовал(а) себя РАССТРОЕННЫМ(ОЙ), ОГОРЧЕННЫМ(ОЙ) ИЗ-ЗА ТОГО, ЧТО НЕ МОГ(ЛА) БЫТЬ НАРАВНЕ С ДРУГИМИ?	1	2	3	4	5	6	7
16. ПРОСЫПАЛСЯ(АСЬ) НОЧЬЮ из-за астмы?	1	2	3	4	5	6	7
17. Чувствовал(а) себя НЕУВЕРЕННО ИЛИ СТЕСНЯЛСЯ(АСЬ) из-за астмы?	1	2	3	4	5	6	7
18. Чувствовал(а), что ЗАДЫХАЕШЬСЯ из-за астмы?	1	2	3	4	5	6	7
19. Чувствовал(а), ЧТО НЕ МОЖЕШЬ БЫТЬ НАРАВНЕ С ДРУГИМИ из-за астмы?	1	2	3	4	5	6	7
20. Плохо СПАЛ(А) НОЧЬЮ из-за астмы?	1	2	3	4	5	6	7
21. Был(а) напуган(а) ПРИСТУПОМ АСТМЫ?	1	2	3	4	5	6	7

ОПРОСНИК ПО КАЧЕСТВУ ЖИЗНИ ДЕТЕЙ С
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ (S)
(RUSSIAN VERSION FOR RUSSIA)
ЗАПОЛНЯЕТСЯ ПАЦИЕНТОМ

ПАЦИЕНТ _____

ДАТА _____

Страница 4 из 4

ВСПОМНИ ВСЕ, ЧТО ТЫ ДЕЛАЛ(А) ЗА ПОСЛЕДНИЕ 7 ДНЕЙ:

	Чрезвычайно беспокоила	Сильно беспокоила	Достаточно беспокоила	Несколько беспокоила	Немного беспокоила	Почти не беспокоила	Не беспокоила
22. Как сильно астма беспокоила тебя во время этих занятий?	1	2	3	4	5	6	7

В ЦЕЛОМ КАК ЧАСТО ЗА ПОСЛЕДНИЕ 7 ДНЕЙ ТЕБЕ:

	Все время	Почти все время	Часто	Иногда	Редко	Почти никогда	Никогда
23. Было трудно СДЕЛАТЬ ГЛУБОКИЙ ВДОХ?	1	2	3	4	5	6	7

КОДИРОВАНИЕ ДОМЕНОВ:

Симптомы: 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 23

Ограничение активности: 1, 2, 3, 19, 22

Эмоциональная сфера: 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 21

ПРИЛОЖЕНИЕ Д

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной работе и инновационному развитию
федерального государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования «Рязанский государственный
медицинский университет имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук, профессор И.А. Сучков
« 24 » Сентября 2024 г.



АКТ

внедрения результатов научного исследования

Пизнюр Инны Владимировны

по кандидатской диссертации на тему

«Влияние обеспеченности организма витамином D на течение бронхиальной астмы у детей» в
образовательный процесс кафедры факультетской и поликлинической педиатрии с курсом
педиатрии ФДПО.

Комиссия в составе председателя: заведующего кафедры д.м.н., доцент Белых Н.А. и членов комиссии: к.м.н., доцент Стежкина Е.В., к.м.н., доцент Аникеева Н.А., ассистента Деева Ю.В., ассистента Майборода В.В., ассистента Жулева А.Ю. удостоверяют, что результаты научного исследования используются в образовательном процессе кафедры факультетской и поликлинической педиатрии с курсом педиатрии ФДПО.

Получен от внедрения эффект: совершенствование и углубление знаний студентов 4 курса педиатрического факультета по дисциплине «Факультетская педиатрия» по теме практического занятия «Бронхиальная астма у детей. Этиология, патогенез, клиника. Принципы диагностики и лечения», для студентов 5 курса педиатрического факультета по дисциплине «Детская пульмонология» по теме практического занятия «Фенотипы детской астмы. Современные методы лечения бронхиальной астмы у детей. Таргетная биологическая терапия», студентов 6 курса педиатрического факультета по дисциплине «Поликлиническая и неотложная педиатрия» по теме практического занятия «Ранняя диагностика, лечение, профилактика, диспансерное наблюдение и реабилитация детей с бронхолегочной патологией», а также ординаторов по специальности 31.08.19 «Педиатрия» по теме практического занятия «Бронхиальная астма. Терапия приступа. Базисная терапия. АСИТ- терапия. Генноинженерные препараты в лечении бронхиальной астмы».

Замечаний по внедрению научных результатов исследования нет.

23.09.2024 заседания кафедры факультетской и поликлинической педиатрии с курсом педиатрии ФДПО, на котором было принято решение об использовании результатов научного исследования Пизнюр Инны Владимировны в образовательном процессе, протокол № 2.

Председатель комиссии:
Заведующий кафедрой факультетской
и поликлинической педиатрии
с курсом педиатрии ФДПО, д.м.н., доцент


_____ Н.А. Белых
(подпись)

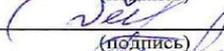
Члены комиссии:
доцент, к.м.н., доцент


_____ Е.В. Стежкина
(подпись)

доцент, к.м.н., доцент


_____ Н.А. Аникеева
(подпись)

ассистент


_____ Ю.В. Деева
(подпись)

ассистент


_____ В.В. Майборода
(подпись)

ассистент


_____ А.Ю. Жулева
(подпись)

ПРИЛОЖЕНИЕ Е

УТВЕРЖДАЮ

Главный врач ГБУ РО

«Городская детская поликлиника №3»

А.О. Бурдукова

2024 года



АКТ

внедрения результатов научного исследования

Пизнюр Инны Владимировны

по кандидатской диссертации на тему

«Влияние обеспеченности организма витамином D на течение бронхиальной астмы у детей»

в деятельности ГБУ РО «Городская детская поликлиника №3» г. Рязани

Комиссия в составе председателя: заместитель главного врача по медицинской части, Макаркина Е.П. и членов комиссии: заведующая педиатрическим отделением №1, врач педиатр Скобликова О.А., врач педиатр Раева Г.Ф., врач педиатр Алексеева Г.М., удостоверяют, что результаты научного исследования используются в ведении пациентов с бронхиальной астмой на педиатрическом участке, в работе дневного стационара.

Получен от внедрения эффект: оптимизация ведения пациентов с бронхиальной астмой; проводится мониторинг контроля бронхиальной астмы, с последующей коррекцией базисной терапии; профилактика гиповитаминоза D; оценка качества жизни детей, страдающих бронхиальной астмой и их родителей.

Количество специалистов, освоивших результаты научного исследования 9 (Раева Г.Ф., Алексеева Г.М., Макаркина Е.П., Скобликова О.А., Авдошин В.А., Ощепкова Н.М., Тюрникова С.А., Сугрובה Н.И., Дорофеева Е.В.)

Замечаний по внедрению научных результатов исследования нет.

Председатель комиссии:

Заместитель главного врача
по медицинской части



(подпись)

Е.П. Макаркина

Члены комиссии:

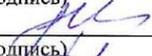
Заведующая педиатрическим
отделением №1



(подпись)

О.А. Скобликова

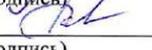
Врач педиатр



(подпись)

Г.М. Алексеева

Врач педиатр



(подпись)

Г.Ф. Раева