

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ДОБРЫНИНА ЕЛЕНА АНДРЕЕВНА

**НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НОВЫХ
ЭЛЕКТРОННЫХ ИНФОРМАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ДЛЯ
ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ
ПОМОЩИ ДЕТЯМ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ**

14.01.08 – Педиатрия

14.02.03 – Общественное здоровье и здравоохранение

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:
академик РАН, профессор,
доктор медицинских наук
Л.С. Намазова-Баранова

кандидат медицинских наук
Е.А. Вишнёва

Москва, 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1.1 Эпидемиология и бремя бронхиальной астмы	12
1.1.2 Этиопатогенез бронхиальной астмы	15
1.1.3 Основные принципы диагностики бронхиальной астмы	17
1.1.4 Терапия бронхиальной астмы	17
1.1.5 Персонафицированная терапия	22
1.2 Качество жизни у детей с бронхиальной астмой	25
1.3 Новые электронные технологии – информационные базы клинических данных пациентов (пациентские регистры).....	31
1.4 Регистры аллергических болезней	35
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	45
ГЛАВА 3 ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ	56
3.1. Ключевые причинно-значимые аллергены	56
3.2. Сопутствующая аллергическая патология	58
3.3. Наследственный анамнез по аллергическим болезням	58
3.4 Характеристика дебюта бронхиальной астмы	60
3.5 Анализ объёма базисной терапии	61
ГЛАВА 4 ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫМ БИОЛОГИЧЕСКИМ ПРЕПАРАТОМ У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ ТЯЖЕЛОГО ПЕРСИСТИРУЮЩЕГО НЕКОНТРОЛИРУЕМОГО ТЕЧЕНИЯ	67
4.1. Динамика потребности в КДБА и тяжелых обострений.....	67
4.2 Динамика показателей ФВД.....	69
4.3 Улучшение и достижение контроля.....	70
4.4 Динамика объёма ежедневной базисной терапии.....	73
ГЛАВА 5 БЕЗОПАСНОСТЬ ТЕРАПИИ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫМ БИОЛОГИЧЕСКИМ ПРЕПАРАТОМ.....	77
ГЛАВА 6. КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У ДЕТЕЙ, ПОЛУЧАЮЩИХ ГЕННО- ИНЖЕНЕРНЫЙ БИОЛОГИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ	82
КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ.....	90
ОБСУЖДЕНИЕ	102

ВЫВОДЫ	116
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	118
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	119
ПРИЛОЖЕНИЕ 1	139
ПРИЛОЖЕНИЕ 2	141

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ	антилейкотриеновый препарат
АР	аллергический ринит
АСТ-тест	тест по контролю над астмой
АтД	атопический дерматит
БА	бронхиальная астма
в/м	внутримышечно
ГИБП	генно-инженерный биологический препарат
ГКС	глюкокортикостероиды
ИГКС	ингаляционные глюкокортикостероиды
КДБА	короткодействующие β_2 -агонисты
КЖ	качество жизни
МОС	мгновенные объемные скорости
ОФВ1	объем форсированного выдоха за 1 секунду
РКИ	рандомизированное контролируемое исследование
РФ	Российская Федерация
ФВД	функция внешнего дыхания
ФП	флутиказона пропионат
AQLQ	Asthma Quality of Life Questionnaire
FeNO	оксид азота в выдыхаемом воздухе
GETE	Global Evaluation of Treatment Effectiveness - глобальная система оценки эффективности лечения
GINA	Global initiative for asthma - Глобальной инициативе по бронхиальной астме
IgE	иммуноглобулин E
PAQLQ(S)	Standardised Paediatric Asthma Quality Of Life Questionnaire
per os	через рот

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность

Бронхиальная астма (БА) – одно из самых распространенных хронических заболеваний нижних дыхательных путей у детей (Papadopoulos N. et al., 2012, Akdis C. et al., 2014). Основной целью лечения БА является достижение и поддержание контроля над заболеванием (GINA 2017; Намазова-Баранова Л.С. и др., 2013). Несмотря на наличие современных руководств, согласительных документов и достижений в аллергологии и фармакологии, достичь контроля над заболеванием удастся лишь у части пациентов (Pijnenburg M.W. et al., 2015). Отсутствие контроля над БА негативно сказывается на качестве жизни пациентов детского возраста и их родителей, особенно при тяжелой степени течения болезни (Баранов А.А., 2010, Намазова-Баранова Л.С. и др., 2013).

БА – одно из наиболее социально значимых заболеваний в мире (Ait-Khaled N. et al., 2014). Экономическое бремя БА обусловлено не только высокими расходами непосредственно на лечение, но и косвенными затратами, связанными с потерей трудоспособности как временной, так и постоянной, ограничением физической и социальной активности и, как следствие, снижением качества жизни (Nunes C. et al., 2017).

Улучшение качества жизни пациентов, повышение доступности и качества оказания медицинской помощи населению являются основными приоритетами системы здравоохранения (Федеральный закон от 21.11.2011 N 323-ФЗ). Одна из стратегий данного направления - внедрение и использование электронных информационных технологий (ИТ) в повседневной практике врача (World Health Organization, 2016; Keijser W. et al., 2016). В Российской Федерации эта инициатива реализуется в рамках приоритетного проекта Единой государственной информационной системы здравоохранения.

Активно внедряемым примером использования ИТ в сфере электронного здравоохранения являются медицинские регистры (World Health Organization, 2016).

Медицинский регистр – это электронная информационная база данных клинических случаев, объединенных по нозологическому принципу, используемой медицинской технологии или другому признаку (Маркевич С.Ю., 2012, Gliklich R.E., 2014). Преимуществами регистров являются возможность получения информации о течении заболевания (длительный непрерывный мониторинг), об эффективности и безопасности используемой медицинской технологии в реальной клинической практике, а также оценка терапии по различным параметрам (Ягудина Р.И. и др., 2011, Gliklich R.E., 2014).

Однако, оценка эффективности любой медицинской технологии в современных условиях должна проводиться с позиции доказательной медицины, «золотым стандартом» которой являются рандомизированные клинические исследования (РКИ) (Мекилов О.Г, 2013, Кобринский Б.А. и др., 2014).

Достоверность результатов проведенного РКИ обеспечивают хорошо спланированный дизайн, четкие критерии включения и исключения, жёсткие конечные точки, слепая рандомизация, а также репрезентативная выборка (Гринхальх Т., 2013). Проведение РКИ в педиатрической практике осложняется как этическим аспектом использования плацебо, так и сложностью включения достаточного количества участников для получения достоверных результатов, особенно при редких нозологиях (Маркевич С.Ю. и др., 2012, Кобринский Б.А. и др., 2014). Наиболее востребованным и важнейшим инструментом для долгосрочного мониторинга становятся электронные информационные базы данных клинических случаев - медицинские регистры (Gliklich R.E., 2014, Tricoci P., 2009).

Проведённый анализ имеющихся на сегодняшний день публикаций свидетельствует о том, что как в РФ, так и за рубежом, отмечается недостаток регистров детей с аллергическими болезнями. Так, в настоящее время в РФ нет

регистра детей с тяжелой персистирующей неконтролируемой бронхиальной астмой, ведение которых представляет наибольшую сложность. Именно в этой группе пациентов выбор диагностических и лечебных алгоритмов вызывает наибольшее количество вопросов у практикующих врачей.

Таким образом, для научной оценки эффективности и безопасности терапевтических вмешательств необходим длительный непрерывный мониторинг пациентов, в связи с чем актуальным является создание регистра детей с тяжелой персистирующей бронхиальной астмой. Учитывая все вышеизложенное, было инициировано проведение настоящего исследования.

Цель исследования

Усовершенствовать оказание медицинской помощи детям с тяжелой персистирующей неконтролируемой бронхиальной астмой на основании внедрения новых электронных технологий – разработанной информационной базы клинических данных пациентов.

Задачи исследования

1. Разработать индивидуальную информационно-регистрационную карту для формирования базы данных клинических случаев пациентов с бронхиальной астмой тяжелого персистирующего течения.
2. Изучить клиническую характеристику пациентов с бронхиальной астмой тяжелого персистирующего неконтролируемого течения, включенных в электронную базу данных.
3. Оценить эффективность длительной терапии генно-инженерным биологическим препаратом (ГИБП) в дополнение к базисной терапии по данным детского регистра у пациентов с бронхиальной астмой тяжелого персистирующего неконтролируемого течения.
4. Оценить безопасность длительного применения генно-инженерного препарата при тяжелой персистирующей бронхиальной астме у детей.

5. Проанализировать динамику качества жизни у детей с бронхиальной астмой персистирующего тяжелого течения на фоне терапии ГИБП в зависимости от длительности курса терапии.

6. Проанализировать эффективность использования регистра как инструмента длительного мониторинга заболевания у пациентов с тяжелой персистирующей неконтролируемой БА в условиях реальной клинической практики.

Научная новизна

Впервые разработана и внедрена в условия реальной практики электронная база клинических случаев (регистр) пациентов с бронхиальной астмой тяжелого персистирующего течения, получающих дополнительно к базисной терапии генно-инженерный биологический препарат – омализумаб в течение разного периода времени.

Впервые с использованием инструмента длительного мониторинга проанализированы анамнестические, клинические и клинико-лабораторные данные исследуемой группы пациентов детского возраста с бронхиальной астмой тяжелого персистирующего неконтролируемого течения до начала терапии и в динамике на фоне лечения ГИБП.

Впервые в педиатрии проведена оценка эффективности длительной терапии ГИБП у детей с БА с использованием электронной информационной базы данных клинических случаев. На фоне терапии ГИБП установлено достоверное снижение частоты не только ежедневных симптомов, требующих использование β_2 -агонистов короткого действия (КДБА), но и количества тяжелых обострений (купирующихся применением системных глюкокортикостероидов (ГКС), госпитализаций и обращений за неотложной помощью.

Также впервые проведен анализ динамики контроля над БА у детей на фоне длительной терапии ГИБП по данным детского регистра.

Впервые на основании специализированной информационной базы данных проведена оценка безопасности терапии ГИБП на большой выборке детей с тяжелой персистирующей БА в течение длительного временного периода в условиях клинической практики.

Оценена динамика качества жизни у детей с бронхиальной астмой тяжелого персистирующего течения с использованием специализированного вопросника в зависимости от длительности курса терапии ГИБП.

Впервые научно обоснована возможность использования регистра как инструмента для длительного мониторинга заболевания у пациентов детского возраста с тяжелой персистирующей неконтролируемой БА в условиях реальной клинической практики.

Теоретическая и практическая значимость

В результате настоящего исследования установлено, что регистр представляет собой эффективный и надежный инструмент длительного мониторинга в условиях реальной клинической практики. Разработанный регистр может быть использован в научно-практических целях, в том числе для проведения клинико-экономического анализа.

Длительный электронный мониторинг позволяет оценить эффективность, безопасность используемых вмешательств и оптимизировать оказание медицинской помощи детям с тяжелой неконтролируемой БА.

Результаты свидетельствуют, что лечение омализумабом, дополнительно к ежедневной базисной терапии, оказывает положительное влияние на качество жизни детей с астмой тяжелого персистирующего неконтролируемого течения.

Подтверждено, что качество жизни является важным дополнительным параметром, который помогает составить полную картину течения заболевания, оценить эффективность проводимого медицинского вмешательства и отношение пациентов к бремени болезни.

Разработанная индивидуальная информационно-регистрационная карта может быть использована в дальнейшем для создания, внедрения и широкого

распространения электронных информационных клинических баз данных пациентов с другими нозологиями.

Внедрение результатов исследования в практику

Основные научные положения, выводы и рекомендации настоящего исследования используются в научной и клинической работе отделения стационарозамещающих технологий НИИ Педиатрии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России и включены в преподавательскую программу кафедры факультетской педиатрии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены на XVIII Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2015 г.), на Конгрессе Европейской академии аллергологов и клинических иммунологов (EACCI – European Academy of Allergy and Clinical Immunology; Барселона, 2015 г.); на XVIII и XIX Конгрессах Международного общества фармакоэкономических исследований (ISPOR – International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes Research; Милан, 2015 г.; Вена, 2016 г.).

Публикации результатов исследования

По теме диссертации опубликовано 9 работ, из них 3 в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для публикаций результатов диссертационных исследований.

Структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 145 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной

материалам и методам исследования, четырех глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 165 источников, из них – 118 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 17 таблицами, 18 рисунками, а также представлены 2 клинических примера.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1.1 Эпидемиология и бремя бронхиальной астмы

БА остается одним из распространенных неинфекционных заболеваний [161]. Согласно отчету о мировом бремени бронхиальной астмы (Global Burden of disease due to asthma), опубликованному в 2014 г. Глобальной сетью по астме (The Global Asthma Network) – 334 млн. человек страдают данным заболеванием, 14 % из которых – дети [95]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) к 2025 г. прогнозирует до 400 млн. человек с БА [132].

По данным, опубликованным в феврале 2013 г., распространенность БА в Великобритании составляет 16,1% – 18,4% [145]. В Австралии около 2,3 млн. жителей страдают БА, что составляет 10,2% от всей популяции [52]. По данным Статистического управления Канады, астма диагностирована у 8,5 % населения в возрасте от 12 лет и старше [148].

БА является одним из самых распространенных хронических заболеваний нижних дыхательных путей в детском возрасте [130].

В исследованиях III фазы в рамках Международного исследования бронхиальной астмы и аллергии в детском возрасте (International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)) выявлен рост мировой заболеваемости БА, по данным на 2007г., у детей в возрасте 6-7 лет с 11,1% до 11,6%, а в возрасте 13-14 лет – с 13,2% до 13,7% [133].

При анализе данных, опубликованных Центром по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention), в США также отмечается рост заболеваемости БА. В 2013 г. астмой страдали 22 млн. (7,3%) человек; из них 6,1 млн. (8,3%) – дети до 19 лет: 826 тыс. (4,2%) – дети от 0 до 4 лет, 4,08 млн. (9,9%) – дети 5-14 лет и 1,761 млн. (8,6%) – подростки 15-19 лет. По данным, опубликованным в 2015 г., количество больных астмой достигло 24,6 млн. (7,8%); из них 6,188 млн. (8,4%) – дети до 19 лет: 935 тыс.

(4,7%) – дети от 0 до 4 лет, 4,33 млн. (9,8%) – дети 5-14 лет и 2,107 млн (10,2%) подростки 15-19 лет [74].

В Российской Федерации показатель общего уровня заболеваемости детей БА в 2012 г. согласно статистическим материалам Минздрава России, составил 1145,1 в группе 0-14 лет и 1920,8 на 100 тыс. детского населения в группе 15-17 лет. Показатель заболеваемости (впервые выставленный диагноз) БА составил в возрасте от 0 до 14 лет – 154,1, от 15 до 17 лет 147 на 100 тыс. детского населения [29].

В 2014г. общий уровень заболеваемости БА в РФ в возрастных периодах 0-14 лет и 15-17 лет составил 1042,5 и 2008,4 на 100 тыс. детского населения, соответственно. Показатель заболеваемости БА в группах от 0 до 14 лет и от 15 до 17 лет – 144,4 и 162,8 на 100 тыс. детского населения, соответственно [30].

БА является не только одним из наиболее распространенных заболеваний, но и одним из наиболее социально значимых. Астма – серьезное бремя для стран с низким и средним уровнем дохода [95]. Однако экономическое бремя связано не только с высокими расходами на лечение, но и с затратами, связанными с потерей как временной, так и постоянной трудоспособности, ограничением физической и социальной активности, и, как следствие, снижением качества жизни пациентов и членов их семей [95].

Астма находится на 14-м месте в мире по длительности нетрудоспособности и является одной из ведущих причин пропуска занятий в школе [73]. В связи с обострениями БА в США ежегодно пропускается около 14 млн. школьных дней [118], а в Великобритании – до 20 млн. рабочих дней в году [145].

Согласно клинико-экономическому отчету о бремени астмы в Канаде (Clinical, economic, and humanistic burden of asthma in Canada: a systematic review), опубликованному в 2013г., астма является ведущей причиной пропуска школы и третьей причиной потери работы. БА стала основной причиной госпитализаций [122], при этом 13% всех госпитализируемых составили дети [89, 49].

В США БА находится на третьем месте среди госпитализаций у детей в возрасте до 15 лет [116]. В 2010 г. в США среди детей до 15,5 лет насчитывалось около 640 тыс. обращений за неотложной помощью в связи с обострением БА [116], а в Канаде ежегодно регистрируется около 146 тыс. обращений за неотложной помощью [104].

Большое количество госпитализаций, обращений за неотложной помощью, потеря трудоспособности и выплаты по инвалидности ведут к увеличению экономических затрат со стороны государств.

Согласно сводному отчету, в РФ в 2007 г. общие расходы на ведение больных БА составили более 11 млрд. руб., из них 54,54% составили расходы, связанные с оказанием неотложной помощи и стационарным лечением [44]. В США в 2011г. общие расходы на БА составили 56,0 млрд. долларов, из них 5,9 млрд. долларов – косвенные расходы (например, потеря трудоспособности) [116]. В Арабских Объединенных Эмиратах в 2011 г. общая сумма прямых затрат на лечение больных с БА составила 29 млн. долларов [55].

В Великобритании ежегодные расходы, связанные с БА, оцениваются в 2,5 млрд. фунтов стерлингов, из которых 900 млн. фунтов стерлингов непосредственно обусловлены затратами на оказание медицинской помощи. Из 50% всех годовых затрат, связанных с БА, 20% идут на БА тяжёлого течения [145].

Таким образом, становится очевидным тот факт, что экономическое бремя БА в основном определяется затратами на оказание неотложной помощи пациентам, в том числе в стационарных условиях, а также косвенными расходами, а вовсе не дорогостоящими технологиями диагностики и лечения. Соответственно, существенного снижения расходов можно добиться, достигением стабильного контролируемого течения болезни у наибольшего количества больных.

1.1.2 Этиопатогенез бронхиальной астмы

В основе развития БА лежат хроническое воспаление, гиперреактивность и ремоделирование дыхательных путей. В патогенезе участвуют различные типы клеток (иммунных и структурных) и провоспалительных медиаторов (цитокинов) [130,2, 35,34].

В зависимости от воздействующих факторов БА подразделяют на atopическую и неатопическую формы. В основе развития atopической астмы лежит I тип гиперчувствительности (IgE зависимый).

При первом контакте с провоцирующими факторами, такими как аллергены, инфекции или др. неспецифические раздражающие вещества, – возникает повреждение эпителия. Поступивший аллерген встречается с антигенпрезентирующей (дендритной) клеткой, которая его перерабатывает и презентует на своей поверхности вместе с антигеном гистосовместимости II класса (Major Histocompatibility Complex II – MHC II). Вследствие чего запускается иммунная реакция Th2 типа, специфические цитокины (IL4, IL5, IL13) активируют к пролиферации и дифференцировке В лимфоциты, в результате чего синтезируются специфические антитела иммуноглобулинов класса E (IgE), которые фиксируются на поверхности тучных клеток и базофилов.

IgE – это гликопротеин, который синтезируется в основном плазматическими клетками слизистых оболочек. Период полувыведения составляет 2-3 суток [36]. Иммуноглобулин E представляет собой мономер, состоящий из двух тяжелых и двух легких цепей, у которого есть 2 эпитопсвязывающих участка. Так же, как и у других классов иммуноглобулинов, у IgE выделяют два фрагмента: Fab и Fc. Основное предназначение IgE обусловлено способностью связываться Fc-фрагментом с высокоаффинными рецепторами (FcεRI), находящимися на поверхности тучных клеток и базофилов.

При повторном воздействии провоцирующего фактора происходит связывание sIgE с антигеном, фиксированным на мембранах тучных клеток или базофилов, клетки дегранулируют, что приводит к высвобождению преформированных и вновь синтезированных медиаторов воспаления (гистамина, лейкотриенов, простагландинов, фактора активации тромбоцитов, ферментов и цитокинов) и к запуску реакции гиперчувствительности [10, 57, 120].

Высвободившиеся медиаторы способствуют сильному сокращению гладкой мускулатуры, экссудации (отек, инфильтрация) и гиперсекреции слизи. Эти изменения приводят к бронхиальной обструкции, которая в значительной степени обратима, однако при тяжелом течении может носить прогрессирующий характер [5, 10, 54, 111, 150].

Постоянное воздействие аллергенов и выработка медиаторов поддерживают хроническое воспаление дыхательных путей, которое способствует рецидивирующему сокращению гладкой мускулатуры, развитию гиперреактивности и, как следствие, ремоделированию дыхательных путей [50, 130, 5].

Ремоделирование стенки дыхательных путей, которое включает такие структурные изменения как пролиферация эпителиальных клеток, гиперплазия бокаловидных клеток, гиперплазия и гипертрофия гладкой мускулатуры дыхательных путей, утолщение базальной мембраны, - приводит к потере нормальной растяжимости дыхательных путей [130, 51, 106]. Ремоделирование начинается на раннем этапе развития астмы и присутствует у детей при тяжелом персистирующем течении заболевания [5, 2]. *Ранее считалось, что ремоделирование наблюдается при неадекватном лечении астмы и отсутствии контроля над болезнью. Однако, последние данные свидетельствуют о том, что степень ремоделирования, скорее всего преимущественно определяется тяжестью течения болезни.*

1.1.3 Основные принципы диагностики бронхиальной астмы

Основным критерием диагностики БА у детей является наличие в анамнезе повторяющихся респираторных симптомов в ночное время или ранним утром, провоцирующихся физической нагрузкой, вирусной инфекцией, аллергенами и другими триггерными факторами, (контактом с животными, пылью, сыростью, табачным дымом), а также переменной погоды и стрессом. Другими важными аспектами диагностики являются атопия в анамнезе и отягощенная наследственность по аллергическим заболеваниям [93, 130, 134].

При физикальном обследовании пациента следует обратить внимание на наличие свистящих хрипов при аускультации легких, а также на наличие сопутствующей аллергической патологии [5].

Для подтверждения диагноза БА рекомендовано провести ряд инструментальных и лабораторных исследований: спирометрию с бронходилатационным тестом, кожное тестирование или определение титра специфических антител класса IgE в сыворотке крови, при необходимости – определить уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO), концентрацию катионного эозинофильного белка, а также тесты с физической нагрузкой [93, 53, 76].

При проведении дифференциальной диагностики астмы необходимо исключить другие, как распространенные, так и редкие нозологии [101, 65].

1.1.4 Терапия бронхиальной астмы

Целью лечения астмы является как снижение тяжести состояния и улучшение долгосрочного прогноза [107], так и достижение контроля над болезнью и хорошего качества жизни с минимальными рисками [126, 140, 58, 68].

Во всех современных руководствах по ведению БА центральное место занимает понятие контроля. Достижение и поддержание контроля над заболеванием является основной целью в лечении БА [58, 68, 126, 140].

Понятие контроля включает купирование основных симптомов болезни при применении адекватной базисной противовоспалительной терапии. «Контроль» является динамическим критерием, его определяют клинические симптомы и оценка потенциального риска обострений [5,93].

Согласно «Глобальной инициативе по бронхиальной астме» (Global initiative for asthma, GINA, 2014-2017гг) различают контролируруемую, частично контролируемую и неконтролируемую астму. Один из алгоритмов оценки контроля над БА представлен в таблице 1 [93].

Таблица № 1.

Оценка контроля над бронхиальной астмой у детей (симптомы БА за последние 4 недели) [93].

В течение последних 4 недель у пациента наблюдали:		Хорошо контролируемая астма	Частично контролируемая астма	Неконтролируемая астма
Дневные симптомы чаще, чем два раза в неделю?	Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>	Ни одного из этих критериев	1–2 из этих критериев	3–4 из этих критериев
Ночные пробуждения в связи с бронхиальной астмой?	Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>			
Необходимость в применении симптоматической терапии* чаще, чем два раза в неделю?	Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>			
Ограничение активности в связи с бронхиальной астмой?	Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/>			

* – за исключением использования бронходилататоров перед физической нагрузкой.

Другими альтернативными инструментами для оценки уровня контроля, которые активно используются в повседневной практике, являются вопросник по контролю над астмой – ACQ (Asthma Control Questionnaire) и тест по контролю над астмой – АСТ-тест (Asthma Control Test) [75,152,146].

Вопросник по контролю над астмой ACQ содержит 7 вопросов, касающихся 5 наиболее часто встречающихся симптомов, а также вопросы по использованию короткодействующих β_2 -агонистов (КДБА) и данные об объеме форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1). Каждому из пунктов вопросника присваивается значение от 0 до 6, баллы суммируются, и затем сумма делится на число вопросов. В альтернативной версии вопросника ACQ-5 содержатся данные только о клинической картине астмы [93, 1, 146, 139].

Существует два варианта теста для оценки контроля над астмой: АСТ-тест для детей в возрасте до 12 лет (Childhood Asthma Control Test – С-АСТ) и АСТ-тест для детей от 12 лет и старше. С-АСТ-тест содержит 7 вопросов с оценкой от 0 до 5 баллов (на первые 4 вопроса ребенок отвечает сам, на следующие 3 – родитель/законный представитель). Отсутствие контроля над астмой соответствует оценке С-АСТ-теста менее 20 баллов, полный контроль над БА – при результате 20 и более баллов. АСТ-тест содержит 5 вопросов с 5-балльной оценкой ответов: 25 баллов означает полный контроль, от 20 до 24 баллов – частичный контроль, <20 баллов – отсутствие контроля над БА [75,143,146].

Несмотря на наличие эффективных лекарственных препаратов, у большого процента детей не удается достигнуть контроля над БА [87, 97].

Одной из причин отсутствия контроля является отсутствие приверженности назначенной терапии и низкий уровень комплаенса между врачом и пациентом. Сотрудничество между пациентом и врачом играет важную роль в эффективности терапии. Приверженность лечению определяется степенью, с которой пациент самостоятельно продолжает назначенное лечение [8, 7, 134].

Степень приверженности зависит от многих факторов, которые подразделяют на преднамеренные и непреднамеренные. К непреднамеренным факторам относят забывчивость, отсутствие режима дня, трудности с использованием ингалятора, непонимание инструкции и высокую стоимость препарата. К преднамеренному невыполнению рекомендаций – отрицание заболевания, несоответствие ожиданиям от лечения, боязнь побочных эффектов, недовольство врачом и культурные/религиозные аспекты [38, 53].

В повседневной жизни трудно выявить пациентов с низкой приверженностью. Особенно пристальное внимание надо уделять детям, страдающим тяжелой неконтролируемой астмой, так как несоблюдение назначенного лечения является распространенной причиной персистирования симптомов у данной группы пациентов [101, 38, 60].

По степени персистенции симптомов БА подразделяют на интермиттирующую и персистирующую. С точки зрения тяжести течения персистирующую астму классифицируют как легкую, среднетяжелую и тяжелую. При определении степени «тяжести» необходимо дифференцировать истинно тяжелое течение болезни (ответ на терапию) и неприверженность терапии [93, 2, 5].

Степень тяжести можно оценить на основании объема терапии, который необходим для достижения контроля над симптомами и обострениями. Астму легкого течения контролируют назначением терапии степени 1 или 2; среднетяжелого течения – 3-й степени. Для контроля над тяжелой БА требуется терапия 4-й или 5-й ступеней [93, 130, 34, 10].

Таблица 2.

Ступенчатая терапия БА (адаптировано из GINA 2017г.) [93].

Ступени	Ступень 1	Ступень 2	Ступень 3	Ступень 4	Ступень 5
Предпочтительная базисная терапия		низкие дозы ИГКС	ИГКС/ДДБА в низкой дозе	ИГКС/ДДБА средние/ высокие дозы	ИГКС/ДДБА средние/ высокие дозы + Решить вопрос о назначении ГИБП
Другие варианты базисной терапии	Рассмотреть низкие дозы ИГКС	АЛТР Теофиллин в низкой дозе*	Средние/ высокие дозы ИГКС низкие дозы ИГКС+АЛТР (или теофиллин) *	ИГКС высокие дозы+АЛТР (или теофиллин) *	ИГКС высокие дозы + АЛТР (или теофиллин)* + Низкие дозы системных ГКС
Препараты «скорой помощи»	Симптоматическая терапия β_2 -агонистами короткого действия (КДБА) по потребности		КДБА по потребности или ИГКС/формотерол в низкой дозе **		

* для детей 6-11 лет теофиллин не рекомендуется и предпочтительно назначение ИГКС в соответствующих дозировках.

** если пациент получает терапию фиксированными комбинациями будесонид/формотерол или бекламетазон/формотерол в низких дозах, возможно применение тех же препаратов для купирования симптомов, т.е. в режиме единого ингалятора (данный режим одобрен для лиц старше 18 лет).

Объем необходимой фармакотерапии подбирается путем ступенчатого подхода в зависимости от достигнутого уровня контроля над симптомами. Лекарственные средства подразделяют в зависимости от цели их назначения: препараты «скорой помощи» и средства ежедневной противовоспалительной терапии – базисная терапия.

Препараты скорой помощи назначаются «по требованию», при частом и длительном их применении необходимо назначить или пересмотреть базисную терапию.

Препаратами, применяемыми в качестве базисной терапии, являются ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛТР), комбинированные препараты (ИГКС в сочетании с длительно действующими агонистами β_2 -адренорецепторов (ДДБА) [93, 130, 65].

При наличии высокой потребности в β_2 -агонистах короткого действия (КДБА) чаще, чем 2 раза в неделю, наличии дневных симптомов чаще 2 раз в неделю, а также ночных пробуждений, согласно руководствам и согласительным документам, сначала должен решаться вопрос приверженности терапии и только потом об увеличении ежедневной базисной терапии [93, 126, 5, 2, 34].

У пациентов с подтвержденной астмой тяжелого персистирующего течения, у которых не удается достичь контроля на фоне ежедневной базисной терапии высокими дозами комбинированных препаратов, рекомендовано назначение таргетной терапии – генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) [93,130,5, 17, 34].

1.1.5 Персоналифицированная терапия

В течение последних нескольких десятилетий в мировой медицине активно производятся и внедряются генно-инженерные биологические препараты. В настоящее время стандартом современной биологической терапии являются гуманизированные антитела. Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) точно воздействуют на нужное звено патогенеза [66, 86,120,115]. Благодаря селективности действия, биологические препараты идеально подходят для «таргетной» терапии. Персоналифицированная терапия с использованием ГИБП используется и у пациентов с БА [83, 66, 88].

В настоящее время в РФ для лечения неконтролируемой персистирующей БА у детей разрешено использование только одного ГИБП – омализумаба [93].

Показанием, согласно инструкции к препарату, для назначения омализумаба является наличие подтвержденной персистирующей атопической БА среднетяжелого и тяжелого течения, симптомы которой недостаточно контролируются применением высоких доз ежедневных ИГКС или средними и высокими дозами комбинированных препаратов (ИГКС/ДДБА), у пациентов старше 6 лет, при условии соблюдения высокой приверженности к ежедневной базисной терапии и правильной техники ингаляции [13].

Омализумаб представляет собой рекомбинантные гуманизированные моноклональные IgG_{1к} антитела (т.е. на 95% идентично человеческому IgG), которые селективно связываются с IgE человека [93, 13, 64, 77].

Механизм действия омализумаба представлен на рисунках 1 и 2.

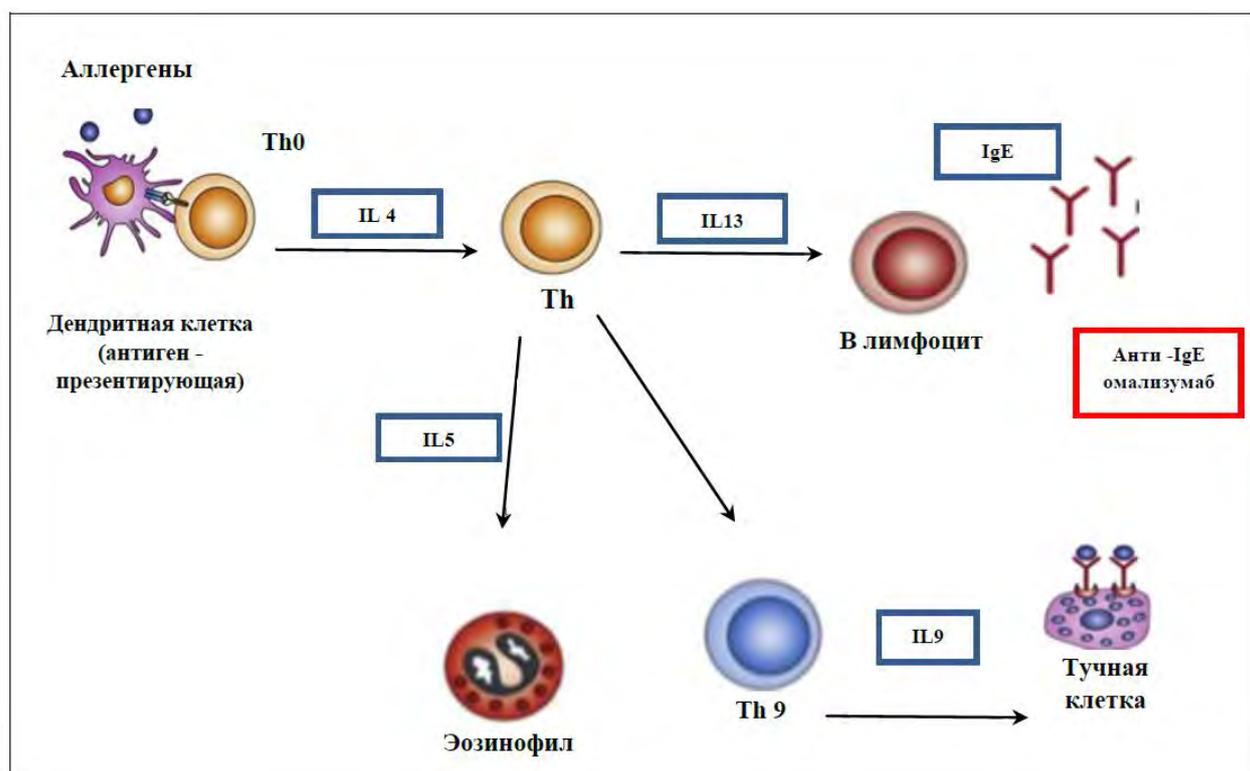


Рисунок 1. Механизм действия омализумаба (адаптировано из Pelaia G., Vatrella A., Masell R. The potential of biologics for the treatment of asthma. // Nat Rev Drug Discov. – 2012. – Vol.11. - P. 958-972.)

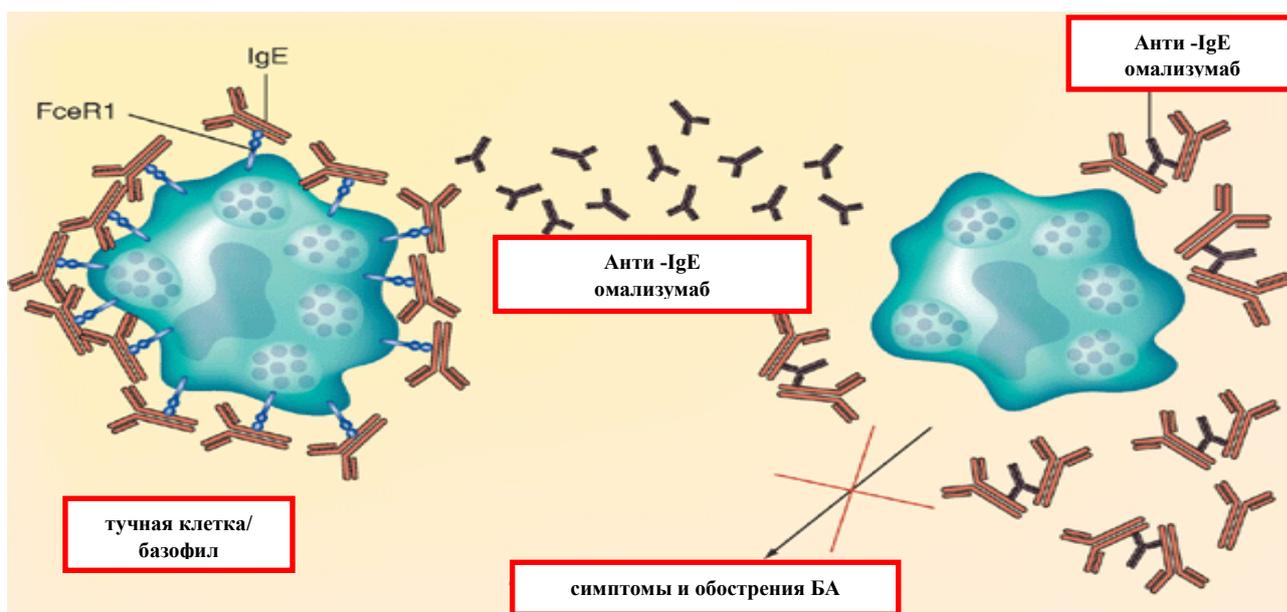


Рисунок 2. Механизм действия омализумаба (адаптировано из Pediatric Asthma and Related Allergic and Nonallergic Diseases: Patient-Oriented Evidence-Based Essentials That Matter. // *Pediatr Health*. – 2008 – Vol. 2. №5 – P 631-650).

Омализумаб связывает циркулирующие свободные IgE, тем самым уменьшает количество тучных клеток и базофилов, несущих на своей поверхности IgE. Уменьшение свободно циркулирующих IgE ведет к уменьшению FcεR1 на поверхности клеток и потенциальному снижению дегрануляции клеток. Уменьшение дегрануляции клеток и, как следствие, отсутствие постоянного воздействия медиаторов воспаления приводит к предотвращению симптомов и обострений БА [64, 63].

Есть доказательства, что омализумаб действует на ремоделирование дыхательных путей и улучшает ОФВ1, однако эти результаты нуждаются в дальнейшем подтверждении [102].

Эффективность омализумаба была подтверждена в условиях реальной практики в многоцентровых обсервационных исследованиях [22, 128, 117].

1.2 Качество жизни у детей с бронхиальной астмой

ВОЗ уделяет большое внимание развитию науки о качестве жизни (КЖ). В основе современного представления о месте качества жизни лежит определение здоровья, согласно которому здоровье – это состояние полного физического, психического и социального благополучия, а не просто отсутствие болезней и физических недостатков [4].

В настоящее время нет единого общепринятого определения КЖ. Согласно определению, данному R.M.A. Thwaites et al. (1998): «Качество жизни – это многогранное понятие, с помощью которого исследователи пытаются измерить оценку людьми собственного благополучия. Качество жизни охватывает физическое, психологическое и социальное благополучие так, как воспринимает сам пациент, и позволяет количественно оценить влияние на перечисленные составляющие болезней, травм и методик лечения» [4]. Изменение показателя КЖ также используют при оценке эффективности новых лекарственных препаратов и методов лечения. На основании полученных данных о КЖ можно сделать вывод о качестве оказываемой медицинской помощи. В ряде случаев качество жизни является основным конечным критерием оценки при выборе оптимальных лечебных программ, препарата или реабилитационных мероприятий [56].

Основными современными инструментами для оценки КЖ являются стандартизированные вопросники, которые должны быть надежными, достоверными, чувствительными, простыми для понимания, а также культурно и языково адаптированными и валидированными [4, 3, 37].

Вопросники представляют собой тесты, ответы на которые носят бинарный характер («да» – «нет»), или варианты шкал (например, Ликерта или визуально аналоговая шкала) [4, 3, 56].

Нельзя забывать, что инструменты по оценке КЖ, разработанные для взрослых не подходят для детей, поэтому для детской популяции разработаны свои специализированные вопросники, которые учитывают возрастные

особенности. До 5 лет вопросники по КЖ детей заполняют родители/законные представители, врачи, педагоги или другие доверенные лица, старше 5 лет – сам ребенок. Однако, в настоящее чаще используется комплексный подход оценки КЖ у детей, т.е. учитывается мнение не только ребенка, но его доверенных лиц. Поэтому при оценке КЖ у детей рекомендуется использовать специально разработанные детские вопросники, которые должны быть максимально короткими, удобными, понятными для заполнения с широким возрастным диапазоном или имеющие дополнительные варианты для различных возрастов, а также параллельные формы для родителей [4, 136, 56, 3].

Современные вопросники подразделяются на общие и специальные. Общие инструменты созданы для оценки КЖ в целом и используются в популяционных исследованиях и для оценки программ здравоохранения. Специальные вопросники разработаны для изучения КЖ у пациентов с определённой нозологией или группой заболеваний. Данные вопросники особенно чувствительны к изменениям в состоянии пациента [4, 56].

Нельзя забывать (при интерпретации полученных данных из вопросников), что уровень КЖ может варьировать в зависимости от собственных приоритетов пациента, а увеличение частоты и интенсивности симптомов может быть связано с повышенной физической, социальной и/или эмоциональной активностью [159, 56, 4]. Таким образом, измерения функционального состояния и возможностей пациента, предоставляет возможность составить полную картину.

Новое поколение вопросников должно учитывать не только выраженность и частоту симптомов, ограничение и/или нарушение активности, но и степень влияния окружающей среды и провоцирующих факторов, траты на лекарства и медицинскую помощь, количество пропущенных дней занятий/работы, а также оценивать влияние на жизнь окружающих [37, 159, 136].

Как было сказано в подглаве 1.1, БА является одним из наиболее социально значимых заболеваний в мире. Частые пропуски школьных занятий ведут к ухудшению успеваемости, снижению адаптации, нарушению коммуникации со сверстниками и социальной жизни не только детей, но и их семей [62].

Ежемесячные обращения за неотложной помощью и длительные «больничные листы» родителей способствуют сокращению ежемесячной зарплаты и являются одной из причин потери рабочего места. БА является одной из лидирующих причин пропуска школы и длительности нетрудоспособности [73]. Наличие вышеперечисленных проблем значительно ограничивает повседневную активность и оказывает негативное влияние на эмоциональную сферу пациентов и их родителей (членов их семей).

Анализ КЖ позволяет обеспечить дополнительную независимую информацию о течении астмы, комплементарную выраженности симптомов и функции легких. КЖ является полезным дополнительным параметром для оценки ответа на проводимое лечение [165] и помогает внести коррективы в назначаемую терапию.

Для оценки КЖ с БА существует несколько вопросников [103, 56], однако у детей могут использоваться только представленные в таблице 3.

Таблица 3.

Специализированные вопросники по оценке КЖ у детей с БА

N	Аббревиатура	Расшифровка
1.	AQLQ	Asthma Quality of Life Questionnaire
2.	CAQ	Childhood Asthma Questionnaire
3.	LWAQ	Living With Asthma Questionnaire
4.	M-AQLQ	Marks Asthma Quality of Life Questionnaire
5.	mini-AQLQ	Mini-Asthma Quality of Life Questionnaire
6.	PACQLQ	Pediatric Asthma Caregiver Quality of Life Questionnaire
7.	PAQLQ	Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire
8.	PAQLQ (S)	Standardised Paediatric Asthma Quality Of Life Questionnaire
9.	PedsQL (Asthma Module)	Quality of Life Inventory™ (Asthma Module)
10.	Rhinasthma	Rhinasthma
11.	SGRQ	St George's Respiratory Questionnaire

Существенным недостатком большинства вопросников, представленных в таблице 3, является отсутствие русскоязычной и валидированной версии. В настоящее время только вопросники, созданные Э. Джунипер (AQLQ, PACQLQ, PAQLQ (S), ACQ) и PedsQL (Asthma Module) переведены на русский язык и валидированы, в связи с чем и широко используются в ежедневной практике [138, 23, 139].

Одним из вопросников, который оценивает не только обычную для детей форму деятельности, такую как переносимость физической нагрузки (бег, плавание, спортивные занятия, подъем пешком, катание на велосипеде) и влияние на повседневную жизнь при общении с друзьями и семьей, но и учитывает состояние ребенка при контакте с животными – является стандартизированный педиатрический вопросник по оценке качества жизни при обычных физических нагрузках (Standardised Paediatric Asthma Quality Of Life Questionnaire – PAQLQ(S))[138]. Данный вопросник учитывает социальные

и психологические факторы. Эти параметры могут существенно влиять на качество жизни [150].

Вопросник PAQLQ(S) содержит 23 вопроса, на которые должен отвечать сам пациент. Состояние пациента оценивают за последние 7 дней по трем параметрам:

- ограничение активности;
- симптомы;
- эмоциональная сфера.

Ключевыми факторами для использования вопросника PAQLQ(S) в нашем исследовании стали его надежность и валидность, что подтвердилось во многих исследованиях, в т.ч. и при оценке эффективности омализумаба [151, 124, 85, 113, 150].

В 2017 г. опубликованы результаты швейцарско-нидерландского исследования по влиянию мультидисциплинарного стационарного лечения у 89 детей с тяжелой персистирующей неконтролируемой астмой (средний возраст $13,6 \pm 2,5$ года) [150]. У всех детей оценивался уровень контроля над болезнью (АСТ-тест), ОФВ1, показатель оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO), качество жизни по вопроснику PAQLQ(S), а также психологическое состояние с использованием дифференциального вопросника переживания одиночества и теста Ахенбаха на начальном этапе и через 3-6 месяцев; средняя продолжительность лечения составила 74 [56; 80] дня, средний интервал наблюдения – 131 [103; 177] день. Было выявлено, что улучшение контроля над болезнью, нормализация уровня FeNO, решение поведенческих проблем и умение справляться со стрессом подтверждалось улучшением качества жизни [150]. Это исследование еще раз подтвердило, что определение КЖ дает возможность оценить не только физическое состояние пациентов, но и уровень психологического и социального благополучия.

Взаимосвязь контроля над астмой и качества жизни было подтверждено в китайском исследовании, включавшем 185 детей. Было установлено, что улучшение ОФВ1 положительно коррелировало с результатами АСТ-теста и

вопросника RAQLQ ($p < 0,05$) [151]. Связь между достижением контроля (по результатам АСТ-теста) и улучшением КЖ (по вопроснику RAQLQ) также была подтверждена в другом современном исследовании, благодаря результатам которого была разработана высокопрогнозирующая оценка КЖ у отдельных пациентов, способствовавшая всесторонней оценке детей с астмой в условиях реальной клинической практики [124].

Корреляция степени тяжести и уровня контроля с КЖ (вопросник RAQLQ/PACQLQ) была подтверждена в проекте U-BIOPRED (Unbiased BIOMarkers in PREDiction of respiratory disease outcomes), целью которого было охарактеризовать тяжелую БА как у детей, так и у взрослых с использованием традиционных и инновационных системных подходов на биологическом уровне. Выявлено, что отсутствие контроля и наличие обструкции дыхательных путей коррелировала с низким качеством жизни [85].

В плацебо-контролируемом исследовании по оценке эффективности и безопасности омализумаба у детей с атопической тяжелой неконтролируемой астмой оценка качества жизни проводилась с использованием вопросника RAQLQ до назначения ГИБП, далее на 16-й и 28-й неделях. На начальном этапе не было выявлено достоверных различий между группами по результатам вопросника, однако, через 28 недель терапии омализумабом отмечалось значительное улучшение КЖ как в целом, так и по каждому параметру в отдельности по сравнению с группой плацебо [113].

Приведенные примеры современных клинических исследований (как РКИ, так и проспективных) еще раз подтверждают, что КЖ является важным дополнительным критерием подтверждения эффективности терапии и достижения контроля над астмой.

1.3 Новые электронные технологии – информационные базы клинических данных пациентов (пациентские регистры)

В настоящее время активно развиваются информационно-коммуникационные технологии (ИКТ), которые затрагивают практически все сферы жизни и являются одной из целей тысячелетия в области развития. В 2005 г. ВОЗ, принимая во внимание потенциал использования ИКТ, создала Глобальную обсерваторию по электронному здравоохранению, а также сформировала новую стратегию – электронное здравоохранение (E-health) [160].

С практической точки зрения, E-health – это средство обеспечения информацией о состоянии здоровья определенного человека в конкретном месте и в определенный временной промежуток, в защищенном электронном виде с целью оптимизации качества и эффективности оказания медицинской помощи. Одним из примеров электронного здравоохранения являются информационные базы данных клинических случаев – медицинские регистры [9].

Медицинский регистр (от лат. *registrum* – список, перечень) – это организованная наблюдательная система сбора однородной информации (клинические данные и др.) о пациентах с определенным заболеванием, клинической картиной или получающих конкретное лечение/воздействие, созданная для научных, клинических или других преднамеренных целей [94].

С точки зрения фармакоэпидемиологии, «регистр пациентов» – проспективное, обсервационное когортное исследование пациентов с конкретной болезнью, определенными фактором риска или сходным клиническим состоянием [94].

В настоящее время фундаментом доказательной медицины являются рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) [82, 98].

У РКИ имеется ряд особенностей: оценивается «единственная переменная» (плацебоконтролируемое наблюдение), имеют проспективный

дизайн (данные накапливаются после проведенного эксперимента), используется гипотезодедуктивный подход (попытка опровергнуть собственную гипотезу), а также метод рандомизации (обеспечивает случайное распределение больных).

Однако, у рандомизированных контролируемых исследований есть и недостатки. Жесткие критерии включения и исключения для создания однородных групп ограничивают участие большого количества пациентов. Недостаточный объем выборки исследуемых не позволяет достичь однородности и статически достоверного результата [39].

Результатом строгого отбора является тот факт, что полученные данные соответствуют лишь небольшому количеству пациентов с определенными характеристиками (возраст, сопутствующая патология и другие ограничивающие факторы). Этот недостаток приводит к невозможности применения результатов РКИ для всей популяции пациентов [15].

Следующим, одновременно и преимуществом, и недостатком является этический аспект. У детей не всегда представляется возможным проведение плацебоконтролируемого «эксперимента» по гуманным соображениям [45].

Нельзя забывать, что проведение хорошо спланированного достоверного наблюдения затратно и требует времени. В связи с чем некоторые исследования не проводятся вовсе, осуществляются на слишком маленькой группе пациентов или в течение короткого временного интервала. При этом, спонсор определяет длительность и направленность исследования [14]. Временное ограничение приводит к невозможности оценки отсроченных нежелательных явлений и взаимодействия различных комбинаций лекарственных препаратов [94].

Существуют и другие дизайны наблюдений, у которых нет временного ограничения, например, исследования с историческим контролем, случай-контроль, когортные, серии случаев, анализ временных рядов. Приведенные выше исследования не имеют строгих ограничений как РКИ, но, в то же время, характеризуются высокой вероятностью возникновения систематических ошибок и ограниченной достоверностью полученных результатов [13].

Учитывая вышеперечисленные особенности в планировании и проведении РКИ, на практике не всегда представляется возможным реализовать качественно спланированное достоверное исследование, поэтому в настоящее время наиболее востребованным и важнейшим инструментом для долгосрочного мониторинга становятся информационные базы клинических случаев – медицинские регистры [36].

Востребованность регистров объясняется тем, что в них используется наблюдательный дизайн исследования – получение информации в реальном времени о клиническом течении заболеваний, о безопасности и эффективности используемых медицинских технологий [15].

Медицинский регистр должен разрабатываться в зависимости от поставленной цели [26]. Регистры могут предназначаться не только для решения аналитических вопросов, но и носить описательных характер. При разработке регистров должны учитываться несколько параметров: цель, дизайн, возможность экстраполяции полученных клинических результатов, группа пациентов, и, если это необходимо, группа контроля (сравнения), а также количество пациентов и длительность наблюдения [94].

Таким образом, определять вид регистра может его дизайн, назначение, а также тип. Крупный регистр может включать в себя несколько более мелких, имеющих свои собственные цели и дизайн [47].

В настоящее время согласно спецификации, выделяют 3 основных вида регистров:

- регистры лекарственных средств и медицинской техники;
- регистры заболеваний (моно – и полинозологические);
- регистры оказания медицинской помощи, включающие клинические регистры.

Высокую эпидемиологическую ценность имеют:

- регистры онкологических заболеваний;
- близнецовые регистры;
- регистры врожденных дефектов [94];

- регистры пациентов с редкой патологией;
- регистры беременных.

Регистры пациентов с редкой патологией – это ценный инструмент для понимания течения заболевания, разработки протоколов и методов лечения. Целями данного типа регистров являются: накопление знаний о течении заболевания, этиопатогенезе, рисках возникновения осложнений и специфических исходов заболеваний; а также оценка эффективности и безопасности орфанных препаратов. С помощью регистра возможно пожизненное наблюдение за данной группой пациентов [94].

Такие преимущества регистров, как длительность наблюдения и оценка проводимой терапии, в частности у пациентов с редкой патологией, помогают анализировать информацию в условиях непрерывного мониторинга, что способствует улучшению качества оказания медицинской помощи [94].

В Российской Федерации в рамках реализации концепции электронного здравоохранения создано несколько федеральных регистров. В настоящее время согласно данным информационно-аналитической системы Министерства здравоохранения РФ автоматизируется процесс сбора, обработки и хранения информации 37 федеральных регистров: больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, пациентов после трансплантации органов и (или) тканей [40]; лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями [41], а также ведется учет стационарных больных с острым нарушением мозгового кровообращения; детей с малым весом тела; онкологических больных, пациентов с сахарным диабетом, болезнью Паркинсона, больных с острым коронарным синдромом.

В последнее время разными организациями лечебно-профилактического профиля и ведущими научно-исследовательскими центрами предпринимаются попытки ведения регистров на своих базах, что дает предпосылки для создания регистров на региональном и национальном уровнях. Так, например, на базе

ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России созданы регистры детей с болезнью Гоше [31], с ювенильным идиопатическим артритом [28] и с БА [6, 7, 23, 24, 25].

Вышеуказанные регистры включают пациентов преимущественно с редкой хронической патологией. В настоящее время в Российской Федерации только планируется создание регистра пациентов с тяжелой бронхиальной астмой, который объединит информацию о пациентах детского и взрослого возраста.

1.4 Регистры аллергических болезней

В 2011 г. Европейской академией аллергологии и клинической иммунологии была сформирована рабочая группа, основной задачей которой стало создание регистров аллергических болезней [81]. Глобальной целью была подготовка платформы для формирования единых европейских регистров аллергических заболеваний и разработка инструментов мониторинга, которые могли бы использоваться как в клинической практике, так и в научных целях [81].

В некоторых европейских странах создание регистров больных с аллергической патологией реализовалось на уровне национальных программ, так, например, были созданы электронные базы данных по лекарственной аллергии, анафилаксии и хроническому дерматиту кистей рук [81].

Бронхиальная астма остается одним из самых распространенных неинфекционных заболеваний дыхательных путей у детей. Омализумаб является единственным ГИБП, который наиболее длительно используется у детей с тяжелой и среднетяжелой БА. Для оценки эффективности и безопасности терапии омализумабом в реальных условиях, у различных групп пациентов, оптимально использование длительного клинического мониторинга – баз данных клинических случаев (регистров) [36, 94].

Основные цели создания таких регистров – это учет пациентов с тяжелой БА, определение фенотипа, выявление сопутствующих заболеваний, понимание основных механизмов воспаления дыхательных путей и структурных изменений в них, а также оценка эффективности и безопасности терапии ГИБП [94, 144].

Оценка эффективности терапии в регистрах преимущественно проводилась до начала, через 16 и 52 недели терапии омализумабом по стандартным параметрам: объем ежедневной базисной терапии в пересчете на флутиказона пропионат (ФП), потребность ГКС per os/v/m, контроль над астмой (АСТ-тест или вопросник ACQ/ACQ-5), качество жизни (вопросники AQLQ/EQ-5D), частота обострений, использование β_2 -агонистов короткого действия, количество госпитализаций и показатели функции легких (ОФВ1). В некоторых исследованиях эффективность терапии омализумабом определялась с помощью шкалы GETE (Global Evaluation of Treatment Effectiveness – глобальная система оценки эффективности лечения), оценивались показатели FeNO, количество пропущенных рабочих дней из-за обострений БА [59, 69, 88, 109, 143].

В некоторых странах создание регистров было инициировано в рамках национальных программ по контролю над БА. Остановимся на них подробнее.

В 2013 г. в Польше в рамках национальной программы по лечению омализумабом тяжелой IgE-зависимой бронхиальной астмы, проводился мониторинг контроля над астмой и эффективности как на фоне терапии, так и после прекращения лечения. В программу были включены 53 пациента: 23 пациента изначально не получали лечение омализумабом, 30 пациентов продолжали лечение ГИБП. Эффективность терапии оценивалась через 16 недель от начала лечения омализумабом по результатам спирографии, определения объема ежедневных ИГКС и ГКС per os, количества обострений, контроль – по вопроснику ACQ, а качество жизни – по результатам вопросника AQLQ. Ответ на лечение омализумабом определялся с помощью шкалы GETE [109].

В 2009 г. были опубликованы данные бельгийского 52-недельного клинического мониторинга, в котором приняли участие 158 пациентов (средний возраст $48,17 \pm 17,8$ лет), получающих омализумаб, из 35 центров, с БА персистирующего неконтролируемого течения. У данных пациентов оценивалась эффективность лечения ГИБП по шкале GETE, качество жизни по вопросам AQLQ и EQ-5D и количество обострений [69].

В 2014 г. уже в рамках национальной программы были опубликованы данные одного из самых больших европейских регистров – бельгийского регистра пациентов с тяжелой персистирующей астмой. База данных содержит информацию о 350 пациентах из 9 центров. Средний возраст составил 55 ± 14 лет, atopической БА страдали 70% пациентов. Регистр содержит информацию об объеме базисной терапии, показателях спирометрии, а также данные о сопутствующей патологии [143].

В декабре 2011 г. в Германии был создан регистр пациентов с тяжелой БА, который включил сведения о 300 пациентах (33 человека – дети, средний возраст 45 ± 1). У 57% человек БА имела atopическую форму. При оценке терапии: 40% пациентов получали ГКС per os, 41% – дополнительно к базисной терапии получали омализумаб. Среднее количество обострений за последние 12 мес было $3,5 \pm 0,2$, а среднее значение показателя FeNO – 48 ± 4 ppb. У всех пациентов был подтвержден диагноз БА и проведено обучение правильной технике ингаляции [108]. Согласно отчету, опубликованному в декабре 2016 г. на официальном сайте регистра, в него включены сведения о 750 пациентах, страдающих тяжелой БА [90].

В 2013 г. были опубликованы данные английского регистра, в котором содержится информация о 136 пациентах старше 12 лет, получающих терапию омализумабом (6,6% – 9 человек – от 12 до 18 лет). У всех пациентов оценивался объем базисной терапии, показатели функции легких, количество госпитализаций, частота приема ГКС per os, а также качество жизни (вопросник AQLQ) до терапии, через 16 и 52 недели после начала лечения [59].

В 2016 г. были опубликованы промежуточные данные другого английского мультицентрового обсервационного исследования, в которое было включено 258 человек с тяжелой персистирующей астмой старше 16 лет. Оценивались стандартные параметры до и через 16, 32 и 52 недели терапии омализумабом: применение ГКС per os, качество жизни по вопросам AQLQ и EQ-5D, контроль над астмой (АСТ-тест), объем базисной терапии, изменение ОФВ₁, количество госпитализаций и пропущенных рабочих дней [127].

В Австралии в регистре пациентов с тяжелой БА содержатся сведения о 192 пациентах (средний возраст 51 год). 180 человек получали терапию омализумабом. У всех пациентов был зафиксирован недостаточный уровень контроля над астмой (средний балл ACQ-5 составил 3,56), низкое качество жизни (средний балл – 3,57) и 52% использовали ежедневно пероральные ГКС. В данном регистре также содержится информация о наличии сопутствующей патологии: у 48% больных диагностирован аллергический ринит, у 45% – ожирение, у 23% – сердечно-сосудистые заболевания [91].

В Тайване в течение 4 лет (с 2007 по 2011 гг.) проводилось ретроспективное, популяционное когортное исследование на основании созданной базы данных пациентов, получающих омализумаб. В базу данных включены сведения о 282 пациентах (161 мужчина) с тяжелой неконтролируемой персистирующей БА (средний возраст 51,3±17,2 лет). Средняя продолжительность терапии 243±265,4 дней. Более 4 месяцев терапию получало 158 человек, из них 21% – более 1 года [100].

В Бразилии также был проведен клинический мониторинг 104 пациентов старше 12 лет с тяжелой БА, получавших омализумаб в течение 20 недель дополнительно к базисной терапии (которая составляла более 500 мкг/сутки по флутиказону пропионату). 70 пациентов получали анти-IgE терапию, 34 пациента составили группу контроля. В исследуемой группе было 2 подростка 13 лет, в группе контроля – все пациенты старше 18 лет. У всех пациентов оценивалось качество жизни по вопросу AQLQ, использование β₂-агонистов короткого действия, количество обострений и восприятие пациентов

эффективности лечения. Полученные результаты сравнивались между 2 группами, а также до терапии и через 20 недель [96].

Проект длительного клинического мониторинга юго-восточной части Средиземноморья взрослых пациентов с БА, получавших омализумаб, объединил 5 центров Крита и Кипра. В регистр было включено 60 больных. Эффективность терапии оценивалась через 4 месяца, 1 год и 4 года по стандартным параметрам – определение уровня контроля над заболеванием (АСТ-тест), изменение ОФВ₁, объема базисной терапии и частоты обострений. Параметры оценивались в сравнении с показателями до начала лечения и через указанный промежуток времени в реальных клинических условиях [155].

В отличие от рассмотренных выше баз данных клинических случаев, результаты испанского регистра позволили оценить эффективность и безопасность омализумаба как у больных с atopической, так и с неатопической тяжелой БА. В регистр было включено 29 пациентов с неатопической (период наблюдения с момента начала терапии составил $27,1 \pm 12,3$ мес), и 266 пациентов с atopической ($26,8 \pm 13,7$ мес) БА. Помимо пациентов с неатопической астмой, омализумаб был назначен пациентам с уровнем общего IgE более 700 МЕ/мл. Уровень контроля над астмой, показатели функции внешнего дыхания, количество обострений оценивались через 16 недель, 1 год и 2 года от начала терапии омализумабом в сравнении с состоянием до начала лечения и между описанными группами пациентов [156].

Однако, на сегодняшний день самым масштабным проектом клинического мониторинга эффективности и безопасности терапии БА тяжелого персистирующего неконтролируемого течения в реальных условиях с использованием омализумаба остается регистр eXpeRience. Это интернациональное двухлетнее обсервационное исследование, которое объединило пациентов из 14 стран Европы, Азии и Америки (Аргентины, Болгарии, Венгрии, Голландии, Испании, Канады, Кипра, Португалии, России, Словакии, Словении, Тайваня, Филиппин и Чешской Республики).

В регистр было включено 943 пациента: из них 2 детей младше 12 лет, 51 ребенок в возрасте от 12 до 17,9 лет, 796 пациентов – от 18 до 64 лет, 76 – старше 65 лет.

Оценивались стандартные параметры через 12 и 24 мес от начала терапии в сравнении с 12-месячным периодом до начала лечения, которые включали в себя оценку по шкале GETE на 16-й неделе; количество клинически значимых обострений; уровень контроля над астмой и количество обострений астмы оценивалось по тесту по контролю над астмой (АСТ-тест) и/или вопроснику по контролю над астмой (АСQ); качество жизни – по вопросникам AQLQ и/или мини-AQLQ; динамика показателей функции внешнего дыхания; число пропущенных дней на работе или в школе из-за астмы; использование пероральных ГКС.

Данные вносились в регистр в течение первых 24 часов; также анализировались частота и характер нежелательных явлений. Результаты представленного длительного клинического наблюдения – регистра, подтвердили безопасность применения исследуемого препарата, которые согласуются с представленными ранее данными других клинических исследований [67].

Кроме вышеперечисленных проектов длительного клинического мониторинга популяции пациентов с тяжелой БА, получавших терапию омализумабом, регистры были реализованы в Мексике (52 пациента в возрасте от 15 до 67 лет получили 3-летний курс терапии) [114], Италии (участвовали 142 пациента в течение 1 года) [72], Португалии (определялись краткосрочные и долгосрочные эффекты препарата: 48 взрослых пациентов получали терапию в течение 1 года; а 15 пациентов – 1-2 года) [147, 158], Турции (18 взрослых пациентов; курс терапии составил от 1 до 29 мес) [61], Израиле (33 больных в возрасте от 25-79 лет, средний возраст – $50,0 \pm 12,2$ лет) получившие терапию более 16 недель) [141] и на Мальте (22 пациента, средний возраст – $52,7 \pm 11$, получили терапию в течение 1 года) [96].

В 2014 г. Главной сетью по оценке качества Chapter Quality Network в рамках программы по астме (Asthma Program) при поддержке детского фонда друзей Американской академии педиатрии (American Academy of Pediatrics) было запланировано создание Национального американского регистра детей с бронхиальной астмой (The Academy's National Asthma Registry). В марте 2016 г. опубликованы первые данные этого регистра: в него включены сведения более чем о 19 000 пациентов с БА и результаты более 5000 консультаций/визитов. Записи содержат информацию об оказании медицинской помощи и о состоянии пациентов. За время внедрения регистра сократилось количество обращений за неотложной помощью из-за наличия обратной связи с практикующими врачами в реальном времени. Этот проект дает возможность в условиях реальной практики управлять лечением пациентов и повышать уровень оказания медицинской помощи детям [48].

Особенно интересны результаты длительного клинического мониторинга, проведенного во Франции, в котором приняли участие 104 ребенка в возрасте от 6 до 18 лет с неконтролируемой персистирующей атопической БА. Все дети получали в дополнение к базисной терапии омализумаб. Для оценки эффективности лечения определяли уровень контроля над астмой в течение первых четырех недель и перед каждым посещением; количество тяжелых обострений, объем базисной терапии, показатели функции внешнего дыхания на момент начала лечения, на 20-й и 52-й неделях терапии в сравнении с показателями до назначения омализумаба. Также регистрировались любые нежелательные явления [80]. К концу 1 года терапию омализумабом получало 92 ребенка, однако, только 73 (79,3%) продолжили терапию. 19 пациентов прекратили терапию: у 4 отсутствовало клиническое улучшение, у 8 отмечались нежелательные явления, у 3 оказались личные обстоятельства и 4 человека были потеряны из наблюдения [79].

Другой регистр, заслуживающий более пристального внимания, – Австралийский регистр пациентов с тяжелой БА, EXPECT (The Xolair Pregnancy Registry), который содержит данные о 191 беременной, получавшей

омализумаб. Целью данного проекта было оценить влияние ГИБП на течение беременности, развитие ребенка, и, в том числе, на частоту выявления врожденных аномалий. Оценивались такие критерии как процент живорожденных и мертворожденных детей, аномалий развития и прерывания беременности. Состояние беременной и ребенка оценивались при включении в регистр, в каждом триместре, после родов и затем – каждые 6 месяцев до возраста 18 месяцев после рождения. Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии связи использования омализумаба и наличием аномалий [71].

Было проведено несколько исследований, которые оценивали контроль над астмой после прекращения длительного курса терапии омализумабом (более 5 лет) [129, 109, 123, 112].

В 2011 г. опубликованы данные итальянского исследования взрослых пациентов, в котором было отмечено значительное улучшение клинических показателей и функции легких у 7 больных с тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой после 7-летнего курса омализумабом [129].

В 2014г. были опубликованы результаты наблюдения 11 голландских пациентов (средний возраст $13,54 \pm 6,05$ лет), которые получали терапию омализумабом $67,73 \pm 11,64$ мес, у всех был хороший ответ на лечение. У 82% больных, на протяжении первых 5 месяцев после прекращения терапии омализумабом отмечалось выраженное обострение БА, в среднем первый выраженный эпизод затрудненного дыхания – через $7,56 \pm 2,67$ недель. В течение года после прекращения терапии ГИБП отмечалось ухудшение контроля над заболеванием (вопросник ACQ) и качества жизни (вопросник AQLQ), увеличился объем приема ГКС per os, количество обострений в течение последних 12 месяцев, также увеличилось число случаев госпитализации или обращений за неотложной помощью [109].

В 2014 г., были также опубликованы результаты 6 мес наблюдения за 61 французским пациентом (14 детей), которые прекратили терапию омализумабом. Средняя продолжительность терапии ГИБП составила $22,7 \pm 13,1$ месяца. Эффективность терапии оценивалась по шкале GETE. Не было

выявлено взаимосвязи между потерей контроля и продолжительностью лечения, а также использовавшей дозировкой препарата [123].

В исследовании XPORT (Evaluating the Xolair Persistency Of Response After Long-Term Therapy) оценивалось поддержание контроля над астмой после прекращения длительного курса омализумаба (более 5 лет) у 176 пациентов, старше 18 лет, со среднетяжелой и тяжелой персистирующей БА. Пациенты были рандомизированы на две равноценные группы по 88 человек: одна группа продолжила терапию омализумабом, другая – получала плацебо в течение 1 года. У пациентов получающих, омализумаб был лучший контроль над астмой и качество жизни, у 67% – обострений не отмечалось, а в группе, получающих плацебо, стабильными остались 47,7%. Данное исследование подтверждает, что на фоне длительной терапии омализумабом улучшается контроль над забиванием и снижается риск возникновения обострений [112].

За 2015-2016 гг. опубликовано несколько статей, демонстрирующих российский опыт применения омализумаба как у детей, так и у взрослых. В г. Саратове терапию ГИБП более двух лет получали 10 детей с тяжелой неконтролируемой БА [27], в г. Сургуте – 2 ребенка [16]. Также опубликованы данные российского исследования, где оценивался уровень FeNO и концентрация общего IgE на 1, 16 и 52 неделях и через 2 года терапии омализумабом у детей 8-17 лет (59% мальчики) с тяжелой персистирующей БА [154]. Среди взрослого населения – 43 пациента получали терапию омализумабом в ФГБУ “НИИ пульмонологии” ФМБА России на базе городской клинической больницы № 57 г. Москвы [18] и 63 пациента (средний возраст 55 лет) в г. Санкт-Петербурге, длительность терапии от 3 до 10 лет [43]. Других опубликованных российских данных по использованию омализумаба у детей, к сожалению, найдено не было.

Таким образом, анализ доступной литературы позволяет сделать следующие выводы:

- БА остается одним из самых распространенных неинфекционных хронических заболеваний нижних дыхательных путей в детском возрасте;

- несмотря на наличие эффективных препаратов, у многих детей не удается достичь контроля над БА;
- БА является одной из ведущих причин пропуска школы, потери трудоспособности и ухудшения качества жизни не только самих пациентов, но и их родителей;
- омализумаб является единственным ГИБП, который наиболее длительно используется у детей с тяжелой и среднетяжелой БА;
- одной из стратегий современного здравоохранения является внедрение и распространение информационных технологий, пример активно применяемого электронного здравоохранения в условиях реальной клинической практики – медицинские регистры
- международный опыт внедрения регистров пациентов с БА тяжелого персистирующего неконтролируемого течения, получающих дополнительной к базисной терапии омализумаб, показывает эффективность и безопасность лечения ГИБП: наблюдается сокращение частоты ежедневных симптомов, объема доз ИГКС и потребности в β_2 -агонистах короткого действия, а также достижение контроля над астмой, улучшение функции легких и качества жизни пациентов в условиях реальной клинической практики;
- не хватает данных долгосрочного клинического мониторинга более 2 лет не только у пациентов старше 18 лет, но и у детей.

Результатов анализа эффективности регистров как инструмента многолетнего мониторинга и оказания медицинской помощи детям с БА в доступной литературе не обнаружено. Решению этой задачи и посвящено настоящее исследование.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнялась на базе Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России (директор – академик РАН, профессор, д.м.н. А.А. Баранов) в специализированном подразделении – отделении стационарозамещающих технологий (зав. отделением – к.м.н. А.А. Алексеева) НИИ педиатрии (директор – академик РАН, профессор, д.м.н. Л.С. Намазова-Баранова)

Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом ФГАУ «НЦЗД» Минздрава России (протокол №11 от 23.12.2014 г.).

Критерии включения в исследование

В исследование включен 101 пациент в возрасте от 6 до 17 лет 11 месяцев (девочек 32,67% и мальчиков 67,32%). У всех пациентов, включенных в регистр, был подтвержден диагноз бронхиальной астмы атопической формы тяжелого персистирующего неконтролируемого течения согласно клиническим рекомендациям Союза педиатров России и установленным международным критериям GINA (Global Initiative for Asthma). Все дети дополнительно к ежедневной базисной терапии высокими дозами ИГКС в комбинации с длительно действующими β_2 -агонистами получали омализумаб.

Критерии исключения из исследования

- дети до 6 лет;
- иная степень тяжести течения бронхиальной астмы;
- контролируемое течение;
- отказ родителей от сотрудничества;
- низкая приверженность назначенной терапии и низкий уровень комплаенса;
- неправильная техника использования ингаляторов.

Продолжительность исследования

Проведен анализ данных пациентов, внесенных в регистр, которые получали терапию омализумабом в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с ноября 2007 г. по февраль 2017 г.

Дизайн исследования представлен на рисунке 3.

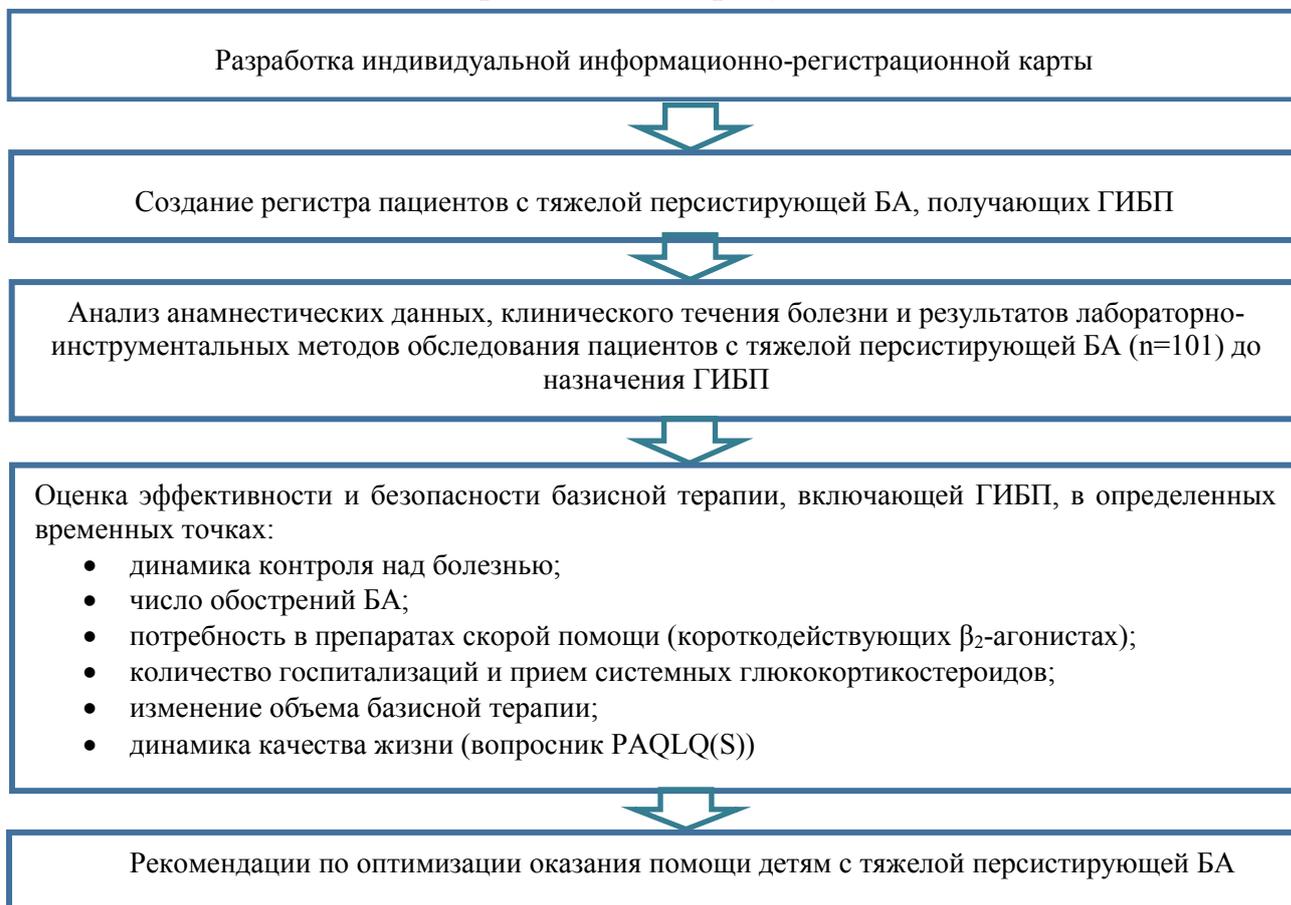


Рисунок 3. Дизайн исследования

Для осуществления длительного мониторинга и получения достоверных данных реальной клинической практики об эффективности терапии генно-инженерным препаратом омализумабом у детей с тяжелой БА неконтролируемого персистирующего течения, получивших разные курсы лечения, было необходимо создать собственную электронную базу клинических случаев (регистр). Для создания регистра была разработана индивидуальная информационно-регистрационная карта, которая включала следующие разделы:

- персональные данные (ФИО – закодированы; пол, дата рождения, состав семьи, сведения об учебе и контактная информация (регион регистрации));
- статус пациента (дебют болезни и дата первого обращения к врачу, факторы, предшествующие заболеванию; наличие инвалидности);
- сведения о заболевании (дата установления диагноза, степень тяжести и уровень контроля);
- сопутствующая аллергическая патология и сенсibilизация; наследственность;
- лекарственная терапия (объем базисной терапии с момента установления диагноза);
- сведения о начале и продолжительности терапии ГИБП;
- госпитализации (с указанием длительности пребывания и проводимой терапии);
- показатели ФВД (до начала лечения и в динамике на фоне терапии ГИБП через указанные интервалы времени);
- визиты (до начала лечения и в динамике на фоне терапии ГИБП; оценивались жалобы и физикальные проявления: хрипы в легких, одышка, уровень сатурации O_2 , показатели пикфлоуметрии, данные о частоте обострений, потребность в β_2 -агонистах короткого действия, уровень контроля над болезнью (тест по контролю над астмой) и качество жизни (вопросник RAQLQ(S));
- сведения о любых нежелательных явлениях на фоне лечения и применения терапии ГИБП.

Регистр был создан в 2014 г. с использованием специального программного обеспечения – скриптового языка PHP и системы управления базами данных MySQL (разработчик – Союз педиатров России/ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России). В электронной базе данных также содержится информация о пациентах, которые на момент внедрения регистра уже достигли 18 лет. Были проанализированы клинические данные всех детей,

которые получали анти-IgE терапию на базе ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России для получения достоверных результатов.

С учетом используемых методов и особенностей течения заболевания, с участием юристов центра было разработано информированное согласие и согласие на обработку персональных данных для пациентов и их родителей/законных представителей, которое подписывали представители пациентов и сами пациенты (в возрасте старше 14 лет).

Также был сформирован и подготовлен информационный листок, содержащий исчерпывающую информацию о целях и задачах исследования.

Индивидуальная информационно-регистрационная карта была заполнена для 101 ребенка, на основании которой внесены исходные данные пациентов в регистр.

В дальнейшем информация в регистре обновлялась через установленные промежутки времени (до начала терапии ГИБП, через 16 нед, через 6 мес и далее ежегодно).

1. **Сбор анамнестических данных:** наследственный анамнез по аллергическим заболеваниям.
2. Ежегодная оценка антропометрических данных в динамике (масса тела, рост)
3. Особенности течения БА оценивались по следующим параметрам: возраст ребенка на момент дебюта и длительность болезни, дата установления диагноза; факторы, предшествующие заболеванию; наличие инвалидности и сопутствующих аллергических заболеваний.
4. Согласно клиническим рекомендациям Союза педиатров России и установленным международным критериям GINA 2015-2017 гг. у всех детей проводилась оценка степени тяжести болезни.
5. **Лабораторно-инструментальные методы исследования.**

Всем пациентам проводились общепринятые лабораторно-инструментальные обследования: клинический анализ крови, общий анализ мочи; биохимический и иммунологический анализ крови на

основе стандартных методик (определяли концентрацию в крови аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, общего и прямого билирубина и глюкозы, а также уровень иммуноглобулинов (IgG, IgM, IgA, IgE). Всем детям для подтверждения диагноза и в качестве дифференциальной диагностики проводились рентгенологические исследования (рентгенография/компьютерная томография органов грудной клетки), по показаниям определение хлоридов пота.

Анализ легочной функции осуществлялся на каждом визите с помощью исследования определения показателей функции внешнего дыхания, также оценивалась проба с бронходилататорами (сальбутамол, ипратропия бромид + фенотерол).

Исследования функции внешнего дыхания производились на аппарате «Eutest-2». Оценивались основные параметры: кривая выдоха ФЖЕЛ (поток-объем), ПСВ (пиковая скорость выдоха), МОС 25%, 50%, 75% (максимальная объемная скорость в % от ЖЕЛ), ОФВ1 (объем форсированного выдоха за 1 секунду). Нормальными значения ОФВ1 считались – больше 81%, а для МОС 25%, 50%, 75% соответственно – более 74%, 72%, 62%. Все исследования функции внешнего дыхания были проведены в отделении функциональной диагностики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (заведующая отделением – д.м.н. О.В. Кожевникова).

Сенсибилизация оценивалась по результатам кожного тестирования или путем определения специфических IgE антител в сыворотке крови.

Исследование кожной чувствительности к аллергенам проводилось скарификационным методом с использованием стандартных пылевых, бытовых, эпидермальных и пищевых аллергенов производства НИИ вакцин и сывороток им. И.М. Мечникова, пылевых – производства Ставропольского НИИ вакцин и сывороток.

Определение специфических IgE

Определение общей концентрации IgE в сыворотке крови проводилось с помощью метода непрямой иммунофлуоресценции на автоматическом анализаторе ImmunoCAP250 (UniCAP System, Thermo Fisher Scientific, ранее Phadia AB).

Иммунологическое исследование sIgE проводилось также методом непрямой иммунофлуоресценции на автоматическом анализаторе ImmunoCAP250.

Помимо вышеперечисленных параметров учитывались следующие показатели:

- **уровень контроля над заболеванием** по результатам теста по контролю над астмой (версия АСТ-тест для пациентов старше 12 лет и версия С-АСТ – тест для детей от 6 до 12 лет).

С-АСТ-тест содержит 7 вопросов с балльной оценкой от 0 до 3 баллов (на первые 4 вопроса ребенок отвечает сам, на следующие 3 – родитель). Результат теста менее 20 баллов означает отсутствие контроля, 20 и более – полный контроль над БА.

АСТ-тест содержит 5 вопросов с 5 балльной оценкой ответов: 25 баллов означает полный контроль, 20–24 – частичный контроль, менее 20 баллов – отсутствие контроля БА [1].

- **качество жизни** оценивалось по результатам вопросника PAQLQ(S) – Standardised Paediatric Asthma Quality Of Life Questionnaire.

Автором Э. Джунипер была предоставлена адаптированная русскоязычная версия вопросника и дано официальное согласие на его использование в исследовании и в повседневной практике.

Вопросник PAQLQ(S) содержит 23 вопроса, на которые пациент должен ответить самостоятельно. Подсчет набранных баллов осуществляется путем получения среднего арифметического (как по каждому исследуемому параметру, так и по всему опроснику в целом). Наименьшим клинически значимым достоверным изменением КЖ считают изменение более чем на 0,5 балла.

Вопросы оценивают состояние пациента за последние 7 дней по трем параметрам:

- ограничение активности;
- симптомы;
- эмоциональная сфера.

Вопросы, характеризующие различные параметры, идут не последовательно.

Оценка результатов проводится в баллах от 1 до 7, где 1 балл – максимально отрицательное влияние астмы на качество жизни, а 7 баллов – отсутствие негативного влияния болезни (на конкретный параметр/КЖ в целом). Каждому баллу соответствует определенная описательная характеристика влияния болезни на повседневную жизнь пациента: 1 балл – все время/чрезвычайно беспокоило; 2 – почти все время/сильно беспокоило; 3 – часто/достаточно беспокоило; 4 – иногда/несколько беспокоило; 5 – редко/немного беспокоило; 6 – почти никогда/редко беспокоило; 7 – никогда/не беспокоило.

- **количество значимых обострений БА** (вызов бригады скорой медицинской помощи, экстренная госпитализация в стационар), которые требовали приема глюкокортикостероидов (per os, в/м).

- **количество применения короткодействующих β_2 -агонистов**

Объем ежедневной базисной терапии оценивался в эквивалентных суточных дозах (мкг) ИГКС (таблица 4). Высокой дозой в пересчете на флутиказона пропионат (ФП) считалась доза более 500 мкг/сутки.

Таблица 4.

Сравнительные эквивалентные суточные дозы (мкг) ИГКС для базисной терапии астмы у детей старше 6 лет (согласно клиническим рекомендациям Союза педиатров России и GINA 2015-2017 гг.) [5, 93]

Препарат	Низкие дозы	Средние дозы	Высокие дозы
	Дети 6-11 лет		
Беклометазона дипропионат (аэрозольный ингалятор на основе гидрофторалкана)	50-100	>100-200	>200
Будесонид (порошковый ингалятор)	100-200	>200-400	>400
Будесонид (небулайзер)	250-500	>500-1000	>1000
Циклесонид (аэрозольный ингалятор на основе гидрофторалкана)	80	>80-160	>160
Флутиказона пропионат (порошковый ингалятор)	100-200	>200-400	>400
Флутиказона пропионат (аэрозольный ингалятор на основе гидрофторалкана)	100-200	>200-500	>500
Мометазона фураат	110	≥220-440	≥440
	Взрослые и подростки (12 лет и старше)		
Беклометазона дипропионат	100-200	>200-400	>400
Будесонид (порошковый ингалятор)	200-400	>400-800	>800
Циклесонид (аэрозольный ингалятор на основе гидрофторалкана)	80-160	>160-320	>320
Флутиказона пропионат (порошковый ингалятор)	100-250	>250-500	>500
Флутиказона пропионат (аэрозольный ингалятор на основе гидрофторалкана)	100-250	>250-500	>500
Мометазона фураат	110-220	≥220-440	≥440

Терапия омализумабом. Детям с установленным диагнозом бронхиальная астма, атопическая форма, тяжелого персистирующего неконтролируемого течения (при условии соблюдения высокой приверженности ежедневной терапии и правильной техники ингаляции) назначалась терапия с циклическим подкожным введением омализумаба, режим дозирования рассчитывался в зависимости от уровня общего IgE и

массы тела на момент первой госпитализации в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России согласно инструкции (таблица 5, 6).

Таблица 5.

Расчет дозы омалиузмаба для п/к введения каждые 4 нед, мг [13]

Исходный уровень IgE, МЕ/мл	Масса тела, кг											
	>20 -25	>25 -30	>30 -40	>40 -50	>50 -60	>60 -70	>70 -80	>80 -90	>90 -125	>125 -150		
≥30–100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300		
>100–200	150	150	150	300	300	300	300	300	Назначается 1 раз в 2 нед (см. табл. 6)			
>200–300	150	150	225	300	300							
>300–400	225	225	300									
>400–500	225	300										
>500–600	300	300										
>600–700	300											

Таблица 6.

Расчет дозы препарата омализумаба для п/к введения каждые 2 нед, мг

[13]

Исходный уровень IgE, МЕ/мл	Масса тела, кг											
	>20– 25	>25– 30	>30– 40	>40– 50	>50– 60	>60– 70	>70– 80	>80– 90	>90– 125	>125– 150	>150– 200	
≥30–100	Назначается 1 раз в 4 нед				Назначается 1 раз в 4 нед (см.табл. 4)			Назначается 1 раз в 4 нед (см.табл. 4)				225
>100–200	(см. табл. 5)								225	300	375	
>200–300									225	225	225	300
>300–400				225	225	225	300	300	450	525		
>400–500			225	225	300	300	375	375	525	600		
>500–600			225	300	300	375	450	450	600	Не назначается		
>600–700		225	225	300	375	450	450	525				
>700–800	225	225	300	375	450	450	525	600				
>800–900	225	225	300	375	450	525	600					
>900–1000	225	300	375	450	525	600						
>1000–1100	225	300	375	450	600	Не назначается		Не назначается				
>1100–1200	300	300	450	525	600							
>1200–1300	300	375	450	525								
>1300–1500	300	375	525	600								

Оценка эффективности терапии омализумабом проводилась не ранее 16 недель от начала терапии, на основании данных внесенных в регистр, по следующим параметрам:

- частота дневных и ночных симптомов БА (затрудненное/свистящее дыхание, одышка, кашель);

- количество значимых обострений, потребовавших внеплановых госпитализаций и обращений за неотложной помощью или назначений системных ГКС;
- частота потребности в β_2 -агонистах короткого действия;
- объем ежедневной базисной терапии;
- уровень контроля над БА (АСТ-тест);
- качество жизни (вопросник RAQLQ(S)).

Оценка безопасности терапии омализумабом проводилась на основании данных, внесенных в регистр, по регистрации местных и общих нежелательных реакций на введение ГИБП.

Статистическая обработка результатов

Статистический анализ результатов и анализ результатов исследования проведены на персональном компьютере с использованием пакетов программ Microsoft Excel 2013 и IBM SPSS Statistics v22. Расчет проводился для количественных величин. Для количественных показателей были рассчитаны минимальные и максимальные значения, среднее значение, ошибка среднего, стандартное отклонение, медиана, 25-й и 75-й перцентили. В работе использованы следующие статистические методы: для сравнения количественных показателей в динамике – W-критерий Уилкоксона, качественных показателей в динамике – критерий Мак-Немара. Статистически значимыми считались различия между показателями при уровне вероятности $p < 0,05$. При значении $p < 0,01$ – значимость различий считалась высокой. При значении $p < 0,001$ – равной 99,9%.

ГЛАВА 3 ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ

На данном этапе были поставлены следующие задачи. Проанализировать:

- ключевые причинно-значимые аллергены;
- сопутствующую аллергическую патологию;
- наследственный анамнез по аллергическим болезням;
- клиническую характеристику пациентов;
- лекарственную терапию.

В электронную информационную базу данных клинических случаев внесены данные 101 ребенка: 33 девочек (32,67%) и 68 мальчиков (67,32%). Гендерное распределение девочек к мальчикам составило 1:2. Из 101 пациента, включенного в регистр, инвалидность по БА была оформлена у 84 (83,16%) детей.

Анализ распределения по регионам РФ пациентов, включенных в регистр, показал, что 89% пациентов зарегистрировано в Центральном федеральном округе. Наибольшее число детей из Москвы (75 человек) и Московской области (9 человек), и из Нижегородской, Белгородской областей и Чеченской республики (по 2 человека).

Такое распределение пациентов можно объяснить территориальной локализацией ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России и возможностью центра оказывать высокотехнологичную медицинскую помощь.

3.1. Ключевые причинно-значимые аллергены

Анализ сенсibilизации и распределения причинно-значимых аллергенов у пациентов анти-IgE терапии проводился до начала терапии ГИБП по результатам кожного тестирования или уровню специфических IgE в сыворотке крови.

У 17 детей была выявлена минимальная степень сенсibilизации по кожному тестированию, в среднем уровень общего IgE составил 526,7 Ед/мл.

Среди остальных 84 пациентов ключевые причинно-значимые аллергены представлены на рисунке 5. У 63 (75%) выявлена сенсibilизация к пыльце деревьев, у 59 (70,24%) – к клещам домашней пыли; у 31 (36,9%) – к эпителию/перхоти шерсти кошки; у 28 (33,33%) – к пыльце злаковых трав; у 25 (29,76%) – к пыльце сорных трав; у 19 (22,62%) – к эпителию/перхоти шерсти собаки; у 17 (20,23%) выявлена сенсibilизация к пищевым аллергенам: у 2 – к аллергенам молока, у 5 – к аллергенам яйца, у 7 – к рыбе и у 3 – к орехам; у 5 (5,95%) – к эпителию/перхоти шерсти других животных; у 4 (4,76%) - к плесени. Средний уровень общего IgE до начала терапии ГИБП составил 857 Ед/мл.

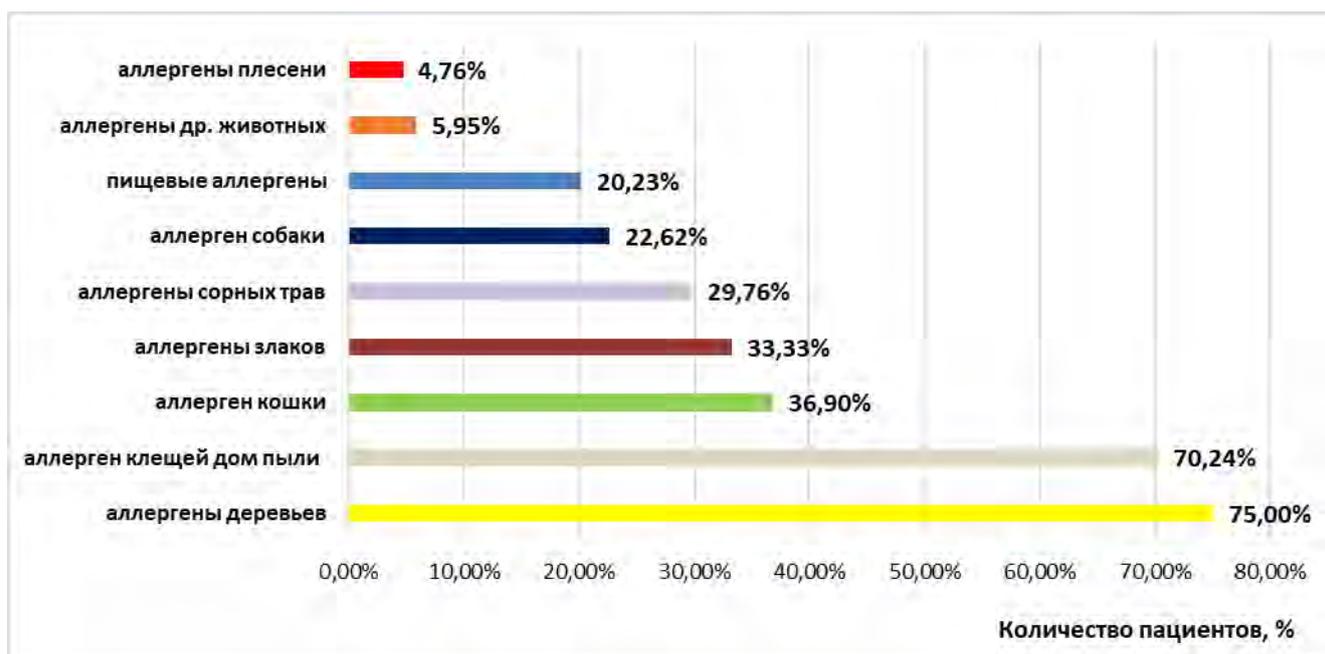


Рисунок 4. Ключевые причинно-значимые аллергены по данным сенсibilизации пациентов, включённых в регистр (n=101)

Таким образом, наиболее распространенной была сенсibilизация к аллергенам деревьев и клещам домашней пыли.

3.2. Сопутствующая аллергическая патология

При анализе аллергической патологии, у всех детей, включенных в регистр, было выявлено какое-либо заболевание, имеющую атопическую природу: у 99 (98,02%) – аллергический ринит; у 70 (69,31%) – риноконъюнктивальный синдром, обусловленный пыльцевой сенсibilизацией (поллиноз); у 55 (54,46%) – пищевая аллергия; у 43 (42,57%) – атопический дерматит; у 24 (23,76%) – крапивница; у 30 (29,7%) – лекарственная аллергия; у 2 (1,98%) – инсектная аллергия. Данные представлены на рисунке 4.

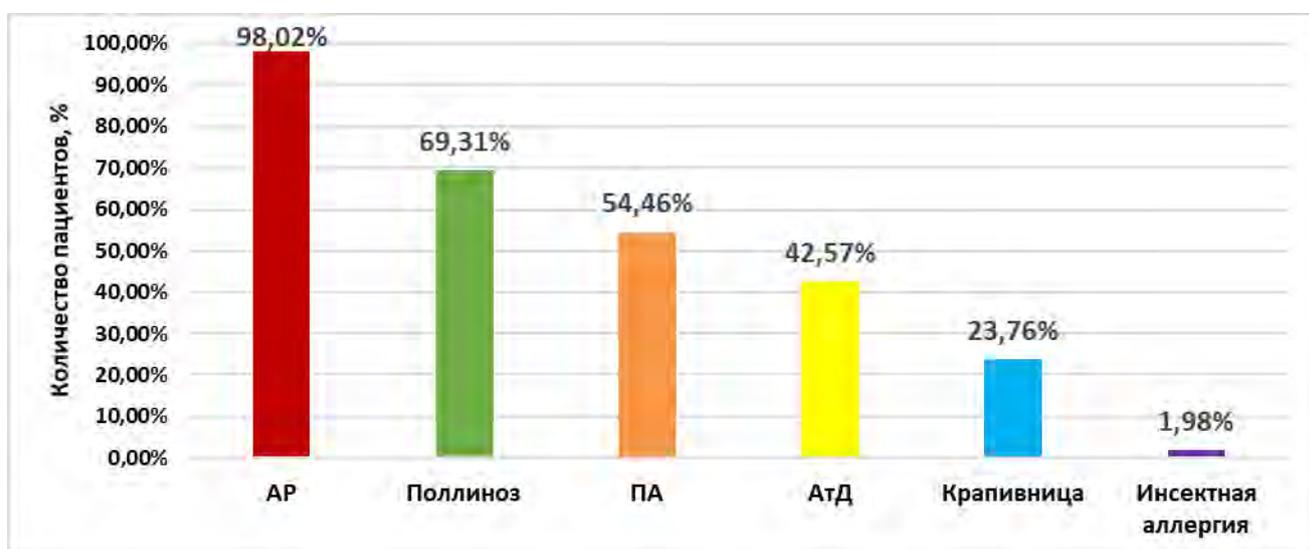


Рисунок 5. Сопутствующая аллергическая патология у пациентов, включенных в регистр (n=101)

3.3. Наследственный анамнез по аллергическим болезням

У всех пациентов, включенных в регистр, был проанализирован наследственный анамнез. Отягощенный анамнез по аллергическим заболеваниям был выявлен у 87 пациентов (86,14%). У остальных 14 человек (78,57% мальчики) не было выявлено родственников, страдающих аллергической патологией.

Среди родственников первой линии родства (родители) в 23 случаях встречалась бронхиальная астма (у 3 – тяжелого течения); в 12 – аллергический

ринит, в 19 – поллиноз (у 3 проявления в виде бронхиальной астмы), в 13 – атопический дерматит, в 8 – пищевая аллергия; в 5 – проявления лекарственной аллергии.

Наследственность среди родственников второй линии родства распределилась следующим образом: у 34 – бронхиальная астма (у 8 – тяжелого течения), у 3 – аллергический ринит, у 6 – поллиноз, у 8 – атопический дерматит, у 7 – пищевая аллергия, у 4 – инсектная аллергия, у 6 человек – лекарственная аллергия и у 3 – отеки Квинке.

При анализе отягощенной наследственности у родственников третьей линии родства была выявлена в 17 случаях бронхиальная астма, в двух – сезонные проявления риноконъюнктивального синдрома и по 1 родственнику с пищевой и лекарственной аллергией.

Среди прабабушек и прадедушек (четвертая линии родства) в 5 случаях был установлен диагноз бронхиальная астма.

Данные по анализу наследственного анамнеза представлены в таблице 7.

Таблица 7.

Наследственный анамнез по аллергическим болезням у пациентов с тяжелой неконтролируемой БА, включенных в регистр (n=101)

Заболевания	Первая линия родства	Вторая линия родства	Третья линия родства	Четвертая линия родства	Всего
Бронхиальная астма	23	34	17	5	79
Аллергический ринит	12	3	-	-	15
Поллиноз	19	6	2	-	27
Атопический дерматит	13	8	-	-	21
Лекарственная аллергия	5	6	1	-	12
Пищевая аллергия	8	7	1	-	14
Отеки Квинке	--	3	-	-	3

Таким образом, у пациентов с тяжелой БА неконтролируемого течения, включенных в регистр, в 86,14% был отягощен наследственный анамнез по аллергическим заболеваниям, у 14 человек не было выявлено родственников страдающими аллергической патологией.

3.4 Характеристика дебюта бронхиальной астмы

При определении среднего возраста манифестации симптомов БА, по данным регистра, в среднем первые симптомы отмечались в $2,5 \pm 2$ года (min 2 мес; max 12 лет).

На первом году жизни бронхиальная астма дебютировала у 20 детей (19,8%), из них 3 девочки (15%). У 18 человек (90%) этой группы с рождения отмечались проявления атопического дерматита.

У 54 человек (53,46%) первые симптомы БА наблюдались в возрасте от 1 года до 3 лет – 20 (37,04%) девочек. В данной группе на 1 году проявления атопического дерматита были только у 36 детей (66,66%).

В дошкольном возрасте (3-7 лет) дебют астмы был зарегистрирован у 21 ребенка (20,79%), 13 детей (61,9%) из них мальчики. На первом году жизни кожные проявления атопии отмечались только у 11 детей (52,38%) из этой группы.

В младшем школьном возрасте (7-12 лет) впервые симптомы затрудненного дыхания отмечались у 6 детей (5,94%) – 4 (66,66%) мальчика, при этом только у 3 детей (50%) этой группы на 1 году был атопический дерматит.

Эти данные свидетельствуют о том, что истинно атопическая астма манифестирует в грудном возрасте и почти всегда сопровождается проявлением другой аллергической патологии.

Несмотря на то, что первые выраженные симптомы: свистящее и затрудненное дыхание на фоне ОРВИ, повторяющиеся эпизоды бронхобструктивного синдрома в среднем отмечались в $2,5 \pm 2$ года, средний возраст установления диагноза БА составил 5 ± 4 года (min 10 мес; max 13 лет), БА тяжелого течения – $8,5 \pm 3,8$ лет (min 10 мес; max 17 лет).

Таким образом, клиническая характеристика пациентов полностью отражает «атопический» фенотип течения БА, согласно которому симптомы дебютируют в детском возрасте; отмечено отягощение анамнеза по аллергическим заболеваниям, наличие аллергического ринита или другой сопутствующей аллергической патологии; наличия сенсibilизации по данным кожного тестирования/специфическим IgE [54,125].

3.5 Анализ объёма базисной терапии

Анализ ежедневной базисной терапии, проведенный по данным регистра, показал, что все дети получали высокие дозы комбинированных препаратов, на фоне которых не удавалось достичь стабилизации состояния пациентов, о чем свидетельствовало отсутствие контроля над заболеванием, при условии высокой приверженности терапии и правильной техники ингаляции.

До начала терапии ГИБП средняя доза ИГКС в пересчете на флутиказон пропионат (ФП) составляла $642,57 \pm 260,685$ мкг/сутки (Ме 500 [500; 1000]).

У 71 (70,3%) ребенка в качестве ежедневной базисной терапии использовали комбинированный препарат салметерол с флутиказона пропионатом. У 39 (54,93%) детей проводилась монотерапия комбинированным препаратом, у 7 (9,86%) человек – в комбинации с флутиказоном, у 19 (26,76%) – в сочетании с антилейкотриеновым препаратом, у 5 (7,04%) – помимо антилейкотриенового препарата добавлялись ингаляции с флутиказоном и 1 (1,41%) ребенок получал дополнительно преднизолон per os (2,5 мг/сутки).

27 (26,73%) пациентов получали ежедневную базисную терапию комбинированным препаратом будесонид в сочетании с формотеролом; 6 (22,22%) детям дополнительно назначался антилейкотриеновый препарат в возрастной дозировке.

1 (0,99%) ребенок в качестве базисной терапии получал флутиказона пропионат в сочетании с антилейкотриеновым препаратом и β_2 -агонистом длительного действия (формотерол).

У 1 (0,99%) пациента в качестве ежедневного базиса проводились ингаляции с будесонидом и комбинированным β_2 -адреномиметиком (ипратропия бромид+ фенотерол).

1 (0,99%) подросток получал метилпреднизолон per os (10 мг/сутки) в сочетании будесонидом через небулайзер.

Распределение препаратов базисной терапии, до назначения ГИБП, представлены в таблице 8.

Таблица 8.

Базисная терапия детей, включенных в регистр, до начала введения омализумаба

Сочетание препаратов	Количество детей
Салметерол/Флутиказон	39
Будесонид/Формотерол	21
Будесонид + Ипратропия бромид/ Фенотерол	1
Салметерол/Флутиказон + АЛТ	19
Будесонид/Формотерол + АЛТ	6
Салметерол/Флутиказон + Флутиказона пропионат	7
Салметерол/Флутиказон + Флутиказона пропионат + АЛТ	5
Флутиказона пропионат + Формотерол + АЛТ	1
Салметерол/Флутиказон + Преднизолон	1
Будесонид + Метилпреднизолон	1
Итого	101

Отсутствие контроля над БА подтверждалось результатами анализа объема ежемесячной потребности в препаратах «скорой помощи» – КДБА, наличием ночных симптомов, непереносимостью физической нагрузки, количеством клинически значимых обострений, потребовавших госпитализации или введения ГКС, основными значениями показателей ФВД, объемом ежедневной базисной терапии и результатами теста по контролю над астмой (АСТ- тест). Данные до начала терапии ГИБП представлены в таблице 9.

Таблица 9.

Характеристики оценки контроля над болезнью пациентов до назначения ГИБП (n=101) по данным регистра

Показатели	Данные пациентов
Симптомы за 1 мес *	14±6,173
Наличие ночных симптомов	100%
Непереносимость физической нагрузки (бег, тестирование на велоэргометре или степ-тесте) в течение 6 мин	100%
Количество клинически значимых обострений **	1,392±1,059
АСТ – тест, баллы	13±4,055
Доза ИГКС,мкг/сутки (в пересчете на ФП)	642,5 ±260,685
ОФВ1	86,481±20,420

* Потребность в КДБА

** Количество тяжелых обострений (за год до начала терапии ГИБП), которые требовали вызовов СМП или госпитализации в стационар для купирования обострения назначением системных ГКС.

Таким образом, по данным регистра, в среднем насчитывалось 14±6,173 дневных симптомов астмы за 1 месяц, при этом у всех больных отмечалось наличие ночных симптомов, непереносимость физической нагрузки; 1,392±1,059 клинически значимых обострений, потребовавших госпитализации или введения ГКС (за 1 год до начала терапии омализумабом); средняя доза ИГКС в пересчете на флутиказон пропионат и средний балл АСТ-теста до

начала терапии омализумабом составляли $642,57 \pm 260,685$ мкг/сутки, Me 500 [500; 1000] и 13 баллов, Me 14 [11;17], соответственно.

Наличие вышеперечисленных симптомов и результатов проведённого обследования, согласно клиническим рекомендациям Союза педиатров России и установленным международным критериям Глобальной стратегии лечения и профилактики астмы (GINA 2014-2017 гг.), подтверждало наличие у всех детей тяжелой персистирующей БА неконтролируемого течения и являлось основанием для назначения терапии генно-инженерным биологическим препаратом – омализумабом.

При расчете дозы ГИБП учитывалась масса тела пациента и уровень начального общего IgE (на момент первой госпитализации), который в среднем составлял 788,983 Ед/мл.

Средний возраст пациента на момент начала терапии омализумабом составил $12,8 \pm 2,9$ лет (min 6 лет; max 17 лет 10 мес): детей в возрасте 6-10 лет было 17 (16,83%); 10-12 лет – 13 (12,87%); 12-14 лет – 31 (30,69%); 14-16 лет – 23 (22,78%); 16 – 17 лет 11 мес – 17 (16,83%). Распределение по возрасту пациентов на момент начала терапии представлено на рисунке 6.

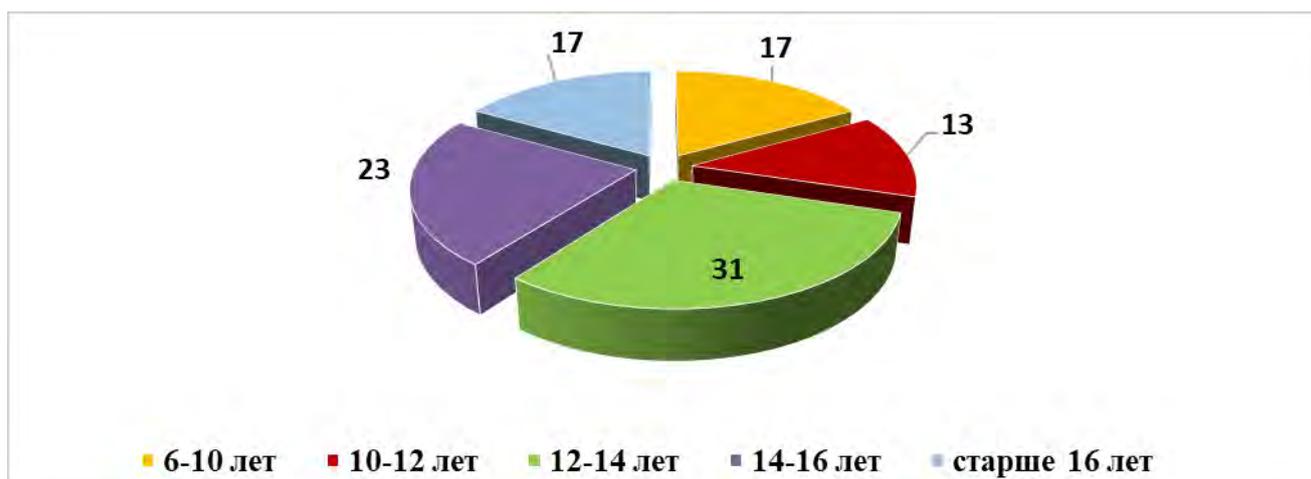


Рисунок 6. Распределение по возрасту пациентов на момент начала терапии ГИБП (n=101)

Доза препарата варьировала от 75 до 600 мг, Me 300, [225; 375] мг. Все пациенты получили более 1 инъекции препарата. Средняя продолжительность терапии омализумабом составила 28 месяцев, Me 18,5 (min 1; max 85) месяцев (рисунок 7).

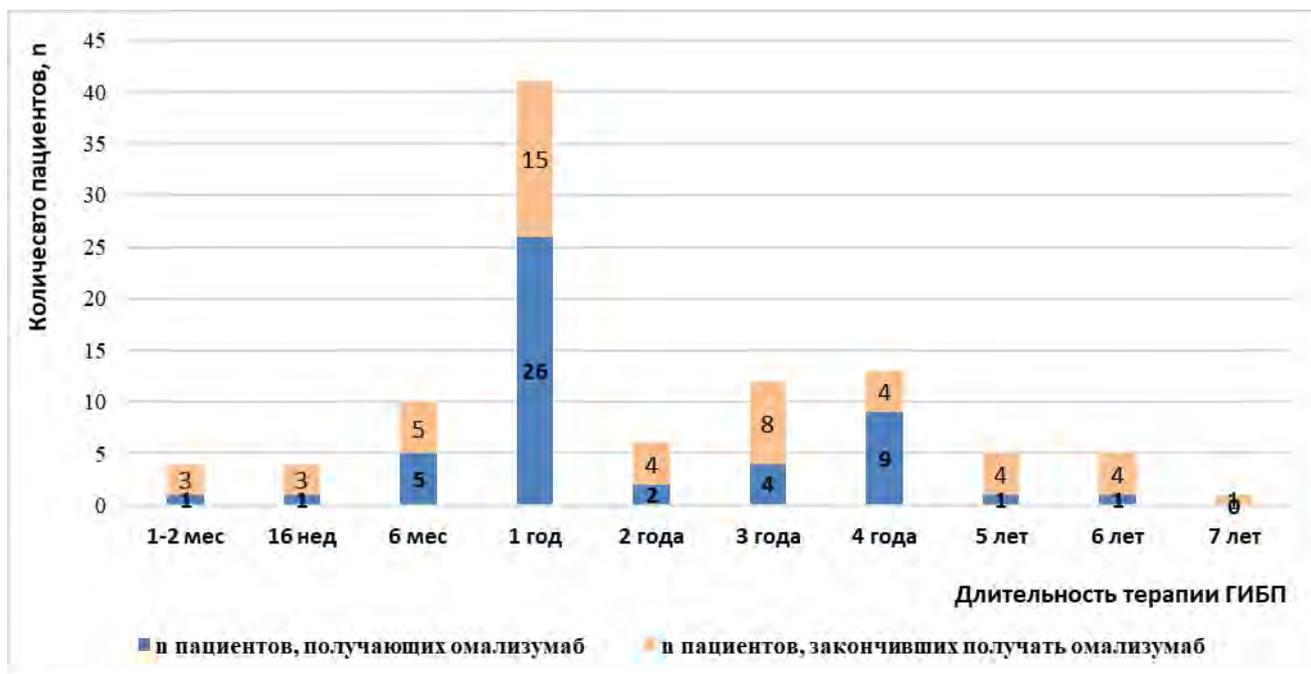


Рисунок 7. Длительность курса терапии омализумаба по данным регистра (n=101)

При этом в 2007 г. начали получать терапию 2 пациента – 100% мальчики; в 2008 г. – 14 человек – 8 (57,14%) мальчики; в 2009 г. – 8 пациентов – 7 (87,5%) мальчики; в 2010 г. – также 8 человек – 3 (37,5%) мальчика; в 2011 г. – 3 пациента – 2 (66%) мальчика; в 2012 г. – 15 человек – 9 (60%) мальчиков; в 2013 г. – 10 человек – 8 (80%) мальчики; в 2014 г. – 4 пациента – 3 (75%) мальчика; в 2015 г. – 27 человек – 15 (55,55%) мальчиков; в 2016 г. – 10 человек – 6 (60%) мальчики.

Заключение:

Таким образом, полученные результаты позволили сформулировать следующие выводы:

- выявлено, что наследственность по аллергическим заболеваниямотягощена у 86,14%;
- в 2/3 случаях сенсibilизация выявлялась к аллергенам пыльцы деревьев и клещам домашней пыли;
- у всех детей выявлено какое-либо сопутствующее заболевание, имеющее атопическую природу;
- дебют симптомов бронхиальной астмы отмечался в среднем в $2,5 \pm 2$ года, средний возраст установления диагноза БА составил 5 ± 4 года (min 10 мес; max 13 лет), БА тяжелого течения – $8,5 \pm 3,8$ лет (min 10 мес; max 17 лет); при этом манифестация БА на первом году жизни отмечалась у детей сотягощенной наследственностью и наличием сопутствующей атопической патологии в 100% случаев.
- при анализе показателей клинической характеристики пациентов, включенных в регистр, подтвержден «атопический» фенотип течения БА;
- у каждого ребенка в среднем насчитывалось около $14 \pm 6,173$ дневных симптомов астмы в месяц; у всех пациентов отмечалось наличие ночных симптомов, непереносимость физической нагрузки. За год до начала терапии омализумабом было зарегистрировано $1,39 \pm 1,059$ клинически значимых обострений, потребовавших госпитализации или введения ГКС;
- средняя доза ИГКС в пересчете на флутиказона пропионат и средний результат АСТ-теста до начала терапии омализумабом $642,57 \pm 260,685$ мкг/сутки, Me 500 [500; 1000] и 13 баллов, Me 14 [11; 17], соответственно
- у всех детей была подтверждена тяжелая персистирующая БА неконтролируемого течения, что было основанием для начала терапии генно-инженерным биологическим препаратом – омализумабом;
- средний возраст начала терапии ГИБП составил $12,8 \pm 2,9$ лет, средняя продолжительность - 28 месяцев (Me 18,5 месяцев), средняя разовая доза препарата составила – Me 300, [225; 375] мг.

ГЛАВА 4 ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫМ БИОЛОГИЧЕСКИМ ПРЕПАРАТОМ У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ ТЯЖЕЛОГО ПЕРСИСТИРУЮЩЕГО НЕКОНТРОЛИРУЕМОГО ТЕЧЕНИЯ

На данном этапе были поставлены следующие задачи. Оценить динамику:

- потребности в КДБА и количества тяжелых обострений;
- показателей ФВД;
- уровня контроля;
- объема ежедневной базисной терапии.

Оценка эффективности генно-инженерного препарата проводилась в динамике на основании регулярно вносимых данных в регистр.

4.1. Динамика потребности в КДБА и тяжелых обострений

На фоне ежедневной базисной терапии, включавшей омализумаб, было отмечено выраженное сокращение ежедневных симптомов и, как следствие, сокращение использования β_2 -агонистов короткого действия (рисунок 8).

До начала терапии ГИПБ ($n = 101$) потребность в КДБА в среднем составляла $14 \pm 6,173$ раз/месяц (Ме 12; min 7 max 30). Через 16 нед ($n = 97$) терапии омализумабом использование β_2 -агонистов короткого действия сократилось в 4,5 раза – до $3,932 \pm 3,174$ раз/месяц, $p < 0,001$ (Ме 4; min 0; max 16).

Анализ применения КДБА через полгода терапии ГИПБ ($n = 93$) показал сохраняющуюся тенденцию уменьшения ежемесячной потребности в β_2 -агонистах короткого действия ($p < 0,001$). При сравнении использования КДБА через 6 мес от начала терапии омализумабом и через 16 нед терапии ГИПБ

потребность в КДБА сократилась еще в 1,5 раза и составила в среднем $2,758 \pm 2,267$ за месяц (Ме 2; min 0; max 12).

Через 1 год терапии ($n = 83$) средняя потребность в β_2 -агонистах короткого действия составила $2,205 \pm 2,108$ в месяц (Ме 2; min 0; max 12). При сравнении использования КДБА до начала терапии ГИБП и через 1 год терапии потребность сократилась в 7 раз ($p < 0,001$).

Через 2 года терапии ($n = 42$) ежемесячная потребность в β_2 -агонистах короткого действия сократилась в 10 раз – до $1,463 \pm 1,357$ (Ме 1; min 0; max 6), $p < 0,001$ (при сравнении с исходными данными).

В течение 3 лет терапию получили 36 человек – потребность в КДБА составила $1,214 \pm 1,087$ в месяц (Ме 1; min 1; max 4).

При оценке использования β_2 -агонистов короткого действия через 4 года ($n = 24$) средняя потребность составила $0,792 \pm 0,82$ в месяц (Ме 1; min 0; max 3).

У 11 человек, которые получали ГИБП более 5 лет, потребность использования КДБА составила $0,909 \pm 0,83$ в месяц (Ме 1; min 0; max 2).

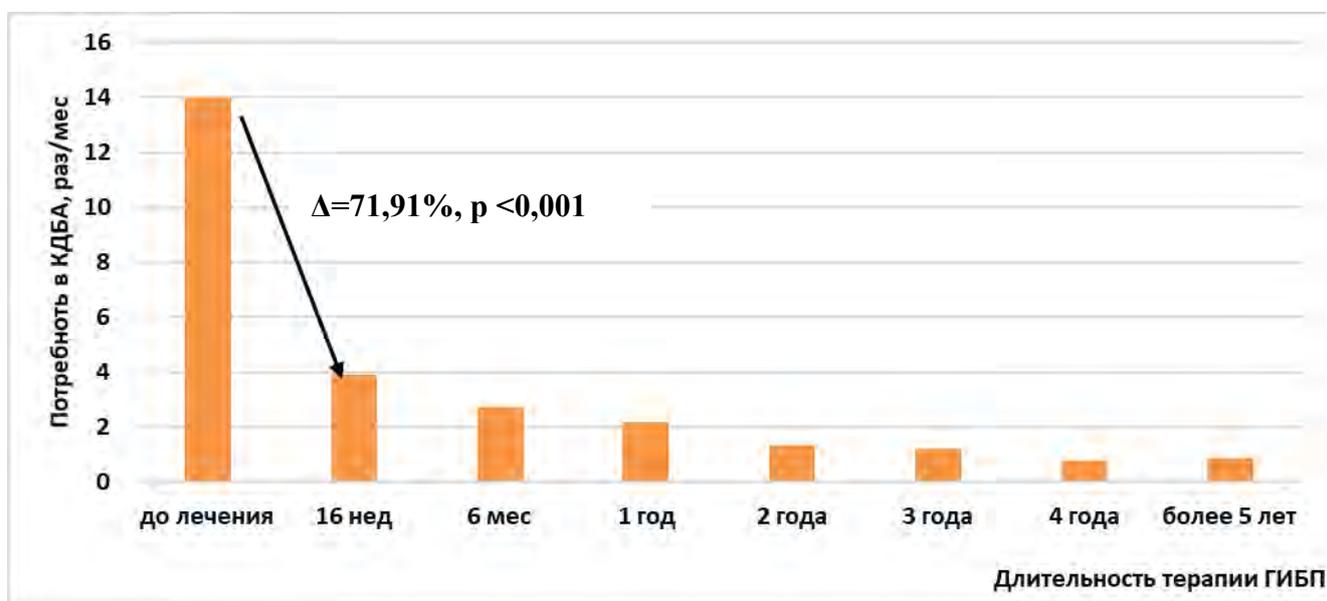


Рисунок 8. Динамика потребности КДБА на фоне терапии ГИБП (по данным регистра)

На фоне ежедневной базисной терапии, включавшей ГИБП, отмечено сокращение количества тяжелых обострений, которые требовали вызовов СМП

или госпитализации в стационар, назначений системных ГКС для купирования обострения.

Через 16 недель от начала лечения ГИБП отмечалось выраженное снижение тяжелых обострений на 86%, а через 6 месяцев от начала терапии – на 95% (рисунок 9). На фоне длительной терапии омализумабом более года только у 1 пациента отмечалось выраженное обострение, потребовавшее введения ГКС в/м на фоне сильного стресса (причина, выявленная при сборе анамнеза, – потеря близкого родственника).

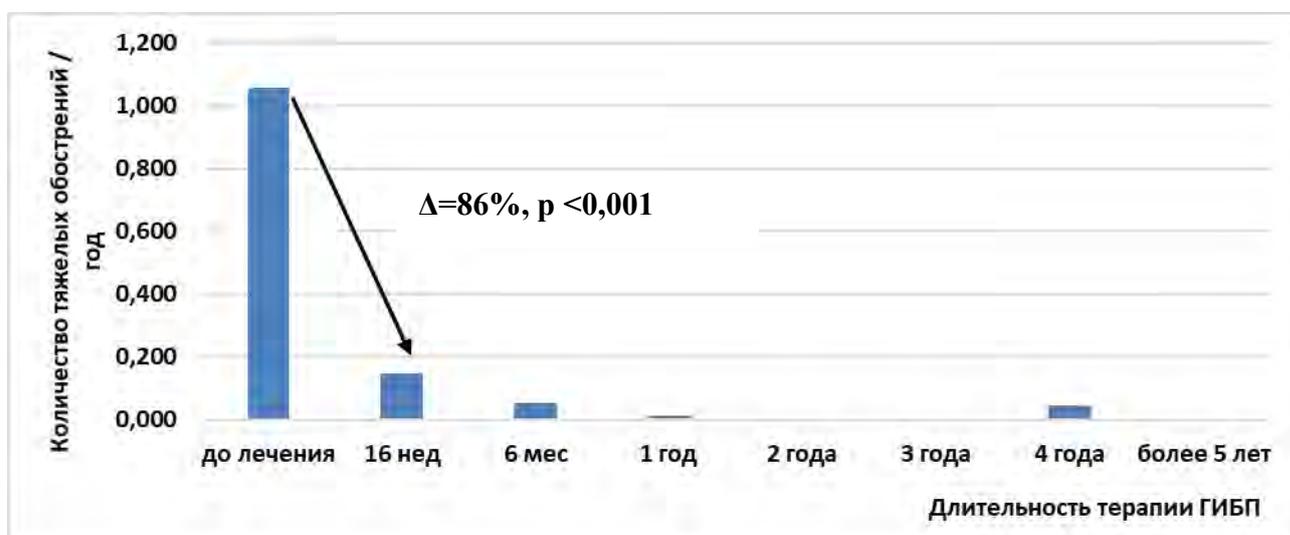


Рисунок 9. Динамика количества обострений, потребовавших госпитализаций/вызовов СМП/приема системных ГКС в/м или per os (по данным регистра)

4.2 Динамика показателей ФВД

На фоне ежедневной базисной терапии, включавшей омализумаб, по данным регистра, также отмечалась положительная динамика функции легких (таблица 10). Однако, выраженное изменение отмечалось в течение первых 16 нед, далее скоростные показатели в подавляющем большинстве случаев оставались стабильно высокими.

Таблица 10.

Динамика показателей ФВД на фоне терапии омализумабом по данным регистра

Показатель	Продолжительность терапии омализумабом							
	Исходно n = 101	16 нед n = 97	6 мес n = 93	1 год n = 83	2 года n = 42	3 года n = 36	4 года n = 23	≥ 5 лет n = 11
ФЖЕЛ	105,319	106,861	106,034	106,135	108,454	110,753	113,130	115,39 1
ОФВ1	86,481	102,88*	100,709	101,153	102,893	105,886	103,055	105,58 2
ΔОФВ1	45,023	21,023	37,796	40,084	8,866	9,360	14,217	21,345
ПСВ	98,124	101,673	98,139	99,543	104,620	105,894	103,200	101,99 1
МОС75	86,129	91,070*	88,459	87,834	90,388	94,500	88,580	92,073
МОС50	75,656	80,640*	76,979	77,119	80,580	83,783	79,480	80,736
МОС25	68,240	74,640*	71,509	73,057	74,537	77,949	72,015	75,800

– при сравнении показателей ФВД с исходными данными до начала терапии омализумабом

* $p < 0,05$

4.3 Улучшение и достижение контроля

На фоне ежедневной базисной терапии, включавшей омализумаб, отмечена положительная динамика в достижении и поддержании контроля над астмой (рисунок 10).

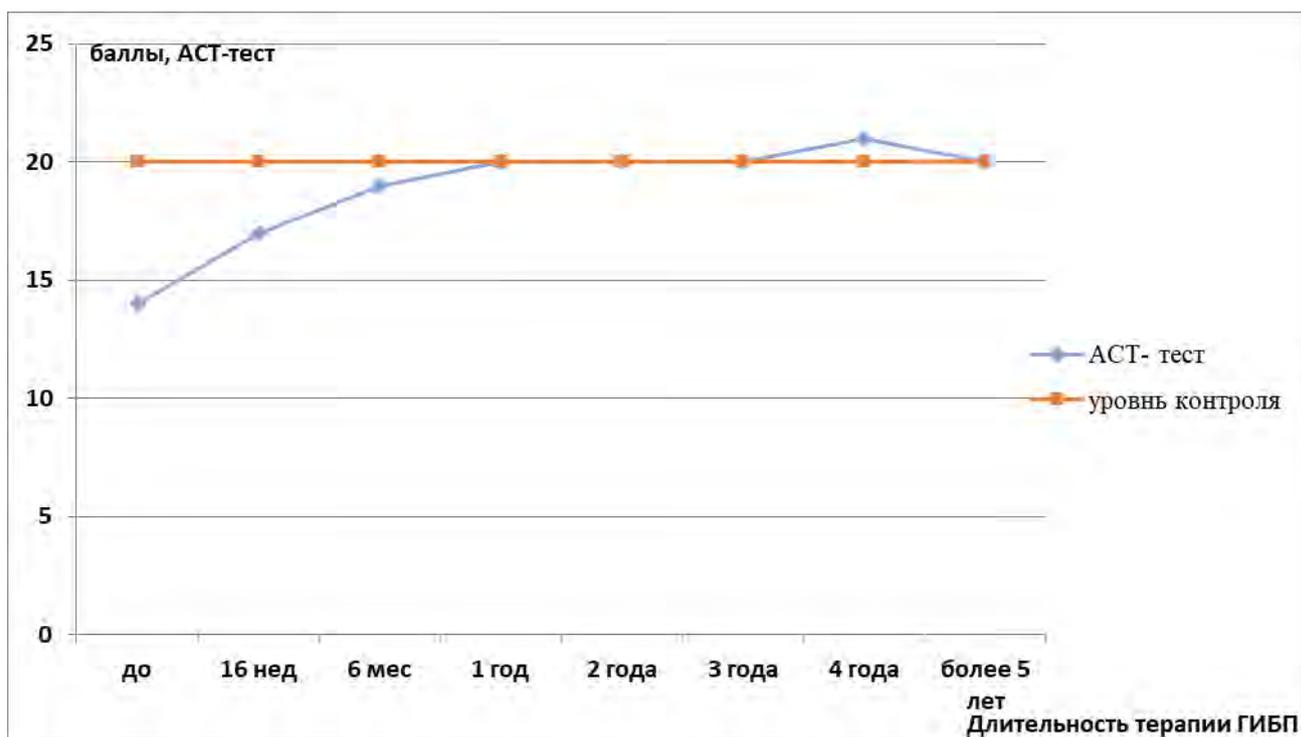


Рисунок 10. Динамика значений АСТ-теста на фоне терапии омализумабом

До начала терапии ($n = 101$) средний показатель АСТ-теста был $13,6 \pm 3,58$ баллов, что соответствовало неконтролируемому течению бронхиальной астмы. Через 16 нед ($n = 97$) на фоне лечения омализумабом средний показатель АСТ-теста улучшился на 20,43 % - $17,093 \pm 3,9$ балла ($p=0,000$): у 22 больных (22,68%) удалось достичь частичного контроля над болезнью, у 3 (3,1%) детей астма стала полностью контролируемой (младше 12 лет – 2 человека).

При оценке АСТ-теста через полгода терапии ГИБП ($n = 93$) средний балл составил $18,95 \pm 3,43$ баллов ($p = 0,000$). У 30 человек (32,25%) — достигнут частичный контроль, у 11 (11,83%) — полный (младше 12 лет - 7 человек).

Через 1 год терапии ($n = 83$) средний балл теста по контролю над астмой составил $20,43 \pm 3,24$ ($p = 0,000$). У 33 детей (39,75%) был достигнут частичный контроль над заболеванием, у 16 (16,27%) — полный (младше 12 лет – 9 детей).

Через 2 года терапии ($n = 42$) средний показатель АСТ-теста был $20,36 \pm 3,47$ баллов, у 16 (38,1%) — астма стала частично контролируемая, у 8 (19%) — контролируемая (младше 12 лет – 3 ребенка).

В течение 3 лет терапию получили 36 детей: среднее значение АСТ-теста на фоне терапии омализумабом – $20,94 \pm 3,4$ баллов ($p = 0,017$). Согласно полученным данным, у 14 (38,88%) детей астма имела частично контролируемое течение, у 7 (19,44%) – достигнут контроль (1 ребенок младше 12 лет).

При оценке уровня контроля над БА через 4 года ($n = 24$) средний балл АСТ-теста - $21,83 \pm 2,97$; у 13 (54,16%) детей БА имела частично контролируемое течение, у 5 (20,83%) был достигнут контроль над болезнью (младше 12 лет – 2 детей).

Из 11 человек, которые получали ГИБП более 5 лет, средний балл по АСТ - $21,82 \pm 3,87$, у 5 (45,45%) – частично контролируемая, у 2 (18,18%) – контролируемая БА.

Полученные данные представлены в таблице 11.

Таблица 11.

Динамика контроля над астмой на фоне терапии омализумабом, по данным регистра

Показатель	Продолжительность терапии омализумабом							
	Исходно n = 101	16 нед n = 97	6 мес n = 93	1 год n = 83	2 года n = 42	3 года n = 36	4 года n = 23	≥ 5 лет n = 11
АСТ-тест, баллы	14 (3; 17)	17** (7; 25)	19** (7; 25)	20** (8; 25)	20 (10; 25)	20*** (12; 25)	21 (13; 25)	20 (12; 25)
Контроль БА*, абс (%)								
• полный	0	3	11	16	8	7	5	2
• частичны й	0	22	30	33	16	14	13	5
• отсутстви е	101	72	52	34	18	15	5	4

- в скобках указаны минимальные и максимальные значения.

- при сравнении с предыдущими значениями ** $p < 0,001$ *** $p < 0,05$

4.4 Динамика объёма ежедневной базисной терапии

На фоне ежедневной базисной терапии, включавшей омализумаб, отмечено сокращение суточной дозы ИГКС (рисунок 11).

До начала терапии ($n = 101$) средняя ежедневная дозировка ИГКС в пересчете на флутиказона пропионат была $642,57 \pm 260,685$ мкг/сутки, Ме 500 [500; 1000], что соответствовало высоким дозировкам.

Через 16 нед ($n = 97$) на фоне терапии омализумабом средний объем базисной терапии составил $647,9 \pm 255,895$ мкг/сутки, Ме 500 [500; 1000] (исходно $649,219 \pm 266,173$).

При анализе базисной терапии через полгода лечения ГИБП ($n = 93$) средняя доза ИГКС составила $648,118 \pm 260,232$ мкг/сутки, Ме 500 [500; 1000] (исходно $651,344 \pm 264,267$ мкг/сутки).

Через 1 год терапии ($n = 83$) средняя ежедневная дозировка ИГКС $632,83 \pm 261,764$ мкг/сутки, Ме 500 [500; 1000], (исходно $636,446 \pm 263,602$ мкг/сутки).

Через 2 года терапии ($n = 42$) средний объем базисной терапии — $618,295 \pm 291,495$ мкг/сутки, Ме 500 [500; 1000], (исходно $602,439 \pm 273,165$ мкг/сутки).

В течение 3 лет терапию получили 36 человек: средний объем базисной терапии на фоне терапии омализумабом — $587,243 \pm 299,348$ мкг/сутки, Ме 500 [250; 1000], (исходно — $591,428 \pm 277,723$ мкг/сутки).

При оценке среднего объема базисной терапии через 4 года ($n = 23$) средний объем ИГКС составил $507,81 \pm 299,361$ мкг/сутки Ме 500 [250; 687,5] (исходно $581,25 \pm 290,730$ мкг/сутки).

Более 5 лет получали ГИБП 11 человек. Объем базисной терапии составил $443,18 \pm 263,650$ мкг/сутки, Ме 375 [200; 500], (исходно $568,182 \pm 275,928$ мкг/сутки).

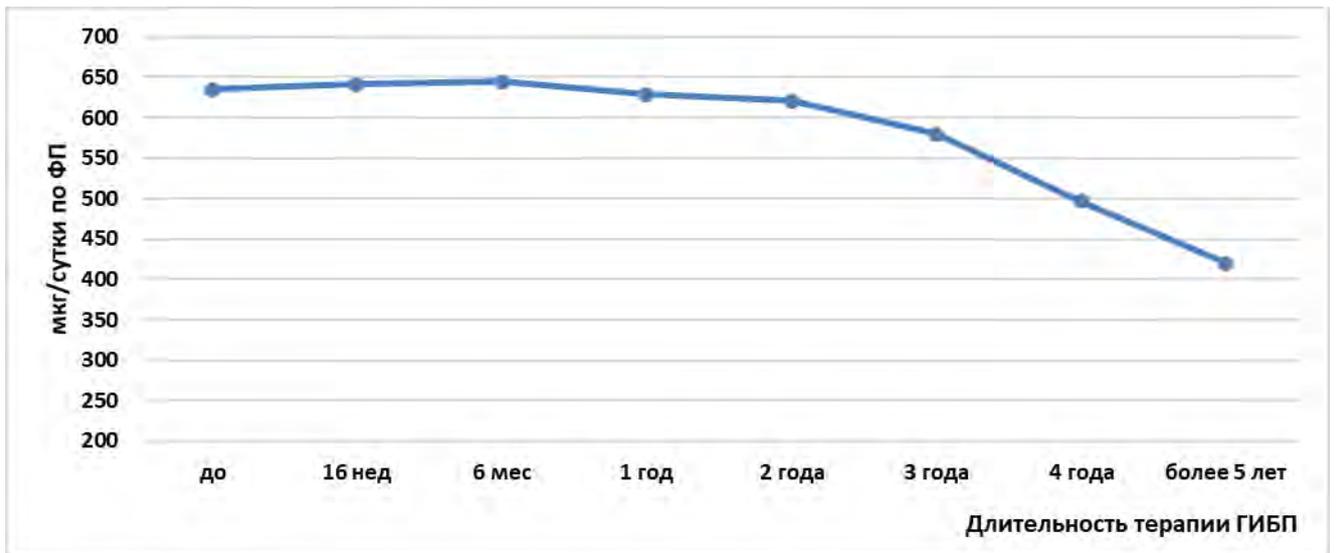


Рисунок 11. Динамика объема ежедневной базисной терапии на фоне терапии омализумабом

Оценка эффективности генно-инженерного препарата по вышеперечисленным параметрам, описанным в главе 4, представлена в таблице 12.

Таблица 12.

Динамика БА на фоне лечения омализумабом по данным регистра

Показатели (критерии эффективности)	до	16 нед	6 мес	1 год	2 года	3 года	4 года	≥ 5 лет
Потребность в применении КДБА за месяц	14 ±6,173	3,932 ±3,174*	2,758±2, 267*	2,205±2, 108*	1,463± 1,357*	1,214± 1,087*	0,792± 0,82*	0,909± 0,83**
Количество значимых обострений/госпитализации	1,392*	0,146*	0,053*	0,012	0	0	0,043	0
АСТ – тест, баллы	14	17*	19 *	20*	20	20**	21	20
Доза ИГКС (в пересчете на ФП) мкг/сутки	642,57 ± 260,685	647,9± 255,895	648,118± 260,232	632,83± 261,764	618,29 5± 291,49 5	587,243 ±	642,57 ± 260,685	647,9± 255,895
ОФВ1 % от должного	86,481	102,879* *	100,709	101,153	102,89 3	105,886	103,055	105,582

- при сравнении с предыдущими значениями * $p < 0,001$ ** $p < 0,05$

Заключение:

Полученные результаты позволили сформулировать следующие выводы:

- *на фоне терапии омализумабом достоверно снизилась частота не только ежедневных симптомов и потребности в β_2 -агонистах короткого действия (через 16 нед от начала терапии на 72% снизилась потребность КДБА, $p < 0,001$), но и тяжелых обострений, требовавших применения ГКС/госпитализации (через 16 нед от начала терапии на 86%, $p < 0,001$).*

- *сокращение как ежедневных симптомов, так и тяжелых обострений отражалось в улучшении контроля над болезнью, что подтверждалось положительной динамикой средних результатов АСТ-теста: через 16 недель от начала терапии у 21,78% БА стала частично контролируемой, у 3,1% – контролируемой; через 1 год у 39,75% достигнут*

частичный контроль, у 16,27% – полный; через 2 года у 38,1% – частично контролируемая БА, у 19% – контролируемая; через 3 года 38,88% — частично контролируемое течение, у 19,44% – контролируемое; через 4 года у 54,16% БА имела частично контролируемое течение, у 20,83% – контролируемое; на фоне терапии более 5 лет у 45,45% - частично контролируемая БА, у 18,18% – астма стала контролируемая;

- *на фоне длительного лечения ГИБП отмечалось уменьшение объема ежедневной базисной терапии (через 4 года сокращена ежедневная доза ИГКС на 16,85%).*

- *на фоне терапии ГИБП достоверно улучшилась функция легких: уже через 16 недель от начала терапии показатель ОФВ1 составил 102,88%, улучшились мгновенные объемные скорости: МОС25 – 91,070%, МОС50 – 80,640%, МОС75 – 74,640% ($p < 0,005$), далее показатели оставались стабильно высокими;*

Таким образом, по результатам анализа данных регистра, омализумаб является эффективным препаратом, который при назначении в дополнение к базисной терапии способствует сокращению дневных и ночных симптомов, уменьшению тяжелых обострений, требующих госпитализаций/применений системных ГКС, нормализации функции легких, а также повышению и поддержанию контроля над заболеванием.

ГЛАВА 5 БЕЗОПАСНОСТЬ ТЕРАПИИ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫМ БИОЛОГИЧЕСКИМ ПРЕПАРАТОМ

Одним из приоритетов современного здравоохранения является обеспечение мониторинга безопасного применения лекарственных средств (ЛС). В Российской Федерации все нежелательные явления, связанные с ЛС регистрируются и обрабатываются государственной системой фармаконадзора. Благодаря этой системе, производится сбор и анализ информации о всех случаях нежелательных явлениях, а также о серьезных непредвиденных и не указанных в инструкции и об особенностях взаимодействия ЛС между собой. С 2010 г. все ЛС подлежат мониторингу безопасности согласно Федеральному закону от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (статья 64) и приказу Минздравсоцразвития от 26.08.2010 №757н.

Нежелательная реакция – любая неблагоприятная и непреднамеренная реакция организма, возникающая при применении лекарственного препарата [33]. Нежелательные (неблагоприятные) лекарственные реакции, согласно определению ВОЗ, – это вредный и непреднамеренный ответ на прием ЛС, назначенного в обычных дозах человеку с целью профилактики, диагностики, лечения или для изменения физиологической функции [164].

По степени тяжести клинического течения нежелательные явления (НЯ) подразделяют на:

- легкие – клинические проявления исчезают самостоятельно, нет необходимости в отмене препарата и/или в специальном лечении;
- умеренные – необходима отмена препарата и проведение специального лечения;
- тяжелые – клинические проявления являются угрозой для жизни пациента, а также имеют высокий риск развития инвалидизации;
- смертельные [162, 163].

По клиническим исходам нежелательные явления подразделяют на серьезные и несерьезные. К серьезным исходам относят смерть, угрожающие жизни состояния, необходимость экстренной помощи или увеличение сроков госпитализации.

По частоте возникновения нежелательные явления, согласно ВОЗ, классифицируются на:

- очень частые – возникают более чем у 10% пациентов (более 1/10);
 - частые – развиваются у 1-10% больных (более 1/100, но менее 1/10);
 - нечастые – развиваются у 0,1-1% пациентов (более 1/1000, но менее 1/100);
 - редкие – развиваются в 0,01-0,1% случаев (более 1/10000, но менее 1/1000);
 - очень редкие - развиваются в менее 0,01% случаев (менее 1/10000)
- [162, 163].

Таким образом, для выявления очень редкой нежелательной реакции (1/10000 чел), нужно пролечить более 10 тыс чел, что крайне затруднительно в рамках проведения клинического исследования. Поэтому важно непрерывно проводить дальнейшее изучение профиля безопасности ЛС у пациентов в реальных клинических условиях.

При возникновении НЯ необходимо оценить степень достоверности причинно-следственной связи (ПСС) между возникновением симптомов и приемом лекарства. Согласно классификации, ВОЗ выделяют 6 степеней достоверности ПСС: определенная, вероятная, возможная, сомнительная, условная или неклассифицируемая и неоцениваемая [21, 162].

Основными инструментами для определения причинно-следственной связи являются вопросники. В нашей стране наиболее распространенным и удобным вариантом определения ПСС является алгоритм Наранжо. Данный алгоритм состоит из 10 вопросов, варианты ответов на которые – «да», «нет» или «неизвестно». Каждому ответу соответствует определенное количество баллов: от -1 до +2. Баллы суммируются, и, в зависимости от полученной

суммы, классифицируется ПСС. При сумме баллов от 9 и более – связь определенная; от 5 до 8 баллов – вероятная; 1 - 4 балла – возможная; 0 и менее баллов – сомнительная [162, 32].

При возникновении любого нежелательные явления должна быть заполнена «Карта-извещение о побочном действии, нежелательной реакции или отсутствии терапевтического эффекта лекарственного средства» [46]. Карта заполняется не только медицинскими, фармацевтическими работниками и производителями, но и самими пациентами.

Карта проста для заполнения. Отправить заполненную карту-извещение в Росздравнадзор возможно несколькими способами: по электронной почте, через уполномоченного по фармаконадзору в лечебном учреждении или передать информацию в территориальный орган Росздравнадзора или в региональный центр мониторинга безопасности ЛС.

Сообщения в фармаконадзор должны быть отправлены не позднее 15 календарных дней со дня возникновения НЯ. Каждое подаваемое сообщение о подозреваемой НЯ рассматривается, анализируется и помогает сформировать полноценный профиль безопасности ЛС [32].

За период наблюдения с ноября 2007 г. по февраль 2017 г., было проведено 11544 подкожные инъекции. По данным, внесенным в регистр, не было зарегистрировано ни одного серьезного системного нежелательного явления на введение омализумаба. В 0,4% от общего числа инъекций – у 2 из 101 больного, – отмечались местные реакции в виде гиперемии и уплотнения в месте подкожной инъекции (1:200 инъекций). Согласно инструкции к препарату, реакции в месте введения (например, отечность, эритема, боль, гематома, зуд, кровотечение, крапивница) относят к частным нежелательным реакциям, что подтвердилось и в нашем исследовании.

Был зарегистрирован единичный эпизод острой крапивницы через 6 часов после повторной инъекции омализумаба. До этого случая ребенок получал терапию ГИБП в течение 5 месяцев, никаких реакций на введение препарата не отмечалось.

Для определения причинно-следственной связи «неблагоприятная побочная реакция – лекарственный препарат» был применен алгоритм Наранжо [162] (таблица 13), по результатам которого связь была определена как «сомнительная», т.е. клинические проявления неблагоприятной побочной реакции, нельзя было точно связать с введением данного препарата. В дальнейшем на фоне терапии омализумабом других подобных нежелательных явлений у данного пациента не отмечалось. Перерывов в последующих инъекциях ГИБП не было.

Таблица 13.

Результаты примененного алгоритма Наранжо у пациента с эпизодом острой крапивницы

	Вопросы	Да	Нет	Неизвестно	Баллы
1	Были ли ранее достоверные сообщения об этой неблагоприятной побочной реакция (НПР)?	+1	0	0	0
2	НПР возникла после введения (приема) подозреваемого лекарства?	+2	-1	0	+2
3	Улучшилось ли состояние больного (проявления НПР) после прекращения приема препарата или после введения специфического антидота?	+1	0	0	0
4	Возобновилась ли НПР после повторного введения препарата?	+2	-1	0	-1
5	Есть ли еще причины (кроме подозреваемого лекарства), которые могли вызвать НПР?	-1	+2	0	-1
6	Было ли лекарство обнаружено в крови (или других жидкостях) в концентрациях, известных как токсические?	+1	0	0	0
7	Была ли НПР более тяжелой после увеличения дозы и менее тяжелой после ее уменьшения?	+1	0	0	0
8	Отмечал ли больной аналогичную реакцию на то же или подобное лекарство при прежних его приемах?	+1	0	0	0
9	Была ли НПР подтверждена объективно?	+1	0	0	0
10	Отмечалось ли повторение НПР после назначения плацебо	-1	+1	0	0
	Итого				0

Заключение: полученные данные свидетельствуют, что регистр является важным инструментом длительного мониторинга для контроля и фиксации всех нежелательных явлений, связанных с используемыми лекарственными препаратами (у пациентов регистра) и может быть использован для изучения профиля безопасности лекарственных средств в условиях реальной клинической практики.

ГЛАВА 6. КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У ДЕТЕЙ, ПОЛУЧАЮЩИХ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫЙ БИОЛОГИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ

На данном этапе была поставлена задача проанализировать качество жизни у детей, получающих ГИБП, по данным регистра.

Оценка качества жизни (КЖ) с использованием русской версией специфического вопросника Standardised Paediatric Asthma Quality Of Life Questionnaire (PAQLQ(S)) была проведена у 59 детей, включенных в регистр, больных БА тяжелого персистирующего неконтролируемого течения. КЖ оценивалось у пациентов, получавших терапию омализумабом с октября 2014 г. по февраль 2017 г. Клиническая характеристика пациентов представлена в главе 3.

Пациенты были разделены на 2 группы: I группа – дети, которые изначально не получали терапию омализумабом; II группу составили дети, которые получали терапию ГИБП более двух лет. Определение КЖ проводилось в определенных точках: до терапии омализумабом, через 16 недель, через 6 месяцев и через 1 год, а также на фоне терапии ГИБП более 2 лет. На первом этапе исследования было определено единое значение КЖ по всем параметрам, включенным в вопросник (таблица 14).

Таблица 14.

Динамика качества жизни по данным регистра (вопросник PAQLQ(S), общий балл)

Длительность терапии	Количество детей	Общий показатель, баллы	Значение p */**
до	34	4,094±1,153	
16 нед	34	4,994±1,201	0,000
6 мес	34	5,374±1,279	0,002/ 0,000
1 год	34	5,562±1,306	0,142/0,000
Более 2х лет	25	5,64±1,302	

** по сравнению с предыдущими показателями; ** по сравнению с показателями до назначения ГИБП.*

В I группе у детей отмечалась положительная динамика КЖ. Через 16 недель от начала терапии ГИБП качество жизни по результатам вопросника PAQLQ(S) улучшилось на 18% ($p=0,000$); через 6 месяцев от начала терапии – на 23,82% ($p=0,000$); через год от начала терапии – на 26,42% ($p=0,000$). При сравнении показателей между собой (через 16 недель и через 6 месяцев) отмечено достоверное улучшение суммарного балла вопросника PAQLQ(S) на 7% ($p=0,002$).

У пациентов II группы оценить динамику качества жизни не представлялось возможным, т.к. исходных данных до назначения ГИБП не было; однако, средний результат вопросника PAQLQ(S) у данной группы детей был достаточно высокий (5,64 балла) (рисунок 12).

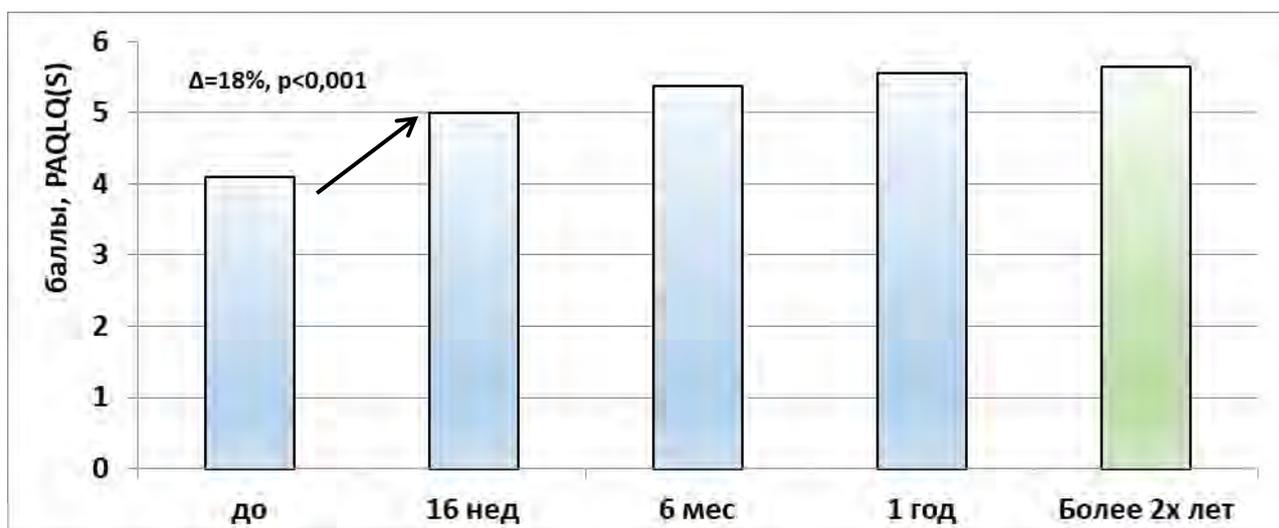


Рисунок 12. Качество жизни по вопроснику PAQLQ(S), общий балл, по данным регистра

Для представления детальной картины о КЖ и состоянии здоровья детей I группы детей ($n=34$) провели анализ каждого параметра вопросника PAQLQ(S) в отдельности. Кроме того, у всех детей оценивались следующие показатели: потребность в β_2 -агонистах короткого действия, наличие ночных симптомов, переносимость физической нагрузки, использование системных ГКС и наличие тяжелых обострений, потребовавших госпитализации, результаты АСТ-теста, объем базисной терапии и динамика ОФВ1 на фоне терапии ГИБП.

У пациентов данной группы было подтверждено неконтролируемое тяжелое течение астмы, что отражалось в невысоких баллах как по каждому параметру вопросника RAQLQ(S) в отдельности, так и в низких баллах АСТ-теста (13 баллов, Ме 14 [9;17]), высоких дозировках ежедневной базисной терапии – 654,422 мкг/сутки, Ме 500 [500;1000].

На фоне терапии ГИБП сократилось количество ежедневных симптомов БА и потребность в β_2 -агонистах короткого действия (через 16 недель на 76,7%, $p=0,000$, а через 6 месяцев еще на 34,9%, $p=0,000$) улучшилась переносимость физической нагрузки, отсутствовали тяжелые обострения, требовавшие госпитализаций, повысился контроль над болезнью (через 16 нед результат АСТ-теста увеличился на 23,96%, $p=0,000$) (рисунок 13).

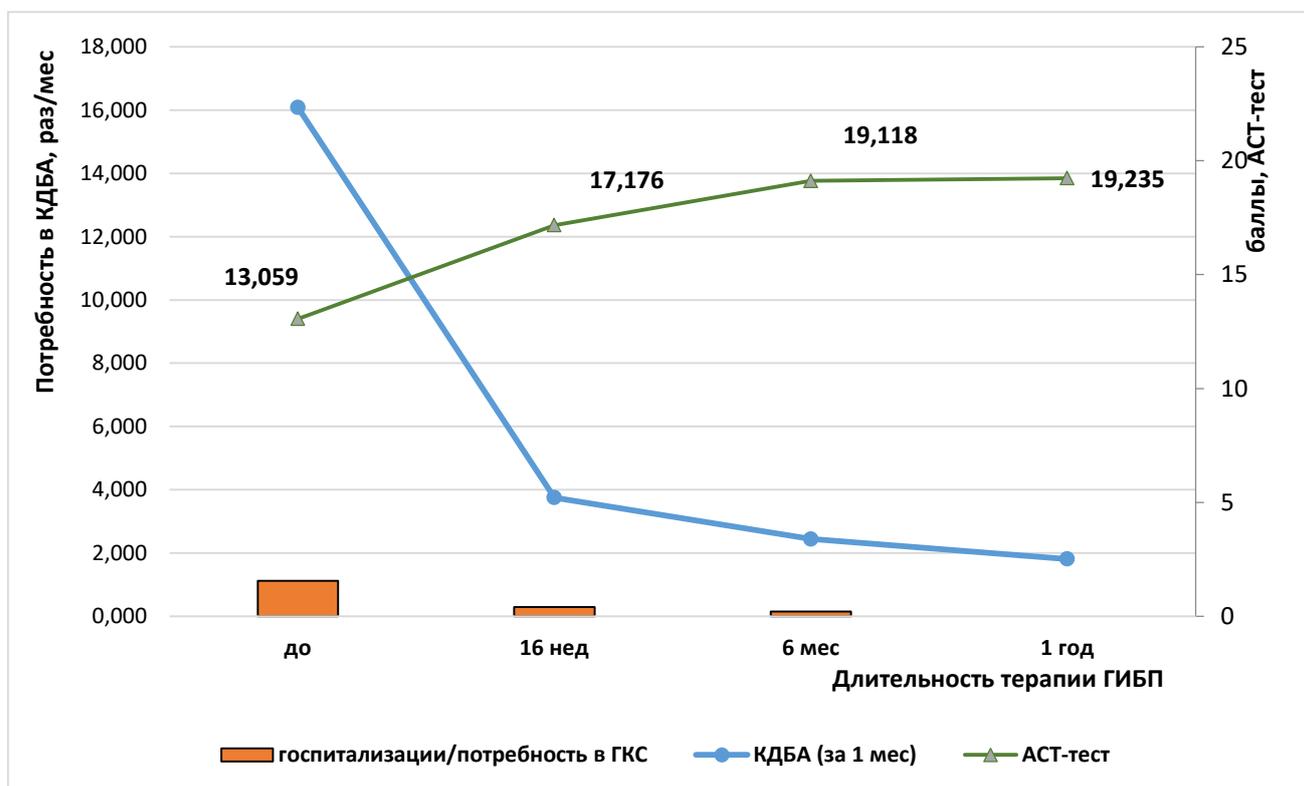


Рисунок 13. Динамика потребности в КДБА, тяжелых обострений и улучшения контроля на фоне терапии омализумабом в течение 1 года (I группа, n=34)

У 2х детей через 6 месяцев от начала терапии омализумабом был сокращён объем ежедневной дозы ИГКС в 2 раза. Динамика объема ежедневной базисной терапии на фоне лечения омализумабом в течение 1 года представлена на рисунке 14.

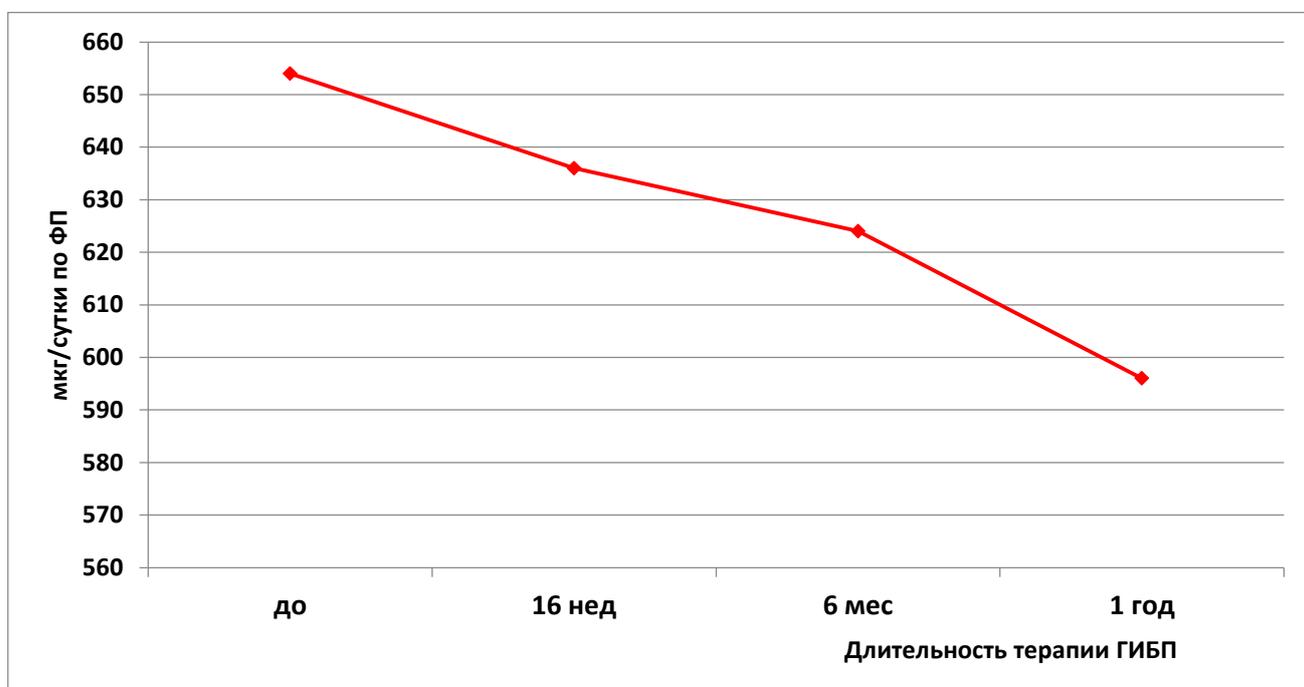


Рисунок 14. Динамика объема ежедневной базисной терапии на фоне лечения омализумабом в течение 1 года (I группа, n=34)

Таким образом, динамика вышеперечисленных показателей соответствовала достоверному повышению не только общего результата качества жизни по вопроснику RAQLQ(S), но и достоверному повышению баллов по всем трем параметрам в отдельности. Через 16 недель от начала терапии омализумабом значение, характеризующее показатель «ограничение активности», повысилось на 17,89%, уровень параметра «симптомы» улучшился на 18,89%, «эмоциональная сфера» – на 18%. Через 6 месяцев от начала терапии омализумабом уровень параметра «ограничение активности» повысился на 24%, «симптомы» – на 23%, «эмоциональная сфера» – на 24,08%. Через 1 год терапии ГИБП параметр «ограничение активности» повысился на

27,34%, «симптомы» – на 27,46%, а «эмоциональная сфера» – на 26,36 % (рисунок 15).

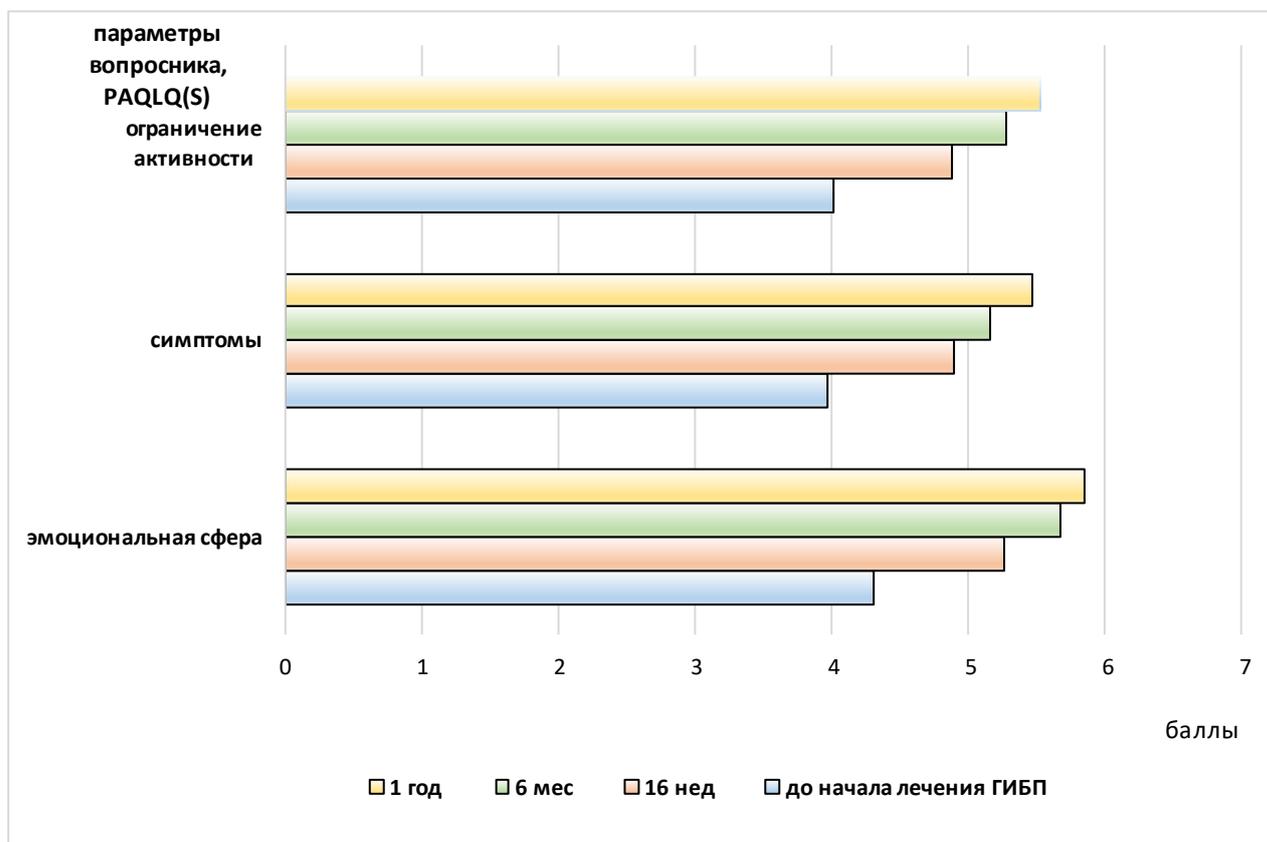


Рисунок 15. Динамика значений параметров вопросника RAQLQ(S) на фоне терапии омализумабом в течение 1 года (I группа, n=34)

При сравнении значений параметров вопросника оценки КЖ через 16 недель, через 6 месяцев и через 1 год также отмечалось достоверное улучшение значений. Полученные данные представлены в таблице 15 и на рисунке 15.

Таблица 15.

Анализ шкал вопросника PAQLQ(S), показателей АСТ-теста, объема базисной терапии и ОФВ1, по данным регистра (I группа)

Показатели	Длительность терапии			
	до	16 нед	6 мес	1 год
Количество детей	34	34	34	34
«Ограничение активности», баллы, (вопросник PAQLQ(S)), (M±δ)	4,006 ±1,099	4,879 ±1,134 *	5,271 ±1,293 **	5,513±1,342**
«Симптомы», баллы, (вопросник PAQLQ(S)), (M±δ)	3,962 ±1,280	4,885 ±1,315 *	5,152 ±1,402 **	5,462±1,417**
«Эмоциональная сфера», баллы (вопросник PAQLQ(S)), (M±δ)	4,306 ± 1,281	5,254 ±1,308 *	5,672 ±1,332 **	5,847±1,342**
АСТ-тест, баллы, (M±δ)	13,059 ±4,767	17,176 ±5,018 *	19,118 ±4,212 **	19,235 ±4,191**
Базисная терапия (в пересчете на ФП), мкг/сутки, (M±δ)	654,412± 238,482	636,029± 222,689	623,529± 226,714	596,053± 256,07**
ОФВ1, % от должного, (M±δ)	98,489± 19,446	104,398± 16,094**	101,568± 17,839	103,204± 16,419

* $p < 0,001$ по сравнению с предыдущими показателями; ** $p < 0,05$ по сравнению с предыдущими показателями.

При сравнении показателей вопросника по параметрам, АСТ-теста, а также базисной терапии через 1 год с исходными значениями $p < 0,001$

У второй группы детей, которые получали терапию омализумабом более 2 лет, не отмечалась высокая потребность в β_2 -агонистах короткого действия, не было тяжелых обострений, требовавших госпитализаций и приема системных ГКС, переносимость физической нагрузки была удовлетворительной. Все вышеперечисленные параметры подтверждались стабильным уровнем качества жизни по результатам вопросника PAQLQ(S), как в целом, так и по каждому показателю в отдельности, а также хорошими результатами АСТ-теста и показателями ОФВ1. Средние значения АСТ-теста

соответствовали частично контролируемому течению БА. Полученные данные представлены в таблице 16.

Таблица 16.
Анализ шкал параметров вопросника RAQLQ(S),
показателей АСТ–теста, объема базисной терапии и ОФВ1, по
данным регистра (II группа)

Показатели	Значения
«Ограничение активности», баллы, (вопросник RAQLQ(S)), (M±δ)	5,558±1,084
«Симптомы», баллы, (вопросник RAQLQ(S)), (M±δ)	5,433±1,331
«Эмоциональная сфера», баллы (вопросник RAQLQ(S)), (M±δ)	6,040±0,891
АСТ-тест, баллы, (M±δ)	20,706 ±3,901
Базисная терапия (в пересчете на ФП), мкг/сутки, (M±δ)	499,265±290,22
ОФВ1, % от должного, (M±δ)	105,548±15,561

Заключение

По данным регистра, доказана положительная динамика КЖ у пациентов с тяжелой БА на фоне терапии омализумабом.

Установлено, что в I группе детей (n=34) отмечалась положительная динамика КЖ. Общйй результат вопросника RAQLQ(S) в среднем улучшился через 16 недель на 18% (p=0,000), через 6 недель – на 23,82% (p=0,000), а через год – на 26,42% (p=0,000), при сравнении с исходными показателями. При сравнении показателей между собой (через 16 недель и через 6 месяцев) отмечено достоверное улучшение суммарного балла вопросника RAQLQ(S) на 7% (p=0,002).

Также достоверно повысились баллы по каждому параметру вопросника RAQLQ(S), что соответствовало улучшению клинической симптоматики: на

фоне терапии ГИБП уменьшилась частота эпизодов затрудненного дыхания, сократилась потребность в использовании β_2 -агонистов короткого действия. У всех детей отмечалось улучшение контроля над заболеванием по результатам АСТ-теста. Через полгода терапии ГИБП у 5 детей был достигнут контроль над астмой, у 11 – астма стала частично контролируемой, у остальных детей контроль не был достигнут, однако отмечалось улучшение результатов АСТ-теста на 5 пунктов. У двух детей, в связи с достижением контроля над заболеванием, объем ежедневной базисной терапии был уменьшен в 2 раза.

Во второй группе детей ($n=25$), которые получали терапию ГИБП более 2 лет, результаты оценки КЖ по вопроснику RAQLQ(S) в динамике были стабильными, так же, как и результаты теста по контролю над астмой. Полученные данные, на фоне длительной терапии ГИБП, свидетельствует о стабилизации состояния пациентов.

Полученные результаты подтверждают, что лечение омализумабом, дополнительно к ежедневной базисной терапии, оказывает положительное влияние на качество жизни детей с астмой тяжелого персистирующего неконтролируемого течения.

Качество жизни является важным дополнительным параметром, характеризующим эффективность медицинского вмешательства, который в совокупности с результатами обследования помогает, в конечном итоге, составить полную картину течения заболевания и оценить отношение пациентов и их родителей к бремени болезни.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Клинический пример №1

Мальчик Иван С., 2004 г.р., поступил в отделение 30.11.2015г. с жалобами на ежедневные приступы затрудненного дыхания, одышку при минимальной физической нагрузке, периодическую заложенность носа, выраженный риноконъюнктивальный и бронхообструктивный синдром в весенний период.

Наследственность по аллергическим заболеваниям отягощена: мать – здорова; у отца, у дяди и дедушки по линии отца весенний поллиноз в виде риноконъюнктивального синдрома. Остальные родственники – здоровы.

Из анамнеза: мальчик от первой, физиологически протекавшей беременности, срочных родов. Масса при рождении 3840 гр, длина 54 см. По шкале APGAR 8/9 баллов. Мальчик находился на грудном вскармливании до 12 месяцев. До 1 года у ребенка *отмечались проявления пищевой аллергии в виде высыпаний на коже, купировались на фоне диеты*. Профилактические прививки по календарю. Реакция Манту с 2 ТЕ в 2015 г. – норма.

В возрасте 8 месяцев у мальчика впервые при физической нагрузке отмечалась одышка и чихание.

В 8 месяцев при контакте с котом – отек Квинке, купировался в/м введением системных ГКС.

В возрасте 1 года 8 мес впервые перенес обструктивный бронхит, дыхательной недостаточности не диагностировано, был госпитализирован в стационар по месту жительства, выставлен диагноз: бронхиальная астма. Назначена базисная терапия кромонами через спейсер – без эффекта. Приступы бронхиальной обструкции сохранялись как на фоне ОРИ, так и в ночной период.

С 5 лет назначены низкие дозы флутиказона пропионата. На фоне терапии состояние несколько стабилизировалось, далее приступы астмы возобновились.

С 5 лет у ребенка с апреля по май отмечается поллиноз (риноконъюнктивальный синдром + бронхиальная астма), который сохраняется и по настоящее время.

С 7 лет ребенку назначен комбинированный препарат салметерол/флутиказона пропионат 50/250 мкг/сутки (средние дозы). На фоне базисной терапии отмечено временное улучшение, далее приступы возобновились.

В возрасте 8 лет установлена инвалидность по поводу тяжелого неконтролируемого течения бронхиальной астмы.

С 10 лет (2014 г.) был увеличен объем ежедневной базисной терапии до высоких доз по ФП: салметерол/флутиказона пропионат 100/500 мкг/сутки, курсами – антилейкотриеновый препарат (монтелукаст 5 мг/сутки) . На этом фоне у ребенка приступы затрудненного дыхания до 3-4 раза в неделю, а также в ночное время, выраженное ограничение физической активности, одышка при физической нагрузке.

Тяжелые обострения также развиваются в апреле – мае в сезон цветения деревьев в виде ежедневных эпизодов затрудненного дыхания и выраженного проявления риноконъюнктивального синдрома.

При контакте с животными приступы удушья, аллергический ринит.

При обследовании по месту жительства (февраль 2015 г.) выявлены высокие титры специфических IgE к аллергенам деревьев, клещей домашней пыли, кошки, собаки. Общий IgE – 461 Ед /мл.

В течение ноября 2015 г. на фоне комбинированной базисной терапии высокими дозами ИГКС (500 мкг/сут по ФП) у мальчика отмечались ежедневные приступы затрудненного дыхания, кашель в ночное время, выраженное ограничение физической нагрузки, что требовало ежедневного приема β_2 -агонистов короткого действия (сальбутамол, фенотерол/ипратропия бромид).

16.11.2015 г. был тяжелый приступ затрудненного дыхания, который не купировался ингаляцией сальбутамола, бригадой скорой медицинской помощи

введены системные ГКС, проведена небулайзерная терапия: фенотерол/ипратропия бромид 15 кап в комбинации с суспензией будесонида 500 мкг х 3 раза в день в течение 7 дней с умеренным эффектом. Показатели пикфлоуметрии снижены 150-200 л/мин (норма от 280 - 350 л/мин).

Элиминационный режим соблюдается: животных нет, квартира сухая, постельные принадлежности синтетические.

Ребенок направлен в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России для обследования подтверждения диагноза и решения вопроса о назначении генно-инженерного препарата – омализумаба.

При обследовании до начала терапии омализумабом:

Общее состояние средней тяжести по основному заболеванию. Самочувствие удовлетворительное. Температура 36,6С. Положение активное. Масса тела 44 кг. Рост стоя 151 см. ИМТ – 19,3 кг/м². Физическое развитие гармоничное, среднее. Состояние питания соответствует возрасту. Кожные покровы бледно-розовые, чистые от сыпи. Слизистые оболочки чистые. Зев не гиперемирован, миндалины без наложений. Подкожная клетчатка развита умеренно, распределена равномерно. Лимфатические узлы без системного увеличения. Костная система без видимых деформаций. Тонус мышц удовлетворительный, область суставов визуально не изменена. Носовое дыхание умеренно затруднено, скудное слизистое отделяемое. В легких при аускультации жесткое дыхание, равномерно проводится во все отделы, при форсированном выдохе выслушиваются свистящие хрипы. ЧД 19 в минуту. SpO₂ – 97-99%. Одышки нет. Область сердца не изменена. Границы относительной тупости сердца в пределах возрастной нормы. Тоны сердца звучные, ритмичные. ЧСС 78 в минуту. Живот мягкий, безболезненный, доступен глубокой пальпации во всех отделах. Печень + 0,5-1 см из-под нижнего края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Дизурии нет. Менингеальных знаков нет.

В общем анализе крови (30.11.2015 г.): эозинофилы – $0,47 \cdot 10^9/\text{л}$ (0,1-0,6) – норма.

Биохимический и иммунологический анализы крови:

Показатели	Ед/изм	Долж.зн.	30.11.15
АЛТ	Ед/л	<40	14
АСТ	Ед/л	<42	22
Билирубин общий	мкмоль/л	3,7 - 20,5	11,1
Билирубин прямой	мкмоль/л	<5,1	2,9
Глюкоза	ммоль/л	3,3 - 5,5	4,51
Ig G	г/л	6,98 - 15,6	14,53
Ig A	г/л	0,53 - 2,04	4,8
Ig M	г/л	0,31 - 1,8	1,14
Ig E	Ед/мл	<200	572,32

Компьютерная томография органов грудной полости (30.11.2015 г.) - данных за наличие очаговых и инфильтративных изменений в легких не получено; размеры лимфатических узлов средостения в пределах нормальных величин.

Кожное тестирование (30.11.2015 г.) - выявлена выраженная (++++) сенсibilизация к аллергенам ежи, березы, дуба, орешника, ольхи, клещей домашней пыли, библиотечной пыли, перу подушки, шерсти кошки, шерсти овцы, минимальная поливалентная сенсibilизация.

Функция внешнего дыхания (30.11.15 г.): ФЖЕЛ% - 105; ОФВ1 % -92; ПСВ% -88; МОС25% - 89; МОС50% -59; МОС75%-43. Заключение: умеренные нарушения проходимости на уровне периферических бронхов.

Проба с сальбутамолом: ФЖЕЛ% – 118; ОФВ1% – 113; ПСВ% - 114; МОС25% – 97; МОС50% -92; МОС75% – 68. Заключение: проба с сальбутамолом – положительная (прибавка по ОФВ1 520мл или 23 %).

АСТ-тест (30.11.2015 г.) – 3 балла.

Проведена оценка техники ингаляции посредством тренировочного ингалятора, а также была оценена приверженность терапии по результатам

опроса и анализа дневников самоконтроля, а также проверки дозы счетчика на ингаляторе.

Проводимая терапия: салметерол/флутиказона пропионат 100/500 мкг/сутки; монтелукаст 5 мг/сутки.

На основании жалоб, данных анамнеза, результатов проведенного клинико-лабораторного обследования, был подтвержден диагноз: бронхиальная астма, атопическая форма, тяжелое персистирующее течение, неконтролируемая.

Учитывая тяжелое персистирующее течение атопической бронхиальной астмы, отсутствие контроля над болезнью, несмотря на лечение высокими дозами ингаляционных кортикостероидов в комбинации с пролонгированными β_2 -агонистами, по жизненным показаниям в клинике решено начать терапию омализумабом

Учитывая массу тела и уровень общего IgE была рассчитана доза омализумаба и режим введения: 600 мг 1 раз в 4 недели.

04.12.2015г. введена первая доза омализумаба 600 мг подкожно однократно. Местной и общей реакции на введение препарата не отмечалось.

При оценке КЖ по вопроснику PAQLQ(S) у данного пациента при поступлении было выявлено значительное снижение как общего показателя (2,478 балла), так и значений по каждому из трех параметров в отдельности: «ограничение физической активности» – 2 балла; «эмоциональная сфера» – 3,125 балла; «выраженность симптомов» – 2,2 балла.

При повторной оценке через 16 недель на фоне терапии омализумабом 1 раз в 4 недели (после 4 инъекций).

Масса тела 46 кг. Рост стоя 152 см. ИМТ – 19,9 кг/м²

При аускультации в легких жесткое дыхание, равномерно проводится во все отделы, хрипов нет. ЧД 18 в минуту. SpO₂ – 98-99%. Одышки нет

Функция внешнего дыхания (28.03.16 г.): ФЖЕЛ% – 105; ОФВ1 % – 97; ПСВ% – 100; МОС25% – 79; МОС50% – 63; МОС75% – 50. Заключение: умеренные нарушения проходимости на уровне периферических бронхов.

Проба с сальбутамолом: ФЖЕЛ% – 111; ОФВ1% – 111; ПСВ% – 112; МОС25% – 99; МОС50% – 96; МОС75% – 82. Заключение: проба с сальбутамолом – положительная (прибавка по ОФВ1 = 370 мл или 15 %).

АСТ-тест – 18 баллов.

Через 16 недель от начала терапии ГИБП не было достигнуто полного контроля над болезнью, однако отмечено существенное улучшение состояния пациента: зафиксирована однократная потребность в небулайзерной терапии в течение 5 дней на фоне ОРВИ, не было тяжелых приступов астмы, требовавших введения ГКС или госпитализации, приступы стали беспокоить реже (2-3 раза в неделю), купируются ингаляцией фенотерол/ипратропия бромидом, однако физическую нагрузку переносит плохо.

По результатам вопросника RAQLQ(S) у данного пациента через 16 недель было выявлено значительное улучшение КЖ как по общему показателю, так и по каждому из трех параметров в отдельности (рисунок 16).

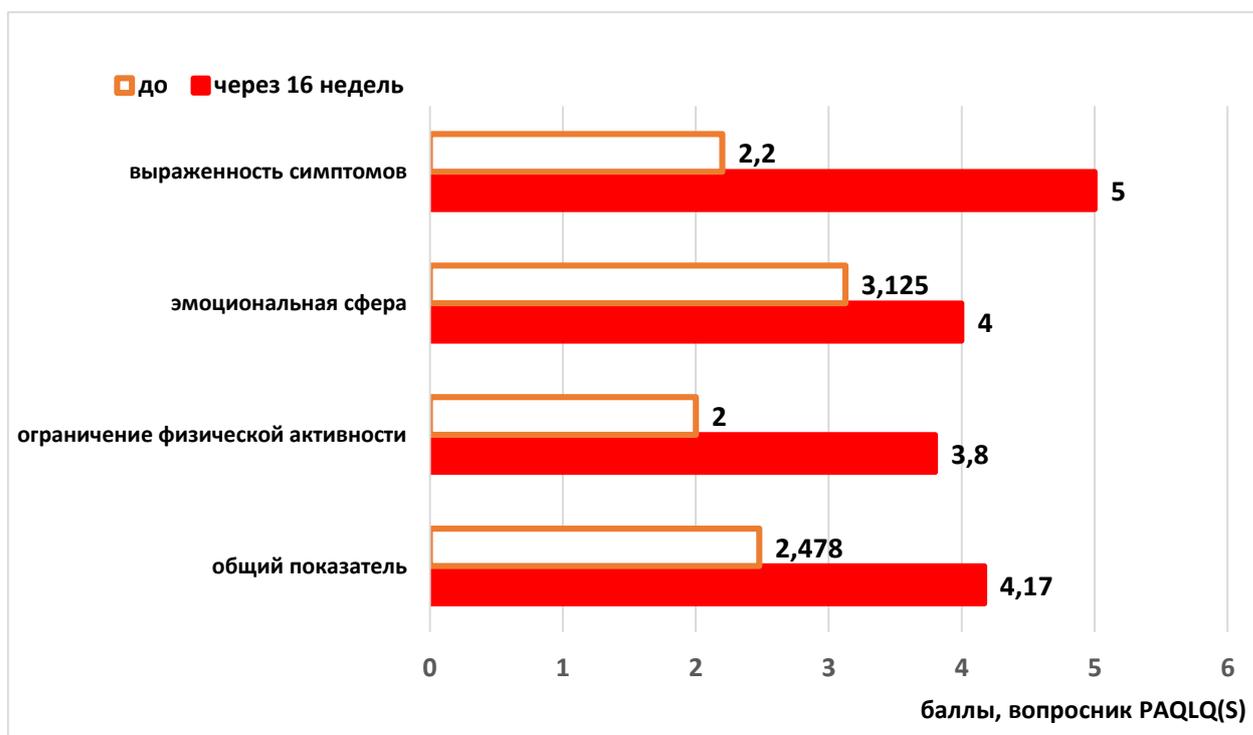


Рисунок 16. Профиль КЖ через 16 недель от начала терапии омализумабом

При оценке состояния через 1 год от начала терапии ГИБП: сократились эпизоды затрудненного дыхания до 1-2 раз в неделю (потребность в КДБА через 16 недель сократилась в 3 раза, а через 1 год терапии – в 4,5 раза), улучшилась переносимость физической нагрузки, был достигнут частичный контроль над болезнью (результат АСТ-теста 20 баллов, через 16 недель результат АСТ-теста улучшился в 6 раз (на 16 пунктов), нормализовались показатели ежедневной пикфлоуметрии 310 - 380 л/мин (норма от 280 - 350 л/мин).

В течение 1 года терапии омализумабом мальчику не требовалось госпитализации по поводу обострения БА и назначения системных ГКС. В сезон поллинозиса не беспокоили симптомы затрудненного дыхания, не потребовалось увеличения дозы ИГКС базисной терапии.

В настоящее время продолжает получать базисную терапию в прежнем объеме комбинированным препаратом 500 мкг/сутки по ФП, монтелукаст 5 мг/сутки.

Анализ качества жизни в течение 1 года терапии омализумаба показал улучшение не только КЖ в целом, но и положительную динамику по каждому параметру вопросника в отдельности (таблица 17).

Таблица 17.

Динамика БА на фоне лечения омализумабом

Показатели (критерии эффективности)	до	16 нед	6 мес	1 год
Симптомы за 1 нед *	7 р/нед	2-3 р/нед	1-2 р/нед	1-2 р/нед
Ночные симптомы за 1 нед	2-3 р/нед	нет	нет	нет
ОФВ1 % от должного	92	97	98	101
Применение системных ГКС в/м или per os	1	нет	нет	нет
Доза ИГКС (в пересчете на ФП) мкг/сутки	500	500	500	500
АСТ-тест, баллы	3	18	19	20
КЖ, баллы	2,478	4,17	4,35	5,3

*потребность в применении β_2 -агонистов короткого действия за неделю

За год терапии ГИБП не было зарегистрировано ни местных реакций, ни серьезных системных нежелательных явлений на введение препарата.

Данный пример подтверждает эффективность и безопасность лечения ГИБП у детей с тяжелой персистирующей неконтролируемой БА и демонстрирует, что качество жизни является важным параметром, который в совокупности с результатами обследования и клиническими данными составляет полную картину течения заболевания.

Клинический пример №2

Девочка Ольга Р., 1997 г.р., наблюдалась с июня 2002г. в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, в январе 2010г. была направлена на госпитализацию для коррекции базисной терапии в связи с отсутствием контроля над астмой.

При поступлении жалобы на приступы затрудненного дыхания до 4 раз в неделю как в дневное, так и в ночное время, на фоне ОРВИ, при незначительной физической нагрузке, на фоне цветения в весенне-летний период; круглогодичную заложенность носа и кожные высыпания.

Наследственность по аллергическим заболеваниям отягощена: отец – здоров; у матери – атопический дерматит; у бабушки по линии матери весенний поллиноз в виде сезонной бронхиальной астмы. Остальные родственники – здоровы.

Из анамнеза: девочка от первой, физиологически протекавшей беременности и срочных самостоятельных родов. Масса при рождении 3520 гр, длина 53 см. По шкале APGAR 9/9 баллов. Ребенок находился на грудном вскармливании до 9 месяцев. В возрасте 1 месяца впервые появились аллергические высыпания на коже, которые были связаны с погрешностью в диете матери. До 6 лет соблюдала безмолочную диету. В настоящее время у ребенка пищевая аллергия в виде кожных высыпаний на рыбу, молочные продукты, цитрусовые, шоколад, орехи, крахмал, яйцо. В терапии курсами топические ГКС.

Профилактические прививки по календарю; реакция Манту с 2 ТЕ – норма.

С 1 года 5 месяцев (апрель 1999 г.) впервые появились одышка, свистящие хрипы, приступы затрудненного дыхания, чаще в ночные часы. При обследовании по месту жительства выявлено повышенное содержание специфических IgE в сыворотке крови к пищевым и пыльцевым аллергенам.

В 1 год 8 месяцев диагностирована бронхиальная астма.

В 1 год 9 месяцев (осень 1999 г.) была госпитализирована с тяжелым приступом удушья, перенесла астматический статус. С этого момента и до 4х лет в качестве базисной терапии получала ИГКС, на этом фоне отмечались единичные приступы затрудненного дыхания.

С 2-х лет у ребенка отмечается поллиноз в весенний период (риноконъюнктивальный синдром + бронхиальная астма), который сохраняется и по настоящее время.

С 2-х лет у девочки отмечается круглогодичное затруднение носового дыхания.

С 4 лет (2001 г.) произведена коррекция базисной терапии, ИГКС заменены на кромоны (без эффекта) практически постоянно использовался сальбутамол (до 5-7 раз в неделю).

В 5-6 лет (2002-2003 гг.) получила 2 курса аллергенспецифической иммунотерапии аллергенами пыльцы деревьев парентеральным и сублингвальным способом введения – с положительным эффектом. В 2008 - 2009гг. вновь проведено 2 курса аллергенспецифической иммунотерапии сублингвальным способом, с некоторым положительным эффектом.

С 8 лет (2005 г.), назначен комбинированный препарат салметерол/флутиказона пропионат в дозировке 200 мкг/сутки по флутиказону пропионату, затем доза была повышена до 500 мкг/сутки по флутиказону пропионату. Приступы затрудненного дыхания развиваются несколько раз в неделю преимущественно в ночное время, отмечена низкая переносимость физической нагрузки; тяжелые обострения - весной и летом на фоне цветения.

При поступлении (январь 2010г.) при физикальном обследовании обращали на себя внимание сухие свистящие хрипы при аускультации, признаков дыхательной недостаточности не отмечалось (ЧД 19 в мин, SpO₂ – 97-98%, ЧСС 75 в мин). В иммунологическом анализе – общий IgE 991 Ед/мл. По данным ФВД: ФЖЕЛ% - 88; ОФВ1 % - 78; ПСВ% - 74; МОС25% - 75; МОС50% - 52; МОС75% - 38 – значительные генерализованные нарушения проходимости на уровне периферических бронхов, проба с сальбутамолом - отрицательная (прибавка по ОФВ1 170 мл или 8 %).

Проведена оценка техники ингаляции посредством тренировочного ингалятора, а также была оценена приверженность терапии по результатам опроса и анализа дневников самоконтроля.

Диагноз: бронхиальная астма, атопическая форма, тяжелое персистирующее течение, неконтролируемая, был подтвержден.

Учитывая тяжелое персистирующее течение атопической бронхиальной астмы, отсутствие контроля над болезнью, несмотря на лечение высокими дозами ингаляционных кортикостероидов в комбинации с пролонгированными β₂-агонистами, по жизненным показаниям с января 2010 г. (12 лет) решено начать терапию омализумабом в дозировке 375 мг 1 раз в 2 недели. Нежелательных явлений за период лечения зарегистрировано не было.

Терапию омализумабом ребенок получал в течение 6 лет.

На фоне терапии ГИБП отмечено улучшение состояния, приступы затруднения дыхания значительно уменьшились, купировались самостоятельно, либо ингаляцией сальбутамола, повысилась переносимость физической нагрузки, не было ни одного обострения, требовавшего введения ГКС или госпитализации; течение поллиноза и аллергического ринита стало более легким; проявление атопического дерматита уменьшились – отмечается лишь умеренная сухость на голенях и стопах (динамика симптомов АтД по шкале SCORAD – scoring of atopic dermatitis – шкала атопического дерматита представлена на рисунке 17). Учитывая стабилизацию состояния на фоне проводимой терапии ГИБП (через 3,5 года), был достигнут контроль над

болезнью, в сентябре 2013 г. сокращен объем базисной терапии до 200 мкг/сутки по флутиказону пропионату, на фоне данной терапии состояние ребенка оставалось стабильным.

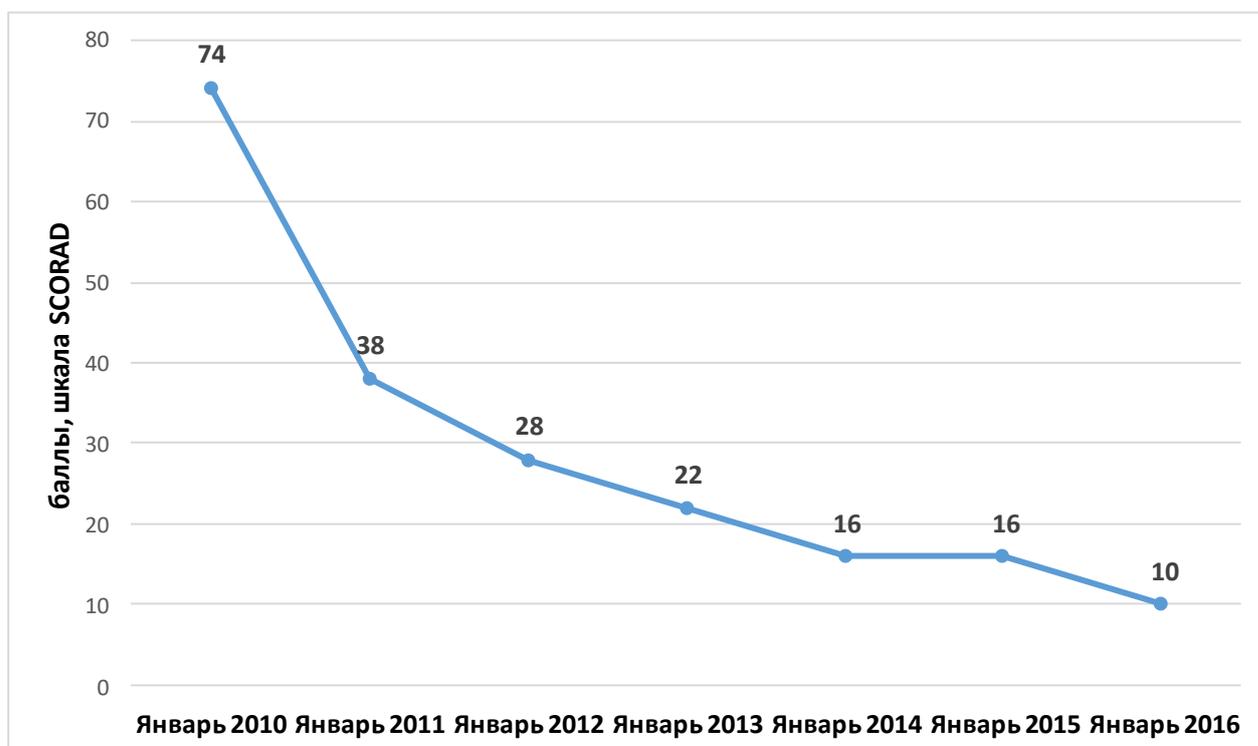


Рисунок 17. Динамика SCORAD на фоне терапии омализумабом

При анализе динамики качества жизни по результатам вопросника RAQLQ(S) на фоне терапии омализумабом длительностью 4 года выраженной динамики как по общему показателю, так и по параметрам в отдельности не было получено. Неизменность показателей по вопроснику подтверждает, что состояние девочки оставалось стабильным (рисунок 18).

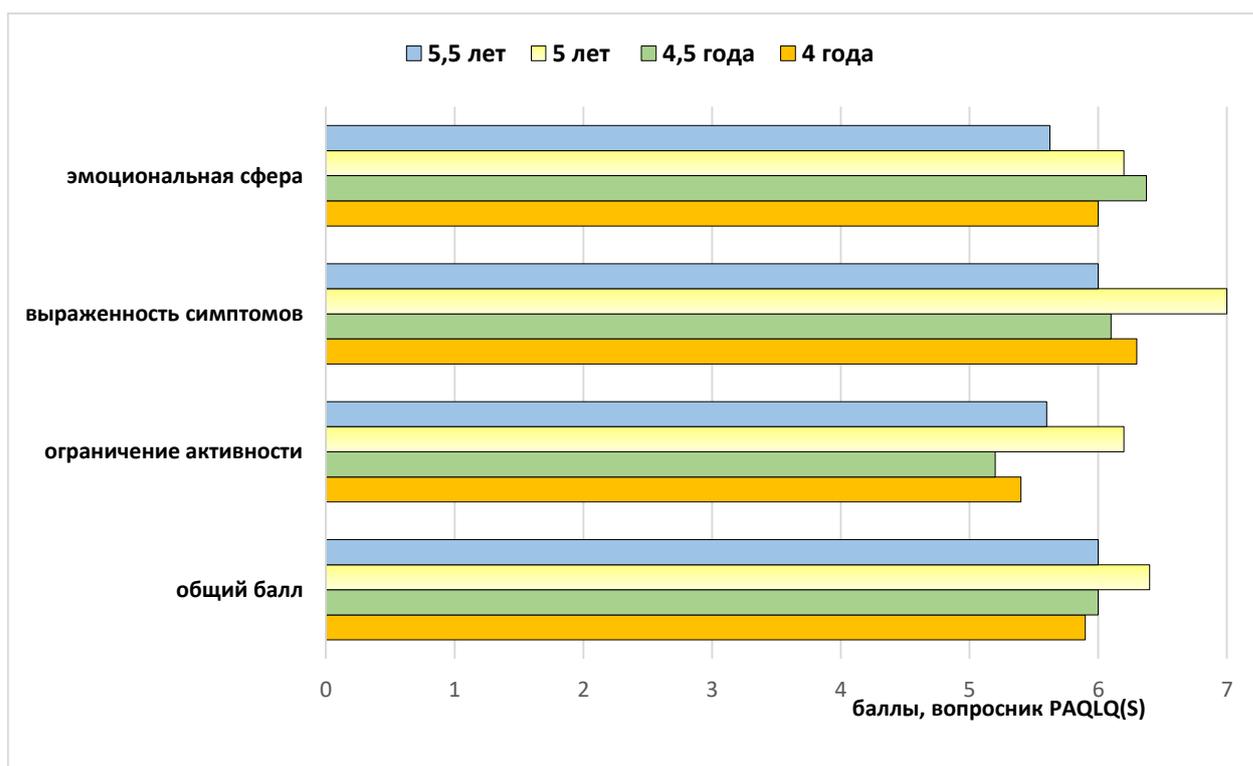


Рисунок 18. Профиль КЖ по вопросу PAQLQ(S) на фоне терапии омализумабом более 4 лет

Представленный клинический случай - это пример долгосрочного наблюдения пациента, получающего длительно (более 5 лет) терапию омализумабом. Данный пример подтвердил, что на фоне терапии ГИБП снижается количество ежедневных симптомов и потребность в β_2 -агонистах короткого действия, отсутствуют тяжелые обострения, требующие госпитализации и/или введения системных ГКС, значительно сокращается объем ежедневной базисной терапии, а также улучшается контроль над болезнью и повышается качество жизни пациента.

Кроме того, данный пример демонстрирует, что на фоне терапии омализумабом отмечается уменьшение выраженности сопутствующей аллергической патологии: симптомов поллиноза, аллергического ринита и атопического дерматита, что подтверждается положительной динамикой шкалы SCORAD и снижением потребности в местной симптоматической терапии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Бронхиальная астма остается самым распространенным неинфекционным заболеванием, каждый тринадцатый человек в мире страдает от астмы [74].

Отсутствие контроля над астмой негативно сказывается не только на качестве жизни самих пациентов, но и членов их семей. Для улучшения качества жизни необходимо своевременно установить диагноз и начать противовоспалительную терапию в соответствии с утвержденными современными руководствами. При БА тяжелого персистирующего неконтролируемого течения, на фоне высоких доз комбинированных препаратов ИГКС, показано назначение ГИБП [93, 130, 34].

Оценка эффективности любой медицинской технологии в современных условиях должна проводиться с позиции доказательной медицины, «золотым стандартом», которой являются РКИ. Однако, проведение РКИ не всегда представляется возможным по ряду причин. Поэтому активно внедряются новые современные электронные технологии – медицинские регистры, которые способствуют непрерывному динамическому наблюдению в условиях клинической практики.

При подтверждении истинно тяжелой БА и при назначении ГИБП должен проводиться длительный мониторинг за данной группой пациентов в условиях реальной практики. Динамическое наблюдение за течением заболевания будет способствовать усовершенствованию оказания медицинской помощи детям с тяжелой персистирующей неконтролируемой бронхиальной астмой.

Целью нашего исследования было усовершенствовать оказание медицинской помощи детям с тяжелой персистирующей неконтролируемой бронхиальной астмой на основании внедрения новых электронных технологий – разработанной информационной базы клинических данных пациентов.

Были поставлены следующие задачи:

1. Разработать индивидуальную информационно-регистрационную карту для формирования базы данных клинических случаев пациентов с бронхиальной астмой тяжелого персистирующего течения;
2. Изучить клиническую характеристику пациентов с бронхиальной астмой тяжелого персистирующего неконтролируемого течения, включенных в электронную базу данных;
3. Оценить эффективность длительной терапии генно-инженерным биологическим препаратом в дополнение к базисной терапии по данным детского регистра у пациентов с бронхиальной астмой тяжелого персистирующего неконтролируемого течения;
4. Оценить безопасность длительного применения генно-инженерного препарата при тяжелой персистирующей бронхиальной астме у детей;
5. Проанализировать динамику качества жизни у детей с бронхиальной астмой персистирующего тяжелого течения на фоне терапии ГИБП в зависимости от длительности курса терапии;
6. Проанализировать эффективность использования регистра как инструмента длительного мониторинга заболевания у пациентов с тяжелой персистирующей неконтролируемой БА в условиях реальной клинической практики.

На первом этапе для создания регистра была разработана индивидуальная информационно-регистрационная карта (ИРК), которая включала следующие разделы: персональные данные (ФИО – закодированы; пол, дата рождения, состав семьи, сведения об учебе и контактная информация (регион регистрации); статус пациента (дебют болезни и дата первого обращения к врачу, факторы, предшествующие заболеванию; наличие инвалидности); сведения о заболевании (дата установления диагноза, степень тяжести и уровень контроля); сопутствующая аллергическая патология и сенсibilизация; наследственность; лекарственная терапия (объем базисной терапии с момента установления диагноза); сведения о начале и продолжительности терапии ГИБП; госпитализации (с указанием длительности пребывания и проводимой

терапии); показатели ФВД (до начала терапии и в динамике на фоне терапии ГИБП через указанные интервалы); визиты (до начала терапии и в динамике на фоне терапии ГИБП; оценивались жалобы и физикальные проявления: хрипы в легких, одышка, уровень сатурации O_2 , показатели пикфлоуметрии, данные о частоте обострений, потребность в β_2 -агонистах короткого действия, уровень контроля над болезнью (тест по контролю над астмой) и качество жизни); сведения о любых нежелательных явлениях на фоне лечения и применения терапии ГИБП.

ИРК была заполнена для 101 ребенка, которые были госпитализированы в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с ноября с 2007 г. по февраль 2017 г. для терапии омализумабом. Регистр был создан в 2014 г. с использованием специального программного обеспечения – скриптового языка PHP и системы управления базами данных MySQL (разработчик — Союз педиатров России/ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России). В электронной базе данных также содержится информация о пациентах, которые на момент разработки регистра достигли 18 лет, для получения достоверных результатов.

На основании заполненных ИРК были внесены исходные данные пациентов в регистр. В дальнейшем информация в регистре обновлялась через установленные промежутки времени (до начала терапии ГИБП, через 16 нед, через 6 мес и далее ежегодно).

На первом этапе оценивалась общая характеристика пациентов, включенных в регистр, до начала терапии ГИБП, которая включала анализ сенсibilизации и распределения причинно-значимых аллергенов, сопутствующей аллергической патологии, наследственного анамнеза по аллергическим болезням; клинической картины и лекарственной терапии.

В электронную информационную базу данных клинических случаев внесены данные 101 ребенка: 33 девочек (32,67%) и 68 мальчиков (67,32%). Гендерное распределение девочек к мальчикам составило 1:2. Инвалидность по БА оформлена у 84 (83,16%) детей.

Среди детских регистров пациентов с БА получающих омализумаб, наш мониторинг является одним из продолжительных и включает наибольшее количество пациентов от 6 до 18 лет. Только французский регистр содержит информацию о 104 детях [79, 80], в остальных крупных проектах преобладают больные – старше 18 лет [59, 69, 109, 143].

Распределение по регионам РФ пациентов с БА, включенных в регистр, показало, что 89% пациентов зарегистрировано в Центральном федеральном округе (наибольшее число больных зарегистрированы в Москве 75 человек – 74,26% и Московской области 9 человек – 8,91%), что связано с территориальной локализацией ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России и возможностью центра оказывать высокотехнологичную медицинскую помощь.

Анализ клинической характеристики пациентов полностью отражает **«атопический» фенотип течения БА**, согласно которому

- отмечено отягощение анамнеза по аллергическим заболеваниям

У 87 человек (86,14%), по данным регистра, наследственный анамнез по аллергическим заболеваниям был отягощен. У остальных 14 человек (78,57% - мальчики) не было выявлено родственников, страдающих аллергической патологией.

- выявлено наличие аллергического ринита или другой сопутствующей аллергической патологии;

У всех детей, включенных в регистр, при анализе сопутствующей аллергической патологии было выявлено какое-либо заболевание, имеющее атопическую природу: у 99/101 (98,02%) – аллергический ринит; у 70/101 (69,31%) - поллиноз; у 55/101 (54,46%) – пищевая аллергия; у 43/101 (42,57%) – атопический дерматит; у 24 /101 (23,76) – крапивница, отеки Квинке; у 30/101 (29,7%) – лекарственная аллергия; у 2/101 (1,98%) – инсектная аллергия.

- наличие сенсibilизации по данным кожного тестирования/специфическим IgE.

Анализ распределения причинно-значимых аллергенов у пациентов, включенных в регистр, в 2/3 случаях показал наличие сенсибилизации к аллергенам деревьев и клещей домашней пыли.

- симптомы debutируют в детском возрасте.

При определении среднего возраста манифестации симптомов БА, по данным регистра, в среднем первые симптомы отмечались в $2,5 \pm 2$ года (min 2 мес; max 12 лет).

На первом году жизни бронхиальная астма debutировала у 20 детей (19,8%), из них 3 девочки (15%). У 18 человек (90%) этой группы с рождения отмечались проявления atopического дерматита.

У 54 человек (53,46%) первые симптомы БА наблюдались в возрасте от 1 года до 3 лет – 20 (37,04%) девочек. В данной группе на 1 году проявления atopического дерматита были только у 36 детей (66,66%).

В дошкольном возрасте (3-7 лет) debut астмы был зарегистрирован у 21 ребенка (20,79%), 13 детей из них мальчики (61,9%). На первом году жизни кожные проявления atopии отмечались только у 11 детей (52,38%) из этой группы.

В младшем школьном возрасте (7-12 лет) впервые симптомы затрудненного дыхания отмечались у 6 детей (5,94%), из них 4 (66,66%) мальчика, при этом только у 3 детей (50%) этой группы на 1 году был atopический дерматит.

Несмотря на то что первые выраженные симптомы: свистящее и затрудненное дыхание на фоне ОРИ, повторяющиеся эпизоды бронхобструктивного синдрома в среднем отмечались в $2,5 \pm 2$ года, средний возраст установления диагноза БА был 5 ± 4 года (min 10 мес; max 13 лет), а средний возраст установления астмы тяжелого течения – $8,5 \pm 3,8$ лет (10 мес; 17 лет).

Полученные данные отражают сохраняющуюся тенденцию поздней верификации диагноза при наличии классических симптомов БА, проблемы

гиподиагностики и позднего начала профилактических и лечебных мероприятий.

У всех детей, включенных в регистр, была подтверждена тяжелая персистирующая БА неконтролируемого течения. У каждого ребенка в среднем насчитывалось около $14 \pm 6,173$ дневных симптомов астмы в месяц. При этом, у всех пациентов отмечалось наличие ночных симптомов, непереносимость физической нагрузки. За год до начала терапии омализумабом было зарегистрировано более $1,392 \pm 1,059$ клинически значимых обострений, потребовавших госпитализации или введения ГКС. Все дети получали высокие дозы комбинированных препаратов, средняя доза ИГКС в пересчете на флутиказона пропионат составляла $642,57 \pm 260,685$ мкг/сутки, Me 500 [500; 1000]. У всех пациентов были низкие результаты АСТ-теста, средний результат до начала терапии омализумабом – 13 баллов, Me 14 [11;17].

Наличие вышеперечисленных параметров, согласно международным критериям Глобальной стратегии лечения и профилактики астмы (GINA 2015-2017 гг.) и клиническим рекомендациям Союза педиатров России являлось основанием для назначения терапии омализумабом. Средний возраст начала терапии ГИБП составил $12,8 \pm 2,9$ лет, а средняя продолжительность – 28 месяцев (Me 18,5 месяцев).

На следующем этапе исследования у пациентов проводилась оценка эффективности генно-инженерного препарата, на основании регулярно вносимых данных в регистр. Оценивалась динамика потребности в КДБА, уровня контроля, количества тяжелых обострений; объема ежедневной базисной терапии и показателей ФВД.

На фоне ежедневной базисной терапии, включавшей омализумаб, отмечено выраженное сокращение ежедневных симптомов и, как следствие, уменьшение использования β_2 -агонистов короткого действия.

До начала терапии ГИПБ (n = 101) потребность в КДБА в среднем составляла $14 \pm 6,173$ раз/месяц. Через 16 нед (n = 97) терапии омализумабом использование β_2 -агонистов короткого действия сократилось в 4,5 раза,

$p < 0,001$. Через полгода терапии ГИБП ($n = 93$) отмечена сохраняющаяся тенденцию уменьшения ежемесячной потребности в β_2 -агонистах короткого действия ($p < 0,001$): при сравнении использования КДБА через 6 мес от начала терапии омализумабом и через 16 нед терапии ГИБП потребность сократилась еще в 1,5 раза. Через 1 год терапии ($n = 83$) средняя потребность в β_2 -агонистах короткого действия составила $2,205 \pm 2,108$ в месяц (при сравнении с исходными данными потребность сократилась в 7 раз ($p < 0,001$)). Через 2 года терапии ($n = 42$) ежемесячная потребность в β_2 -агонистах короткого действия сократилась в 10 раз – до $1,463 \pm 1,357$ ($p < 0,001$), при сравнении с исходными данными. В течение 3 лет терапию получили 36 человек – потребность в КДБА составила $1,214 \pm 1,087$ в месяц. При оценке использования β_2 -агонистов короткого действия через 4 года ($n = 24$) средняя потребность составила $0,792 \pm 0,82$ в месяц. У 11 человек, которые получали ГИБП более 5 лет, потребность использования КДБА составила $0,909 \pm 0,83$ в месяц.

Таким образом, на фоне терапии омализумабом достоверно снизилась частота ежедневных симптомов: через 16 нед от начала терапии на 72% сократилась потребность β_2 -агонистов короткого действия ($p < 0,001$).

На фоне ежедневной базисной терапии, включавшей ГИБП, отмечено сокращение количества тяжелых обострений, которые требовали вызовов СМП или госпитализации в стационар, назначений системных ГКС для купирования обострения. Через 16 недель от начала лечения ГИБП отмечалось выраженное снижение тяжелых обострений на 86% ($p < 0,001$), а через 6 месяцев от начала терапии – на 95% ($p < 0,001$). На фоне длительной терапии омализумабом более года только у 1 пациента отмечалось выраженное обострение, потребовавшее введения ГКС в/м на фоне сильного стресса.

Сокращение ежедневных симптомов и, как следствие, сокращение использования β_2 -агонистов короткого действия у пациентов, получающих в дополнение к базисной терапии омализумаб, подтверждаются современными результатами анализа регистров пациентов с БА [59, 69, 80, 110, 143].

По данным регистра, отмечалась положительная динамика функции легких, на фоне ежедневной базисной терапии, включавшей омализумаб, Однако, выраженное изменение отмечалось в течение первых 16 недель. Через 16 нед от начала терапии показатель ОФВ1 составил 102,88%, улучшились мгновенные объемные скорости: МОС25 – 91,070%, МОС50 – 80,640%, МОС75 – 74,640% ($p < 0,005$), далее скоростные показатели в подавляющем большинстве случаев оставались стабильно высокими. Положительная динамика функции легких также была зарегистрирована в мировых исследованиях [67, 91, 127, 149, 155].

При оценке уровня контроля над астмой, по данным регистра, отмечена положительная динамика в улучшении и поддержании контроля на фоне ежедневной базисной терапии, включавшей омализумаб.

До начала терапии ($n = 101$) средний показатель АСТ-теста всех пациентов, включенных в регистр, был $13,6 \pm 3,58$ баллов, что соответствовало неконтролируемому течению бронхиальной астмы. Через 16 недель терапии ГИБП у 21,78% удалось достичь частичного контроля, у 3,1% астма стала полностью контролируемой; через 1 год частичный контроль достигнут у 39,75%, у 16,27% – полный; через 2 года на фоне терапии ГИБП у 38,1 БА стала частично контролируемая, у 19% – контролируемая. Через 3 года терапии омализумабом у 38,88% течение астмы стало частично контролируемым, у 19,44% – полностью контролируемым. Через 4 года терапии у 54,16% БА имела частично контролируемое течение, у 20,83% – контролируемое. При анализе контроля у детей, которые получали терапию ГИБП более 5 лет: у 45,45% – астма стала частично контролируемая, у 18,18% — контролируемая.

На фоне ежедневной базисной терапии, включавшей омализумаб, отмечено сокращение суточной дозы ИГКС. До начала терапии ($n = 101$) средняя ежедневная дозировка ИГКС в пересчете на флутиказона пропионат была $642,57 \pm 260,685$ мкг/сутки, что соответствовало высоким дозировкам. Через 16 нед ($n = 97$) на фоне терапии омализумабом средний объем базисной терапии составил $647,9 \pm 255,895$ мкг/сутки. При анализе базисной терапии через

полгода терапии ГИБП ($n = 93$) средняя доза ИГКС составила $648,118 \pm 260,232$ мкг/сутки. Через 1 год терапии ($n = 83$) средняя ежедневная дозировка ИГКС $632,83 \pm 261,764$ мкг/сутки (исходно $636,446 \pm 263,602$ мкг/сутки). Через 2 года терапии ($n = 42$) средний объем базисной терапии — $618,295 \pm 291,495$ мкг/сутки (исходно $602,439 \pm 273,165$ мкг/сутки). В течение 3 лет терапию получили 36 человек: средний объем базисной терапии на фоне терапии омализумабом — $587,243 \pm 299,348$ мкг/сутки, (исходно $591,428 \pm 277,723$ мкг/сутки). При оценке среднего объема базисной терапии через 4 года ($n = 23$) он составил — $507,81 \pm 299,361$ мкг/сутки (исходно $581,25 \pm 290,730$ мкг/сутки). Из 11 человек, которые получали ГИБП более 5 лет, объем базисной терапии составил $443,18 \pm 263,650$ мкг/сутки (исходно $568,182 \pm 275,928$ мкг/сутки).

Полученные данные длительного многолетнего мониторинга в условиях реальной клинической практики по эффективности применения омализумаба полностью подтверждаются международными исследованиями [59, 69, 110, 127, 149, 155].

При анализе польского регистра, через 16 недель терапии омализумабом отмечалось сокращение ежедневных симптомов, потребности в ГКС *per os* (менее 5 мг/сутки) и улучшение контроля над астмой [110]. По данным бельгийского проекта через 52 недели терапии более чем у 72% ($p < 0,001$), была оценка хорошо/отлично по шкале GETE; более чем у 84% отмечалось достоверное улучшение общего показателя AQLQ ($p < 0,001$), более чем у 56% были минимально достоверные улучшения по опроснику EQ-5D ($p = 0,012$), и у 65% не было выраженных обострений ($p < 0,001$) [69]. Результаты нашего исследования также подтверждаются данными английского регистра: через год терапии омализумабом у 87 пациентов сократился прием ГКС *per os* на 20%, 66 человек вовсе не нуждались в их назначении. В среднем улучшились показатели ОФВ1 до терапии составляли 69,9%, через 12 месяцев – 78,6%. Количество обострений снизилось на 53%, на 70% сократилось количество обращений за неотложной помощью и на 61% – количество госпитализаций [59]. По результатам другого английского мультицентрового обсервационного

исследования, на фоне терапии омализумабом средняя суточная доза ГКС per os снизилась на 1,61 мг/пациент/день ($p < 0,001$), количество госпитализаций снизилось на 0,97 обострений/пациента ($p < 0,001$), ОФВ1 улучшился на 4,5 % ($p < 0,001$) через 16 недель [127]. По данным австралийского регистра на фоне терапии омализумабом у 83% отмечалось достоверное улучшение контроля над астмой (в среднем показатель $ACQ \geq 2,0$ ($p = 0,002$), значительно сократилось использование ГКС per os [91]. При анализе эффективности терапии омализумабом в течение 4х лет, по данным объединенного наблюдения Крита и Кипра, через 4 месяца прирост ОФВ1 составил 21% ($p = 0,008$), через 4 года – 24.5 % ($p < 0,0001$); показатели АСТ-теста также улучшились (на 12%, $p = 0,001$, через 4 месяца от начала терапии, на 24%, $p < 0,0001$, через 4 года). Сократилось количество обострений через 4 месяца в среднем на 65% ($p = 0,0002$), через 4 года на 70% ($p < 0,0001$). Объем используемых ИГКС также уменьшился [155].

Примером длительного детского мониторинга являются результаты проспективного исследования, опубликованного в 2015 г., согласно которому 9 детей (от 8 до 15 лет) с тяжелой персистирующей неконтролируемой БА получали терапию омализумабом в среднем $56 \pm 7,5$ мес. Уже через 12 мес на фоне терапии ГИБП было зарегистрировано сокращение ежедневных симптомов, а также улучшение контроля над болезнью (АСТ-тест; $p < 0,001$) и улучшение показателей ОФВ1 ($p < 0,01$) [140].

За период наблюдения с ноября 2007 г. по февраль 2017 г., по данным внесенным в регистр, не было зарегистрировано ни одного серьезного системного нежелательного явления на введение омализумаба. В 0,4% от общего числа инъекций — у 2 из 101 больного, - отмечались местные реакции в виде гиперемии и уплотнения в месте подкожной инъекции (в 1:200 инъекций).

Безопасность применения омализумаба подтверждается во многих регистрах, описанных в подглаве 1.4. Только в австралийском в регистре были более подробные данные о нежелательных побочных явлениях. Анафилаксия была зарегистрирована у 4 пациентов, у 2х — головная боль и боль в груди [91]. Наиболее длительный мониторинг терапии омализумабом по регистрации

неблагоприятных лекарственных реакций был проведен в Италии в течение 9 лет. По результатам не было зарегистрировано ни одного серьезного нежелательного явления на введение препарата [121].

У пациентов, включенных в регистр, анализировалась качество жизни по вопроснику RAQLQ(S). КЖ было оценено у 59 детей, которые получали терапию ГИБП с октября 2014г. по февраль 2017г

Пациенты были разделены на 2 группы: I группа - дети, которые изначально не получали терапию омализумабом; II группу составили дети, которые получали терапию ГИБП более двух лет. Определение КЖ проводилось в определенных точках: до терапии омализумабом, через 16 недель, через 6 месяцев и через 1 год, а также на фоне терапии ГИБП более 2 лет.

Установлено, что в I группе детей (n=34) отмечалась положительная динамика КЖ. Общий результат вопросника в среднем улучшился через 16 недель на 18% (p=0,000), через 6 недель на 23,82% (p=0,000), а через год на 26,42% (p=0,000), при сравнении с исходными показателями. При сравнении показателей между собой (через 16 недель и через 6 месяцев) отмечено достоверное улучшение суммарного балла вопросника RAQLQ(S) на 7% (p=0,002).

Также достоверно повысились баллы по каждому параметру вопросника RAQLQ(S), что соответствовало улучшению клинической симптоматики: на фоне терапии ГИБП уменьшилась частота эпизодов затрудненного дыхания, сократилась потребность в использовании β_2 -агонистов короткого действия. У всех детей отмечалось улучшение контроля над заболеванием по результатам АСТ-теста. Через полгода терапии ГИБП у 5 детей был достигнут контроль над астмой, у 11 – астма стала частично контролируемой, у остальных детей контроль не был достигнут, однако отмечалось улучшение результатов АСТ-теста на 5 пунктов. У 2х детей, в связи с достижением контроля над заболеванием, объем ежедневной базисной терапии был уменьшен в 2 раза.

Во второй группе детей ($n=25$), которые получали терапию ГИБП более 2 лет, результаты оценки КЖ по вопроснику RAQLQ(S) были средними, так же, как и результаты теста по контролю над астмой. Полученные данные на фоне длительной терапии ГИБП свидетельствует о стабилизации состояния пациентов.

Наши результаты оценки эффективности терапии и динамики качества жизни детей с тяжелой бронхиальной астмой персистирующего неконтролируемого течения, получающих дополнительно к базисной терапии таргетную биоинженерную терапию, отражают имеющиеся на сегодняшний день мировые данные [59, 91, 96, 121].

В Бразилии был проведен клинический мониторинг пациентов старше 12 лет, получающих терапию омалиумабом, было отмечено значительное улучшение КЖ по результатам вопросника AQLQ через 20 недель в исследуемой группе по сравнению с исходным ($p<0,001$): средний балл составил 1,2 (0,2) [96].

Согласно другому исследованию ($n=19$), опубликованному в 2015г., через 16 недель у 47,4% детей (по опроснику RAQLQ) и 52,6% детей (согласно PACQLQ) отмечалось достоверное улучшение КЖ, через 52 недели терапии у 63,6% детей (по вопроснику RAQLQ). При анализе ОФВ1 на 16 и на 52 неделях существенного изменения не отмечалось [85]. По результатам английского мониторинга у пациентов ($n=136$), получающих омализумаб, через 16 недель терапии отмечалось достоверное улучшение показателей ОФВ1 и КЖ (вопросник AQLQ), ($p<0,001$) [59].

По данным австралийского регистра пациентов с тяжелой бронхиальной астмой ($n=180$), получающих терапию омализумабом, до начала терапии ГИБП – у всех пациентов был недостаточный уровень контроля, низкое качество жизни, через 16 недель отмечалось достоверное улучшение показателей ($p = 0,002$) [91].

Улучшение КЖ на фоне терапии омализумабом подтверждается результатами итальянского 9-летнего мониторинга в условиях реальной

практики взрослых пациентов. При сравнении медиан значений AQLQ и ОФВ1 через 4 года и 9 лет не было выявлено существенных различий, при сравнении с исходными значениями отмечалось достоверное улучшение показателей. Отмечена тенденция сокращения ежедневных доз ИГКС и потребности в КДБА в 4 раза, а также не было ни одной госпитализации, связанной с обострением БА [121].

Представленные клинические случаи пациентов, получающих омализумаб, еще раз демонстрируют, что на фоне терапии омализумабом значительно улучшается и поддерживается контроль над астмой, сокращаются ежедневные симптомы, отсутствуют тяжелые обострения и потребность в системных ГКС, сокращается объем дозы ИГКС и, как следствие, улучшается качество жизни пациентов. Также было подтверждено, что на фоне ГИБП уменьшается выраженность сопутствующей аллергической патологии: симптомов поллиноза, аллергического ринита и атопического дерматита, что подтверждается положительной динамикой шкалы SCORAD.

Уменьшение проявлений сопутствующей аллергической патологии на фоне терапии омализумабом подтверждается результатами целого ряда современных исследований. В 2012г. опубликовано испанское исследование, 9 пациентов с атопическим дерматитом получали терапию омализумабом. У всех пациентов отмечалось уменьшение зуда и улучшение качества жизни [84]. Согласно другому исследованию, 4 пациента с тяжелой БА и тяжелым течением атопического дерматита получали терапию омализумабом в течение 1 года. Выявлено сокращение вдвое потребности в КДБА и объема ИГКС, не было потребности в системных ГКС, индекс SCORAD уменьшился в 3 раза и составил 24,4 балла. Не было зарегистрировано ни одного нежелательного явления на введение ГИБП [119].

Таким образом, результаты нашего исследования позволяют сделать следующий вывод: разработанная информационная база данных клинических случаев детей с тяжелой персистирующей неконтролируемой бронхиальной астмой представляет эффективный и надежный инструмент новых

электронных технологий для длительного мониторинга фенотипической картины заболевания, динамики объема терапии, качества жизни и медицинской помощи в реальной клинической практике.

ВЫВОДЫ

1. Разработана индивидуальная информационно-регистрационная карта пациента с тяжелой бронхиальной астмой, отражающая клиническую характеристику течения болезни, основные показатели состояния пациента и объем терапии, на основании которой была создана электронная база данных клинических случаев – детский регистр, в который внесены и проанализированы данные 101 ребёнка: 33 девочек (32,67%) и 68 мальчиков (67,32%) с тяжелой персистирующей неконтролируемой БА, получающих терапию омализумабом.

2. Анализ клинической характеристики пациентов, включенных в регистр, доказал их полное соответствие атопическому фенотипу БА: в 100% случаев БА дебютировала в раннем детском возрасте ($2,5 \pm 2$ года); в 86,14% случаев отмечено отягощение семейного анамнеза, в 100% случаев выявлена сопутствующая аллергическая патология; в 2/3 случаях установлена поливалентная сенсibilизация, Me IgE 788,983 Ед/мл. У всех детей была подтверждена тяжелая атопическая персистирующая БА неконтролируемого течения на основании: наличия ночных симптомов, непереносимости физической нагрузки, высокой ежемесячной потребности использования КДБА (в среднем $14 \pm 6,173$), тяжелых обострений до начала терапии ГИБП, низких результатов АСТ-теста (Me 13 б.), несмотря на высокие дозы ежедневной базисной терапии комбинированными препаратами ($642,57 \pm 260,685$ мкг/сутки по ФП).

3. По данным регистра, на фоне терапии ГИБП у детей с персистирующей неконтролируемой БА снизилось количество ежедневных симптомов через 16 нед на 72% ($p < 0,001$), через 6 мес — на 80,3% ($p < 0,001$); отмечено достоверное снижение количества тяжелых обострений, требовавших применения системных ГКС/госпитализации: через 16 нед от начала терапии ГИБП – на 86% ($p < 0,001$), а через 6 мес от начала терапии — на 95% ($p < 0,001$). Улучшение контроля над болезнью подтверждено положительной динамикой

результатов АСТ-теста: через 16 нед терапии у 21,78% пациентов удалось достичь частичного контроля, у 3,1% – астма стала полностью контролируемой; через 6 мес от начала терапии – у 32,26% детей достигнут частичный, у 11,82 % — полный контроль. На фоне длительной терапии ГИБП отмечена тенденция к снижению суточной дозы базисной терапии ИГКС и положительная динамика показателей функции внешнего дыхания.

4. По результатам оценки клинических случаев, включенных в регистр, не было зарегистрировано ни одного серьезного нежелательного явления на введение препарата. В 0,4% от общего числа инъекций (у 2 из 101 больного) отмечались местные реакции в виде гиперемии и уплотнения в месте подкожной инъекции (примерно 1:200 инъекций). Таким образом, подтверждена безопасность и хорошая переносимость препарата.

5. На фоне терапии ГИБП доказана положительная динамика КЖ у пациентов с тяжелой БА: через 16 нед от начала терапии по результатам вопросника RAQLQ(S) зафиксировано повышение на 18% ($p=0,000$), через 6 мес от начала терапии – на 23,82% ($p=0,000$), что сопровождалось улучшением клинической симптоматики. При анализе КЖ у детей, получивших курс терапии ГИБП более 2х лет, были зафиксированы средние значения, как общего результата, так и величин отдельных параметров вопросника RAQLQ(S), что подтверждает достижение стабилизации состояния пациентов.

6. Доказана эффективность регистра как инструмента длительного мониторинга и оценки основных показателей, характеризующих течение болезни, динамики объема терапии и качества жизни у детей с тяжелой персистирующей неконтролируемой БА в условиях реальной клинической практики. Научно обосновано использование электронной информационной базы данных в целях анализа эффективности и безопасности медицинских вмешательств.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Рекомендуется внедрить разработанную информационную базу данных – регистр – в федеральные центры и медицинские организации, оказывающие специализированную помощь детям с тяжелой персистирующей БА неконтролируемого течения, для усовершенствования медицинской помощи. Использование регистра предоставит возможность осуществлять проведение длительного мониторинга состояния пациента, динамики контроля над болезнью и объема терапии, эффективности применяемых медицинских вмешательств.

Оценка КЖ может быть использована как дополнительный параметр в повседневной практике педиатров, аллергологов-иммунологов и пульмонологов в качестве инструмента не только анализа уровня достижения контроля над заболеванием и эффективности проводимой терапии, но и для представления полной картины течения заболевания и отношения пациентов и их родителей к бремени болезни.

Использование регистра поможет в улучшении оказания медицинской помощи детям с астмой, а также позволит аккумулировать сведения о фенотипической характеристике бронхиальной астмы тяжелого течения у детей РФ.

В целях оптимизации преемственности ведения пациентов с БА необходимо создание единого общероссийского регистра пациентов с тяжелой бронхиальной астмой.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеев С.Н. Опросник АСQ – новый инструмент оценки контроля над бронхиальной астмой. // Пульмонология. – 2011. – № 2 – С. 93-99.
2. Баранов А.А., Хаитов Р.М. Аллергология и иммунология. Клинические рекомендации для педиатров. – М.: Союз педиатров России, 2011. – 256 с.
3. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Винярская И.В., Валиуллина С. Итоги, задачи и перспективы изучения качества жизни в отечественной педиатрии. // Вопросы современной педиатрии. – 2007 – Т. 6. № 3. – С. 6-8.
4. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Винярская И.В. Изучение качества жизни в педиатрии. - М.: Союз педиатров России, 2010. – Социальная педиатрия вып. 10. – 272 с.
5. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Хаитов Р.М., Ильина Н.И., Курбачева О.М., Новик Г.А., Петровский Ф.И., Вишнева Е.А., Селимзянова Л.Р., Алексеева А.А. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с бронхиальной астмой. – 2016. – 33 с.
6. Вишнёва Е.А., Намазова-Баранова Л. С., Антонова Е. В., Смирнов В.И. Первая отечественная информационная система база данных клинических случаев пациентов детского возраста с персистирующей бронхиальной астмой. // Педиатрическая фармакология. – 2015. – Т. 12. № 1. – С. 18-21.
7. Вишнёва Е.А., Намазова-Баранова Л.С., Алексеева А.А., Каркашадзе Г.А., Антонова Е.В., Смирнов В.И. Новые методы взаимодействия врача и пациента в достижении контроля над болезнью. // Вопросы современной педиатрии. - 2014. – Т. 13. № S1. – С. 54-55.
8. Вишнева Е.А., Намазова-Баранова Л.С., Алексеева А.А., Левина Ю.Г., Эфендиева К.Е., Вознесенская Н.И. Бронхиальная астма у детей. Достижение контроля и предотвращение обострений. // Фарматека. – 2014. – № 1. – С. 33-39.
9. Всемирная организация здравоохранения и Международный союз электросвязи. Комплект материалов по национальной стратегии

- электронного здравоохранения. Часть 1. Приложения А и В.- 2012. – 226 с. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75211/9/9789241548465_rus.pdf?ua=1
10. Ганковская Л.В., Намазова-Баранова Л.С., Мешкова Р.Я. Основы клинической иммунологии и аллергологии: уч. пособие. - М.: ПедиатрЪ, 2016 – 152 с.
 11. Ганковская Л.В., Намазова-Баранова Л.С., Мешкова Р.Я. Основы общей иммунологии: Учеб. пособие для студентов мед вузов. – М.: ПедиатрЪ, 2014 – 124 с.
 12. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Global initiative for asthma. Пересмотр 2006 г./под ред. А.Г. Чучалина. – М.: Атмосфера, 2007. – 104 с.
 13. Государственный реестр лекарственных средств. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=52c5f6b2-a88d-44f5-b254-b55843df3502&t=.
 14. Гринхальх Т. Основы доказательной медицины: пер. с англ./ под ред. И.Н. Денисова, К.И. Сайтулова. – 3-е изд. – М.: ГЭОТАР- Медиа, 2013. – 288 с.
 15. Дроздова Л.Ю., Кутишенко Н.П., Гинзбург М.Л. Регистры как способ изучения эффективности и безопасности лекарственных препаратов. // Клиницист. – 2012. – Т. 6. N 3-4. – С. 4-9.
 16. Заречнова М.А. Лечение бронхиальной астмы анти IgE антителами у детей младшего школьного возраста. // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2015. – Т. 5. № 5. – С. 379.
 17. Ильина Н.И., Намазова-Баранова Л.С., Емельянов А.В., Горячкина Л.А., Курбачева О.М., Ненашева Н.М., Мизерницкий Ю.Л., Астафьева Н.Г., Чепурная М.М., Вишнёва Е.А., Алексеева А.А., Брисин В.Ю., Цыпленкова С.Э. Алгоритм назначения иммунобиологических препаратов при тяжелой атопической бронхиальной астме в России (согласительный документ). // Российский аллергологический журнал. – 2014. – № 4. – С. 26-27.

18. Княжеская Н.П., Белевский А.С., Осипова Г.Л., Фабрика М.П. Таргетная терапия бронхиальной астмы: в фокусе внимания омализумаб. // Практическая пульмонология. – 2015. – № 2. – С. 10-16.
19. Кобринский Б.А. Интеллектуальные и информационные системы в медицине: Мониторинг и поддержка принятия решения: сборник статей. – М. – Берлин: Директ – Медиа, 2016. – 529 с.
20. Колбин А.С., Намазова-Баранова Л.С., Вишнёва Е.А., Фролов М.Ю., Галанкин Т.Л., Алексеева А.А., Добрынина Е.А. Фармакоэкономический анализ применения омализумаба у детей, больных тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой: данные реальной клинической практики в России. // Педиатрическая фармакология. – 2016. – Т. 13. № 4. – С. 345-353.
21. Костылева М.Н., Белоусов Ю.Б., Грацианская А.Н., Постников С.С. Оценка безопасности лекарственной терапии в клинической практике // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология – 2014 – Т. 7 № 1. – С. 26-31
22. Куличенко Т.В., Баранов А.А., Абелевич М.М., Балашова Е.В., Вишнева Е.А., Галустян А.Н., Елизарова С.Ю., Королева И.В., Манвелян А.Г., Намазова-Баранова Л.С., Пешехонова Ю.В., Тимофеева Е.В., Торшхоева Р.М., Турсина Н.В., Чашина Т.Е. Обобщенный анализ применения моноклональных антител к IgE в лечении бронхиальной астмы у детей в РФ. // Педиатрическая фармакология. – 2011. – Т. 8. № 2. – С. 50-56.
23. Куличенко Т.В., Намазова-Баранова Л.С., Лукина О.Ф., Вишнева Е.А., Алексеева А.А. Анти-IgE-терапия у детей и подростков с тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой. // Эффективная фармакотерапия. - 2013 – № 20. – С. 22-29.
24. Куличенко Т.В., Намазова-Баранова Л.С., Торшхоева Р.М., Лукина О.Ф., Вишнева Е.А. Анти-IgE-терапия тяжелой бронхиальной астмы у детей: двухлетний опыт. // Педиатрическая фармакология. – 2010. – Т.7. №3. – С. 57–65.

25. Куличенко Т.В., Торшхоева Р.М., Намазова Л.С. Опыт лечения омализумабом подростков с тяжелой атопической бронхиальной астмой. // Педиатрическая фармакология. – 2008. – Т. 5. № 6. - С. 30-34.
26. Лазарева О.В., Куликов С.М., Черников М.В., Виноградова О.Ю., Хорошко Н.Д., Туркина А.Г. Медицинские регистры: история и современные возможности: история и современные возможности. Регистр больных хроническим миелолейкозом. // Гематология и трансфузиология. – 2013. - Т. 58, № 3.- С. 3-8.
27. Леонтьева Г.И., Кульдибаева А.Т. Опыт применения инновационного метода лечения бронхиальной астмы у детей в городе Сургуте. // Здравоохранение Югры: опыт и инновации. – 2016. – Т 2. № 7. – С. 6-9.
28. Ломакина О.Л. «Общероссийский регистр пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом» – эффективный инструмент мониторинга заболевания и медицинской помощи: диссертация ... кандидата медицинских наук. – Москва, 2017. – 111 с.
29. Министерство здравоохранения Российской Федерации, статистическая информация. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.rosminzdrav.ru/documents/6686-statisticheskaya-informatsiya>
30. Министерство здравоохранения Российской Федерации, статистическая информация. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/9479-statisticheskaya-informatsiya-za-2014>.
31. Мовсисян Г.Б., Гундобина О.С., Намазова-Баранова Л. С., Савостьянов К. В., Пушков А. Н., Черников В. В., Мазанова Н. Н., Романюк А. М., Смирнов В. И. Демографическая и клинико-генетическая характеристика детей с болезнью Гоше в Российской Федерации: данные педиатрического регистра. // Педиатрическая фармакология. – 2016. – Т.13 №4. – С. 354–361.
32. Мурашко М.А. О мониторинге безопасности лекарственных препаратов // Педиатрическая фармакология. - 2014. - Т. 12. – № 5. – С. 17-29.

33. Мурашко М.А., Косенко В.В., Глаголев С.В., Шипков В.Г. Мониторинг безопасности лекарственных средств в вопросах и ответах, 2014 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.airm.org/upfile/doc/MBLPR.pdf>
34. Намазова-Баранова Л.С., Куличенко Т.В., Новик Г.А., Петровский Ф.И., Алексеева А.А. Бронхиальная астма. Сер. Болезни детского возраста от А до Я. - М.: ПедиатрЪ, 2014 – 64 с.
35. Намазова-Баранова Л. С., Алексеева А. А., Алтунин В. В Антонова Е. В., Аршба Э. А., Ахмедуллина Д. И., Бакрадзе М. Д Баранов А. А., Ботвиньева В. В., Важнова И. М., Вишнева Е. А Вознесенская Н. И., Волков К. С., Галицкая М. Г., Гайворонская А. Г Геворкян А. К., Горячкина Л. А., Деев И. А., Дворяковский И. В, Дмитриенко Е. Г. и др. Аллергия у детей: от теории — к практике. / Под ред. Л. С. Намазовой-Барановой. Сер. Современная педиатрия: от теории – к практике. – Москва, 2011. – 668 с.
36. Намазова-Баранова Л.С., Суворов Р.Е., Смирнов И.В., Молодченков А.И., Антонова Е.В., Вишнёва Е.А., Смирнов В.И. Управление рисками пациента на основе технологий удаленного мониторинга здоровья: состояние области и перспективы. // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2015. – № 1. – С. 82-89.
37. Новик А.А., Ионова Т.И. Исследование качества жизни в педиатрии (2-е изд., перераб. и доп.) – М.: РАЕН, 2013. – 136 с.
38. Новик Г.А., Вишнёва Е.А., Намазова-Баранова Л.С. Приверженность: роль в достижении контроля над бронхиальной астмой у детей. // Педиатрическая фармакология. – 2015. – Т. 12. № 2. – С. 190-196.
39. Петров В.И., Недогода С.В. Медицина, основанная на доказательствах: учебное пособие. –М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 144 с.
40. Приказ Минздрава России от 15.02.2013 N 69н "О мерах по реализации постановления Правительства Российской Федерации от 26 апреля 2012 г. N 404, Москва. [Электронный ресурс]. – Режим доступа:

<http://pravo.gov.ru/proxy/ips/?docbody=&prevDoc=102156040&backlink=1&&n d=102394535>.

41. Приказ Минздрава России от 19.11.2012 N 950н "О формах документов для ведения регионального сегмента Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, и порядке их представления".
42. Ройт А. Иммунология: пер. с англ. /А. Ройт, Дж. Бростофф, Д. Мейл. – М.: Мир, 2000. – 592 с.
43. Сергеева Г.Р., Емельянов А.В., Коровина О.В., Знахуренко А.А., Лешенкова Е.В., Козырева Л.В., Асатиани Н. Тяжелая бронхиальная астма: характеристика пациентов в клинической практике. // Терапевтический архив. – 2015. – Т.87 № 12. – С.26-31.
44. Социально-экономическое бремя бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации. // Сводный отчет. Москва, 2009.
45. Тополянская С.В. Этические аспекты проведения клинических исследований у детей. // Педиатрическая фармакология. – 2010. – Т.7 № 3. – С. 6-11.
46. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения. Карта-извещение. <http://www.roszdravnadzor.ru/drugs/monitpringlp/documents/547>
47. Ягудина Р.И., Литвиненко М.М., Сороковников И.В. Регистры пациентов: структура, функции, возможности использования. // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология. – 2011. – Т. 4. № 4. – С. 3-7.
48. aap.org [Internet]. American Academy of Pediatrics. Chapter Quality Network (CQN) Asthma Program Request for Applications (RFA) [cited 2017 May 17]. Available from: <http://www2.aap.org/member/chapters/caqi/CQN4AsthmaChapterRFA.pdf>.

49. Afisi S.I., Amyn P. S., Mihaela M., Zhen S..Clinical, Economic, and Humanistic Burden of Asthma in Canada. A Systematic Review Disclosure. // BMC Pulmonary Medicine. – 2013. – Vol.13 I. 70.
50. Agache I., Sugita K., Morita H., Akdis M., Akdis C. The complex type 2 endotype in allergy and asthma: from laboratory to bedside. // Curr Allergy Asthma Rep. – 2015. – Vol 15 №29.
51. Agache I.O. From phenotypes to endotypes to asthma treatment. // Curr Opin Allergy Clin Immunol. – 2013. – Vol. 13. – P. 249-256.
52. aihw.gov.au [Internet]. Australian Government: Australian Institute of Health and Welfare Authoritative information and statistics to promote better health and wellbeing. Who gets asthma? [cited 2017 May 17]. Available from: <http://www.aihw.gov.au/asthma/prevalence/>
53. Akdis C.A., Agache I. et al. Global Atlas of Allergy. The European Academy of Allergy and Clinical Immunology, 2014. – 406 p. Available from: <http://www.eaaci.org/globalatlas/GlobalAtlasAllergy.pdf>
54. Akdis C.A., Agache I. et al. Global Atlas of Asthma. The European Academy of Allergy and Clinical Immunology, 2013. – 196 p. Available from: http://www.eaaci.org/GlobalAtlas/Global_Atlas_of_Asthma.pdf
55. Alzaabi A., Alseiari M. and Mahboub B. Economic burden of asthma in Abu Dhabi: a retrospective study. // Clinicoecon Outcomes Res. – 2014. – Vol.6. – P. 445-450. Published online 2014 Oct17. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4207438/>
56. Arpinelli F., Carone M., Riccardo G., Bertolotti G. Health-related quality of life measurement in asthma and chronic obstructive pulmonary disease: review of the 2009-2014 literature. Multidiscip Respir Med. 2016 Feb 15;11:5
57. Assessment report for paediatric studies submitted according to Article 46 of the Regulation (EC) No 1901/2006, 25 February 2016. EMA/CHMP/89384/2016 Procedure Management and Committees Support Division. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000606/WC500203763.pdf

58. Bacharier L.B., Boner A., Carlsen K.H. et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. // *Allergy*. – 2008. – Vol. 63. – P. 5-34.
59. Barnes N., Menzies-Gow A., Mansur A.H., Spencer D., Percival F., Radwan A., Niven R. Effectiveness of omalizumab in severe allergic asthma: a retrospective UK real-world study. // *J Asthma*. – 2013. – Vol.50, I.5. – P. 529-536.
60. Barranco P., Pérez-Francés C., Quirce S., Gómez-Torrijos E., Cárdenas R., Sánchez-García S., Rodríguez-Fernández F., Campo P., Olaguibel J.M., Delgado J. Consensus Document on the Diagnosis of Severe Uncontrolled Asthma. // *J Investig Allergol Clin Immunol*. – 2012. – Vol. 22, I.7. – P. 460-475.
61. Bavbek S., Aydın O., Kepil Özdemir S., Yılmaz I., Celik G.E., Demirel Y.S., Mungan D., Sin B., Kurşun N., Mısırlıgil Z. Therapy with omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma: a real life data in Turkey. // *Tuberk Toraks*. – 2010. – Vol.58, I.4 – P. 425-434.
62. Bemt L., Kooijman S. et al. How does asthma influence the daily life of children? Results of focus group interviews. // *Health Quality Outcomes*. – 2010. – Vol.8, I.5.
63. Bice J.B., Leechawengwongs E., Montanaro A. Biologic targeted therapy in allergic asthma. // *Ann Allergy Asthma Immunol*. - 2014 Feb. – Vol. 112, I. 2. – P. 108-115
64. Biswas A., Papierniak E. and Sriram P.S. Role of Biologics in the Management of Asthma. // *Austin J Pulm Respir Med*. – 2015. – Vol.2, I. 2. – P. 1028.
65. Bousquet J., Mantzouranis E., Cruz A.A., et al. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. // *J Allergy Clin Immunol*. – 2010. – Vol.126. – P. 926-938.
66. Boyman O., Kaegi C., Akdis M., Bavbek S., Bossios A., Chatzipetrou A., et al. EAACI IG Biologics task force paper on the use of biologic agents in allergic disorders. // *Allergy*. – 2015. – Vol.70. – P.727-54.

67. Braunstahl G.J., Chen C.W., Maykut R., Georgiou P., Peachey G., Bruce J. The eXpeRience registry: the 'real-world' effectiveness of omalizumab in allergic asthma. //Respir Med. – 2013 – Vol. 107, I. 8. – P. 1141-1151.
68. British Thoracic Society Scottish Intercollegiate Guidelines. British guideline on the management of asthma. //Thorax. – 2008. – Vol. 63, Suppl. 4. – P. 1-121.
69. Brusselle G., Michils A., Louis R., Dupont L., Van de Maele B., Delobbe A. et al. Real-life effectiveness of omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma: the PERSIST study. //Respir Med. – 2009. – Vol. 103, I.11. – P.1633–1642.
70. Busse W.W., Morgan W.J., Gergen P.J., Mitchell H.E., Gern J.E., Liu A.H. et al. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. // N Engl J Med. – 2011. – Vol. 364. – P.1005–1015.
71. Cabana N., Scheuerle A.E., Thorp J.M., Chen H.,Carrigan G., Wang Y., Veith J., Andrews E.B. The Xolair Pregnancy Registry (EXPECT): the safety of omalizumab use during pregnancy. // J Allergy Clin Immunol. – 2015. – Vol. 135, I. 2. – P. 407-412.
72. Cazzola M., Camiciottoli G., Bonavia M., Gulotta C., Ravazzi A., Alessandrini A., Caiaffa M.F., Berra A., Schino P., Di Napoli P.L., Maselli R., Pelaia G., Bucchioni E., Paggiaro P.L., Macchia L. Italian real-life experience of omalizumab. // Respir Med. – 2010. – Vol. 104, I.10. – P. 1410-1416.
73. cdc.gov [Internet]. U.S. Department of health & human services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. National surveillance of asthma: United States, 2001–2010. Washington, DC: U.S. Government Printing Office; 2012, [cited 2017 May 17]. Available from: https://www.cdc.gov/nchs/data/series/sr_03/sr03_035.pdf.
74. cdc.gov. [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). [cited 2017 May 17]. Available from: http://www.cdc.gov/asthma/most_recent_data.htm.
75. Chung K.F., Wenzel S.E., Brozek J.L., Bush A., Castro M., Sterk P.J., Adcock I,M.,. Bateman E.D, Bel E.H. et al. International ERS/ATS guidelines on

- definition, evaluation and treatment of severe asthma. // *Eur Respir J.* – 2014. – Vol.43. – P.343-373.
76. Custovic A., Johnston S.L., Pavord I., Gaga M., Fabbri L., Bel E.H., Le Souef P., L € otvall J., Demoly P., Akdis C.A., Ryan D., Martinez F., Holloway J.W., Saglani S., O’Byrne P., Papi A., Sergejeva S., Magnan A., Del Giacco S., Kalayci O., Hamelmann E., Papadopoulos N.G. EAACI position statement on asthma exacerbations and severe asthma. // *Allergy.* – 2013. – Vol.68. – P.1520-1531.
77. Darveaux J, Busse W.W. Biologics in asthma - the next step toward personalized treatment. // *J Allergy Clin Immunol Pract.* – 2015. - Vol.3, I. 2. – P. 152 – 160.
78. De Llano L. P., Vennera M.C., Alvarez F. J., Medina J. F., Borderias L., Pellicer C., Gonzalez H., Gullon J.A., Martinez-Moragon E., Sabadell C., Zamarro S., Picado C. Spanish Registry. Effects of omalizumab in non-atopic asthma: results from a Spanish multicenter registry. // *J Asthma.* – 2013. – Vol.50, I. 3. – P. 296-301
79. Deschildre A., Marguet C., Langlois C., Pin I., Rittié J.L., Derelle J., Abou Taam R., Fayon M., Brouard J., Dubus J.C., Siret D., Weiss L., Pouessel G., Beghin L., Just J. Real-life long-term omalizumab therapy in children with severe allergic asthma. // *Eur Respir J.* – 2015. – Vol.46, I. 3. – P. 856-859.
80. Deschildre A., Marguet C., Salleron J., Pin I., Rittie J. L., Derelle J., Taam R. A., Fayon M., Brouard J., Dubus J. C., Siret D., Weiss L., Pouessel G., Beghin L., Just J. Add-on omalizumab in children with severe allergic asthma: a 1-year real life survey. // *Eur Respir J.* – 2013. – Vol.42, I.5. – P. 1224-1233.
81. eaaci.org [Internet]. Papadopoulos N., Flohr C. et all. Allergy Registry Task Force (A-reg). [cited 2017 May 17]. Available from: <http://www.eaaci.org/19-activities/task-forces/1904-allergy-registry-task-force-a-reg>.
82. en.wikipedia.org [Internet]. A randomized controlled trial (or randomized control trial;RCT) is a type of scientific (often medical) experiment which aims to reduce bias when testing a new treatment.[cited 2017 May 17]. Available from: https://en.wikipedia.org/wiki/Randomized_controlled_trial.

83. Fajt M.L., Wenzel S.E. Asthma phenotypes and the use of biologic medications in asthma and allergic disease: the next steps toward personalized care. // *J Allergy Clin Immunol.* – 2015. – Vol.135. – P. 299-311.
84. Fernández-Antón Martínez M.C., Leis-Dosil V., Alfageme-Roldán F., Paravisini A., Sánchez-Ramón S., Suárez Fernández R. Omalizumab for the treatment of atopic dermatitis // *Actas Dermosifiliogr.* – 2012 Sep;103(7):624-8. Epub 2011 Nov 3.
85. Fleming L., Murray C., Bansal A.T., Hashimoto S., Bisgaard H., Bush A, Frey U., Hedlin G., Singer F., van Aalderen W.M., Vissing N.H., Zolkipli Z., Selby A., Fowler S., Shaw D., Chung K.F., Sousa A.R., Wagers S., Corfield J., Pandis I., Rowe A., Formaggio E., Sterk P.J., Roberts G., U-BIOPRED Study Group. The burden of severe asthma in childhood and adolescence: results from the paediatric U-BIOPRED cohorts. // *Eur Respir J.* – 2015. – Vol. 46, I.5 – P. 1322-1333.
86. Fritzsching B. Personalized Medicine in Allergic Asthma: At the Crossroads of Allergen Immunotherapy and “Biologicals”. // *Front Pediatr.* - 2017. – Vol. 5:31
87. Fuhlbrigge A.L., Guilbert T., Spahn J., et al. The influence of variation in type and pattern of symptoms on assessment in pediatric asthma. // *Pediatrics.* - 2006. – Vol. 118. – P. 619–625.
88. Gandhi N.A., Bennett B.L., Graham N.M., Pirozzi G., Stahl N., Yancopoulos G.D. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. // *Nat Rev Drug Discov.* - 2016. – Vol. 15, I.1. – P. 35-50.
89. Garner R., Kohen D. Statistics Canada: Changes in the prevalence of childhood asthma. // *Health Rep.* - 2008. Available from: <http://www.statcan.gc.ca/pub/82-003-x/2008002/article/10551-eng.pdf>
90. [german-asthma-net.de](http://www.german-asthma-net.de) [Internet]. German Severe Asthma Registry. [cited 2017 May 17]. Available from: <http://www.german-asthma-net.de/en/register-schweres-asthma>.
91. Gibson P. , M McDonald H.R.W., Marks G., Jenkins C., Gillman A., Upham J., Sutherland M., Rimmer J., Thien F., Katsoulotos G.P., Cook M. et al Effectiveness and response predictors of omalizumab in a severe allergic asthma

- population with a high prevalence of comorbidities: the Australian Xolair Registry. // *Internal Medicine Journal*. – 2016. – Vol.46, I.9. – P. 1054-1062.
92. Gillman A., Douglass J.A. What do asthmatics have to fear from food and additive allergy? // *Clin Exp Allergy*. - 2010. - Vol.40. – P. 1295–1302.
93. ginasthma.org [Internet]. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, revised 2017. [cited 2017 May 17]. Available from::www.ginasthma.org
94. Gliklich R., Dreyer N., Leavy M., et al. Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide. Third edition. Two volumes. (Prepared by the Outcome DEcIDE Center [Outcome Sciences, Inc., a Quintiles company] under Contract No. 290 2005 00351 TO7.) AHRQ Publication No. 13(14)-EHC111. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. – April 2014. Available from: <http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/registries-guide-3.cfm>.
95. globalasthmareport.org [Internet]. The global asthma report 2014 [cited 2017 May 17]. Available from: <http://www.globalasthmareport.org/burden/burden.php>.
96. Gouder C., West L.M., Montefort S. The real-life clinical effects of 52 weeks of omalizumab therapy for severe persistent allergic asthma. // *Int J Clin Pharm*. – 2015. – Vol. 37, I.1. – P.36-43.
97. Gustafsson P.M., Watson L., Davis K.J., et al. Poor asthma control in children: evidence from epidemiological surveys and implications for clinical practice.// *Int J Clin Pract*. – 2006. – Vol. 60. – P.321-334.
98. Guyatt G., Oxman A.D., Akl E.A., et al. GRADE guidelines: 1. Introduction- GRADE evidence profiles and summary of findings tables. // *J Clin Epidemiol*. – 2011. – Vol. 64. – P. 383-394.
99. Hanania N.A., Alpan O., Hamilos D.L., Condemi J.J., Reyes-Rivera I., Zhu J. et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. // *Ann Intern Med*. – 2011. - Vol. 54. – P. 573-582.
100. Hao-Cheng C., Chien-Da H., Erin C., and Han-Pin K. Efficacy of omalizumab (Xolair®) in patients with moderate to severe predominately-chronic oral steroid

- dependent asthma in Taiwan: a retrospective, population-based database cohort study. // *BMC Pulm Med.* – 2016. – Vol. 16, I.3.
101. Hedlin G., Bush A., Lødrup Carlsen K., et al. Problematic severe asthma in children, not one problem but many: A GA2LEN initiative. // *Eur Respir J.* – 2010. Vol.36. – P. 196-201.
 102. Hoshino M., Ohtawa J. Effects of adding omalizumab, an antiimmunoglobulin E antibody, on airway wall thickening in asthma. // *Respiration.* – 2012. – Vol. 83. – P. 520-528.
 103. Hussein M., Ismaila M.E. Review of health outcome instruments for asthmatic children & their caregivers. // *Int J Pharm Pharm Sci.* - 2015. – Vol 7, I.8. – P. 2-16.
 104. Ismaila A.S., Sayani A.P., Marin M. and Su Z. Clinical, economic, and humanistic burden of asthma in Canada: a systematic review. // *BMC Pulm Med.* – 2013. – Vol.13 N 70.
 105. Kane-Gill S.L., Forsberg E.A. Verrico M.M., Handler S.M. Comparison of three pharmacovigilance algorithms in the ICU setting: a retrospective and prospective evaluation of ADRs // *Drug Saf.* – 2012 – Vol. 35, I. 8. – P. 645-53.
 106. Keglowich L.F. and Borger P. The Three A's in Asthma – Airway Smooth Muscle, Airway Remodeling & Angiogenesis. // *Open Respir Med J.* – 2015. – Vol.9. – P.70-80.
 107. Koh M.S., Irving L.B. The natural history of asthma from childhood to adulthood. // *Int J Clin Pract.* - 2007. – Vol. 61. – P. 1371-1374.
 108. Korn S., Hubner M., Bergmann K.-C., Deimling A., Jahn A. et al. The German Severe Asthma Registry. // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2013. – A1643.
 109. Kuprys-Lipinska I., Kuna P. Loss of asthma control after cessation of omalizumab treatment: real life data. // *Postep Derm Alergol.* - 2014. – Vol. 31. – P. 1-5.
 110. Kupryś-Lipińska I., Majak P., Molinska J., Kuna P. Effectiveness of the Polish program for the treatment of severe allergic asthma with omalizumab: a single-center experience. // *BMC Pulm Med.* – 2016. –Vol. 16, I.1. – P. 61.

111. Lambrecht B.N., Hammad H. The immunology of asthma. // *Nat Immunol.* – 2015. – Vol. 16. – P. 45-56.
112. Ledford D., Busse W., Trzaskoma B., Omachi T.A., Rosén K., Chipps B.E., Luskin A.T., Solari G. A randomized multicenter study evaluating Xolair persistence of response after long-term therapy. // *J Allergy Clin Immunol.* – 2017. – Vol.104, Suppl. 1. – P. 162-169.e2.
113. Lemanske R.F., Nayak A., McAlary M., Everhard F., Fowler-Taylor A., Gupta N. Omalizumab improves asthma-related quality of life in children with allergic asthma. // *Pediatrics.* – 2002. – Vol. 110, I.5 – e55.
114. López Tiro J.J., Contreras E.A., Del Pozo M.E., Gómez V.J., Larenas Linnemann D. Real life study of three years omalizumab in patients with difficult-to-control asthma. // *Allergol Immunopathol (Madr).* – 2014 - Apr 26. pii: S0301-0546(14)00030-5.
115. Lotvall J., Akdis C.A., Bacharier L.B., Bjermer L., Casale T.B., Custovic A. et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. // *J Allergy Clin Immunol.* – 2011. – Vol. 127. – P. 355–360.
116. lung.org [Internet]. American lung association [cited 2017 May 17]. Available from:<http://www.lung.org/lung-health-and-diseases/lung-disease-lookup/asthma/learn-about-asthma/asthma-children-facts-sheet.html>
117. McKeage K. Omalizumab: a review of its use in patients with severe persistent allergic asthma. // *Drugs.* – 2013. – Vol. 73. – P.1197-1212.
118. Mellon M., Parasuraman B. Pediatric asthma: improving management to reduce cost of care. // *J Manag Care Pharm.* - 2004. – Vol.10. – P.130-141.
119. Mendes A.M., Costa A.C.C., Luz S., Pedro E., Pereira-Barbosa M. Omalizumab - One Year Experience In The Treatment Of Severe Atopic Dermatitis. // *J Allergy Clin Immunol.* - February 2012. – Vol 129, I. 2, Suppl. – P. – AB38
120. Menzella F., Lusuardi M., Galeone C. and Zucchi L. Tailored therapy for severe asthma // *Multidisciplinary Respiratory Medicine.* - 2015. – Vol.10 №1.

Available

from:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4323120/pdf/40248_2014_Article_189.pdf

121. Menzella F1, Galeone C2, Formisano D3, Castagnetti C2, Ruggiero P2, Simonazzi A2, Zucchi L2. Real-life Efficacy of Omalizumab After 9 Years of Follow-up. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2017 Jul;9(4):368-372
122. Millar W.J., Gerry B.H. *Statistics Canada: Childhood asthma. // Health Rep. - 1998. – Vol.10 №12.*
123. Molimard M., Mala L., Bourdeix I., et al. Observational study in severe asthmatic patients after discontinuation of omalizumab for good asthma control. *// Respir Med. - 2014. – Vol. 108. – P.571-576.*
124. Montalbano L., Cilluffo G., Gentile M., Ferrante G., Malizia V., Cibella F., Viegi G., Passalacqua G., La Grutta S. Development of a nomogram to estimate the quality of life in asthmatic children using the Childhood Asthma Control Test. *// Pediatr Allergy Immunol. – 2016. – Vol. 27. I. 5. –P.514-520.*
125. Muraro A., Lemanske R.F, Hellings P.W., Akdis C.A., Bieber T. et al. Precision medicine in patients with allergic diseases: Airway diseases and atopic dermatitis—PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *// J Allergy Clin Immunol. – 2016. – Vol.137.- P.1347-1358.*
126. National Asthma Education and Prevention Program. Expert panel report 3 (EPR-3): guidelines for the diagnosis and management of asthma – summary report 2007. *// J Allergy Clin Immunol. – 2007. – Vol 120, Suppl. 5. – P. S94–S138.*
127. Niven R.M., Saralaya D., Chaudhuri R., Masoli M., Clifton I., Mansur A.H., Hacking V., McLain-Smith S., and Menzies-Gow A. Impact of omalizumab on treatment of severe allergic asthma in UK clinical practice: a UK multicentre observational study (the APEX II study). *// BMJ Open. – 2016. – Vol.6., I.8.*
128. Normansell R., Walker S., Milan S.J., Walters E.H., Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *// Cochrane Database of Systematic Reviews. –*

2014. – I.1. Art. No.: CD003559. Available from:
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003559.pub4/full>
129. Pace E., Ferraro M., Bruno A., et al. Clinical benefits of 7 years of treatment with omalizumab in severe uncontrolled asthmatics. // *J Asthma*. - 2011. - Vol. 48. - P. 387-392.
130. Papadopoulos N., Arakawa H., Carlsen K., Custovic A., Gern J., Lemanske R., et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma. // *Allergy*. - 2012. Vol. 67, I.8. – P. 976-997.
131. Papathanassiou E., Loukides S. and Bakakos P. Severe asthma: anti-IgE or anti-IL-5? // *European Clinical Respiratory Journal*. – 2016. – Vol.3; 31813. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5102127/pdf/ECRJ-3-31813.pdf>
132. Pawankar R. Allergic diseases and asthma: a global public health concern and a call to action. // *World Allergy Organization Journal*. - 2014. – Vol.7, I.12.
133. Pearce N., Ait-Khaled N., Beasley R., Mallol J., Keil U., Mitchell E., Robertson C. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). // *Thorax*. - 2007. – Vol.62. – P.758-766.
134. Pijnenburg M.W., Baraldi E., Brand P.L.P., et al. Monitoring asthma in children. // *Eur Respir J*. – 2015. – Vol.45. – P. 906-925.
135. Pinart M., Albang R., Maier D., Duran-Tauleria E., Mena G., Gimeno-Santos E., Solà I., Garcia-Aymerich J., Guerra S., Stein R.T., Benet M., Carlsen K.H., Herr M., Jacquemin B., Momas I., Pin I., Rancièrè F., Smit H.A., Varraso R., Bonfill X., Keil T., Bousquet J., Antó J.M.. Systematic Review on the Definition of Allergic Diseases in Children: The MeDALL Study. // *Int Arch Allergy Immunol*. – 2015. – Vol.168, I.2. – P.110-121.
136. Pinheiro L.C., McFatrìch M., Lucas N., Walker J.S., Withycombe J.S., Hinds P.S., Sung L., Tomlinson D., Freyer D.R., Mack J.W., Baker J.N., Reeve B.B. Child and adolescent self-report symptom measurement in pediatric oncology research: a systematic literature review. *Qual Life Res*. 2017 Sep 6

137. Purushotham R.N. Causality assessment: A brief insight into practices in pharmaceutical industry // *Perspect Clin Res.* – 2013. – Vol. 4, I. 4. – P. 233-236.
138. qoltech.co.uk [Internet]. Standardised paediatric asthma quality of life questionnaire (PAQLQ(S)) [cited 2017 May 17]. Available from: https://www.qoltech.co.uk/paqlq_s.html
139. qoltech.co.uk [Internet]. Asthma control questionnaire (ACQ) [cited 2017 May 17]. Available from: <https://www.qoltech.co.uk/acq.html>
140. Reddel H.K., Taylor D.R., Bateman E.D., et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2009. – Vol.180. – P.59-99.
141. Rottem M. Omalizumab reduces corticosteroid use in patients with severe allergic asthma: real-life experience in Israel. // *J Asthma.* – 2012. – Vol. 49, I. 1. – P. 78-82.
142. Rubin S., Souza-Machado A., Andradre-Lima M., Ferreira F., Honda A., Matozo T.M. et al. Effect of omalizumab as add-on therapy on asthma-related quality of life in severe allergic asthma: a Brazilian study (QUALITX). // *J Asthma.* – 2012. – Vol.49. – P. 288-293.
143. Schatz M, Sorkness CA, Li JT, et al. Asthma Control Test: reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists. // *J Allergy Clin Immunol.* – 2006. – Vol.117. – P. 549-556.
144. Schleich F., Brusselle G., Louis R., Vandenplas O., Michils A., Pilette C., Peche R., Manise M., Joos G. Heterogeneity of phenotypes in severe asthmatics. The Belgian Severe Asthma Registry (BSAR). // *Respir Med.* - 2014. – Vol. 108, I.12. – P. 1723-1732.
145. sign.ac.uk [Internet]. SIGN/BTS British guideline on the management of asthma, Asthma priorities: influencing the agenda, 2013 [cited 2017 May 17]. Available from: http://www.sign.ac.uk/pdf/sign101_asthma_workshops_report.pdf

146. sign.ac.uk [Internet]. SIGN/BTS British guideline on the management of asthma A national clinical guideline, Revised 2016 [cited 2017 May 17]. Available from: <http://sign.ac.uk/pdf/SIGN153.pdf>
147. Sousa A.S., Pereira A.M., Fonseca J.A., Azevedo L.F., Abreu C., Arrobas A., Calvo T., Silvestre M.J., Cunha L., Falcão H., Drummond M., Geraldes L., Loureiro C. Severe Asthma Specialist Network (Rede de Especialistas de Asma Grave REAG). Asthma control and exacerbations in patients with severe asthma treated with omalizumab in Portugal. // *Rev Port Pneumol* (2006). – Abstract – 2015.
148. statcan.gc.ca[Internet]. Statistics Canada: asthma, 2014. [cited 2017 May 17]. Available from: <http://www.statcan.gc.ca>
149. Steiss J.O., Schmidt A., Rudloff S. Monitoring of omalizumab therapy by measuring free IgE using a bedside immunoassay. // *Clin Lab.* – 2015. - Vol. 61(1-2). – P. 31-37.
150. Sztafińska A., Jerzyńska J., Smejda K., Stelmach W., Woicka-Kolejwa K. et al. Assessment of quality of life in asthmatic children and their caregivers after treatment with omalizumab. // *Pediat Therapeut.* - 2015. – Vol.5, I.3. – P.249.
151. Tan L., Zhang Q., Wu C.Q., Wang J., Li M., Ye D.M., Wang L. Influencing factors and evaluation indicators for asthma control level in children. // *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* – 2016. – Vol.18, I. 9. – P. 812-816.
152. Thomson C.C., Welsh C.H., Carno M.A., Wenzel S.E., Chung F., Brozek J.L. and Wilson K.C. For the ATS/ERS Task Force on Severe Asthma and the American Thoracic Society Implementation Task Force; Severe Asthma. // *Annals ATS.* – 2013. - Vol. 11, I. 6. – P. 996–997.
153. To T., Gershon A., Cicutto L., and Wang C.N. The burden of asthma: can it be eased? The Ontario record. // *Healthc Q-* 2007. - Vol. 10. – P. 22-24.
154. Tsyplenkova S., Mizernitskyi Yu., Sokolova L., Sorokina E. The experience of monitoring the exhaled nitric oxide (FeNO) during the anti-IgE-therapy (omalizumab) in children with uncontrolled severe asthma. // *European Respiratory Journal.* – 2015. – Vol. 46. – PA3998.

155. Tzortzaki E.G., Georgiou A., Kampas D., Lemessios M., Markatos M., Adami di T., Samara K., Skoula G., Damianaki A., Schiza S., Tzanakis N., Siafakas N. M. Long-term omalizumab treatment in severe allergic asthma: the South-Eastern Mediterranean real-life experience. // *Pulm Pharmacol Ther.* – 2012. – Vol. 25, I. 1. – P. 77-82.
156. Vennera Mdel C., Pérez De Llano L., Bardagí S., Ausin P., Sanjuas C., González H., Gullón J.A., Martínez-Moragón E., Carretero J.A., Vera E., Medina J.F., Alvarez F.J., Entrenas L.M., Padilla A., Irigaray R., Picado C. Spanish Registry. Omalizumab therapy in severe asthma: experience from the Spanish registry--some new approaches. // *J Asthma.* – 2012. – Vol. 49, I.4. – P. 416-422.
157. Verkleij M., Beelen A., van Ewijk B.E., Geenen R. Multidisciplinary treatment in children with problematic severe asthma: A prospective evaluation. // *Pediatr Pulmonol.* – 2017. – Vol.52, I.5. – P.588-597.
158. Vieira T., de Oliveira J.F., da Graça Castel-Branco M. Short and long-term quality of life and asthma control with omalizumab therapy in a real life setting in Portugal. // *Allergol Immunopathol (Madr).* – 2014. – Vol.42, I.1. – P.3-10.
159. Westergren T., Berntsen S, Ludvigsen M.S, Aagaard H, Hall E.C., Ommundsen Y., Uhrenfeldt L., Fegran L.. Relationship between physical activity level and psychosocial and socioeconomic factors and issues in children and adolescents with asthma: a scoping review. *JBIC Database System Rev Implement Rep.* 2017 Aug;15(8):2182-2222
160. who.int [Internet]. World Health Organization. Library Cataloguing-in-Publication Data. Telemedicine: opportunities and developments in Member States: report on the second global survey on eHealth. // *Global Observatory for eHealth Series,* 2, 2009. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44497/4/9789244564141_rus.pdf?ua=1
161. who.int [Internet]. World Health Organization, Asthma [cited 2017 May 17]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs307/en/>

162. who.int [Internet]. World Health Organization, Safety of Medicines [cited 2017 May 17]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/67378/1/WHO_EDM_QSM_2002.2.pdf
163. who.int [Internet]. World Health Organization, The Importance of Pharmacovigilance - Safety Monitoring of Medicinal Products, [online] 2002., 2012 Nov 16. Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4893e/9.html>
164. who.int [Internet]. World Health Organization. International drug monitoring: the role of the hospital. Geneva: WHO, 1969.
165. Wilson S.R., Rand C.S., Cabana M.D., Foggs M.B., Halterman J.S., Olson L., Vollmer W.M., Wright R.J., Taggart V. Asthma Outcomes: Quality of Life. // J Allergy Clin Immunol. – 2012. – Vol. 129(3 0) – P. S88-123.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

№	Код пациента	Ф.И.О.	Дата рождения	Пол	Регион	Адрес	Диагноз	Дата начала заболевания	Степень тяжести	Уровень контроля	Дата первого обращения	Лечебное учреждение	Врач
21	ГЕА20141222	Г Е А	14.12.1999	Мужской	Москва	РФ, КВАО, г. Москва, Волгоградский просп., д.141, корп.2, кв.11	345.0 Астма с преобладанием аллергического компонента	01.01.2007	Тяжелая персистирующая	Неконтролируемая	21.09.2013	НЦЗД	Алексеева А.А.
22	ГИА20141222	Г И А	17.09.1999	Мужской	Москва	РФ ЮВАО Печатники г. Москва Шоссе Яна ул. д.19 кв.202	345.0 Астма с преобладанием аллергического компонента	01.02.2000	Тяжелая персистирующая	Неконтролируемая	01.05.2003	НЦЗД	Алексеева А.А.
23	ГВИ20141222	Г В И	02.09.2000	Женский	Москва	РФ ЗАО Гольяново г. Москва Хабаровская ул. д.5 кв.105	345.0 Астма с преобладанием аллергического компонента		Тяжелая персистирующая	Неконтролируемая		НЦЗД	Алексеева А.А.
24	ГЕБ20141222	Г А Б	01.03.1994	Женский	Москва	ЮЗАО ул. Маршала Савицкого, д.26, кв.84	345.0 Астма с преобладанием аллергического компонента		Тяжелая персистирующая	Неконтролируемая		НЦЗД	Алексеева А.А.
25	ХДВ20150121	Х Д В	12.08.2000	Мужской	Москва	Свердлов Битово, г. Москва, Котельниковская ул., д.11, кв.287	345.0 Астма с преобладанием аллергического компонента	01.05.2002	Тяжелая персистирующая	Неконтролируемая	01.05.2002	НЦЗД	Алексеева А.А.
26	РНА20150123	Р Н А	02.07.2004	Мужской	Москва	г. Москва Хатунинская ул. д.2А корп.2 кв.34	345.0 Астма с преобладанием аллергического компонента	01.04.2010	Тяжелая персистирующая	Неконтролируемая		НЦЗД	Алексеева А.А.
27	ПАВ20150129	П А В	21.07.1998	Мужской	Москва	РФ ЮВАО г. Москва Ташиятская ул. д.19 корп.2 кв.66	345.0 Астма с преобладанием аллергического компонента	01.10.1998	Тяжелая персистирующая	Неконтролируемая	01.01.2004	НЦЗД	Алексеева А.А.
28	ДММ20150226	Д М М	14.02.2003	Мужской	Москва	РФ, Московская область, Одинцовский район, г. Одинцово, Можайское шоссе, д.79, кв.67	345.0 Астма с преобладанием аллергического компонента	01.03.2008	Тяжелая персистирующая	Неконтролируемая	22.01.2013	НЦЗД	Алексеева А.А.
29	МДА20150304	М Д А	05.03.1997	Мужской	Москва	РФ, ЗАО, г. Москва, Удальцова ул., д.5, корп.2, кв.122	345.0 Астма с преобладанием аллергического компонента	01.03.2009	Тяжелая персистирующая	Неконтролируемая	25.12.2012	НЦЗД	Волков К.С.
30	ЕВБ20150318	Е В Б	02.02.2001	Мужской	Москва	РФ, Московская область, Одинцовский район, г. Одинцово, Новоспортивная ул., д.16, кв.70	345.0 Астма с преобладанием аллергического компонента	01.01.2007	Тяжелая персистирующая	Неконтролируемая	06.01.2013	НЦЗД	Волков К.С.
31	ЕГА20150318	Е Г А	17.08.2001	Мужской	Москва	РФ ЮЗАО г. Москва Ратная ул. д.16 корп.2 кв.304	345.0 Астма с преобладанием аллергического компонента	01.02.2002	Тяжелая персистирующая	Неконтролируемая		НЦЗД	Волков К.С.
32	ЖГА20150323	Ж Г А	04.11.1998	Мужской	Москва	РФ ЮВАО, г. Москва, Мещеряковская 3-я ул., д.2/7, корп.2, кв.33	345.0 Астма с преобладанием аллергического компонента	01.10.1999	Тяжелая персистирующая	Неконтролируемая	05.11.1999	НЦЗД	Волков К.С.
33	КАВ20150323	К А В	11.06.1998	Женский	Москва	РФ Московская область Ногинский район г. обдуво Ковчево ул. д.4 кв.46	345.0 Астма с преобладанием аллергического компонента	07.07.2002	Тяжелая персистирующая	Неконтролируемая		НЦЗД	Волков К.С.
34	ННН20150325	Н Н Н	22.05.1999	Мужской	Москва	Ломоносовский проспект, д.18, кв.493	345.0 Астма с преобладанием аллергического компонента	22.10.2000	Тяжелая персистирующая	Неконтролируемая	22.10.2000	НЦЗД	Алексеева А.А.
35	ТТЛ20150325	Т Т Л	13.11.2004	Мужской	Москва	Балжаский Б. пер. д.13 корп.2, кв.112	345.0 Астма с преобладанием аллергического компонента	01.04.2005	Тяжелая персистирующая	Неконтролируемая	01.07.2008	НЦЗД	Томилова А.Ю.
36	СИА20150326	С И А	23.02.1999	Мужской	Москва	Бутырская ул. д.6 кв.118	345.0 Астма с преобладанием аллергического компонента	01.04.2006	Тяжелая персистирующая	Неконтролируемая	01.04.2009	НЦЗД	Алексеева А.А.
37	САС20150330	С А С	28.08.1997	Мужской	Москва	Старый Гай ул. д.4 корп.2 кв.93	345 Астма	01.04.1998	Тяжелая персистирующая	Неконтролируемая	01.04.1999	НЦЗД	Волков К.С.
38	ДНА20151001	Д Н А	28.12.1999	Мужской	Москва	ул. Академическая д.4 кв.43	345.0 Астма с преобладанием аллергического компонента	01.05.2004	Тяжелая персистирующая	Неконтролируемая	01.05.2006	НЦЗД	Волков К.С.
39	ЖИИ20151001	Ж И И	08.08.2005	Мужской	Москва	ул. Октябрьская Мухомой д.12 к.1 кв.113	345.0 Астма с преобладанием аллергического компонента	01.10.2007	Тяжелая персистирующая	Неконтролируемая	01.10.2009	НЦЗД	Алексеева А.А.
40	ПМО20151001	П М Ю	05.08.2003	Мужской	Москва	г. Калининград, Московский проспект д.9, кв.34	345.0 Астма с преобладанием аллергического компонента	01.09.2007	Тяжелая персистирующая	Неконтролируемая	01.12.2010	НЦЗД	Алексеева А.А.

Скриншот 1. Список пациентов

Регистр больных с БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Главная Пациенты Отчеты Справочники Администрирование Выход

Редактирование - Пациенты

Обновить Удалить Назад

Фамилия * В Имя * П Отчество * Д Код пациента БГД20140022 Дата внесения в регистр 22.08.2014

Общие сведения
 Дата рождения * 19.07.2000 дд.мм.гггг Пол * Женский Состав семьи * Полная Сведения об учебе * Учится в школе/колледже/университете

Местонахождение
 Регион * Москва Город * Москва Адрес * РФ, ЮАО Давлекоровой, г. Москва, Мятная ул., д.24, кв.40

Лечебное учреждение
 Лечебное учреждение * НЦЗД Врач * Алексеева А.А. № амбларты * 25048/13А № стацкарты *

Информированное согласие (ИС)
 Подписано *

Статус пациента
 Дата начала заболевания * 20.08.2002 дд.мм.гггг Дата первого обращения * 20.10.2013 дд.мм.гггг

Факторы, предшествующие заболеванию
 Бронхиальная обструкция в 2 года, далее проявления аллергического ринита; ухудшение состояния с 11 лет

Инвалидность
 Инвалидность на текущий момент * Не оформлена Освидетельствование инвалидности * Нет Дата последнего освидетельствования * дд.мм.гггг

Живневый статус
 Статус пациента * Жив

Диагноз
 Диагноз * 345.0 Астма с преобладанием аллергического компонента Дата установления * 10.03.2013 дд.мм.гггг

Скриншот 2. Персональная страница пациента

Регистр больных с БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Главная Пациенты Отчеты Справочники Администрирование Выход

Диагноз
 Диагноз: АС-0 Астма с преобладающим аллергическим компонентом
 Дата установления: 10.03.2013 ДМРАЛПТ
 Степень тяжести: Тяжелая персистирующая
 Уровень контроля: Нонконтролируемая

Сопутствующая аллергическая патология

Аллергический ринит	Риноконъюнктивальный синдром	Атопический дерматит	Контактный дерматит
Да	Нет данных	Нет данных	Нет данных
Пищевая аллергия	Лекарственная аллергия	Крапивница	
Да	Нет данных	Нет данных	

Наследственность по атопии
 Отягощена у матери пищевая аллергия на мед в виде выпечки

Лабораторные показатели

- Функциональные показатели
 - Тест с ингаляционным бронходилататором
 - Тест с физической нагрузкой
 - Прокариновой тест с метакольном
- Визиты
- Госпитализации
- Лекарственная терапия
- Иммунобиологическая терапия
- Рентген грудной клетки
- Компьютерная томография
- Сведения о сенситизации
- Аллергенспецифическая иммунотерапия
- АС1-тест
- SCORAD
- Качество жизни
- Физиотерапия и реабилитация
- Описание и примечания

Скриншот 3. Персональная страница пациента (продолжение).

Регистр больных с БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Главная Пациенты Отчеты Справочники Администрирование Выход

Функциональные показатели

Тест с ингаляционным бронходилататором

		Новый							
	Дата	ФЖЕЛ, %	ОФВ1, %	ПСВ, %	МОС25, %	МОС50, %	МОС75, %	Прим.	
Удалить	Ред. история	16.01.2013	96,00	79,00	86,00	0,00	0,00		
Удалить	Ред. история	21.03.2013	106,00	113,00	125,00	116,00	99,00	105,00	
Удалить	Ред. история	07.05.2013	110,30	102,70	112,20	97,50	77,00	53,20	
Удалить	Ред. история	15.04.2013	109,90	113,30	136,90	108,30	97,20	87,50	
Удалить	Ред. история	28.05.2012	112,40	114,20	120,60	108,90	93,20	78,00	
Удалить	Ред. история	04.09.2013	112,90	117,90	127,50	124,70	108,50	102,20	
Удалить	Ред. история	22.11.2013	113,80	121,50	137,20	120,70	117,70	98,20	
Удалить	Ред. история	29.01.2014	115,00	120,90	119,00	122,30	114,00	103,20	
Удалить	Ред. история	22.02.2014	108,30	112,10	125,00	116,00	99,00	105,00	
Удалить	Ред. история	20.05.2014	113,60	112,60	140,90	119,20	97,60	70,10	

Обязательное поле

Просмотр 10

Первый Предыдущий Следующий Последний [1 до 10 из 16]

Тест с ингаляционным бронходилататором

		Новый			
	Дата теста	Прирост ОФВ1, мл	Прирост ОФВ1, %	Примечание	
Удалить	Ред. история	16.01.2013	220,00	9,00	
Удалить	Ред. история	21.03.2013	130,00	8,00	
Удалить	Ред. история	07.05.2013	300,00	12,00	
Удалить	Ред. история	28.05.2013	110,00	4,00	
Удалить	Ред. история	04.09.2013	110,00	3,90	
Удалить	Ред. история	22.11.2013	80,00	2,60	
Удалить	Ред. история	26.02.2014	20,00	0,50	
Удалить	Ред. история	11.04.2014	80,00	2,80	
Удалить	Ред. история	22.08.2014	340,00	14,00	
Удалить	Ред. история	29.09.2014	40,00	1,50	

Обязательное поле

Просмотр 10

Первый Предыдущий Следующий Последний [1 до 10 из 11]

Тест с физической нагрузкой

Скриншот 4. Персональная страница пациента (продолжение), функциональные показатели.

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

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.

ОКТАБРЬ 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. ПРИ 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. ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ВРЕМЕНИ С ЖИВОТНЫМИ (например, играл (-а) с домашними животными, ухаживал(-а) за животными)?	1	2	3	4	5	6	7
3. ПРИ 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. КАШЕЛЬ?	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:

	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:

	Все время	Почти все время	Часто	Иногда	Редко	Почти никогда	Никогда
11. Был (а) В ПЛОХОМ НАСТРОЕНИИ из-а 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 беспокоило	Сильно беспокоило	Достаточно беспокоило	Несколько беспокоило	Немного беспокоило	Почти не беспокоило	Не беспокоило
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 беспокоило	Сильно беспокоило	Достаточно беспокоило	Несколько беспокоило	Немного беспокоило	Почти не беспокоило	Не беспокоило
22. Как сильно астма беспокоила тебя во время 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