

ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

ТЕРАПИЯ

№

44

ТОМ 18
2022

*Ambrósia
artemisiifolia*

АЛЛЕРГОЛОГИЯ И ИММУНОЛОГИЯ № 3

Профилактика рекуррентных респираторных инфекций у детей на этапе прегравидарной подготовки их матерей

8

Персонализированный алгоритм терапии бронхиальной астмы в зависимости от полиморфизма гена FC-фрагмента рецептора II IgE (FCER2)

18

Повышение приверженности лечению бронхиальной астмы у детей подросткового возраста

26



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала



ИННОВАЦИОННАЯ ШКОЛА ЭСТЕТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Москва | 2023

16-17
ФЕВРАЛЯ

СЕССИЯ ПО ПЛАСТИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ

- Липофилинг
- Липосакция

СЕССИЯ ПО КОСМЕТОЛОГИИ

- Зарубежные спикеры с инновациями своих стран
- Инновации в косметологии

МАСТЕР-
КЛАССЫ

ПАНЕЛЬНЫЕ
ДИСКУССИИ

Операции в режиме
LIFE-SURGERY

ПРЕМИЯ **ИННОВАЦИИ 2023**

☎ 8 800 600-73-51



isam-moscow.ru



@rscongress

☎ Viber/WhatsApp

🌐 russianschool

+7 (909) 794-05-28

✉ info@russchool.org

+7 (906) 238-32-56

Реклама

НАУЧНЫЕ
ПАРТНЕРЫ



Институт
пластической хирургии
и косметологии

ОРГАНИЗАТОР
КОНГРЕССА

**RUSSIAN
SCHOOL**

Эффективная фармакотерапия. 2022.
Том 18. № 44.
Аллергология и иммунология

ISSN 2307-3586

© Агентство медицинской информации «Медфорум»
127422, Москва, ул. Тимирязевская,
д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34
www.medforum-agency.ru

Научный редактор направления
«Аллергология и иммунология»
Н.С. ТАТАУРЩИКОВА, профессор, д.м.н.

Руководитель проекта
«Аллергология и иммунология»
А. ПЕРЕВЕЗЕНЦЕВА
(a.perevezentseva@medforum-agency.ru)

Effective Pharmacotherapy. 2022.
Volume 18. Issue 44.
Allergology and Immunology

ISSN 2307-3586

© Medforum Medical Information Agency
1/3 Timiryazevskaya Street Moscow, 127422 Russian Federation
Phone: 7-495-2340734
www.medforum-agency.ru

Scientific Editor
for 'Allergology and Immunology'
N.S. TATAURSHCHIKOVA, Prof., MD, PhD

Advertising Manager
'Allergology and Immunology'
A. PEREVEZENTSEVA
(a.perevezentseva@medforum-agency.ru)

Редакционная коллегия

Ю.Г. АЛЯЕВ (*главный редактор*),
член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
И.С. БАЗИН (*ответственный секретарь*), *д.м.н. (Москва)*
Ф.Т. АГЕЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
И.Б. БЕЛЯЕВА, *профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)*
Д.С. БОРДИН, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Н.М. ВОРОБЬЕВА, *д.м.н. (Москва)*
О.В. ВОРОБЬЕВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
М.А. ГОМБЕРГ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
В.А. ГОРБУНОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.В. ГОРЕЛОВ, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Л.В. ДЕМИДОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.А. ЗАЙЦЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
В.В. ЗАХАРОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
И.Н. ЗАХАРОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Д.Е. КАРАТЕЕВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.В. КАРАУЛОВ, *академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Ю.А. КАРПОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Е.П. КАРПОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
О.В. КНЯЗЕВ, *д.м.н. (Москва)*
В.В. КОВАЛЬЧУК, *профессор, д.м.н. (Москва)*
И.М. КОРСУНСКАЯ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Г.Г. КРИВОБОРОДОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
И.В. КУЗНЕЦОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
О.М. ЛЕСНЯК, *профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)*
И.А. ЛОСКУТОВ, *д.м.н. (Москва)*
Л.В. ЛУСС, *академик РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)*
Д.Ю. МАЙЧУК, *д.м.н. (Москва)*
А.Б. МАЛАХОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
С.Ю. МАРЦЕВИЧ, *член-корр. РАЕН, профессор, д.м.н. (Москва)*
О.Н. МИНУШКИН, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.М. МКРТУМЯН, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Н.М. НЕНАШЕВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
А.Ю. ОВЧИННИКОВ, *профессор, д.м.н. (Москва)*
О.Ш. ОЙНОТКИНОВА, *профессор, д.м.н. (Москва)*
Н.А. ПЕТУНИНА, *член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)*

Editorial Board

Yury G. ALYAEV (*Editor-in-Chief*),
Prof., MD, PhD (Moscow)
Igor S. BAZIN (*Executive Editor*), *MD, PhD (Moscow)*
Fail T. AGEYEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina B. BELYAYEVA, *Prof., MD, PhD (St. Petersburg)*
Dmitry S. BORDIN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Natalya M. VOROBYOVA, *MD, PhD (Moscow)*
Olga V. VOROBYOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Mikhail A. GOMBERG, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Vera A. GORBUNOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Aleksandr V. GORELOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Lev V. DEMIDOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Andrey A. ZAYTSEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Vladimir V. ZAKHAROV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina N. ZAKHAROVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Dmitry Ye. KARATEYEV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Aleksandr V. KARAULOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Yury A. KARPOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Yelena P. KARPOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Oleg V. KNAYZEV, *MD, PhD (Moscow)*
Vitaly V. KOVALCHUK, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina M. KORSUNSKAYA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Grigory G. KRIVOBORODOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Irina V. KUZNETSOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Olga M. LESNYAK, *Prof., MD, PhD (St. Petersburg)*
Igor A. LOSKUTOV, *MD, PhD (Moscow)*
Lyudmila V. LUSS, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Dmitry Yu. MAYCHUK, *MD, PhD (Moscow)*
Aleksandr B. MALAKHOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Sergey Yu. MARTSEVICH, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Oleg N. MINUSHKIN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Ashot M. MKRTUMYAN, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
David V. NEBIERIDZE, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Natalya M. NENASHEVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Andrey Yu. OVCHINNIKOV, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Olga Sh. OYNOTKINOVA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*
Nina A. PETUNINA, *Prof., MD, PhD (Moscow)*

Редакционная коллегия

В.И. ПОПАДЮК, профессор, д.м.н. (Москва)
В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.А. ПУСТОТИНА, профессор, д.м.н. (Москва)
В.И. РУДЕНКО, профессор, д.м.н. (Москва)
С.В. РЯЗАНЦЕВ, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
С.В. СААКЯН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.А. САБЕЛЬНИКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
М.С. САВЕНКОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ, профессор, д.м.н. (Москва)
О.М. СМIRНОВА, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.С. СНАРСКАЯ, профессор, д.м.н. (Москва)
Н.А. ТАТАРОВА, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
В.Ф. УЧАЙКИН, академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Е.И. ШМЕЛЕВ, профессор, д.м.н. (Москва)

Редакционный совет

Акушерство и гинекология

В.О. АНДРЕЕВА, И.А. АПОЛИХИНА, В.Е. БАЛАН, К.Р. БАХТИЯРОВ,
В.Ф. БЕЖЕНАРЬ, О.А. ГРОМОВА, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА,
С.А. ЛЕВАКОВ, Л.Е. МУРАШКО, Т.А. ОБОСКАЛОВА,
Т.В. ОВСЯННИКОВА, С.И. РОГОВСКАЯ, О.А. САПРЫКИНА,
В.Н. СЕРОВ, И.С. СИДОРОВА, Е.В. УВАРОВА

Аллергология и иммунология

Т.У. АРИПОВА, О.И. ЛЕТЯЕВА, Н.Б. МИГАЧЕВА,
И.В. НЕСТЕРОВА, Т.Т. НУРПЕИСОВ, И.А. ТУЗАНКИНА,
Т.Г. ФЕДОСКОВА, М.С. ШОГЕНОВА

Гастроэнтерология

М.Д. АРДАТСКАЯ, И.Г. БАКУЛИН, С.В. БЕЛМЕР, С. БОР,
И.А. БОРИСОВ, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,
Е.А. КОРНИЕНКО, Л.Н. КОСТЮЧЕНКО, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ,
М. ЛЕЯ, М.А. ЛИВЗАН, И.Д. ЛОРАНСКАЯ,
В.А. МАКСИМОВ, Ф. Ди МАРИО

Дерматовенерология и дерматокосметология

А.Г. ГАДЖИГОРОЕВА, В.И. КИСИНА, С.В. КЛЮЧАРЕВА,
Н.Г. КОЧЕРГИН, Е.В. ЛИПОВА, С.А. МАСЮКОВА,
А.В. МОЛОЧКОВ, В.А. МОЛОЧКОВ, Ю.Н. ПЕРЛАМУТРОВ,
И.Б. ТРОФИМОВА, А.А. ХАЛДИН, А.Н. ХЛЕБНИКОВА,
А.А. ХРЯНИН, Н.И. ЧЕРНОВА

Кардиология и ангиология

Г.А. БАРЫШНИКОВА, М.Г. БУБНОВА, Ж.Д. КОБАЛАВА,
М.Ю. СИТНИКОВА, М.Д. СМIRНОВА, О.Н. ТКАЧЕВА

Неврология и психиатрия

Неврология

Е.С. АКАРАЧКОВА, А.Н. БАРИНОВ, Н.В. ВАХНИНА,
В.Л. ГОЛУБЕВ, О.С. ДАВЫДОВ, А.Б. ДАНИЛОВ, Г.Е. ИВАНОВА,
Н.Е. ИВАНОВА, А.И. ИСАЙКИН, П.Р. КАМЧАТНОВ,
С.В. КОТОВ, О.В. КОТОВА, М.Л. КУКУШКИН, О.С. ЛЕВИН,
А.Б. ЛОКШИНА, А.В. НАУМОВ, А.Б. ОБУХОВА,
М.Г. ПОЛУЭКТОВ, И.С. ПРЕОБРАЖЕНСКАЯ, А.А. СКОРОМЕЦ,
И.А. СТРОКОВ, Г.Р. ТАБЕЕВА, Н.А. ШАМАЛОВ,
В.А. ШИРОКОВ, В.И. ШМЫРЕВ, Н.Н. ЯХНО

Психиатрия

А.Е. БОБРОВ, Н.Н. ИВАНЕЦ, С.В. ИВАНОВ, Г.И. КОПЕЙКО,
В.Н. КРАСНОВ, С.Н. МОСОЛОВ, Н.Г. НЕЗНАНОВ,
Ю.В. ПОПОВ, А.Б. СМУЛЕВИЧ

Editorial Board

Valentin I. POPADYUK, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vera N. PRILEPSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga A. PUSTOTINA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Vadim I. RUDENKO, Prof., MD, PhD (Moscow)
Sergey V. RYAZANTSEV, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Svetlana V. SAAKYAN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena A. SABELNIKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Marina S. SAVENKOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Aleksandr I. SINOPALNIKOV, Prof., MD, PhD (Moscow)
Olga M. SMIRNOVA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yelena S. SNARSKAYA, Prof., MD, PhD (Moscow)
Nina A. TATAROVA, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Vasily F. UCHAYKIN, Prof., MD, PhD (Moscow)
Yevgeny I. SHMELYOV, Prof., MD, PhD (Moscow)

Editorial Council

Obstetrics and Gynecology

V.O. ANDREYEVA, I.A. APOLIKHINA, V.Ye. BALAN, K.R. BAKHTIYAROV,
V.F. BEZHENAR, O.A. GROMOVA, Yu.E. DOBROKHOTOVA,
S.A. LEVAKOV, L.Ye. MURASHKO, T.A. OBOSKALOVA,
T.V. OVSYANNIKOVA, S.I. ROGOVSKAYA, O.A. SAPRYKINA,
V.N. SEROV, I.S. SIDOROVA, Ye.V. UVAROVA

Allergology and Immunology

T.U. ARIPOVA, O.I. LETYAEVA, N.B. MIGACHEVA,
I.V. NESTEROVA, T.T. NURPEISOV, I.A. TUZANKINA,
T.G. FEDOSKOVA, M.S. SHOGENOVA

Gastroenterology

M.D. ARDATSKAYA, I.G. BAKULIN, S.V. BELMER, S. BOR,
I.A. BORISOV, Ye.I. BREKHOV, Ye.V. VINNITSKAYA,
Ye.A. KORNIYENKO, L.N. KOSTYUCHENKO, Yu.A. KUCHERYAVY,
M. LEYA, M.A. LIVZAN, I.D. LORANSKAYA,
V.A. MAKSIMOV, F. Di MARIO

Dermatovenereology and Dermatocosmetology

A.G. GADZHIGOROYEVA, V.I. KISINA, S.V. KLYUCHAREVA,
N.G. KOCHERGIN, Ye.V. LIPOVA, S.A. MASYUKOVA,
A.V. MOLOCHKOV, V.A. MOLOCHKOV, Yu.N. PERLAMUTROV,
I.B. TROFIMOVA, A.A. KHALDIN, A.N. KHLEBNIKOVA,
A.A. KHRYANIN, N.I. CHERNOVA

Cardiology and Angiology

G.A. BARYSHNIKOVA, M.G. BUBNOVA, Zh.D. KOBALAVA,
M.Yu. SITNIKOVA, M.D. SMIRNOVA, O.N. TKACHEVA

Neurology and Psychiatry

Neurology

Ye.S. AKARACHKOVA, A.N. BARINOV, N.V. VAKHNINA,
V.L. GOLUBEV, O.S. DAVYDOV, A.B. DANILOV, G.Ye. IVANOVA,
N.Ye. IVANOVA, A.I. ISAYKIN, P.R. KAMCHATNOV,
S.V. KOTOV, O.V. KOTOVA, M.L. KUKUSHKIN, O.S. LEVIN,
A.B. LOKSHINA, A.V. NAUMOV, A.B. OBUKHOVA,
M.G. POLUEKTOV, I.S. PREOBRAZHENSKAYA, A.A. SKOROMETS,
I.A. STROKOV, G.R. TABEYeva, N.A. SHAMALOV,
V.A. SHIROKOV, V.I. SHMYREV, N.N. YAKHNO

Psychiatry

A.Ye. BOBROV, N.N. IVANETS, S.V. IVANOV, G.I. KOPEYKO,
V.N. KRASNOV, S.N. MOSOLOV, N.G. NEZANNOV,
Yu.V. POPOV, A.B. SMULEVICH

Онкология, гематология и радиология

Б.Я. АЛЕКСЕЕВ, Е.В. АРТАМОНОВА, Н.С. БЕСОВА,
М.Б. БЫЧКОВ, А.М. ГАРИН, С.Л. ГУТОРОВ, И.Л. ДАВЫДКИН,
А.А. МЕЩЕРЯКОВ, И.Г. РУСАКОВ, В.Ф. СЕМИГЛАЗОВ,
А.Г. ТУРКИНА

Офтальмология

Д.Г. АРСЮТОВ, Т.Г. КАМЕНСКИХ, М.А. КОВАЛЕВСКАЯ,
Н.И. КУРЫШЕВА, А.В. МЯГКОВ, М.А. ФРОЛОВ, А.Ж. ФУРСОВА

Педиатрия

И.В. БЕРЕЖНАЯ, Н.А. ГЕППЕ, Ю.А. ДМИТРИЕВА,
О.В. ЗАЙЦЕВА, В.А. РЕВЯКИНА, Д.А. ТУЛУПОВ

Пульмонология и оториноларингология

А.А. ВИЗЕЛЬ, Н.П. КНЯЖЕСКАЯ, С.В. КОЗЛОВ,
Е.В. ПЕРЕДКОВА, Е.Л. САВЛЕВИЧ, О.И. СИМОНОВА

Ревматология, травматология и ортопедия

Л.И. АЛЕКСЕЕВА, Л.П. АНАНЬЕВА, Р.М. БАЛАБАНОВА,
Б.С. БЕЛОВ, В.И. ВАСИЛЬЕВ, Л.Н. ДЕНИСОВ, И.С. ДЫДЫКИНА,
Н.В. ЗАГОРОДНИЙ, И.А. ЗБОРОВСКАЯ, Е.Г. ЗОТКИН,
А.Е. КАРАТЕЕВ, Н.В. ТОРОПЦОВА, Н.В. ЧИЧАСОВА,
Н.В. ЯРЫГИН

Урология и нефрология

А.Б. БАТЬКО, А.З. ВИНАРОВ, С.И. ГАМИДОВ, О.Н. КОТЕНКОВ,
К.Л. ЛОКШИН, А.Г. МАРТОВ, А.Ю. ПОПОВА, И.А. ТЮЗИКОВ,
Е.М. ШИЛОВ

Эндокринология

М.Б. АНЦИФЕРОВ, И.А. БОНДАРЬ, Г.Р. ГАЛСТЯН, С.В. ДОГАДИН,
В.С. ЗАДИОНЧЕНКО, Е.Л. НАСОНОВ, А.А. НЕЛАЕВА,
В.А. ПЕТЕРКОВА, В.А. ТЕРЕЩЕНКО, Ю.Ш. ХАЛИМОВ,
М.В. ШЕСТАКОВА

Эпидемиология и инфекции

Н.Н. БРИКО, Г.Х. ВИКУЛОВ, Л.Н. МАЗАНКОВА, Е.В. МЕЛЕХИНА,
А.А. НОВОКШОНОВ, Т.В. РУЖЕНЦОВА, Н.В. СКРИПЧЕНКО,
А.В. СУНДУКОВ, Д.В. УСЕНКО, Ф.С. ХАРЛАМОВА

Редакция

Шеф-редактор Т. ЧЕМЕРИС

Выпускающие редакторы Н. РАМОС, Н. ФРОЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнеры Т. АФОНЬКИН, Н. НИКАШИН

Oncology, Hematology and Radiology

B.Ya. ALEXEYEV, Ye.V. ARTAMONOVA, N.S. BESOVA,
M.B. BYCHKOV, A.M. GARIN, S.L. GUTOROV, I.L. DAVYDKIN,
A.A. MESHCHERYAKOV, I.G. RUSAKOV, V.F. SEMIGLAZOV,
A.G. TURKINA

Ophthalmology

D.G. ARSYUTOV, T.G. KAMENSKYKH, M.A. KOVALEVSKAYA,
N.I. KURYSHEVA, A.V. MYAGKOV, M.A. FROLOV, A.Zh. FURSOVA

Pediatrics

I.V. BEREZHNYAYA, N.A. GEPPE, Yu.A. DMITRIYEVA,
O.V. ZAYTSEVA, V.A. REVYAKINA, D.A. TULUPOV

Pulmonology and Otorhinolaryngology

A.A. VIZEL, N.P. KNYAZHESKAYA, S.V. KOZLOV,
Ye.V. PEREDKOVA, Ye.L. SAVLEVICH, O.I. SIMONOVA

Rheumatology, Traumatology and Orthopaedics

L.I. ALEKSEYEVA, L.P. ANANYEVA, R.M. BALABANOVA,
B.S. BELOV, V.I. VASILYEV, L.N. DENISOV, I.S. DYDYKINA,
N.V. ZAGORODNY, I.A. ZBOROVSKAYA, Ye.G. ZOTKIN,
A.Ye. KARATEYEV, N.V. TOROPTSOVA, N.V. CHICHASOVA,
N.V. YARYGIN

Urology and Nephrology

A.B. BATKO, A.Z. VINAROV, S.I. GAMIDOV, O.N. KOTENKOV,
K.L. LOKSHIN, A.G. MARTOV, A.Yu. POPOVA, I.A. TYUZIKOV,
Ye.M. SHILOV

Endocrinology

M.B. ANTSIFEROV, I.A. BONDAR, G.R. GALSTYAN, S.V. DOGADIN,
V.S. ZADIONCHENKO, Ye.L. NASONOV, A.A. NELAYEVA,
V.A. PETERKOVA, V.A. TERESHCHENKO, Yu.Sh. KHALIMOV,
M.V. SHESTAKOVA

Epidemiology and Infections

N.N. BRIKO, G.Kh. VIKULOV, L.N. MAZANKOVA, Ye.V. MELEKHINA,
A.A. NOVOKSHONOV, T.V. RUZHENTSOVA, N.V. SKRIPCHENKO,
A.V. SUNDUKOV, D.V. USENKO, F.S. KHARLAMOVA

Editorial Staff

Editor-in-Chief T. CHEMERIS

Commissioning Editors N. RAMOS, N. FROLOVA

Journalists A. GORCHAKOVA, S. YEVSTAFYEVA

Corrector Ye. SAMOYLOVA

Art Designers T. AFONKIN, N. NIKASHIN

Тираж 7500 экз. Выходит 3 раза в год. Свидетельство о регистрации
СМИ ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005.

Бесплатная подписка на электронную версию журнала
на сайте www.umedp.ru.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных
материалов. Любое воспроизведение материалов и их фрагментов
возможно только с письменного разрешения редакции журнала.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны быть
ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским
договором. Информация размещена на сайте www.umedp.ru.

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен в перечень
рецензируемых научных изданий ВАК и индексируется в системе РИНЦ.

Print run of 7500 copies. Published 3 times a year.
Registration certificate of mass media ПИ № ФС77-23066 of 27.09.2005.

Free subscription to the journal electronic version
on the website www.umedp.ru.

The Editorials is not responsible for the content of advertising materials.
Any reproduction of materials and their fragments is possible only
with the written permission of the journal. The Editorials' opinion
may not coincide with the opinion of the authors.

Authors submitted articles for the publication should be acquainted
with the instructions for authors and the public copyright agreement.
The information is available on the website www.umedp.ru.

'Effective Pharmacotherapy' Journal is included in the list of reviewed
scientific publications of VAK and is indexed in the RSCI system.

Содержание

Клинические исследования

- И.В. НЕСТЕРОВА, С.В. КОВАЛЕВА, Г.А. ЧУДИЛОВА,
Л.В. ЛОМТАТИДЗЕ, С.Н. ПИКТУРНО, В.А. КРУТОВА,
В.В. МАЛИНОВСКАЯ
Роль интеграционной реабилитации иммунной системы
будущих матерей в профилактике рекуррентных
респираторных инфекций у их детей 8
- Р.Р. ГАФУРОВА, Р.М. ФАЙЗУЛЛИНА
Влияние полиморфизма гена FC-фрагмента
рецептора II IgE (FCER2) на эффективность
противовоспалительной терапии у пациентов
детского возраста с бронхиальной астмой 18
- Р.М. ФАЙЗУЛЛИНА, Р.Р. ГАФУРОВА, З.А. ШАНГАРЕЕВА,
А.В. САННИКОВА
Роль приверженности в достижении контроля
над бронхиальной астмой у подростков.
Возможные стратегии и пути их совершенствования 26

Contents

Clinical Studies

- I.V. NESTEROVA, S.V. KOVALEVA, G.A. CHUDILOVA,
L.V. LOMTATIDZE, S.N. PIKTURNO, V.A. KRUTOVA,
V.V. MALINOVSKAYA
The Role of the Integration Rehabilitation of the Immune System
of Expectant Mothers in the Prevention of Recurrent Respiratory
Infections in their Children 8
- R.R. GAFUROVA, R.M. FAYZULLINA
Effect of polymorphism of the FC-fragment
of the IgE receptor II (FCER2) gene on the effectiveness
of anti-inflammatory therapy in patients with childhood
bronchial asthma 18
- R.M. FAYZULLINA, R.R. GAFUROVA, Z.A. SHANGAREEVA,
A.V. SANNIKOVA
The Role of Adherence in Achieving Control
of Bronchial Asthma in Adolescents.
Possible Strategies and Ways to Improve Them 26



Никсар®

Биластин

Неседативный антигистаминный препарат, предназначенный для облегчения симптомов сезонного и круглогодичного аллергического риноконъюнктивита и крапивницы¹



ПУ-НИХ-13-2022-У-РПНТ. Одобрено: июль 2022

Реклама

Никсар улучшает качество жизни²⁻⁴

Сокращенная информация по применению препарата Никсар® (биластин, 20 мг, таблетки)

Показания к применению: симптоматическое лечение аллергического (сезонного и круглогодичного) риноконъюнктивита; для облегчения чихания, ринореи, зуда и заложенности носа, ощущения зуда и жжения в глазах, покраснения глаз, слезотечения; симптоматическое лечение крапивницы; для уменьшения кожного зуда и сыпи. Биластин 20 мг показан к применению у взрослых и детей старше 12 лет. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к биластину или вспомогательным компонентам препарата, возраст до 12 лет, беременность и период грудного вскармливания. **Способ применения и дозы:** Внутрь. Взрослые и дети старше 12 лет: по 1 таблетке препарата Никсар® (20 мг биластина), один раз в сутки. Таблетку принимают за 1 час до или через 2 часа после еды (или фруктового сока), запивая достаточным количеством воды. Риска на таблетке предназначена только для деления таблетки с целью облегчения проглатывания, но не для деления таблетки на две равные дозы. Рекомендуется принимать суточную дозу целиком за один прием. Пациентам с нарушением функции печени, пациентам с нарушением функции почек и пожилым пациентам коррекция дозы не требуется. **Побочное действие:** у пациентов с аллергическим ринитом или хронической идиопатической крапивницей, получавших биластин в дозе 20 мг, общая частота возникновения нежелательных явлений была сопоставима с таковой у пациентов, получавших плацебо (12,7% и 12,8%, соответственно). **Особые указания:** У пациентов с почечной недостаточностью средней или тяжелой степени следует избегать одновременного применения ингибиторов биластина и P-гликопротеина таких как, например, эритромицин, циклоспорин, ритонавир или дицитазем. **Условия отпуска из аптек:** по рецепту. Подробная информация содержится в полном тексте инструкции по применению препарата Никсар® ЛП-003735-290422. Пожалуйста, прочтите полный текст инструкции, чтобы ознакомиться с полным перечнем нежелательных явлений, противопоказаний и мерам предосторожности при применении препарата. Информация для специалистов здравоохранения.

¹ Инструкция по медицинскому применению препарата Никсар® ЛП-003735-290422.

² Jauregui I et al. J Invest Allergol Clin Immunol 2011; 21:16-23

³ Bachert C et al. Allergy. 2009;64:158-65.

⁴ Zuberbier T et al. Allergy 2010;65:516-528

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини», 123112, Москва, Пресненская набережная, 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б. Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01, www.berlin-chemie.ru.



БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ



*Наталья Станиславовна
ТАТАУРЩИКОВА, д.м.н., заведующая
кафедрой клинической иммунологии,
аллергологии и адаптологии
Российского университета
дружбы народов, руководитель
Центра аллергологии и иммунологии
Института пластической хирургии
и косметологии*

Уважаемые коллеги! Дорогие друзья!

Данный номер журнала «Эффективная фармакотерапия. Аллергология и иммунология» посвящен обсуждению вопросов, связанных с профилактикой и современными аспектами лечения пациентов с бронхиальной астмой. Особенно сложной эта проблема является для педиатрических пациентов. Фенотип бронхиальной астмы, ассоциированной с рекуррентными ОРВИ, имеет свои особенности терапевтической тактики. Профилактика нарушений системы иммунитета у матерей групп риска на этапах планирования беременности создает прочную основу для контроля аллергических заболеваний и заболеваний с инфекционным синдромом у их детей.

Этот номер вновь дает нам пищу для размышлений в отношении использования разных групп фармакологических препаратов, позволяющих персонализированно корректировать патологию иммунной системы. Результаты исследований, представленные авторами публикаций, позволяют расширить наши представления о механизмах иммунопатогенеза воспалительного каскада у иммунокомпрометированного пациента с бронхиальной астмой и обосновать использованные патофизиологические подходы в лечении таких пациентов.

В следующем номере мы продолжим обсуждать стратегии эффективной терапии у пациентов с разной патологией системы иммунитета.

НОВОСТИ
СТАТЬИ
ЖУРНАЛЫ
МЕРОПРИЯТИЯ
ВИДЕО
ПРЕСС-РЕЛИЗЫ
ОНЛАЙН-МЕДИА



umedp.ru

Медицинский портал для врачей

Акушерство
и гинекология
Аллергология
и иммунология
Анестезиология
и реаниматология
Гастроэнтерология
Дерматовенерология
Инфекционные
болезни
Кардиология
Неврология
Онкология
Организация
здравоохранения
Оториноларингология
Офтальмология
Педиатрия
Психиатрия
Пульмонология
Ревматология
Терапия
Урология
Эндокринология

uMEDp
(Universal Medical Portal) создан при участии ведущих экспертов различных областей медицины, много лет сотрудничающих с издательским домом «Медфорум». Собранные в рамках издательских проектов научно-медицинские материалы стали отправной точкой в развитии сетевого ресурса.

5105
статей

Информация на сайте uMEDp носит научный, справочный характер, предназначена исключительно для специалистов здравоохранения.

uMEDp – медицинский портал для врачей, объединяющий информацию о современных решениях для практики. Статьи экспертов по основным специальностям, обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости, видеоматериалы (в прямой трансляции или записи) составляют основное содержание портала.



¹ Кубанский
государственный
медицинский
университет,
Краснодар

² Российский
университет
дружбы
народов,
Москва

³ Национальный
исследовательский
центр эпидемиологии
и микробиологии
им. почетного
академика
Н.Ф. Гамалеи

Роль интеграционной реабилитации иммунной системы будущих матерей в профилактике рекуррентных респираторных инфекций у их детей

И.В. Нестерова, д.м.н., проф.^{1,2}, С.В. Ковалева, д.м.н.¹, Г.А. Чудилова, д.б.н.¹, Л.В. Ломгатидзе, к.б.н.¹, С.Н. Пиктурно¹, В.А. Крутова¹, В.В. Малиновская, д.б.н.³

Адрес для переписки: Ирина Вадимовна Нестерова, inesterova1@yandex.ru

Для цитирования: Нестерова И.В., Ковалева С.В., Чудилова Г.А. и др. Роль интеграционной реабилитации иммунной системы будущих матерей в профилактике рекуррентных респираторных инфекций у их детей. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (44): 8–17.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-44-8-17

Введение. Реабилитация детей с рекуррентными респираторными инфекциями (РРИ) включает уточнение причин частой респираторной заболеваемости, детализацию материнского анамнеза и генетической предрасположенности, особенностей клинических проявлений ОРВИ и верификации ведущего диагноза, в том числе иммунокомпрометированности. Несмотря на достигнутые успехи в оздоровлении детей с РРИ, становится очевидной необходимость профилактики РРИ уже на этапе прегравидарной подготовки их матерей.

Материалы и методы. Клинико-иммунологически обследовано 86 иммунокомпрометированных женщин 20–33 лет: с экстрагенитальной патологией (ЭГП) – РРИ, хронические заболевания респираторного тракта и ЛОР-органов ($n = 42$); с генитальной патологией (ГП) – хронические инфекционно-воспалительные заболевания (ИВЗ) генитального тракта ($n = 46$). Группа сравнения – 20 условно здоровых женщин. Проведен ретроспективный анализ с оценкой частоты и длительности РРИ у 45 детей (до трех лет), рожденных от наблюдаемых женщин.

Результаты. У иммунокомпрометированных женщин с нетипично протекающими ЭГП и ГП выявлена дисрегуляция иммунной системы с доминирующими нарушениями в виде дефектного функционирования нейтрофильных гранулоцитов (НГ), дефицита интерферона γ (IFN γ). Разработана интеграционная программа прегравидарной реабилитации иммунной системы (ИППРИС) иммунокомпрометированных женщин, которая включала дополнительное к традиционной терапии использование таргетной комбинированной интерфероно- и иммунотерапии (рекомбинантный ИФНа2b в сочетании с антиоксидантами; глюкозаминилмурамилдипептид). ИППРИС демонстрирует позитивные клинико-иммунологические эффекты, превосходящие эффекты традиционной терапии, и позволяет не только восстановить основные противoinфекционные механизмы врожденного и адаптивного иммунитета при ИВЗ экстрагенитальной и генитальной локализации, существенно повысить репродуктивный потенциал иммунокомпрометированных женщин в виде увеличения частоты возникновения беременностей в течение трех месяцев после лечения, уменьшения на 30% репродуктивных потерь, но и профилактировать возникновение у их детей РРИ и вторичного иммунодефицита.

Заключение. Применение ИППРИС у иммунокомпрометированных женщин с ИВЗ различной локализации способствовало улучшению здоровья рожденных ими детей, у 47,8% детей клинических признаков иммунокомпрометированности (РРИ) не наблюдалось.

Ключевые слова: инфекционно-воспалительные заболевания, рекуррентные респираторные инфекции, иммунокомпрометированность, прегравидарная подготовка, иммунотерапия



Введение

Достижения современной медицины позволяют профилировать возникновение острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) у взрослых и детей. Однако в структуре инфекционных болезней лидирующие позиции по-прежнему занимают ОРВИ с удельным весом, в частности в детской популяции, до 65–90%, среди которых в эпидемический сезон 2017–2019 гг. около 80% приходилось на долю респираторных инфекций негриппозной этиологии. ОРВИ являются одной из основных причин госпитализации детей раннего детского возраста – до 39,5% и в 7% случаев – причиной смерти детей в стационарах [1–4]. При этом на детей с рекуррентными респираторными инфекциями (РРИ) приходится 50–60% всех регистрируемых заболеваний и около 20% детей болеют ОРВИ практически ежемесячно [5–8]. Современный взгляд на РРИ, базирующийся на научных исследованиях и практическом опыте, отражает единое мнение о неоднородности группы детей с РРИ, что диктует необходимость верификации основного диагноза и разработки персонализированных подходов к реабилитации пациентов. Так, РРИ могут быть клиническим проявлением врожденных ошибок иммунитета (первичных иммунодефицитов), генетической предрасположенности к проявлениям иммунного дисбаланса, иммунологической незрелости с развитием транзиторной иммунной дисрегуляции, аллергических заболеваний, хронических инфекционно-воспалительных заболеваний различной этиологии и локализации [9–14]. В то же время высокая частота повторяемости ОРВИ во многом определяется неадекватностью реагирования иммунной системы, приводящей к развитию вторичного иммунодефицита под влиянием различных неблагоприятных антенатальных, перинатальных, средовых факторов. Дефектное функционирование иммунной системы может нарушать распознавание и клиренс патогенов (бактерий, вирусов, грибов, простейших), что приводит к развитию различных острых и хронических заболеваний и зачастую их нетипичному течению [8, 15–18]. Нетипично протекающие инфекционно-воспалительные заболевания (НПИВЗ) характеризуются упорным рецидивированием или латентностью, затяжным течением или значительной тяжестью и генерализацией воспалительного процесса с развитием септических осложнений и в своей основе имеют негативную модификацию функций клеток иммунной системы. При лечении НПИВЗ отмечается кратковременный позитивный эффект или резистентность к методам стандартной терапии.

Значительная представленность и лидерство респираторных вирусов и их серотипов в этиологической структуре респираторных инфекций (40–95%) определяют дальнейшее развитие воспалительного процесса, связанного с литическим воздействием вирусов на эпителий слизистых оболочек респираторного тракта, что может стимулировать существенное увеличение бактериальной нагрузки, развитие вто-

ричных осложнений различной локализации [19–21]. С другой стороны, к настоящему времени известно, что бактериальная суперинфекция способствует повышению восприимчивости организма к вирусной инфекции, тем самым замыкая порочный круг. Маркеры респираторных вирусов обнаруживаются в эпителиальных клетках и непосредственно в клетках иммунной системы вне клинических проявлений ОРВИ, что говорит об их персистенции, сопровождается РРИ и дисрегуляцией иммунной системы [22]. Важно отметить и то, что в периоды клинического благополучия у детей с РРИ частота выявления контаминации слизистой оболочки носоглотки вирусами респираторной группы более чем в три раза выше в сравнении с эпизодически болеющими ОРВИ, и самосаниции у детей с высокой частотой выявления вирусной контаминации носоглотки не происходит [23].

Среди причин, приводящих к возникновению РРИ, выделяют различные экзогенные и эндогенные факторы, которые важно учитывать при разработке комплекса лечебно-профилактических мероприятий. Следует отметить, что во всех семьях детей с РРИ выявлена инфицированность практически всех других членов семей (94%) и преобладание вирусно-бактериального варианта инфицирования [24]. С нашей точки зрения, особый интерес представляет неблагоприятный материнский анамнез иммунокомпрометированных детей с РРИ. Так, разнообразной хронической соматической патологией страдали 75% матерей иммунокомпрометированных детей с РРИ, при этом обострение хронических соматических заболеваний во время беременности возникало у 64,3% матерей, что потребовало проведения антибактериальной и противовоспалительной терапии. Из хронической инфекционно-воспалительной патологии наиболее часто встречались хронические заболевания ЛОР-органов и респираторного тракта (хронический тонзиллит, хронический фарингит, хронический синусит, хронический бронхит) – 47,6%, 38% женщин имели патологию мочеполовой системы (хронический пиелонефрит, хронический сальпингоофорит, хронический метроэндометрит). До наступления беременности 82,1% матерей переносили частые повторные ОРВИ. Более половины матерей (53,6%) имели постоянный контакт в семье с родственниками, страдающими подобной патологией. Во время беременности ОРВИ зарегистрированы у подавляющего большинства женщин – 92,9%, причем у 75% матерей ОРВИ возникали на ранних сроках беременности (до 12 недель) [5, 25]. Другими авторами также показано, что факторами риска частой респираторной заболеваемости у детей являются возникающие во время беременности острые инфекционные заболевания или обострения хронических заболеваний [26, 27].

С учетом вышеизложенного можно предположить, что развитие у женщин репродуктивного возраста дефектного функционирования иммунной системы



с клиническими проявлениями в виде инфекционно-воспалительных заболеваний (ИВЗ) различной локализации играет важную роль как в возникновении, течении и исходе беременности, так и в формировании иммунокомпromетированности у детей раннего возраста и обосновывает использование прегравидарной реабилитации иммунной системы женщин.

Цель исследования – обосновать необходимость использования иммунокомпromетированными женщинами с ИВЗ различной локализации прегравидарной реабилитации иммунной системы для оптимизации их лечения и профилактики рекуррентных респираторных инфекций у рожденных ими детей.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 106 женщин репродуктивного возраста (от 20 до 33 лет) с хроническими генитальными и экстрагенитальными патологиями вне периода острых клинических проявлений и условно здоровые женщины, распределенные на следующие клинические группы в соответствии с терапевтической тактикой:

- группа 1 до лечения – 42 женщины с экстрагенитальной патологией (ЭГП), в частности с инфекционно-воспалительными заболеваниями дыхательной системы, ЛОР-органов: РРИ, хронические заболевания респираторного тракта и ЛОР-органов;
- группа 1 после лечения (ТТ-ИТ) – 23 женщины с ЭГП, получавшие интеграционную программу реабилитации иммунной системы (ИПРИС), включающую традиционную терапию (ТТ) и иммуностропную терапию (ИТ);
- группа 1 после лечения (ТТ) – 19 женщин с ЭГП, получавших прегравидарную традиционную терапию (ТТ);
- группа 2 до лечения – 44 женщины с генитальной патологией (ГП): хронические инфекционно-воспалительные заболевания (ИВЗ) генитального тракта;

- группа 2 после лечения (ТТ-ИТ) – 22 женщины с ГП, получавшие ИПРИС, включающую традиционную терапию (ТТ) и иммуностропную терапию (ИТ);
- группа 2 после лечения (ТТ) – 22 женщины с ГП, получавшие прегравидарную традиционную терапию (ТТ).

Группу сравнения составили 20 условно здоровых женщин репродуктивного возраста, обратившихся в клинику с целью установки внутриматочной спирали.

Методом проточной цитофлуориметрии (FC500 Beckman Coulter, США) с соответствующими МкАТ Beckman Coulter International S.A. (Франция) проведено иммунофенотипирование Т- и В-лимфоцитов, естественных киллерных клеток (ЕКК, CD3⁺CD16⁺CD56⁺) периферической крови (ПК), рассчитан иммунорегуляторный индекс (ИРИ, CD3⁺CD4⁺/CD3⁺CD8⁺). Тестирование фагоцитарной и микробицидной функций НГ осуществлялось с определением количества активно фагоцитирующих *St. aureus* НГ (%ФАН), захвата (фагоцитарное число – ФЧ, фагоцитарный индекс – ФИ), оценкой переваривающей активности (процент переваривания – %П, индекс переваривания – ИП). NADPH-оксидазную активность НГ определяли по показателям NBT-теста спонтанного (сп.) и стимулированного (ст.) (*St. aureus*); при этом учитывали процент формазан-позитивных клеток (%ФПК), средний цитохимический индекс (СЦИ), по соотношению %ФПКст/%ФПКсп рассчитывали коэффициент мобилизации (КМ). Методом ИФА определяли уровни сывороточных IgA, IgM, IgG, цитокинов IL-6, IL-10, IL-1RA, TNFα, IL-1β, IFNγ (тест-системы ООО «Вектор-Бест», Новосибирск).

Нами был проведен ретроспективный анализ с оценкой состояния здоровья 45 детей обоего пола до трехлетнего возраста, рожденных от иммунокомпromетированных женщин, вошедших в исследование: 22 ребенка (10 девочек и 12 мальчиков), рожденных от матерей с ГП, и 23 ребенка

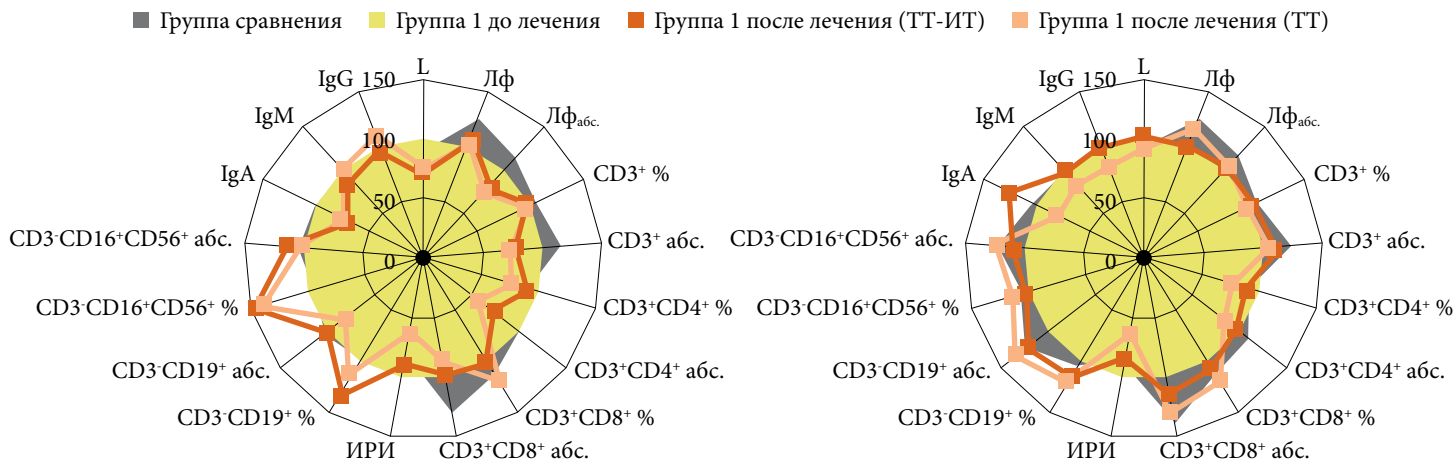


Рис. 1. Эффект интеграционной прегравидарной программы реабилитации иммунной системы на клеточный и гуморальный иммунитет женщин с экстрагенитальной патологией (группа 1) и генитальной патологией (группа 2) (в % от группы сравнения)

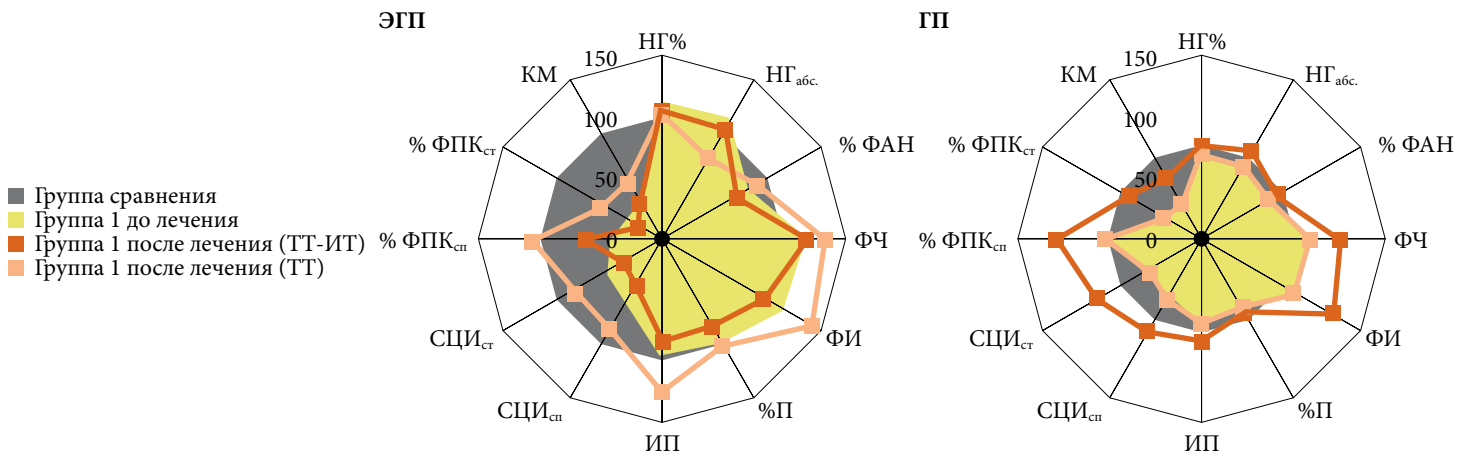


Рис. 2. Эффект интеграционной прегравидарной программы реабилитации иммунной системы на функциональную активность нейтрофильных гранулоцитов у женщин с экстрагенитальной патологией (группа 1) и генитальной патологией (группа 2) (в % от группы сравнения)

(12 девочек и 11 мальчиков), рожденных от женщин с ЭГП. При этом учитывали клинические признаки иммунокомпрометированности: высокая частота ОРВИ в год (более 10 раз в год), их значительная продолжительность (7–14 и более дней), осложненное течение ОРВИ с присоединением бактериальной суперинфекции.

Статистическую обработку данных осуществляли в компьютерных программах Microsoft Excel 2016 и StatPlus 2010. Использовали непараметрические статистические критерии Вилкоксона и Манна – Уитни. Результаты представляли в виде медианы (верхний и нижний квартиль) – Me (Q1; Q3). Статистически значимые различия определяли при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

На основании сбора анамнеза были выявлены женщины, имеющие клинические признаки иммунокомпрометированности [8]. Так, у женщин с ЭГП (группа 1 до лечения) обращает на себя внимание высокая частота рекуррентных ОРВИ (четыре и более эпизодов в год) – 8,8 (6,8; 10,3) эпизодов ОРВИ в год и обострений хронических инфекционно-воспалительных заболеваний респираторного тракта и ЛОР-органов (три и более эпизодов в год) – 4,6 (4,0; 5,9) эпизодов в год. Хронические заболевания респираторного тракта и ЛОР-органов представлены хроническим тонзиллитом (52,4%), хроническим фарингитом (35,7%), хроническим синуситом (30,9%). Длительность ОРВИ составляла 12,6 (9,4; 14,7) дней. В лечении значительных по продолжительности ОРВИ зачастую из-за присоединения вторичной бактериальной инфекции нижних дыхательных путей и ЛОР-органов часто использовали антибактериальную терапию – 6,8 (4,0; 7,9) курсов в год.

У женщин с хроническими ИВЗ генитального тракта (группа 2 до лечения) клинические заболевания характеризовались возникновением частых обострений (два-три и более раз в год) и/или вялотекущим

течением, недостаточным эффектом от проводимых лечебных мероприятий. Структура ГП представлена хроническим сальпингофоритом (79,5%), хроническим метроэндометритом (61,4%) и хроническим вульвовагинитом (38,6%), не встречающимся изолированно.

В результате комплексного исследования иммунной системы (ИС) женщин с ИВЗ генитального тракта, респираторного тракта и ЛОР-органов была выявлена дисрегуляция ИС.

У женщин с ЭГП (группа 1 до лечения), впервые планирующих беременность, установлен дисбаланс субпопуляций лимфоцитов, смещаемый в сторону преобладания киллерных клеток ($CD3^+CD8^+$ -лимфоцитов) ($p < 0,05$), необходимых для обеспечения противовирусного иммунитета в острый период, который сохраняется вне периода острых клинических проявлений. В то же время РРИ не приводят к приросту ЕКК. Супрессивная направленность иммунного ответа прослеживается и по отношению к гуморальному иммунитету (IgA, IgM, IgG) – отсутствие повышения сывороточных иммуноглобулинов для осуществления эффекторных функций клетками при элиминации вирусных и бактериальных патогенов (рис. 1).

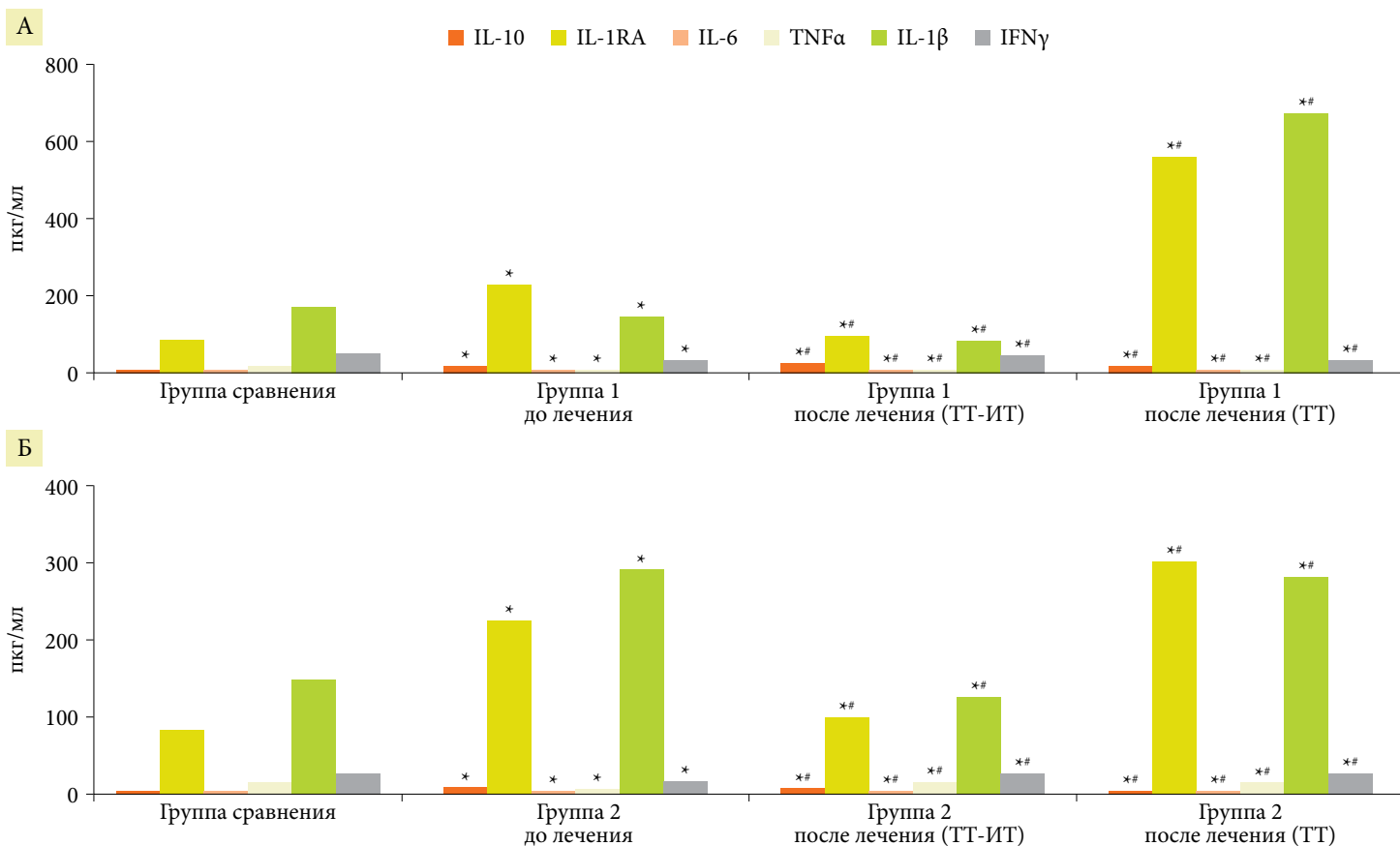
У женщин с ГП (группа 2 до лечения) вне периода видимых острых клинических проявлений, впервые планирующих беременность, выявлен дисбаланс функционирования клеточного иммунитета за счет незначительного увеличения абсолютного количества $CD3^+CD19^+$ -лимфоцитов, $CD3^+CD4^+$ -лимфоцитов на фоне значимого увеличения количества $CD3^+CD8^+$ -лимфоцитов ($p < 0,05$) со снижением в 1,3 раза соотношения клеток с хелперной и цитотоксической активностью (ИРИ, $p < 0,05$), незначительное повышение количества $CD3^+CD19^+$ -лимфоцитов и цитотоксических клеток врожденного иммунитета – $CD3^+CD16^+CD56^+$ -лимфоцитов, что свидетельствует об усилении клеточных реакций



адаптивного и врожденного иммунитета. При этом имеет место отсутствие ответа сывороточных IgA, IgM, IgG на хронический воспалительный процесс с риском развития недостаточности гуморальной защиты как слизистых, так и более глубоких тканей генитального тракта, не зависящим от этиологии инфекционного процесса (рис. 1).

У женщин с ЭГП и ГП отмечается нарушение эффекторных функций НГ, которое имеет сходные черты и представлено уменьшением содержания активно фагоцитирующих клеток, активацией их поглотительной способности и снижением NADPH-оксидазной активности с истощением резервного микробицидного потенциала. Однако в группе женщин с ГП дополнительно отмечается снижение переваривающей активности. В целом повреждение НГ негативно отражается прежде всего на осуществлении ими как бактерицидной, так и вирусоцидной функции, что создает платформу для поддержания воспаления, возникновения в более ранние сроки как острых, так и обострений хронических ИВЗ и является иммунологическим критерием иммунокомпromетированности женщин с ГП и ЭГП (рис. 2).

При оценке уровня цитокинов установлено увеличение содержания противовоспалительных IL-10 и IL-1RA у женщин с ЭГП и ГП, обладающих иммуносупрессирующим действием. В то же время наблюдается повышенный уровень провоспалительных цитокинов – IL-6 и IL-1 β (только при ГП). В обеих группах исследования отмечался дефицит IFN γ (рис. 3). Выявленные нарушения функционирования ИС создают предпосылки для поддержания вялотекущего воспалительного процесса при кажущемся клиническом улучшении как в генитальном тракте, так и в респираторном тракте и ЛОР-органах и повышают вероятность частых обострений хронических ИВЗ, возникновения РРИ под влиянием различных негативных триггерных факторов. В связи с вышеизложенным обоснована необходимость использования в прегравидарной подготовке иммунотерапии, направленной на устранение дисрегуляции ИС – дефектного функционирования НГ, дефицита IFN γ . Прегравидарная подготовка женщин с ЭГП и ГП началась не менее чем за три месяца до планируемой беременности. При выявлении обострения хронических ИВЗ генитального тракта сначала проводилось адекватное лечение (антибактериальная



* Статистически значимые различия по отношению к группе сравнения ($p < 0,05$); # статистически значимые различия показателей в подгруппах группы 1 и группы 2 после лечения по сравнению с показателями до лечения ($p < 0,05$).

Рис. 3. Влияние интеграционной прегравидарной программы реабилитации иммунной системы на содержание цитокинов периферической крови при экстрагенитальной и генитальной патологии у женщин репродуктивного возраста



и противовоспалительная терапия). Лечение-профилактические мероприятия у женщин с ЭГП включали санацию очагов хронической инфекции респираторного тракта и ЛОР-органов до достижения ремиссии с включением локальной и/или системной антибактериальной терапии. Данное исследование начиналось в период ремиссии хронических инфекционно-воспалительных заболеваний генитального тракта, респираторного тракта и ЛОР-органов и вне острых проявлений ОРВИ. Традиционная терапия состояла из дотации витаминов и микроэлементов (фолаты, йод, полиненасыщенные жирные кислоты, поливитаминно-минеральные комплексы), коррекции вагинального микробиоценоза, дисбиотических нарушений слизистых ротоглотки и кишечника. Данные подходы отражены в клиническом протоколе, разработанном Междисциплинарной ассоциацией специалистов репродуктивной медицины (МАРС) [28]. С целью коррекции дефектного функционирования ИС с доминирующими дефектами НГ и системы ИФН (дефицит $IFN\gamma$), а также для сохранения репродуктивного потенциала иммунокомпрометированных женщин с ЭГП и ГП, снижения инфекционного риска, влияющего как на возникновение, течение и исход беременности, так и на развитие внутриутробной инфекции у плода, разработана и проведена интеграционная программа прегравидарной реабилитации иммунной системы (ИППРИС) иммунокомпрометированных женщин с данными патологиями, которая включала дополнительное к традиционной терапии использование таргетной комбинированной интерфероно- и иммунотерапии (таблица). Установлено, что у женщин с ЭГП после проведения ИППРИС наблюдались снижение абсолютного содержания $CD3^+T$ -лимфоцитов ($p < 0,05$), $CD3^+CD4^+T$ -лимфоцитов ($p < 0,05$) и повышенного до лечения количества $CD3^+CD8^+T$ -лимфоцитов, прирост относительного количества $CD3^+CD16^+CD56^+$ -лимфоцитов ($p < 0,05$), то есть восстановился баланс между клетками с хелперной и цитотоксической активностью при видимом клиническом улучшении и уменьшении как антигенной нагрузки, так и воспалительной реакции. Однако сохранялся установленный до лечения неадекватный ответ гуморального иммунитета вследствие снижения в 1,5 раза IgA , что предполагает, прежде всего,

дефекты мукозального иммунитета и служит критерием риска для более раннего повтора ОРВИ или обострения хронических заболеваний респираторного тракта и ЛОР-органов. Влияние комплексного лечения без включения интерфероно- и иммунотерапии на клеточный и гуморальный иммунитет женщин с ЭГП оказалось менее эффективным (рис. 1). Положительные эффекты влияния ИППРИС на параметры клеточного и гуморального иммунитета более выражены и у женщин с хроническими ИВЗ генитального тракта: снизилось абсолютное количество $CD3^+T$ -лимфоцитов, $CD3^+CD4^+T$ -лимфоцитов, $CD3^+CD8^+T$ -лимфоцитов, что положительно сказалось на балансе клеток с хелперной и цитотоксической активностью. Настораживающая до лечения неадекватность гуморального иммунитета на хронический воспалительный процесс к окончанию лечения сгладилась, и определялось значимое повышение уровня сывороточного IgA ($p < 0,05$), который обеспечивает защиту от проникновения патогенов, в первую очередь через слизистые оболочки (рис. 1).

У женщин с ЭГП в клинически благополучный период вместо ожидаемого повышения фагоцитарной и микробицидной активности НГ ввиду частых ОРВИ и короткого межрецидивного периода хронической патологии отмечалась дефектность НГ, а по окончании иммунотерапии при нормализации процессов поглощения другие дефекты НГ становятся более явными – дефицит ФАН, $NADPH$ -оксидазная активность, но при этом значительно уменьшается вирусная и бактериальная агрессия, поскольку клинически у женщин существенно сокращается частота ОРВИ, обострений хронических заболеваний респираторного тракта и ЛОР-органов (рис. 2).

При проведении только традиционной терапии у женщин с ЭГП активация поглотительной и переваривающей активности НГ свидетельствует об участии НГ в поддержании воспалительного процесса с высоким риском более быстрого развития острых или обострения хронических заболеваний респираторного тракта и ЛОР-органов, что может негативно сказаться на планируемой беременности.

В результате проведения ИППРИС у женщин с ГП наблюдалась реставрация дефектного функционирования НГ с достижением баланса между процессами

Интеграционная программа прегравидарной реабилитации иммунной системы иммунокомпрометированных женщин с экстрагенитальной и генитальной патологией с включением комбинированной интерфероно- и иммунотерапии

Цель применения препарата	Схема терапии
Коррекция и модуляция ИФН-статуса	Системная терапия рекомбинантным интерфероном $\alpha 2b$ (рИФНа2b) в сочетании с антиоксидантами (Виферон): <ul style="list-style-type: none"> ■ 1 млн МЕ одна свеча два раза в день – 10 дней, ■ далее 1 млн МЕ одна свеча два раза в день, три дня в неделю, через 48–72 часа – две недели; ■ далее 1 млн МЕ одна свеча один раз в день три дня в неделю, через 48–72 часа – две недели; ■ далее 1 млн МЕ одна свеча два раза в день два дня в неделю, через 72 часа – 2 недели. Курс – два месяца
Направленная коррекция нарушений НГ	Глюкозаминилмурамилдипептид – ГМДП (ликопид) 1 мг по две таблетки два раза в день (4 мг/сутки) сублингвально за 20–30 мин до еды ежедневно – 10 дней, далее по одной таблетке два раза в день (2 мг/сутки) – два дня в неделю (понедельник, четверг) – один месяц. Курс – 1,5 месяца



поглощения и микробицидной активности. Эффект влияния ТТ без иммунотерапии не способствовал восстановлению дефектного функционирования НГ. Наибольшую эффективность ИППРИС демонстрирует при хронических ИВЗ генитального тракта в отношении эффекторных функций НГ: восстановились резервные возможности, устранился существующий дисбаланс между процессами поглощения и микробицидной активностью НГ. При ЭГП после использования иммунотерапии на фоне позитивных клинических эффектов отмечалось сохранение дисфункций НГ, что свидетельствует о более тяжелом повреждении системы НГ при РРИ, хронических заболеваниях респираторного тракта и ЛОР-органов и необходимости более длительной коррекции выявленных нарушений.

Традиционная прегравидарная подготовка не позволила устранить дисбаланс в системе сывороточных цитокинов, а по ряду цитокинов отмечалась диагностически неблагоприятная динамика – дальнейший рост IL-6, IL-1 β , IL-10 при ЭГП, а также IL-1RA и TNF α при ГП и отсутствие восстановления дефицита IFN γ у женщин репродуктивного возраста с ИВЗ различной локализации. При проведении ИППРИС имело место снижение IL-1 β и повышение его рецепторного антагониста (IL-1RA) при ГП, а также существенное снижение IL-6, IL-10, при этом уровень IFN γ восстанавливался как при ЭГП, так и при ГП (рис. 3).

Проведенная ИППРИС женщинам с хроническими ИВЗ генитального тракта и с РРИ, хроническими заболеваниями ЛОР-органов способствовала достижению позитивных клинических эффектов. Увеличилась частота наступления беременности в большем проценте случаев у женщин с ЭГП (на 7,7%), чем у женщин с ГП, и при этом беременность наступала в более ранние сроки – в течение трех месяцев после проведения ИППРИС по сравнению с женщинами, получавшими только ТТ. Важно и то, что в группах женщин с ГП и ЭГП после проведения иммунотерапии значительно сократилась частота возникновения самопроизвольных выкидышей – на 30% по сравнению с прегравидарной традиционной терапией, а патология беременности (патологическое предлежание плода, угроза прерывания беременности, гестоз, маловодие, фетоплацентарная недостаточность, ОРВИ) и родов (аномалия родовой деятельности) реже регистрировалась при ЭГП.

У женщин с ЭГП, получавших иммунотерапию, значительно сократилась частота повторных ОРВИ, обострений хронических заболеваний респираторного тракта и ЛОР-органов до момента наступления беременности, что существенно увеличило длительность периода, как между эпизодами ОРВИ, так и между обострениями хронической бактериальной инфекции ЛОР-органов. При этом заболевания протекали более сглаженно с возможным применением преимущественно локальной, реже системной антибактериальной терапии.

У женщин с ГП отмечались положительные клинические эффекты при проведении иммунотерапии в виде уменьшения количества обострений, увеличения длительности безрецидивного периода хронических заболеваний генитального тракта, восстановления репродуктивных функций и иммунного статуса.

У женщин с ГП из 29 возникших беременностей 22 беременности (75,9%) закончились успешным родоразрешением в срок от 38 до 40 недель; с ЭГП беременность возникла у 34 женщин, которая закончилась срочными родами у 23 женщин (67,6%). Все дети родились доношенными. В раннем неонатальном периоде у детей не было выявлено признаков родовой травмы, асфиксии в родах, аспирации, внутриутробного инфицирования или инфицирования в родах. В позднем неонатальном периоде также не выявлялись признаки инфекционно-воспалительной патологии у детей. Таким образом, своевременное планирование беременности с проведением комплекса лечебно-диагностических мероприятий, безусловно, снижает риск рождения ребенка с внутриутробной инфекцией, а также уменьшает число осложнений во время беременности и родов.

Темповые изменения показателей физического развития исследуемых детей на первом году жизни соответствовали среднему физическому развитию детей. Дети в 100% случаев в среднем до 1 года жизни при вскармливании получали грудное молоко, из них 86,7% находились на естественном вскармливании, а 13,3% детей – на смешанном вскармливании.

Ретроспективный анализ через три года состояния детей, рожденных от иммунокомпрометированных женщин с ИВЗ различной локализации, включенных в исследование, показал, что у 54,5% детей, рожденных от иммунокомпрометированных матерей с ГП, и у 47,8% детей, рожденных от матерей с ЭГП, отмечался ранний дебют первых эпизодов ОРВИ (3–6 месяцев), а повышение частоты ОРВИ до 10 и более раз в год с одного года. При этом частота возвратных ОРВИ у детей, рожденных от иммунокомпрометированных матерей с ГП и ЭГП, получавших ИППРИС, была меньше, чем у детей, рожденных от матерей, находившихся на традиционной прегравидарной подготовке (на 16,6% при ГП и на 9% при ЭГП у женщин соответственно) (рис. 4).

Сравнительный анализ показал, что у детей, рожденных от матерей с ЭГП, в более ранние сроки возникали первые эпизоды ОРВИ – в 3,5 (2,6; 4,8) месяцев жизни по сравнению с детьми, рожденными от матерей с ГП – 5,4 (4,9; 6,5) месяцев жизни ($p < 0,05$), что может быть связано, с одной стороны, с контактом с матерью, у которой также в ранние сроки после родов возникали ОРВИ, в том числе осложняющиеся вторичной бактериальной инфекцией респираторного тракта и ЛОР-органов, а с другой – со снижением резистентности ребенка к ОРВИ вследствие нарушения функционирования ИС. У детей, рожденных от матерей с ЭГП, более часто регистрировалась



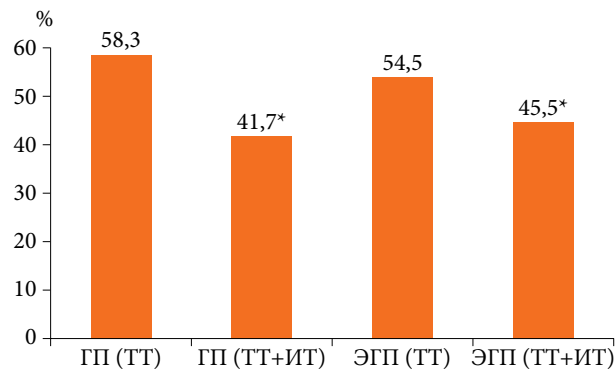
острая бактериальная инфекция респираторного тракта и ЛОР-органов (острый бронхит, острая пневмония, острый средний отит, острый гнойный аденоидит), осложняющие ОРВИ, что пролонгировало заболевания и требовало более частого назначения антибактериальной терапии – до 8–9 курсов в год ($p < 0,05$).

В целом, проведение ИППРИС иммунокомпрометированным женщинам с ИВЗ различной локализации оказало позитивный эффект на здоровье рожденных ими детей, и у 47,8% детей клинических признаков иммунокомпрометированности в раннем детском возрасте не наблюдалось.

Проведенными исследованиями доказана необходимость и разработан алгоритм стратегии и тактики прегравидарной реабилитации иммунной системы иммунокомпрометированных женщин с ИВЗ различной локализации с включением иммунотерапии, демонстрирующий позитивную клинико-иммунологическую эффективность (рис. 5).

Заключение

Анализ данных современной научной литературы и результатов собственных исследований позволяет сделать заключение о необходимости и иммунопатогенетической обоснованности проведения прегравидарной подготовки женщин с хроническими ИВЗ генитального тракта и женщин с высокой частотой заболеваемости ОРВИ, хроническими заболеваниями респираторного тракта и ЛОР-органов с использованием наряду с традиционной терапией иммунотерапии препаратами таргетного действия (рекомбинантный ИФН α 2b в сочетании с антиоксидантами; глюкозаминилмурамилдипептид).



Примечание. ГП – генитальная патология у матерей; ЭГП – экстрагенитальная патология у матерей; * статистически значимые различия между группами матерей с ГП и ЭГП, получавших традиционную терапию и иммунотерапию, и матерей, получавших традиционную терапию ($p < 0,05$).

Рис. 4. Количество детей с рекуррентными респираторными инфекциями, рожденных от иммунокомпрометированных матерей с генитальной и экстрагенитальной инфекционно-воспалительной патологией, получавших прегравидарную подготовку

В результате прегравидарной подготовки женщин с хроническими ИВЗ различной локализации получены более выраженные позитивные клинико-иммунологические эффекты в группах женщин, которые получали разработанную ИППРИС. Разработанная программа комбинированной системной интерферонотерапии и иммунотерапии позволяет не только восстановить основные противоиные механизмы врожденного и адаптивного иммунитета при ИВЗ экстрагенитальной и генитальной локализации, но и существенно повысить репродуктивный

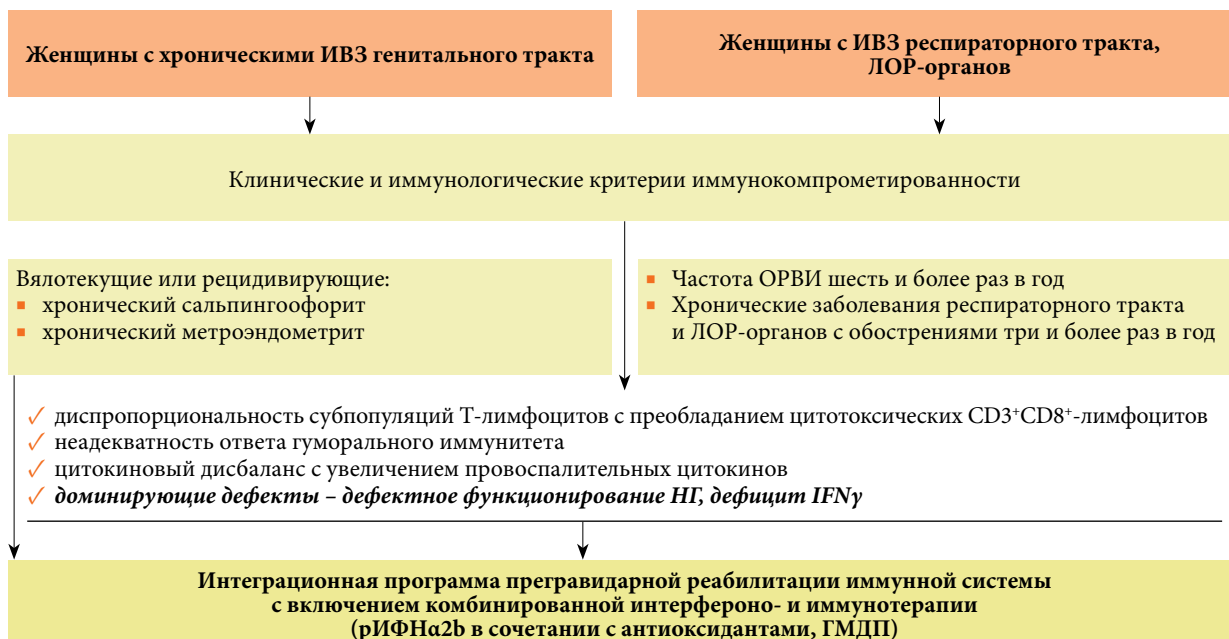


Рис. 5. Стратегия и тактика прегравидарной реабилитации иммунной системы иммунокомпрометированных женщин с инфекционно-воспалительными заболеваниями с включением иммунотерапии



потенциал иммунокомпрометированных женщин в виде увеличения частоты возникновения беременностей, уменьшения репродуктивных потерь, а также снижения числа осложнений беременности и родов. В настоящем исследовании прослежена связь между неблагоприятным инфекционным материнским анамнезом у иммунокомпрометированных матерей с ИВЗ различной локализации и ранним дебютом и большей частотой встречаемости РРИ и вторичного иммунодефицита у детей раннего возраста, родившихся от иммунокомпрометированных матерей, не получавших иммунотерапию в прегравидарной подготовке. Показана клинико-иммунологическая эффективность проведения ИППРИС иммуноком-

прометированным женщинам репродуктивного возраста с ИВЗ различной локализации, способствующая реставрации выявленных нарушений ИС, сохранению репродуктивного потенциала женщин и созданию благоприятной платформы с целью профилактики чрезмерной нагрузки инфекционными антигенами и иммунокомпрометированности у рожденных ими детей (у 47,8% детей клинических признаков иммунокомпрометированности в раннем детском возрасте не наблюдалось).

Финансирование.

Исследование выполнено в рамках государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации № 121031000071-4.

Литература

1. Кокорева С.П., Трушкина А.В., Разуваев О.А., Казарцева Н.В. Этиологическая структура острых респираторных заболеваний в 2009–2013 гг. у детей г. Воронежа. *Детские инфекции*. 2015; 4: 53–56.
2. Трушкина А.В., Казарцева Н.В. Клинические особенности острых респираторных заболеваний различной этиологии у детей. *Прикладные информационные аспекты медицины*. 2017; 20 (3): 66–70.
3. Телеш М.А., Алдохина Е.О. Эпидемиологические особенности и сравнительная эффективность противовирусных препаратов у детей с гриппом и ОРВИ. *Смоленский медицинский альманах*. 2020; 1: 270–273.
4. Рябиченко Т.И., Скосырева Г.А., Обухова О.О. и др. Этиологическая структура острых респираторных вирусных инфекций у детей, госпитализированных в стационар в 2015–2018 гг. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2021; 10 (2): 47–53.
5. Нестерова И.В., Ковалева С.В., Клещенко Е.И. и др. Ретроспективный анализ клинической эффективности коротких курсов интерферонов в лечении ОРВИ у иммунокомпрометированных ЧДБ детей. *Педиатрия*. 2014; 93 (2): 62–67.
6. Караулов А.В., Горелов А.В. Применение азоксимера бромид в терапии инфекционно-воспалительных заболеваний органов дыхания у детей: метаанализ контролируемых клинических исследований. *Инфектология*. 2019; 11 (4): 31–41.
7. Нестерова И.В., Ковалева С.В., Чудилова Г.А. и др. Эффективность и безопасность препарата ВИФЕРОН® в моно- и комбинированной иммунотерапии иммунокомпрометированных детей с возвратными респираторными инфекциями. *Фарматека*. 2017; 4 (337): 54–62.
8. Нестерова И.В., Ковалева С.В., Халтурина Е.О., Чудилова Г.А. Эффективность иммунопатогенетически обоснованной программы системной и локальной интерферонотерапии у иммунокомпрометированных детей раннего возраста. *Вестник РУДН. Серия: Медицина*. 2020; 24 (4): 354–367.
9. Самсыгина Г.А. Проблема часто болеющих детей в педиатрии. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2015; 1: 167–169.
10. Маркова Т.П. Часто болеющие дети. Взгляд иммунолога. М.: Торус Пресс, 2014.
11. Калюжин О.В. Острые респираторные вирусные инфекции: современные вызовы, противовирусный ответ, иммунопрофилактика и иммунотерапия. М.: МИА, 2014.
12. Chiappini E., Santamaria F., Marseglia G.L., et al. Prevention of recurrent respiratory infections. *Ital. J. Pediatr*. 2021; 47: 211.
13. Jesenak M., Ciljakova M., Rennerova Z., et al. Recurrent Respiratory Infections in Children – Definition, Diagnostic Approach, Treatment and Prevention. 2011; 8–148.
14. Тагаурщикова Н.С. Часто и длительно болеющий ребенок: в фокусе персонализированная иммунотерапия. *Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2018; 4: 42–45.
15. Зайцева О. В. Рекуррентные респираторные инфекции: можно ли предупредить? *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2015; 94 (2): 185–192.
16. Хаитов Р.М. Иммунология: учебник 4-е изд., перер. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021.
17. Raniszewska A., Górska E., Kotuła I., et al. Recurrent respiratory tract infections in children – analysis of immunological examinations. *Cent. Eur. J. Immunol*. 2015; 40 (2): 167–173.
18. Calapodopulos N., Sawan-Mendon M., da Silva M., et al. Association of recurrent upper respiratory tract infections with low production of oxygen intermediates in children. *J. Pediatr*. 2022; 98 (4): 399–405.
19. Левина А.С., Бабаченко И.В., Скрипченко Н.В., Имянитов Е.Н. Этиологическая структура заболеваний у часто болеющих детей в зависимости от возраста. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2017; 62 (2): 72–77.



20. Свириева Е.Н., Корнеев К.В., Друцкая М.С., Купраш Д.В. Механизмы перестройки иммунного ответа при вирусно-бактериальных ко-инфекциях дыхательных путей. Биохимия. 2016; 81 (11): 1593–1603.
21. Балмасова И.П., Малова Е.С., Сепиашвили Р.И. Вирусно-бактериальные ко-инфекции как глобальная проблема современной медицины. Вестник РУДН. Серия: Медицина. 2018; 22 (1): 29–42.
22. Замахина Е.В., Фомина В.Л., Кладова О.В. и др. Клинико-патогенетическое значение персистенции респираторных вирусов у часто болеющих ОРВИ детей. Педиатрия. 2009; 87 (2): 42–47.
23. Квашнина Л.В., Матвиенко И.Н. Рекуррентные респираторные инфекции у детей: возможна ли профилактика? Педиатрия. Восточная Европа. 2016; 4 (4): 3–15.
24. Абрамова Н.А., Савенкова М.С., Абрамов А.Д. Роль внутрисемейного инфицирования часто болеющих детей. Детские инфекции. 2014; 1: 53–58.
25. Нестерова И.В., Малиновская В.В., Ковалева С.В., Чудилова Г.А. Интерфероно- и иммунотерапия в лечении нетипично протекающих инфекционно-воспалительных заболеваний у детей и взрослых. М.: Capricorn Publishing, UK USA, 2020.
26. Егорова Н.Б., Курбатова Е.А., Ахматова Н.К., Грубер И.М. Поликомпонентная вакцина ИММУНОВАК-ВП-4 и иммунотерапевтическая концепция ее использования для профилактики и лечения заболеваний, вызываемых условно патогенными микроорганизмами. Микробиология. 2019; 1: 43–49.
27. Гаймоленко И.Н., Третьякова Н.Н., Тихоненко О.А., Панченко А.С. Факторы риска и механизмы развития частой респираторной заболеваемости у детей. Пульмонология. 2011; 5: 29–33.
28. Радзинский В.Е. и др. Прегравидарная подготовка: клинический протокол М.: StatusPraesens, 2016.

The Role of the Integration Rehabilitation of the Immune System of Expectant Mothers in the Prevention of Recurrent Respiratory Infections in their Children

I.V. Nesterova, PhD, Prof.^{1,2}, S.V. Kovaleva, PhD¹, G.A. Chudilova, PhD¹, L.V. Lomtadze, PhD¹, S.N. Pikturno¹, V.A. Krutova¹, V.V. Malinovskaya, PhD³

¹ Kuban State Medical University, Krasnodar

² People's Friendship University of Russia, Moscow

³ National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after honorary academician N.F. Gamalei

Contact person: Irina V. Nesterova, inesterova1@yandex.ru

Introduction. Rehabilitation of children with recurrent respiratory infections (RRI) includes clarifying the causes of frequent respiratory morbidity, detailing the maternal history and genetic predisposition, the characteristics of the clinical manifestations of ARVI and verifying the leading diagnosis, including immunocompromised. Despite the successes achieved in the rehabilitation of children with RRI, the need for RRI prevention becomes obvious already at the stage of preconception preparation of their mothers.

Materials and methods. 86 immunocompromised women aged 20–33 were examined clinically and immunologically: with extragenital pathology (EGP) – RRI, chronic diseases of the respiratory tract and ENT organs (n = 42); with genital pathology (GP) – chronic infectious and inflammatory diseases (IVD) of the genital tract (n = 46). The comparison group consisted of 20 conditionally healthy women. A retrospective analysis was carried out with an assessment of the frequency and duration of RRI in 45 children (under 3 years old) born to the observed women.

Results. In immunocompromised women with atypical EGP and GP, dysregulation of the immune system was revealed with dominant disorders in the form of defective functioning of neutrophilic granulocytes (NG), IFN γ deficiency. An integration program for pregravid rehabilitation of the immune system (IPPRIS) of immunocompromised women was developed, which included, in addition to traditional therapy, the use of targeted combined interferon and immunotherapy (recombinant interferon $\alpha 2b$ in combination with antioxidants; glucosaminylmuramyl dipeptide). IPPRIS demonstrates positive clinical and immunological effects that are superior to those of traditional therapy, and allows not only to restore the main anti-infective mechanisms of innate and adaptive immunity in case of IVD of extragenital and genital localization, but also to significantly increase the reproductive potential of immunocompromised women in the form of an increase in the incidence of pregnancies within 3 months after treatment, reducing reproductive losses by 30%, but also preventing the occurrence of RRI and secondary immunodeficiency in their children.

Conclusion. The administration of IPPRIS to immunocompromised women with various IVDs improved the health of their children, and 47.8% of children did not show clinical signs of immunocompromise (RRI).

Key words: infectious and inflammatory diseases, recurrent respiratory infections, immunocompromising, pregravid preparation, immunotherapy



Влияние полиморфизма гена FC-фрагмента рецептора II IgE (FCER2) на эффективность противовоспалительной терапии у пациентов детского возраста с бронхиальной астмой

Р.Р. Гафурова, Р.М. Файзуллина, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Рита Ринаатовна Гафурова, rita.gafurova2017@yandex.ru

Для цитирования: Гафурова Р.Р., Файзуллина Р.М. Влияние полиморфизма гена FC-фрагмента рецептора II IgE (FCER2) на эффективность противовоспалительной терапии у пациентов детского возраста с бронхиальной астмой. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (44): 18–24.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-44-18-24

В настоящее время в фармакогенетических исследованиях продолжается поиск генов-кандидатов, которые могут повлиять на эффективность и действие ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) у пациентов с бронхиальной астмой (БА). В литературе описаны данные о роли полиморфизма rs28364072 (T2206C) гена низкоаффинного FC-фрагмента рецептора II IgE (FCER2), который является ключевым регулятором IgE-опосредованного иммунного ответа, и о его влиянии на эффективность, индивидуальный ответ на терапию ИГКС и вариабельность ответа на проводимое лечение с применением глюкокортикостероидов в ингаляционной форме у пациентов с БА. Ассоциативный анализ полиморфизма гена низкоаффинного FC-фрагмента рецептора II IgE (FCER2) позволит выявить эндотипическую основу формирования аллергических фенотипов заболевания, его потенциальную способность служить предиктором развития патологии у детей; разработать критерии фенотипирования и эндотипирования бронхиальной астмы, которые помогут обосновывать выбор персонализированной терапии детям с целью достижения контроля над заболеванием, стойкой и длительной ремиссии.

Цель – ассоциативный анализ влияния полиморфизма гена FC-фрагмента рецептора II IgE (FCER2) на эффективность терапии БА у пациентов детского возраста для определения вероятных путей обоснования и оптимизации подбора персонализированного алгоритма терапии.

Материалы и методы. Исследование проведено на базе городской детской клинической больницы г. Уфы с участием 82 детей в возрасте от 12 лет до 17 лет 11 месяцев с верифицированным диагнозом «бронхиальная астма». В ходе исследования всем детям проведена динамическая оценка контроля симптомов заболевания и объема поддерживающей терапии и ее ступени. У всех пациентов оценивали генотипирование на предмет изучения полиморфизма rs28364072 (T2206C) гена низкоаффинного FC-фрагмента рецептора II IgE (FCER2) методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ) с последующей интерпретацией полученных результатов.

Результаты. Установлено, что 24 (29%) пациента с БА, включенных в исследование, были гетерозиготами по полиморфному маркеру FCER2 (T2206C), а остальные 58 (71%) пациентов являлись гомозиготами и обладали генотипом CC. У 19 из 24 пациентов с генотипом TC гена FCER2 (T2206C) объем поддерживающей и контролирующей терапии симптомов БА соответствовал третьей и четвертой ступеням терапии согласно Федеральным клиническим рекомендациям «Бронхиальная астма» (2021).

Заключение. Генотип TC и присутствие аллеля C (ген FCER2 (T2206C)) ассоциированы с повышенным содержанием IgE, отсутствием контроля над заболеванием, что приводит к увеличению объема поддерживающей (базисной) терапии за счет повышения дозы ИГКС и использования фиксированной комбинации с ДДБА в режиме единого ингалятора.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, полиморфизм гена, противовоспалительная терапия, ингаляционные глюкокортикостероиды, FCER2



Введение

Бронхиальная астма (БА) относится к числу наиболее распространенных в мире заболеваний. Число пациентов, страдающих БА, продолжает расти и колеблется в диапазоне от 1 до 21% у взрослых, до 20% в возрасте 13–14 лет и 16,5% у детей 6–7 лет, что делает данную патологию серьезной и масштабной социально-экономической проблемой общественного здравоохранения. Согласно результатам систематического анализа, БА является наиболее распространенным хроническим заболеванием респираторной системы, которым, по имеющимся эпидемиологическим данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), страдают около 358 млн жителей планеты, и не исключено, что число больных БА к 2025 г. увеличится еще на 100 млн [1–3].

На сегодняшний день достигнут существенный прогресс по ведению пациентов с БА, что стало возможным благодаря доступности специализированной медицинской помощи и лекарственной терапии, проведению своевременной верификации и постановки диагноза, наличию и реализации регламентирующих документов, основанных на системе данных доказательной медицины, результатах научных и фармакоэкономических исследований, практического опыта отечественной и международной медицины, которые регулярно пересматриваются и отражают современное представление о социально-экономическом бремени заболевания, механизмах его развития, а также современных возможностях и тенденциях диагностики, терапии пациентов с БА и предупреждения прогрессирования заболевания во всем мире.

Благодаря международному руководству рабочей группы Глобальной инициативы по борьбе с астмой (Global Initiative for Asthma – GINA), впервые изданному в 1995 г. и ежегодно обновляемому, совершенствуются и являются на сегодняшний день ориентиром и основой для создания локальных документов, в том числе и на территории РФ, Федеральные клинические рекомендации «Бронхиальная астма» Российского респираторного общества, Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов, Союза педиатров России и российская Национальная программа «Бронхиальная астма у детей». На сегодняшний день разработана единая унифицированная стратегия и концепция терапии пациентов с БА, которая направлена на улучшение качества их жизни и достижение длительного контроля заболевания, включающего в себя минимизацию клинических проявлений, предотвращение обострений и формирования необратимой обструкции, а также снижение риска развития побочных эффектов лекарственной терапии и риска летальных исходов [4–6]. Контроль заболевания может быть достигнут у пациента с БА в том случае, если ему подобран оптимальный режим терапии, с регулярной оценкой его эффективности и интенсивности, основанный на персонализированном подходе с соблюдением выбранной схемы терапии пациентом –

только высокий уровень приверженности к лечению позволяет достичь ожидаемых результатов. Однако, согласно эпидемиологическим данным, у части пациентов с БА, несмотря на использование оптимальных доз получаемой лекарственной терапии, отмечается недостаточный контроль над заболеванием и остается высоким риск развития обострения, в этом случае возникает необходимость проведения фенотипирования и эндотипирования заболевания [7].

На сегодняшний день при выборе терапии БА необходимо не только ориентироваться на общепринятые ее критерии: социально-демографические особенности и характеристики пациента (возраст, пол), значимые триггеры заболевания, наличие сопутствующей патологии, частоту обострений, переносимость и совместимость лекарственных препаратов, но и учитывать многокомпонентность и гетерогенность БА, что объясняется вариабельностью клинических ее форм, течения, степени ответа на применяемую терапию и наличием различных фенотипов и его эндотипов. Фенотип БА представляет собой совокупность узнаваемых кластеров клинико-биологических признаков и характеристик организма, обусловленных взаимодействием генетических и средовых факторов, в том числе и на молекулярном уровне. Эндотип заболевания представляет собой подтип/субтип или биологический маркер патологии с уникальным и отличительным патофизиологическим механизмом, который может явиться субстратом или обоснованием назначения терапии, основанной на патогенетической регуляции ответа на проводимое лечение. Один эндотип БА может лежать в основе нескольких фенотипов, поскольку эндотип – это молекулярная основа фенотипа. У одного пациента могут наблюдаться сочетание разных фенотипов, кроме того, один фенотип может переходить в другой под воздействием экзо- и эндофакторов [8]. Благодаря внедрению и возможностям новейших технологий биомедицины и современных высокотехнологичных методов молекулярной генетики появилась возможность изучения и идентификации генов БА, из которых наиболее значимыми на сегодняшний день являются гены-модификаторы и гены-кандидаты, ответственные за формирование атопии, бронхиальной гиперреактивности, а также определяющие степень ответа и чувствительности к терапии.

В соответствии с согласительными программными документами, на сегодняшний день основой фармакотерапии БА является использование патогенетической терапии, которая направлена на купирование воспаления в дыхательных путях, профилактику приступов и обострения БА. Правильный выбор противовоспалительной (син. – поддерживающей или базисной) терапии обеспечивает длительный и стойкий контроль над клиническими проявлениями заболевания и повышает качество жизни пациентов с БА. Ингаляционный путь введения лекарственных средств (ЛС) является наиболее предпочтительным, поскольку обладает высокой



степенью селективности и малой системной биодоступностью, что связано со способностью избирательно оказывать максимальное противовоспалительное действие на поверхности бронхов даже при низких дозах ЛС и таким образом минимизировать риски формирования побочных системных эффектов. К ЛС для контроля течения БА, назначаемым для ежедневного использования и на длительное время, относят следующие лекарственные препараты: ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), антилейкотриеновые ЛС (син. – модификаторы лейкотриенов, АЛТР), ингаляционные бета-2-агонисты длительного действия (ДДБА) и их фиксированной комбинации с ИГКС в режиме единого ингалятора (ИГКС/ДДБА). Согласно данным доказательной медицины, наиболее эффективными среди всех существующих препаратов базисной терапии являются ИГКС, применяемые в соответствии с контролем симптомов БА, ее фенотипа/эндотипа и возрастных особенностей пациента в качестве монотерапии или в комбинации с другими лекарственными препаратами. ИГКС эффективно снижают выраженность и активность клинических проявлений заболевания вследствие уменьшения бронхиальной гиперреактивности и воспаления бронхиального дерева, обладают высокой степенью липофильности, что способствует лучшему проникновению ЛС в мембрану клетки. В отличие от системных глюкокортикостероидов, ингаляционная форма лекарственных препаратов вызывает минимальные системные и местные нежелательные эффекты и проявления, однако у некоторых пациентов сохраняется возможность их развития, а у части больных БА при использовании ИГКС отмечается переменная чувствительность к данной фармакологической группе ЛС в виде относительной резистентности или ее неэффективности. Несмотря на то что такие пациенты в клинической практике встречаются нечасто, подбор поддерживающей терапии затруднен, что связано с ограничениями и отсутствием альтернативных вариантов лечения. Не исключено, что переменность эффективности ИГКС может быть связана с особенностью их абсорбции, распределения, метаболизма и элиминации из организма. Следовательно, необходимо дальнейшее изучение эффективности ИГКС в терапии БА, включающей раннее проведение фармакогенетических исследований с целью определения полиморфизмов генов-кандидатов, ответственных за контроль иммунного распознавания и иммунорегуляции и принимающих участие в кодировке медиаторов воспаления, белков и процессов гиперреактивности и ремоделирования дыхательных путей, а также ферментов, кодирующих фазы биотрансформации лекарственных препаратов. В литературе описаны данные о роли полиморфизма rs28364072 гена низкоаффинного FC-фрагмента рецептора II IgE (*FCER2*), который является ключевым регулятором IgE-опосредованного иммунного ответа, и его влияния на эффек-

тивность, индивидуальный ответ на терапию ИГКС и переменность ответа на проводимое лечение с применением глюкокортикостероидов в ингаляционной форме у пациентов с БА. Ассоциативный анализ полиморфизма гена низкоаффинного FC-фрагмента рецептора II IgE (*FCER2*) позволит выявить эндотипическую основу формирования аллергических фенотипов заболевания, его потенциальную способность служить предиктором развития патологии у детей, а также разработать критерии фенотипирования и эндотипирования бронхиальной астмы, которые помогут обосновать выбор персонализированной терапии детям с целью достижения контроля над заболеванием, стойкой и длительной ремиссии [9–11].

Цель исследования – провести ассоциативный анализ влияния полиморфизма гена FC-фрагмента рецептора II IgE (*FCER2*) на эффективность терапии БА у пациентов детского возраста.

Материалы и методы

Работа выполнена в педиатрическом отделении городской детской клинической больницы г. Уфы в период с сентября 2021 г. по октябрь 2022 г. В исследование вошли дети, имеющие на момент госпитализации установленный диагноз «бронхиальная астма». Верификация диагноза, интерпретация тяжести течения заболевания, определение степени и объема базисной терапии пациентам с БА проводились в соответствии с критериями согласительных документов (Федеральные клинические рекомендации «Бронхиальная астма» Российского респираторного общества, Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов, Союза педиатров России и российской Национальной программы «Бронхиальная астма у детей»).

В работе были использованы следующие методы: выкопировка данных из медицинской документации («История развития ребенка» (форма ф112/у), «Медицинская карта стационарного больного» (форма № 003/у)), клинический, аллергологический, аналитический и статистический.

До включения в исследование родители/официальные представители детей дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании, а также на взятие биологического материала, его хранение и последующее использование в молекулярно-генетическом исследовании с полным сохранением анонимности получаемых данных и ограничением доступа к ним.

Критерии включения:

- 1) установленный в соответствии с критериями согласительных документов (Федеральные клинические рекомендации «Бронхиальная астма» Российского респираторного общества, Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов, Союза педиатров России и российская Национальная программа «Бронхиальная астма у детей») диагноз «бронхиальная астма»;



- 2) возраст пациентов от 6 лет до 17 лет 11 месяцев;
- 3) рекомендованная базисная терапия ИГКС или их фиксированная комбинация с ДДБА (ИГКС/ДДБА) в режиме единого ингалятора;
- 4) наличие подписанного родителем/законным представителем информированного добровольного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- 1) возраст пациентов младше шести лет или старше 18 лет;
- 2) рекомендованная базисная терапия другими лекарственными препаратами (не ИГКС или ИГКС/ДДБА);
- 3) отсутствие подписанного родителем/законным представителем информированного добровольного согласия на участие в исследовании.

Все дети на момент включения в исследование находились под динамическим наблюдением врача-аллерголога по месту жительства. В ходе работы у всех пациентов оценивали уровень контроля симптомов заболевания с помощью адаптированного валидизированного вопросника ACQ-5 (Asthma Control Questionnaire, 5-я версия).

У всех пациентов оценены показатели аллерготестирования с помощью метода ImmunoCapPhadia® 250, основанного на определении уровня концентрации антител к аллергену (кЕ/л); критерий наличия сенсibilизации – повышение показателя концентрации > 0,35 кЕ/л. При выявлении диагностически значимых титров антител специфических IgE к аллергенам рекомендовано разделение полученных результатов на классы сенсibilизации в зависимости от уровня его концентрации: класс 0 (диагностически незначимый) – 0,01–0,34 кЕ/л; класс I (низкий уровень сенсibilизации) – 0,35–0,70 кЕ/л; класс II (умеренный уровень сенсibilизации) – 0,70–3,50 кЕ/л; класс III (повышенный уровень сенсibilизации) – 3,50–17,5 кЕ/л; класс IV (высокий уровень сенсibilизации) – 17,5–50,0 кЕ/л; класс V (очень высокий уровень сенсibilизации) – 50,0–100 кЕ/л; класс VI (экстремально высокий уровень сенсibilизации) > 100 кЕ/л.

Определение генетических полиморфизмов у детей с БА проводили в несколько этапов:

- 1) выделение геномной ДНК из образцов разроженной крови пациентов с БА с помощью колоночной фильтрации с применением коммерческого набора реактивов ExtractDNA Blood (ЗАО «Евроген», Россия). Все этапы выделения и очистки ДНК проводили согласно протоколу производителя с соблюдением всех мер предосторожности;
- 2) определение однонуклеотидного генетического полиморфизма rs28364072 (T2206C) гена низкоаффинного FC-фрагмента рецептора II IgE (FCER2) с применением метода полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ);
- 3) анализ и интерпретация полученных результатов.

Статистический анализ данных осуществляли при помощи статистического пакета Statistica 10,0 (StatSoft, США). Две выборки сравнивали с учетом однородности дисперсий (F-теста Фишера). Статистически значимым результат считался при p -value менее 0,05 ($p < 0,05$). При сравнении двух независимых переменных непрерывного (подчиняющихся закону нормального распределения) использовали t -тест Стьюдента. При неравенстве дисперсий использовали поправку Уэлча. При сравнении двух независимых переменных непрерывного (не подчиняющихся закону нормального распределения) применяли U -тест Уилкоксона – Манна – Уитни.

Результаты

В исследовании приняли участие 82 ребенка в возрасте от 12 лет до 17 лет 11 месяцев. Медиана возраста, 25% и 75% квартили включенных в исследование детей с БА – 12 (7,5–13) лет. Средний возраст постановки диагноза составил 8 (5–10) лет, мальчиков было 49 (60%), девочек – 33 (40%). Все 82 (100%) пациента, вошедшие в исследование, находились под динамическим контролем врача-аллерголога по месту жительства. С образовательной целью для пациентов в условиях стационара регулярно проводили обучающие мероприятия, направленные на предоставление актуальной и доступной им информации о своем заболевании: о его механизме, основных принципах и возможностях терапии, важности соблюдения врачебных рекомендаций и назначений, проведения регулярного самоконтроля симптомов заболевания. У всех пациентов оценивали периодичность и правильность техники ингаляции ЛС.

Всем детям на момент исследования была проведена коррекция базисной терапии с применением ИГКС или их фиксированной комбинации с ДДБА (будесонид/формотерол) в режиме единого ингалятора (SMART-терапия) в рекомендуемой дозировке в соответствии с согласительными документами, а также оценен контроль БА с использованием валидизированного опросника ACQ-5: частичный контроль отмечен у 71 (87%) пациента, отсутствие контроля над симптомами заболевания зарегистрировано у 11 (13%) пациентов. Средний суммарный балл по шкале ACQ-5 составил 1,2 (1,0; 1,4).

В соответствии с критериями Федеральных клинических рекомендаций «Бронхиальная астма» (2021) [6] нами был проанализирован объем базисной терапии пациентов для поддержания контроля симптомов БА с определением его ступени. Все пациенты были распределены на группы по степени тяжести заболевания: с легким, среднетяжелым и тяжелым течением. У пациентов, получающих поддерживающую терапию второй ступени, степень тяжести БА была интерпретирована как легкая; у пациентов, получающих объем третьей ступени, – средней степени



Таблица 1. Степень и объем получаемой базисной терапии у пациентов с БА (n = 82)

Объем получаемой базисной терапии	Степень терапии	Степень тяжести БА	Количество пациентов (%)
Низкие дозы ИГКС	вторая	легкая	17 (21%)
Средние дозы ИГКС	третья	средней степени тяжести	54 (66%)
Низкие дозы ИГКС/ДДБА			
Средние дозы ИГКС/ДДБА	четвертая	тяжелая	11 (13%)
Высокие дозы ИГКС/ДДБА			

Таблица 2. Аллергологический статус у детей с БА (n = 82)

Класс (уровень сенсibilизации)	Легкая БА (n = 17)		Среднетяжелая БА (n = 54)		Тяжелая БА (n = 11)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I (низкий)	0	–	3	6	0	–
II (умеренный)	6	31	6	11	1	9
III (повышенный)	1	6	2	4	0	–
IV (высокий)	5	27	17	31	1	9
V (очень высокий)	4	24	15	28	3	27
VI (экстремально высокий)	2	12	11	20	6	55

тяжести; у детей с терапией четвертой ступени установлена тяжелая степень БА (табл. 1).

Таким образом, у 54 (66%) пациентов была установлена БА средней степени тяжести, у 17 (21%) пациентов – легкой степени тяжести и у 11 (13%) пациентов – тяжелой. При оценке дебюта симптомов БА в зависимости от степени ее тяжести было выявлено, что данный показатель у детей с легким течением составил $3,2 \pm 2,54$, средним течением – $2,6 \pm 1,22$, тяжелым течением – $4,6 \pm 2,02$; у пациентов с БА средней степени тяжести манифестация клинических проявлений заболевания началась достоверно раньше ($p < 0,05$).

У всех детей, включенных в исследование, анализировали клиничко-анамнестические данные: отягощенность по аллергологическим заболеваниям и наследственность, проводили идентификацию специфически значимого аллергена с использованием метода ImmunoCapPhadia® 250.

Отягощенная по аллергическим заболеваниям наследственность была отмечена у 69 (84%) пациентов, у 13 (16%) пациентов данных за аллергическую патологию в семье выявлено не было. У 25 (36%) пациентов наличие аллергических заболеваний отмечалось одновременно по материнской линии и по линии отца, только по линии матери – у 31 (45%) пациента и только по линии отца – у 13 (19%) пациентов. В группе детей со среднетяжелым течением БА отягощенность семейным аллергологическим анамнезом встречалась у 29 (42%) пациентов, у 23 (33%) пациентов – с легкой степенью тяжести и у 17 (25%) пациентов – с тяжелым течением.

Все 82 (100%) пациента, включенные в исследование, в зависимости от степени тяжести БА имели специфически значимую сенсibilизацию (табл. 2).

Согласно полученным данным, у детей с БА легкой степени тяжести чаще выявлялся умеренный уровень (класс II) сенсibilизации – у 6 (31%) пациентов, у 17 (31%) пациентов со среднетяжелой БА – высокий уровень (класс IV) сенсibilизации и у 6 (55%) пациентов – экстремально высокий уровень (класс VI) сенсibilизации. Анализ молекулярного аллелотестирования показал, что у пациентов с БА тяжелой степени тяжести класс VI (экстремально высокого уровня) выявлен достоверно чаще ($p < 0,05$).

Ген низкоаффинного FC-фрагмента рецептора II IgE (FCER2) обладает полиморфизмом, является ключевым регулятором IgE-опосредованного иммунного ответа и влияет на эффективность, индивидуальный ответ терапии ИГКС и вариабельность ответа на проводимое лечение с применением глюкокортикостероидов в ингаляционной форме у пациентов с БА.

Мы провели оценку генотипирования всех 82 (100%) детей, включенных в исследование, на предмет изучения полиморфизма rs28364072 (T2206C) гена низкоаффинного FC-фрагмента рецептора II IgE (FCER2).

Частота распределения генотипов у пациентов с БА по полиморфному маркеру T2206C гена FCER2 в группах с легким, среднетяжелым и тяжелым течением заболевания представлена в табл. 3.



Таблица 3. Частота распределения полиморфизма гена *FCER2* (T2206C) в группах у детей с легким, среднетяжелым и тяжелым течением БА (n = 82)

Генотип <i>FCER2</i> (T2206C)	Легкая БА (n = 17)	Среднетяжелая БА (n = 54)	Тяжелая БА (n = 11)
TT	–	–	–
TC	5	16	3
CC	12	38	8

Согласно полученным данным, из 82 (100%) пациентов с БА были гетерозиготами и обладали генотипом TC 24 (29%) пациента, остальные 58 (71%) пациентов, включенных в исследование, были гомозиготами и обладали генотипом CC. Гетерозиготами с генотипом TC были 5 (29%) пациентов из группы детей с легкой степенью тяжести БА, получавшие в качестве базисной терапии низкие дозы ИГКС, и 16 (27%) пациентов из группы со средней степени тяжести БА, из которых девять пациентов получали средние дозы ИГКС и семь пациентов – фиксированную комбинацию ЛС – низкие дозы ИГКС/ДДБА, трое пациентов с генотипом TC были из группы детей с тяжелой степенью тяжести БА и получали средние и высокие дозы ИГКС/ДДБА. Таким образом, из 24 пациентов, обладающих генотипом TC, объем поддерживающей и контролирующей терапии БА соответствовал третьей и четвертой ступеням терапии согласно Федеральным клиническим рекомендациям «Бронхиальная астма» (2021).

Носительство аллеля С (ген *FCER2* (T2206C)) ассоциировано с повышенным содержанием IgE, высокой потребностью в медицинской помощи/госпитализации и отсутствием контроля над заболеванием. С учетом того, что ориентиром интерпретации степени тяжести на сегодняшний день являются объем базисной фармакотерапии и ее ступень, можно сделать вывод, что генотип TC и присутствие аллеля С (ген *FCER2* (T2206C)) ассоциировано с потребностью в большем объеме базисной терапии, что ассоциировано с повышением дозы ИГКС и использованием его в фиксированной комбинации с ДДБА в режиме единого ингалятора. Таким образом, по результатам исследования установлено:

- 1) 24 (29%) пациента с БА, включенных в исследование, были гетерозиготами по полиморфному маркеру *FCER2* (T2206C), а остальные 58 (71%) пациентов являлись гомозиготами и обладали генотипом CC;
- 2) у 19 из 24 пациентов с генотипом TC гена *FCER2* (T2206C) объем поддерживающей и контролирующей терапии симптомов БА соответствовал третьей и четвертой ступеням терапии согласно Федеральным клиническим рекомендациям «Бронхиальная астма» (2021);
- 3) генотип TC и присутствие аллеля С (ген *FCER2* (T2206C)) ассоциированы с повышенным содержанием IgE, отсутствием контроля над заболеванием, что приводит к увеличению объема поддерживающей (базисной) терапии вследствие повышения дозы ИГКС и использования фиксированной комбинации с ДДБА в режиме единого ингалятора.

Заключение

Полученные нами данные подтверждают необходимость проведения дальнейшего фармакогенетического исследования с целью изучения механизмов эффективности ЛС, которые используются для проведения базисной терапии БА. Ассоциативный анализ полиморфизма гена низкоаффинного FC-фрагмента рецептора II IgE (*FCER2*) позволит выявить эндотипическую основу формирования аллергических фенотипов заболевания, его потенциальную способность служить предиктором развития патологии у детей; разработать критерии фенотипирования и эндотипирования бронхиальной астмы, которые помогут обосновывать выбор персонализированной терапии детям с целью достижения контроля над заболеванием, стойкой и длительной ремиссии. 🌟

Литература

1. Шахова Н.В., Кашинская Т.С., Камалтынова Е.М. Распространенность бронхиальной астмы и аллергических заболеваний среди детей. Аллергология и иммунология в педиатрии. 2022; 2: 5–12.
2. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, Geneva, WHO 2003.
3. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2021. <https://ginasthma.org/ginareports>.
4. Геппе Н.А., Колосова Н.Г., Кондюрина Е.Г. и др. Современные международные и российские рекомендации по мониторингованию и лечению бронхиальной астмы у детей. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2022; 101 (3): 51–57.
5. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 5-е изд., перераб. и доп. М.: Оригинал-макет, 2017.



6. Бронхиальная астма: клинические рекомендации. Российское респираторное общество. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. Союз педиатров России. М., 2021.
7. Курбачева О.М., Павлова К.С., Козулина И.Е. Современный подход к выбору терапии бронхиальной астмы: от понимания клинических фенотипов к практическим аспектам. РМЖ. 2013; 29: 1452.
8. Бронхиальная астма в свете современных рекомендаций: по материалам конгресса «Человек и лекарство» и III Саммита пульмонологов. Эффективная фармакотерапия. 2019; 15 (30): 8–11.
9. Застрожина А.К., Сычев Д.А. Фармакогенетические аспекты эффективности и безопасности ингаляционных глюкокортикостероидов в лечении бронхиальной астмы. Клиническая фармакология и терапия. 2018; 27 (4): 64–68.
10. Файзуллина Р.М., Гафурова Р.Р., Викторов В.В. и др. Поиск ассоциации клинико-anamnestических данных у детей, больных бронхиальной астмой с полиморфизмом RS 28364072(T2206C) гена FCER2. Медицинский вестник Башкортостана. 2019; 14-5 (83): 30–34.
11. Tantisira K.G., Silverman E.S., Mariani T.J., et al. FCER2: a pharma cogenetic basis for severe echa cerbations in children with asthma. J. Allergy Clin. Immunol. 2007; 120 (6): 1285–1291.
12. Батожаргалова Б.Ц., Петрова Н.В., Тимковская В.С. Генетические особенности у больных бронхиальной астмой и у здоровых подростков бурятской популяции и анализ полиморфных вариантов генов FCER2, ADRB2, NOS2, NOS3, GSTM1, TNFA. Вестник НГУ. Серия: биология, клиническая медицина. 2013; 11 (2): 80–90.

Effect of Polymorphism of the FC-fragment of the IgE Receptor II (FCER2) Gene on the Effectiveness of Anti-inflammatory Therapy in Patients with Childhood Bronchial Asthma

R.R. Gafurova, R.M. Fayzullina, PhD, Prof.

Bashkir State Medical University, Ufa

Contact person: Rita R. Gafurova, rita.gafurova2017@yandex.ru

To date, pharmacogenetic studies continue to search for candidate genes that can affect the effectiveness and action of IGCS in patients with AD. The literature describes data on the role of the rs28364072 polymorphism of the low-affinity FC fragment of the IgE receptor II (FCER2), which is a key regulator of the IgE-mediated immune response and its effect on the effectiveness, individual response of IGCS therapy and variability of response to treatment with the use of glucocorticosteroids in inhaled form in patients with AD. Associative analysis of the polymorphism of the gene of the low affinity FC fragment of the II IgE receptor (FCER2) will reveal the endotypic basis for the formation of allergic phenotypes of the disease, its potential ability to serve as a predictor of the development of pathology in children; to develop criteria for phenotyping and endotyping of bronchial asthma, which will help justify the choice of personalized therapy for children in order to achieve disease control, stable and long-term remission.

Purpose – to carry out an associative analysis of the effect of polymorphism of the FC-fragment of the II IgE receptor (FCER2) on the effectiveness of AD therapy in pediatric patients in order to determine the likely ways to justify and optimize the selection of a personalized therapy algorithm.

Materials and methods. The study was conducted on the basis of the Ufa City Children's Clinical Hospital (GDKB) with the participation of 82 children aged 12 years to 17 years 11 months with a verified diagnosis of "Bronchial asthma", during the work, all children included in the study underwent a dynamic assessment of the control of symptoms of the disease and the volume of maintenance therapy and its stage. Genotyping was performed in all patients to study the rs28364072 (T2206C) polymorphism of the low affinity FC fragment of the IgE receptor II (FCER2) by real-time polymerase chain reaction (PCR-RV) with subsequent interpretation of the results obtained.

Results. It was found that 24 patients (29%) with AD included in the study were heterozygotes for the polymorphic marker FCER2 (T2206C), and the remaining 58 patients (71%) were homozygotes and had the CC genotype. In 19 out of 24 patients with the FCER2 gene TC genotype (T2206C), the volume of supportive and controlling therapy of BA symptoms corresponded to the third and fourth stages of therapy according to the Federal Clinical Guidelines "Bronchial Asthma" (2021).

Conclusions. TS genotype and the presence of the C allele (FCER2 gene (T2206C)) it is associated with an increased IgE content, lack of control over the disease, which leads to an increase in the volume of maintenance (basic) therapy due to an increase in the dose of IGCS and the use of a fixed combination with DDBA in a single inhaler mode.

Key words: onchial asthma, children, gene polymorphism, anti-inflammatory therapy, inhaled glucocorticosteroids, FCER2

ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ



umedp.ru/magazines



elibrary.ru/contents



ИЗДАЕТСЯ С 2005 ГОДА

ПО ВАШЕМУ ПРОФИЛЮ

- Журнал «Эффективная фармакоterapia» включен в перечень рецензируемых научных изданий **ВАК** по научным специальностям: акушерство и гинекология; болезни уха, горла и носа; гастроэнтерология; глазные болезни; внутренние болезни; инфекционные болезни; кардиология; клиническая иммунология, аллергология; кожные и венерические болезни; нервные болезни; онкология; педиатрия; пульмонология; ревматология; урология; эндокринология
- Онлайн-версия на медпортале umedp.ru и в электронных рассылках
- Информационный партнер главных медицинских мероприятий
- Распространяется бесплатно





Роль приверженности в достижении контроля над бронхиальной астмой у подростков. Возможные стратегии и пути их совершенствования

Р.М. Файзуллина, д.м.н., Р.Р. Гафурова, З.А. Шангареева, А.В. Санникова

Адрес для переписки: Рита Ринатовна Гафурова, rita.gafurova2017@yandex.ru

Для цитирования: Файзуллина Р.М., Гафурова Р.Р., Шангареева З.А., Санникова А.В. Роль приверженности в достижении контроля над бронхиальной астмой у подростков. Возможные стратегии и пути их совершенствования. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (44): 26–32.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-44-26-32

На сегодняшний день основной причиной неудовлетворительного контроля над бронхиальной астмой (БА) является низкая приверженность назначенному лечению. Согласно данным GINA (2022), перед интерпретацией, верификацией диагноза и коррекцией фармакотерапии пациентам с неконтролируемым течением БА рекомендуется провести оценку их приверженности лечению, так как отсутствие длительной терапии или нерегулярный прием назначенных препаратов повышает риск тяжелых обострений заболевания даже у пациентов с легким его течением. Возраст пациента имеет существенное значение в отношении приверженности лечению БА. Так, в терапии заболевания у детей раннего, дошкольного и младшего школьного возрастов непосредственное участие принимает его родитель, который чаще всего соблюдает все назначения и рекомендации врача, а наиболее низкая приверженность терапии характерна для детей подросткового возраста.

Цель исследования – изучить уровень приверженности медицинским рекомендациям и ее влияние на контроль симптомов заболевания у детей подросткового возраста с верифицированной БА среднетяжелого течения, находящихся на стационарном лечении в педиатрическом отделении, с его последующим контролем в динамике.

Материалы и методы. Проведена клиническая характеристика течения заболевания у 52 пациентов в возрасте от 12 лет до 17 лет 11 месяцев с верифицированным диагнозом «бронхиальная астма, период обострения, среднетяжелое течение», находящихся на стационарном лечении в педиатрическом отделении городской детской клинической больницы г. Уфы. У всех пациентов в период госпитализации оценивали уровень контроля над заболеванием с помощью адаптированного опросника ACQ-5 (Asthma Control Questionnaire-5) и контроля приверженности пациентом рекомендуемым лечебным мероприятиям с использованием модифицированного опросника Мориски – Грина (ММАС-6). Все пациенты к моменту выписки из стационара прошли обучение по образовательной программе, направленной на повышение приверженности лечению пациентов с бронхиальной астмой, также с целью снижения риска обострений, достижения контроля симптомов заболевания; всем пациентам персонализированно в качестве базисной терапии была назначена фиксированная комбинация лекарственных препаратов будесонид/формотерол в режиме единого ингалятора (SMART-терапия) в рекомендуемой дозировке. После выписки из стационара через три месяца всем пациентам, включенным в исследование, была выполнена контрольно-динамическая оценка влияния приверженности медицинским рекомендациям на уровень контроля БА.



Результаты. На момент госпитализации в стационар у всех 52 (100%) пациентов отмечалась низкая приверженность терапии, которая у 41 (79%) пациента была обусловлена пропуском ингаляции на фоне хорошего самочувствия, у 33 (63%) пациентов – невнимательным отношением к времени проведения ингаляции и у 12 (23%) пациентов – пропуском следующей ингаляции по причине плохого самочувствия после предыдущей. Низкие мотивация и осведомленность были зарегистрированы у 26 (50%) пациентов. Через три месяца после выписки у 48 (92%) пациентов отмечена высокая приверженность терапии, у 4 (8%) пациентов интерпретирована недостаточная приверженность, обусловленная невнимательным отношением к периодичности выполнения ингаляций. При оценке контроля симптомов БА с использованием валидизированного опросника ACQ-5 отсутствие контроля над симптомами зарегистрировано у 28 (54%) пациентов, частичный контроль – у 24 (46%) пациентов. Средний суммарный балл по шкале ACQ-5 составил 1,9 (1,5; 2,3). При повторной оценке контроля симптомов заболевания у 49 (94%) пациентов отмечен полный контроль, частичный контроль – у 3 (6%) пациентов. Средний суммарный балл по шкале ACQ-5 составил 0,9 (1,5; 2,3).

Заключение. Представленные результаты исследования демонстрируют важность мероприятий, направленных на повышение приверженности лечению БА у детей подросткового возраста, в группе которых, согласно литературным данным, наиболее часто встречается неконтролируемое течение заболевания, обусловленное низкой приверженностью терапии.

Ключевые слова: бронхиальная астма, подростки, приверженность лечению, контроль симптомов, пути повышения приверженности

Введение

Приверженность терапии является основой комплекса сотрудничества и взаимоотношений между врачом и его пациентом. Еще в XVI веке знаменитый швейцарский медик, философ и алхимик Парацельс отразил это в своем высказывании: «Три вещи образуют медицину: болезнь, больной и врач. Любое врачебное искусство будет напрасным, если больной не будет сотрудничать со своим врачом» [1].

На сегодняшний день, по определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), приверженность лечению (treatment adherence) – это степень соответствия поведения и действий пациента всем рекомендациям врача в отношении приема лекарственных препаратов, соблюдения диеты и других мер по изменению текущего образа жизни. Приверженность терапии включает в себя три взаимосвязанных компонента:

- 1) принятие рекомендаций врача;
- 2) соблюдение пациентом всех назначений врача;
- 3) постоянство (пациент следует всем рекомендациям и назначениям врача в течение длительного времени).

Низкая приверженность пациентов рекомендациям и назначениям врача является одной из ключевых причин снижения эффективности терапии, качества жизни, повышает риски формирования осложнений и неблагоприятных исходов заболевания, а также увеличивает затраты на терапию как системы здравоохранения, так и самих пациентов. Согласно официальным данным ВОЗ, недостаточная приверженность терапии пациентов, страдающих хроническими соматическими заболеваниями

ми, является глобальной проблемой современной медицины, и доля таких пациентов составляет от 20 до 60% [2].

Бронхиальная астма (БА) – это патология, характеризующаяся хроническим воспалением дыхательных путей. Длительный прием лекарственных препаратов при БА является важной составляющей терапии, цели которой направлены на достижение и поддержание контроля симптомов заболевания в течение долгого времени, минимизации рисков будущих обострений БА, фиксированной обструкции и побочных эффектов от проводимой терапии [3, 4]. Исходя из этого, необходимость в длительной терапии БА накладывает значительную ответственность как на врача, так и на самого пациента, а в педиатрической практике и на его родителя, который является непосредственным участником всего лечебного процесса. На сегодняшний день достижение длительного и стойкого контроля симптомов заболевания является ключевой целью у пациентов с БА и основным признаком оказания качественной медицинской помощи. Несмотря на внедрение международных и национальных рекомендаций по ведению пациентов с БА (Глобальная инициатива по борьбе с астмой (Global Initiative for Asthma – GINA), международные рекомендации по БА у детей Practall (Practical Allergology Pediatric Asthma Group), клинические рекомендации «Бронхиальная астма»), значительный прогресс современной клинической фармакотерапии, широкую доступность лекарственных препаратов, увеличение числа больных, получающих базисную (противовоспалительную) терапию БА, количество пациентов с неконтролируемым течением



заболевания в различных странах колеблется от 40 до 67% [5]. Основной причиной неудовлетворительного контроля БА является низкая приверженность назначенному лечению. Согласно данным GINA (2022), перед интерпретацией, верификацией диагноза и коррекцией фармакотерапии пациентам с неконтролируемым течением БА рекомендуется провести оценку их приверженности лечению, так как отсутствие длительной терапии или нерегулярный прием назначенных препаратов повышает риск тяжелых обострений заболевания даже у пациентов с легким течением БА.

Необходимо отметить, что, согласно литературным данным, возраст пациента имеет существенное значение в отношении приверженности лечению БА. Так, в терапии заболевания у детей раннего, дошкольного и младшего школьного возрастов непосредственное участие принимает его родитель, который чаще всего соблюдает все назначения и рекомендации врача. Наиболее низкая приверженность терапии БА характерна для детей подросткового возраста, ключевыми факторами которой являются:

- 1) отсутствие установленного распорядка дня;
- 2) недооценка важности использования базисной терапии;
- 3) проблемы с запоминанием режима назначенной терапии и техникой выполнения ингаляции;
- 4) отсутствие времени на выполнение ингаляционной терапии, связанное с конкурирующими интересами (общение с друзьями, гаджет-зависимость);
- 5) наличие вредных привычек, которые могут влиять на течение БА (употребление алкоголя, курение табака, вейпов, электронных сигарет и др.);
- 6) семейные и социальные сложности, связанные с трудностями в общении с родителями и сверстниками [6].

В настоящее время активно разрабатываются и изучаются стратегии и мероприятия, направленные на улучшение и повышение приверженности лечению пациентов с БА, из которых наиболее реальными, эффективными и перспективными являются:

- 1) разработка и внедрение образовательных мероприятий и программ для пациентов с БА и их родственников, направленных на обучение и повышение уровня знаний о заболевании (астма-школы, разработка специальной литературы, памяток, брошюр и др.). Лечение БА у пациентов детского возраста во многом зависит от их родителей, которые непосредственно принимают участие в лекарственной терапии и оценке ее эффективности, поэтому приверженность лечению у данной категории больных во многом зависит от степени образования родителей по поводу БА и противоастматической терапии [7];
- 2) оптимизация выбора лекарственных препаратов и режима его использования (понятный режим терапии и уменьшение кратности приема лекарственных препаратов до двух или одного

раза в течение дня способствуют повышению приверженности лечению и улучшению течения заболевания) [8]; внедрение и использование в клинической практике терапии, основанной на применении режима единого ингалятора, содержащего фиксированную комбинацию лекарственных препаратов будесонид/формотерол (SMART-терапия – Symbicort Maintenance and Reliever Therapy), как для базисной, контролирующей симптомы терапии, так и для купирования симптомов БА, при этом терапевтическая доза подбирается персонализированно в соответствии с уровнем контроля БА пациента. На настоящий момент применение режима единого ингалятора является, по данным многочисленных исследований, наиболее перспективным, оптимальным, безопасным и эффективным у пациентов, нуждающихся в длительном и регулярном использовании комбинированной ингаляционной терапии [9];

- 3) внедрение и использование у пациентов с БА бумажных и электронных дневников самоотчета и самоконтроля с целью динамического мониторинга контроля симптомов БА, эффективности терапии и оценки влияния приверженности лечению на течение заболевания [10];
- 4) улучшение доступности медицинской помощи;
- 5) создание партнерских и доверительных отношений между пациентом и его врачом;
- 6) стимуляция пациента в необходимости использования наряду с лекарственной терапией немедикаментозных принципов (изменение образа жизни: отказ от вредных привычек, рациональное питание, физическая нагрузка, соблюдение режима дня и др.).

Цель исследования – изучить уровень приверженности медицинским рекомендациям и ее влияние на контроль симптомов заболевания у детей подросткового возраста с верифицированной БА среднетяжелого течения, находящихся на стационарном лечении в педиатрическом отделении, с последующим наблюдением в динамике.

Материалы и методы

Работа выполнена на базе педиатрического отделения городской детской клинической больницы г. Уфы в период с сентября 2021 г. по сентябрь 2022 г. В исследовании приняли участие пациенты с верифицированным диагнозом БА среднетяжелого течения в возрасте от 12 лет до 17 лет 11 месяцев. Верификацию диагноза и интерпретацию тяжести течения заболевания проводили в соответствии с критериями согласительных документов (клинические рекомендации «Бронхиальная астма» Российского респираторного общества, Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов, Союза педиатров России и российская национальная программа «Бронхиальная астма у детей»).



В соответствии с целью исследования был разработан его дизайн, предусматривающий три этапа (табл. 1) Критерии включения/исключения детей в группу исследования представлены в табл. 2.

На первом этапе исследования была осуществлена оценка данных медицинской документации (история развития ребенка (форма № 112/у), медицинская карта стационарного больного (форма № 003/у)) 84 пациентов от шести лет до 17 лет 11 месяцев, проанализированы клиничко-анамнестические и лабораторно-инструментальные данные пациентов, тяжесть и течение заболевания, а также изучена структура рекомендованной базисной терапии на момент госпитализации. По итогам первого этапа исследования были отобраны 52 пациента, 32 пациента были исключены из исследования по причине несоответствия его критериям.

На втором этапе исследования оценивали уровень контроля и приверженности терапии с применением специализированных опросников с временным интервалом между заполнением три месяца. Оценка приверженности пациентом рекомендуемым лечебным мероприятиям проводили с помощью модифицированного опросника Мориски – Грина (ММАС-6), состоящего из шести вопросов, по доменам «привер-

женность», «мотивация» и «осведомленность». Приверженными считались пациенты, которые по итогу прохождения теста получили 4 балла, неприверженные – менее 4 баллов, значения от 0 до 1 балла свидетельствовали о низкой осведомленности пациента, а от 2 до 3 баллов – о высокой его осведомленности. Оценку контроля симптомов заболевания проводили с помощью адаптированного опросника по контролю над заболеванием ACQ-5 (Asthma Control Questionnaire – 5), рекомендованного к использованию у детей старше шести лет, состоящего из пяти вопросов, на каждый из которых имеется шесть вариантов ответов; оценка проводится по шкале от 0 до 6 баллов, общий балл вычисляется как среднее арифметическое всех пяти ответов и интерпретируется как неконтролируемое течение БА при показателях более 1,5 баллов, частично контролируемое – при показателях от 0,75 до 1,5 баллов, контролируемое – при показателях ниже 0,75 балла.

К моменту выписки из стационара все пациенты с БА, включенные в исследование, прошли обучение по образовательной программе, которая была направлена на предоставление актуальной и доступной им информации о заболевании. Все пациенты были обучены проведению оценки тяжести БА и контроля

Таблица 1. Дизайн исследования

Этап	Выборка	Задачи	Материалы для реализации этапа
<i>Пациенты, находящиеся на стационарном лечении по поводу обострения БА</i>			
I	84 пациента с диагнозом БА в возрасте от шести лет до 17 лет 11 месяцев	Проверка критериев включения/исключения; отбор пациентов в группу исследования в соответствии с критериями включения/исключения	Выкопировка данных медицинской документации; беседа с пациентом и его родителем
II	52 пациента с диагнозом БА среднетяжелого и тяжелого течения от 12 лет до 17 лет 11 месяцев	Оценка уровня контроля симптомов БА; оценка приверженности медицинским рекомендациям	Опросник по контролю над симптомами заболевания ACQ-5; опросник Мориски – Грина (ММАС-4)
<i>Повторный визит пациента через три месяца после выписки из стационара</i>			
III	52 пациента с диагнозом БА среднетяжелого и тяжелого течения от 12 лет до 17 лет 11 месяцев	Анализ влияния мероприятий, направленных на улучшение приверженности лечению пациентов с БА, на уровень контроля симптомов заболевания	Беседа с пациентом и его родителем; опросник по контролю над симптомами заболевания ACQ-5; опросник Мориски – Грина (ММАС-4)

Таблица 2. Критерии включения/исключения детей в группу исследования

Критерии включения	Критерии исключения
Мальчики и девочки в возрасте от 12 лет до 17 лет 11 месяцев 29 дней	Мальчики и девочки в возрасте младше 12 лет
Наличие верифицированного диагноза БА среднетяжелого течения	Верифицированный диагноз БА легкого и тяжелого течения
Пациенты с недостаточной приверженностью медицинским рекомендациям по результатам модифицированного опросника Мориски – Грина (ММАС-6)	Пациенты с достаточной приверженностью медицинским рекомендациям по результатам модифицированного опросника Мориски – Грина (ММАС-6)
Пациенты с частично контролируемым и неконтролируемым течением БА, по результатам адаптированного и валидизированного опросника по контролю над симптомами заболевания ACQ-5	Пациенты с контролируемым течением БА, по результатам адаптированного и валидизированного опросника по контролю над симптомами заболевания ACQ-5
Подписанное родителем/законным представителем информированное добровольное согласие на участие в исследовании	Отсутствие подписанного родителем/законным представителем информированного добровольного согласия на участие в исследовании



его симптомов, распознаванию приближающегося ухудшения состояния и оказанию самопомощи при развившемся приступе; технике измерения пиковой скорости выдоха с использованием пикфлоуметра для оценки самоконтроля своего заболевания с ведением дневника динамической пикфлоуметрии, правильность заполнения которого позволяет выявить причинно-значимые аллергены, определить степень бронхиальной обструкции, оценить эффективность проводимой терапии и др. Все пациенты были обучены технике использования дозированных аэрозольных и порошковых ингаляторов как основных средств доставки лекарственных препаратов, а также методике применения спейсеров.

С целью снижения риска обострений, достижения контроля симптомов БА, а также улучшения приверженности лечению всем пациентам персонализированно в качестве базисной терапии была назначена фиксированная комбинация лекарственных препаратов будесонид/формотерол в режиме единого ингалятора (SMART-терапия) в рекомендуемой дозировке.

После выписки из стационара через три месяца всем пациентам, включенным в исследование, была выполнена контрольно-динамическая оценка влияния приверженности медицинским рекомендациям на уровень контроля БА.

Данные о пациентах, полученные в ходе проводимого исследования, были внесены в сформированную базу данных в программе Microsoft Office Excel (Microsoft, США) с дальнейшей статистической обработкой и анализом исходной информации.

До включения в исследование официальные представители пациентов подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты

Клиническая характеристика течения БА выявила, что по форме и периоду заболевания у 52 (100%) пациентов верифицирована БА, период обострения, среднетяжелое течение. Статистический анализ характеристики данных 52 пациентов с БА в возрасте от 12 лет до 17 лет 11 месяцев, включенных в исследование, выявил, что среди обследованных детей преобладали мальчики – 33 (64%) ребенка, девочек было 19 (36%); средний возраст пациентов составил $13 \pm 2,9$ года; средний возраст дебюта симптомов заболевания – $3,2 \pm 1,2$ года. По анализу семейного аллергологического анамнеза у 39 (75%) пациентов установлена отягощенная по аллергическим заболеваниям наследственность. При анализе спектра сенсибилизации у 29 (56%) пациентов была выявлена поливалентная сенсибилизация к различным группам аллергенов. Моновалентную сенсибилизацию выявили у 23 (44%) пациентов с преобладанием к бытовым аллергенам – 14 (67%) пациентов.

При оценке контроля симптомов БА с использованием валидизированного опросника ACQ-5 отсутствие контроля над симптомами заболевания зарегистри-

ровано у 28 (54%) пациентов – 21 (75%) мальчик, 7 (25%) девочек; частичный контроль отмечен у 24 (46%) пациентов – 16 (67%) мальчиков, 8 (33%) девочек. Средний суммарный балл по шкале ACQ-5 составил 1,9 (1,5; 2,3).

Анализ приверженности медицинским рекомендациям пациентов, включенных в исследование, после проведенного опроса с применением модифицированного опросника Мориски – Грина (MMAS-6) выявил, что у 52 (100%) пациентов отмечалась низкая приверженность терапии, которая у 41 (79%) пациента была обусловлена пропуском ингаляции на фоне хорошего самочувствия, у 33 (63%) пациентов – невнимательным отношением к времени выполнения ингаляции, у 12 (23%) пациентов пропуск следующей ингаляции был связан с плохим самочувствием после предыдущей ингаляции. Низкие мотивация и осведомленность были зарегистрированы у 26 (50%) пациентов. Согласно имеющимся данным, низкая мотивация к терапии является главной причиной снижения выраженности терапевтического эффекта, что повышает риски осложнений и неблагоприятного течения заболевания, а также приводит к снижению качества жизни пациентов с БА, а низкая осведомленность о заболевании, отсутствие информации и понимания о важности проведения длительной базисной терапии приводит к снижению контроля симптомов заболевания и частым ее обострениям [9].

Через три месяца после выписки из стационара всем 52 пациентам, включенным в исследование, была выполнена повторная оценка клинической характеристики течения БА, оценка влияния приверженности медицинским рекомендациям на уровень контроля БА. При оценке клинической характеристики течения БА было выявлено, что все пациенты на момент повторного осмотра находились в ремиссии. 47 (90%) пациентов использовали в качестве базисной терапии рекомендуемую при выписке фиксированную комбинацию лекарственных препаратов будесонид/формотерол в режиме единого ингалятора в назначенной дозировке два раза в день (утром и вечером); 5 (10%) пациентов не использовали рекомендуемый режим терапии: 3 (60%) пациента продолжили монотерапию ИГКС, которая была назначена им до госпитализации в стационар, у 1 (20%) пациента возникли трудности с техникой проведения ингаляции, а 1 (20%) пациент отказался называть причину неиспользования рекомендованного режима терапии. Все пациенты, которые использовали базисную SMART-терапию, не отмечали появления нежелательных и побочных эффектов от назначенного им лечения и не испытывали трудности в технике проведения ингаляции. 34 (65%) пациента регулярно проводят оценку самоконтроля заболевания с ведением дневника пикфлоуметрии. 23 (44%) пациента используют на телефонных устройствах смс-напоминания о своевременном выполнении ингаляции.



Анализ приверженности медицинским рекомендациям пациентов, включенных в исследование, с помощью модифицированного опросника Мориски – Грина (ММАС-6) выявил, что у 48 (92%) пациентов отмечается высокая приверженность терапии, у 4 (8%) пациентов интерпретирована недостаточная приверженность, которая была обусловлена невнимательным отношением к времени проведения ингаляции.

При повторной оценке контроля симптомов БА с использованием валидизированного опросника ACQ-5 выявлено, что у 49 (94%) пациентов отмечается полный контроль симптомов заболевания; частичный контроль отмечен у 3 (6%) пациентов. Средний суммарный балл по шкале ACQ-5 составил 0,9 (1,5; 2,3).

Заключение

На сегодняшний день достижение длительного и стойкого контроля симптомов заболевания является ключевой целью у пациентов с БА, а также основным признаком оказания качественной медицинской помощи. Несмотря на внедрение международных и национальных рекомендаций по ведению пациентов с БА, возможности современной фармакотерапии, широкую доступность лекарственных препаратов, увеличение числа больных, получающих базисную (противовоспалительную) терапию БА, количество пациентов с неконтролируемым течением заболевания в различных странах колеблется от 40 до 67%. Согласно данным литературы, основной причиной неудовлетворительного контроля БА является низкая приверженность назначенному лечению. По данным GINA (2022), перед интерпретацией, верификацией диагноза и коррекцией фармакотерапии пациентам с неконтролируемым течением БА рекомендуется провести оценку приверженности к лечению.

Представленные нами результаты исследования наглядно демонстрируют важность мероприятий, направленных на повышение приверженности лечению БА у детей подросткового возраста, в группе

которых, согласно литературным данным, наиболее часто встречается неконтролируемое течение заболевания, обусловленное низкой приверженностью терапии.

Так, при оценке контроля симптомов БА с использованием валидизированного опросника ACQ-5 на момент госпитализации пациентов в педиатрическое отделение стационара у 28 (54%) детей было выявлено неконтролируемое течение БА и у 24 (46%) детей – частично контролируемое течение заболевания, средний суммарный балл по шкале ACQ-5 составил 1,9 (1,5; 2,3). Анализ приверженности медицинским рекомендациям с помощью модифицированного опросника Мориски – Грина (ММАС-6) выявил, что у 52 (100%) пациентов отмечается низкая приверженность терапии, которая у 41 (79%) пациента была обусловлена пропуском ингаляции на фоне хорошего самочувствия и у 33 (63%) пациентов – невнимательным отношением к времени выполнения ингаляции, 12 (23%) пациентов пропустили следующую ингаляцию по причине плохого самочувствия после предыдущей ингаляции. Низкие мотивация и осведомленность были зарегистрированы у 26 (50%) пациентов.

При повторной оценке приверженности терапии и контроля симптомов БА через три месяца после выписки из стационара было выявлено, что у 48 (92%) пациентов отмечается высокая приверженность терапии, у 4 (8%) пациентов интерпретирована недостаточная приверженность, обусловленная невнимательным отношением к времени проведения ингаляции. В результате соблюдения пациентами выработанной стратегии и мероприятий, направленных на улучшение и повышение приверженности лечению пациентов с БА, отмечается стойкий рост показателя уровня контроля симптомов заболевания. При повторной его оценке выявлено, что у 49 (94%) пациентов отмечается полный контроль симптомов заболевания; частичный контроль отмечен у 3 (6%) пациентов, а показатель среднего суммарного бала по шкале ACQ-5 составил 0,9 балла (1,5; 2,3). 🍌

Литература

1. Застрожина А.К., Захарова И.Н., Сычев Д.А. Влияние приверженности медицинским рекомендациям на контроль симптомов бронхиальной астмы у детей. Медицинский совет. 2019; 11: 160–165.
2. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, Geneva, WHO 2003.
3. GINA 2022. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2020. <https://ginasthma.org>.
4. Бронхиальная астма: клинические рекомендации. Российское респираторное общество. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. Союз педиатров России. М., 2021.
5. Леонтьева Н.М., Демко И.В., Собко Е.А., Ищенко О.П. Уровень контроля бронхиальной астмы и приверженность терапии у пациентов молодого возраста. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020; 4 (4): 180–185.
6. Новик Г.А., Вишнева Е.А., Намазова-Баранова Л.С. Приверженность: роль в достижении контроля над бронхиальной астмой у детей. Педиатрическая фармакология. 2015; 12 (2): 190–196.
7. Садуева Ф.Х., Омаркулов Б.К. Влияние обучения в астма-школе на качество жизни пациентов. Наука и образование: проблемы и стратегии развития. 2015; 1 (1): 61–66.



8. Ненашева Н.М. Как повысить приверженность лечению и улучшить контроль при бронхиальной астме, или невозможное возможно. Эффективная фармакотерапия. 2019; 15 (15): 18–23.
9. Куликов А.Ю., Макарова Е.И. Фармакоэкономический анализ продолжения применения лекарственного препарата Симбикорт® Турбухалер® в режиме единого ингалятора для лечения бронхиальной астмы. Фармакоэкономика: теория и практика. 2017; 5 (3): 34–53.
10. Собко Е.А., Демко И.В., Крапошина А.Ю. и др. Оценка показателей качества жизни и роли приверженности в достижении контроля при бронхиальной астме тяжелого течения. Медицинский совет. 2021; 16: 45–51.

The Role of Adherence in Achieving Control of Bronchial Asthma in Adolescents. Possible Strategies and Ways to Improve Them

R.M. Fayzullina, PhD, R.R. Gafurova, Z.A. Shangareeva, A.V. Sannikova

Bashkir State Medical University, Ufa

Contact person: Rita R. Gafurova, rita.gafurova2017@yandex.ru

To date, the main reason for unsatisfactory control of bronchial asthma is low adherence to prescribed treatment. According to GINA (2022), before interpreting, verifying the diagnosis and correcting pharmacotherapy, patients with uncontrolled bronchial asthma are recommended to assess their adherence to treatment, since the absence of long-term therapy or irregular intake of prescribed medications increases the risk of severe exacerbations of the disease, even in patients with mild asthma. It should be noted that the age of the patient is essential in terms of adherence to the treatment of bronchial asthma, so in the treatment of the disease in children of early, preschool and primary school age, his parent is directly involved, who most often follows all the prescriptions and recommendations of the doctor, and the lowest adherence to therapy is characteristic of adolescent children.

The purpose of the study. *To study the level of adherence to medical recommendations and its impact on the control of symptoms of the disease in adolescent children with verified moderate-severity BA who are on inpatient treatment in a pediatric department and to conduct its dynamic assessment.*

Materials and methods. *The clinical characteristics of the course of the disease were carried out in 52 patients aged 12 years, 17 years, 11 months with a verified diagnosis of bronchial asthma, the period of exacerbation, moderate course, who are on inpatient treatment in the pediatric department of the Ufa City Children's Clinical Hospital. All patients during hospitalization were assessed the level of disease control by means of an adapted questionnaire ACQ-5 (Asthma Control Questionnaire-5) and assessed the patient's adherence to recommended therapeutic measures using a modified questionnaire Moriski-Green (MMAS-6). By the time of discharge from the hospital, all patients were trained according to an educational program aimed at improving and increasing adherence to the treatment of patients with bronchial asthma, also in order to reduce the risk of exacerbations, achieve control of the symptoms of the disease, a fixed combination of drugs budesonide/formoterol in the mode of a single inhaler (SMART – therapy) in the recommended dosage. After discharge from the hospital after 3 months, all patients included in the study underwent a control and dynamic assessment of the impact of adherence to medical recommendations on the level of AD control.*

Results. *At the time of hospitalization, all 52 patients (100%) had low adherence to therapy, which in 41 patients (79%) was formed due to skipping inhalation on the background of well-being, 33 patients (63%) had inattentive attitude to the time of inhalation and 12 patients (23%) missed the following inhalation due to poor health after the previous inhalation. Low motivation and awareness were registered in 26 patients (50%). 3 months after discharge, 48 patients (92%) showed high adherence to therapy, 4 patients (8%) interpreted insufficient adherence, which was formed due to inattentive attitude to the time of inhalation. When assessing the control of bronchial asthma symptoms using the validated ACQ-5 questionnaire, it was revealed that the lack of control over the symptoms of the disease was registered in 28 patients (54%); partial control was noted in 24 patients (46%). The average total score on the ACQ-5 scale was 1.9 (1.5; 2.3). When repeated evaluation of the control of symptoms of the disease in 49 patients (94%), complete control of its symptoms was noted; partial control was noted in 3 patients (6%). The average total score on the ACQ-5 scale was 0.9 (1.5; 2.3).*

Conclusion. *The presented results of the study demonstrate the importance of using measures aimed at increasing adherence to bronchial asthma treatment in adolescents, in the group of which, according to the literature data, an uncontrolled course of the disease due to low adherence to therapy is most common.*

Key words: *bronchial asthma, adolescents, adherence to treatment, symptom control, ways to increase adherence*



Прямой эфир на медицинском портале для врачей uMEDp.ru



Онлайн-школы, онлайн-семинары, вебинары, конгрессы, конференции

- Все основные направления медицины
- Актуальные темы в выступлениях лучших экспертов
- Дискуссии, клинические разборы, лекции
- Качество подключений к трансляции
- Неограниченное число участников
- Обратная связь со спикером, ответы в прямом эфире
- Электронная рассылка с записью видео после эфира

Сетка вещания <https://umedp.ru/online-events/>



Также на портале читайте научные обзоры, результаты исследований, клинические разборы, интервью с ведущими специалистами, международные и российские новости.

Регистрируйтесь на портале, чтобы быть в курсе



**МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ**
UMEDP.RU

- <https://vk.com/vk.medforum>
- <https://www.facebook.com/medforum.agency>
- https://www.instagram.com/umedp_/
- <https://www.youtube.com/umedportal>

Онлайн-школа, онлайн-семинар, вебинар



Агентство «Медфорум» ведет трансляции на <https://umedp.ru/online-events/> из видеостудий и подключает спикеров дистанционно (из рабочего кабинета, дома). По всем основным направлениям медицины мы создаем интегрированные программы, используя собственные ресурсы и привлекая лучшую экспертизу отрасли.



Преимущества



Качественная аудитория – в нашей базе действительно врачи – более 100 тыс. контактов из всех регионов РФ. Источники контактов – регистрация на врачебных конференциях, регистрация на сайте с загрузкой скана диплома, подписки на научные журналы



Таргетированная рассылка – выбор врачей для приглашения по специальности, узкой специализации и региону



Собственная оборудованная видеостудия в Москве



Качество подключений к трансляции на неограниченное число участников



Обратная связь с аудиторией – текстовые комментарии (чат) во время трансляции для вопросов спикеру. Ответы в прямом эфире



Учет подключений к просмотру и итоговая статистика



Запись видео публикуется на <https://umedp.ru/> – портале с высокой посещаемостью (открытая статистика Яндекс.Метрики – 12 000 посетителей в день)

Реклама



МЕДИЦИНСКИЙ
ПОРТАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ
UMEDP.RU



Диалог
с экспертом



1000+
онлайн-участников



Изображения в 2 окна
(презентация, спикер)



700+
просмотров записи
вебинара на YouTube

Еще больше возможностей предложим по вашему запросу



Технический организатор ООО «Медфорум»,
телефон (495) 234-07-34

www.medforum-agency.ru
info@medforum-agency.ru

