

На правах рукописи

ШИШИМОРОВ ИВАН НИКОЛАЕВИЧ

**ДЕФИЦИТ МАГНИЯ ПРИ АЛЛЕРГИЧЕСКОМ ВОСПАЛЕНИИ  
У ДЕТЕЙ: ВОЗМОЖНОСТИ ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОЙ  
ФАРМАКОТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ**

14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Волгоград-2015

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный консультант:** академик РАН, доктор медицинских наук, профессор  
**Петров Владимир Иванович**

**Официальные оппоненты:**

**Шпигель Александр Семенович** доктор медицинских наук, профессор, ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра доказательной медицины и клинической фармакологии, заведующий кафедрой

**Батищева Галина Александровна** доктор медицинских наук, профессор, ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, кафедра клинической фармакологии, заведующий кафедрой

**Жаркова Людмила Павловна** доктор медицинских наук, доцент, ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра клинической фармакологии, доцент кафедры

**Ведущая организация:** Государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия последиplomного образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2015 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.008.02 при ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России (400131, г. Волгоград, площадь Павших борцов,1)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте организации ([www.volgmed.ru](http://www.volgmed.ru)) ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2015 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор биологических наук

**Бугаева Любовь Ивановна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Повышение эффективности фармакотерапии бронхиальной астмы (БА) на сегодняшний день остается актуальной задачей для ученых и клиницистов во всем мире [GINA, 2015; Cazzoletti L., 2007; Lai С.К., 2009; Demoly P., 2009, 2012]. Несмотря на постоянное совершенствование рекомендаций по диагностике и лечению БА, добиться заявленных в них целей терапии удастся далеко не всегда. Даже при регулярном приеме базисной терапии, течение БА остается неконтролируемым, по данным разных авторов, примерно у 20-50% пациентов [Mintz M., 2009; Partridge M.R., 2006; Nathan R.A., 2004; Mehuys E., 2006; Stanford R.H., 2010; Liu, A. H., 2010]. Высокий риск развития обострений БА при отсутствии контроля над заболеванием приводит к многократному увеличению финансовых затрат на лечение БА [Архипов В. В., 2011].

Низкая эффективность существующих подходов к выбору фармакотерапии БА большинством исследователей объясняется гетерогенностью данного заболевания [Курбачева О.М., 2013; Carole O., 2011; Ненашева Н.М., 2013]. Широко используемый сегодня в практике ступенчатый алгоритм подбора базисной терапии не учитывает индивидуальные фенотипические особенности клиники и патогенеза у пациентов с БА. В последнем пересмотре GINA подчеркивается необходимость проведения дополнительных исследований по изучению особенностей патогенеза и разработке персонализированных подходов терапии БА у пациентов с различными фенотипами данного заболевания [GINA, 2015].

На сегодняшний день наиболее хорошо изученным и широко распространенным у детей является фенотип «аллергическая астма», который манифестирует в детском возрасте, характеризуется эозинофильным воспалением и более высокой эффективностью глюкокортикостероидов [S. Wenzel, 2006; Ненашева Н.М., 2013]. По данным ряда исследований добиться контролируемого течения заболевания у многих пациентов с данным фенотипом БА не удастся из-за наличия у них дополнительных модифицируемых факторов риска и/или сопутствующих заболеваний, которые могут оказывать влияние на эффективность базисной фармакотерапии [Федосеева Г.Б., 2011; Ненашева Н.М., 2009]. Дефицит магния возможно является одним из таких сопутствующих состояний.

По данным зарубежных и отечественных исследований дефицит магния у здоровых детей связан с более низкими показателями функции внешнего дыхания и высоким риском заболеть БА в будущем [A. A. van Oeffelen, 2011; Britton J., 1994; Frank D., 2002; Rosenlund H., 2012]. Ряд других исследований доказали, что дефицит магния у детей с БА связан с тяжестью заболевания и высокой частотой обострений и госпитализаций [Alamoudi O.S., 2000, 2001]. В то же время, низкое содержание магния в эритроцитах пациентов с БА коррелировало с уровнем бронхиальной гиперреактивности [Emelyanov A., 1999]. Ранее в эксперименте было продемонстрировано влияние коррекции дефицита магния на снижение продукции цитокинов в иммунных клетках, участвующих в патогенезе аллергического воспаления [Wojciech Nowacki, 2009].

Эффективность дополнительного назначения препаратов магния к стандартной терапии обострений БА у детей была продемонстрирована в большом количестве работ [Cheuk D.K., 2005; Rowe B.H., 2000; Silverman R.A., 2002; FitzGerald J. M., 2000; Gallegos-Solórzano M.C., 2010]. Оценке эффективности назначения препаратов магния у пациентов с БА вне периода обострения посвящено гораздо меньше исследований, а полученные в них результаты противоречивы [Fogarty A., 2003, 2006; Gontijo-Amaral C., 2006; Bede O., 2003]. Исследований, посвященных изучению влияния коррекции сопутствующего дефицита магния у детей на эффективность базисной терапии неконтролируемой БА нам найти не удалось. В то же время проведение таких исследований позволило бы расширить возможности персонализированной фармакотерапии БА у детей с сопутствующим дефицитом магния.

### **Степень разработанности проблемы**

Дефицит магния у пациентов с БА, как один из возможных патогенетических механизмов ее развития, активно изучается в последние годы. Было установлено, что дети с более высоким уровнем магния в сыворотке крови имеют более низкую вероятность развития астмы [A. A. van Oeffelen, 2011]. В ряде исследований было показано снижение уровня эритроцитарного магния у пациентов с БА как в периоды обострения заболевания, так и в межприступный период [Zervas E., 2003]. Добавление внутривенного MgSO<sub>4</sub> к стандартной терапии обострения умеренной и тяжелой БА у детей позволяет ожидать лучшего купирования бронхоспазма, уменьшения клинических симптомов и количества будущих госпитализаций, что было показано рядом

авторов [Emelyanov A., 1999; Alamoudi O.S., 2000, 2001; Rowe B.H., 2000; Silverman R.A., 2002]. Однако, назначение препаратов магния взрослым пациентам с БА оказалось по результатам некоторых исследований неэффективным [Powell C., 2012]. При этом в большинстве проведенных исследований при назначении препаратов магния пациентам с БА не учитывалось наличие у них исходного дефицита магния [Gontijo-Amaral C., 2007; Bede O., 2003]. Исследований, изучающих влияние коррекции дефицита магния на эффективность базисной терапии БА у детей, не проводилось.

**Цель исследования:** улучшить результаты лечения БА у детей, предварительно изучив роль дефицита магния в патогенезе аллергического воспаления и разработать персонализированный подход к лечению БА у детей с дефицитом магния.

**Задачи исследования:**

1. Оценить распространённость тканевого дефицита магния у детей с бронхиальной астмой.
2. Установить наличие связей между тканевым дефицитом магния и степенью контроля БА, показателями ФВД, выраженностью аллергического воспаления, тяжестью течения заболевания у детей с БА.
3. Выявить наиболее значимые предикторы достижения контролируемого и неконтролируемого течения БА у детей с дефицитом магния.
4. Изучить особенности профиля лабораторных и инструментальных маркеров аллергического воспаления у детей с неконтролируемой атопической БА, ассоциированной с дефицитом магния.
5. Сравнить эффективность различных методов подбора базисной терапии БА (рекомендации GINA и мониторинг оксида азота в выдыхаемом воздухе ( $Fe_{NO}$ ) у детей с сопутствующим дефицитом магния и без него.
6. Изучить эффективность коррекции дефицита эритроцитарного магния препаратом МагнеВ6форте у детей с БА.
7. Оценить влияние фармакологической коррекции дефицита магния на клиническую эффективность базисной терапии у детей с неконтролируемой атопической БА, ассоциированной с дефицитом магния.
8. Оценить влияние фармакологической коррекции дефицита магния на лабораторные и инструментальные маркеры аллергического воспаления у

детей с неконтролируемой атопической БА, ассоциированной с дефицитом магния.

9. Оценить фармакоэкономическую эффективность использования персонализированных подходов к фармакотерапии у детей с неконтролируемой атопической БА, ассоциированной с дефицитом магния.
10. Выявить наиболее экономически эффективные режимы базисной терапии у детей с неконтролируемой атопической БА, ассоциированной с дефицитом магния.

### **Научная новизна**

- Впервые в Российской Федерации оценена распространенность дефицита эритроцитарного магния у детей с БА.

- Впервые выявлены наиболее значимые предикторы достижения контролируемого и неконтролируемого течения БА у детей с дефицитом магния. Установлены наиболее чувствительные предиктивные модели достижения контролируемого и неконтролируемого течения БА у детей с дефицитом магния.

- Впервые установлена клиническая и экономическая эффективность мониторинга Fe<sub>NO</sub> как метода подбора базисной терапии у детей с БА и сопутствующим дефицитом магния.

- Впервые установлена клиническая и экономическая эффективность базисной терапии БА у детей на фоне коррекции дефицита эритроцитарного магния препаратом МагнеВ6форте.

- Впервые выявлены наиболее экономически эффективные режимы стартовой базисной терапии у детей с неконтролируемой атопической бронхиальной астмой, ассоциированной с дефицитом магния.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Полученные данные о взаимосвязи дефицита тканевого магния и выраженности аллергического воспаления легли в основу разработки персонализированных подходов к терапии неконтролируемой БА у детей с сопутствующим дефицитом магния.

Результаты исследования внедрены в практическую работу педиатров и врачей аллергологов-иммунологов Волгоградского областного аллергологического центра и включены в программы дополнительного профессионального образования в ряде медицинских ВУЗов и НИИ Российской Федерации.

## **Методология и методы исследования**

Выполнение научной работы состояло из 2 этапов - теоретического и экспериментального. Теоретический этап исследования посвящен сбору и анализу литературных данных о фенотипах БА, особенностях их патогенеза и ответа на базисную противовоспалительную терапию, а также возможности и эффективности использования препаратов магния при БА. Методологической основой проведения исследования послужили труды зарубежных и отечественных ученых в области аллергологии и иммунологии, клинической фармакологии, доказательной медицины, медицинской статистики. При проведении исследования были применены философские и общенаучные методы научного познания (метод абстрагирования, индукции и дедукции, наблюдения и сравнения и др.)

Эмпирический этап выполнен с применением двух базовых гносеологических методов – научного наблюдения и эксперимента. Задачей научного наблюдения стало изучение особенностей течения БА у пациентов с сопутствующим дефицитом магния. В ходе экспериментального этапа изучено влияние коррекции дефицита магния на эффективность базисной терапии БА в изучаемых условиях. Планирование и проведение экспериментальной части было основано на принципах биоэтики и Качественной Клинической Практики. Выводы сделаны на основании статистически обработанных результатов, полученных в ходе наблюдений и экспериментов.

## **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Дефицит эритроцитарного магния у детей с БА снижает эффективность базисной терапии для достижения контролируемого течения заболевания.
2. У детей с неконтролируемой бронхиальной астмой коррекция сопутствующего дефицита эритроцитарного магния препаратом МагнеВ6форте повышает клиническую и экономическую эффективность базисной терапии бронхиальной астмы.
3. Использование мониторинга Fe<sub>NO</sub> способствует повышению фармакоэкономической эффективности базисной терапии бронхиальной астмы у детей с сопутствующим дефицитом эритроцитарного магния.

## **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность результатов, полученных в экспериментальной части работы, обеспечена использованием достаточного числа наблюдений, формированием однородных по клинико-демографическим характеристикам групп наблюдения, сравнения и контроля, использованием современных методов лабораторных и инструментальных исследований, а также методов статистической обработки данных. Степень достоверности результатов исследования достигнута за счет применения в качестве методологической и теоретической базы фундаментальных трудов отечественных и зарубежных ученых в области доказательной медицины, клинической фармакологии, аллергологии и иммунологии; отсутствия внутренней противоречивости результатов. Полученные данные полностью согласуются с опубликованными ранее результатами исследований со сходными целями и задачами. Основные положения работы представлены на Российских национальных конгрессах «Человек и лекарство» (Москва 2012, 2013, 2014); Региональных научно-практических конференциях профессорско-преподавательского коллектива Волгоградского государственного медицинского университета «Инновационные достижения фундаментальных и прикладных медицинских исследований в развитии здравоохранения Волгоградской области» (Волгоград 2009 – 2014); Научно-практических конференциях молодых ученых и студентов Волгоградского государственного медицинского университета «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины» (Волгоград 2009 – 2014); Конференциях и конгрессах Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ) (2010-2015) По результатам диссертации опубликовано 43 печатных работы, из них 16 статей в изданиях, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией для опубликования основных материалов диссертационных исследований.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Глава 1. Обзор литературы**

В главе проанализированы и представлены современные данные о фенотипической гетерогенности БА и причинах низкой эффективности фармакотерапии бронхиальной астмы. Также были обобщены литературные данные о фенотипических особенностях эозинофильного аллергического воспаления. В данной главе проанализированы результаты исследований, посвя-



щенных изучению влияния дефицита магния на клинику и патогенез бронхиальной астмы, а также эффективности препаратов магния в терапии БА.

## **Глава 2. Материалы и методы исследования.**

Диссертационное исследование было выполнено на клинической базе кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии ВолгГМУ (НУЗ "Отделенческая клиническая больница на ст. Волгоград-1 ОАО "РЖД", Волгоградский областной детский центр аллергологии и иммунологии) и проводилось в четыре этапа.

На **первом этапе работы** с целью изучения распространенности дефицита магния и его влияния на клиническое течение БА в период с 01.01.2012 по 01.01.2014 было обследовано 211 пациентов с БА обоего пола (137 мальчика и 74 девочки) в возрасте от 2 до 18 лет, которые соответствовали критериям включения в исследование:

1. Верифицированный на момент включения в исследование диагноз БА различных степеней тяжести и уровней контроля, согласно критериев GINA-2011 года.
2. Доказательства наличия атопии – повышенный уровень общего IgE в анамнезе или положительные результаты кожно-скарификационных проб к одному или нескольким распространенным аллергенам.
3. Адекватная техника дыхания при оценки параметров ФВД для детей старше 6 лет.

Критерии исключения:

1. Наличие любого клинически значимого заболевания нижних дыхательных путей кроме БА.
2. Наличие любого клинически значимого заболевания мочевыделительной системы.
3. Наличие клинических признаков инфекции дыхательных путей за 1 месяц до момента включения в исследование.
4. Обострение астмы в течение 1 месяца до момента включения в исследование.
5. АСИТ на протяжении последних 12 месяцев до момента включения в исследование.
6. Отказ ребенка и/или законного представителя от участия в клиническом исследовании.

На каждого пациента, соответствующего критериям включения/исключения была заполнена ИРК, которая содержала анамнестические данные и результаты проведенного обследования. Протокол исследования включал в себя однократную оценку уровня контроля БА по АСQ5-тесту, количественное определение уровня NO в выдыхаемом воздухе, исследование ФВД с проведением бронходилатационной пробы с сальбутамолом, лабораторное обследование (общий анализ крови, общий IgE, концентрация магния в плазме и эритроцитах).

Во **второй этап работы** для изучения влияния дефицита магния на динамику аллергического воспаления и клиническую эффективность базисной фармакотерапии БА у детей в открытое рандомизированное сравнительное 24-недельное исследование в параллельных группах было включено 72 ребенка из когорты пациентов, скринированных на первом этапе исследования и соответствующих критериям включения в исследование:

1. Возраст старше 6 лет.
2. Базисная терапия в постоянной дозе не менее 12 недель до рандомизации или отсутствие базисной терапии минимум 4 недели до рандомизации.
3. Уровень  $Fe_{NO} > 50$  ppb у детей старше 12 лет и  $Fe_{NO} > 45$  ppb у детей младше 12 лет;
4. Отсутствие контроля БА по АСQ-5 тесту (значение  $АСQ5 \geq 1,5$ )

В ходе стратификационной рандомизации было сформировано 4 группы. Стратификация проводилась по уровню эритроцитарного магния ( $\geq 1,65$  ммоль/л и  $< 1,65$  ммоль/л (2:1) и по степени базисной терапии, предшествовавшей включению в исследование. Пациенты с уровнем эритроцитарного магния ниже 1,65 ммоль/л включались в группу 1 (n=12) или группу 2 (n=12); пациенты с уровнем магния в эритроцитах больше или равным 1,65 ммоль/л были включены в группу 3 (n=24) или группу 4 (n=24). Пациентам всех групп после рандомизации терапия была пересмотрена в направлении «step up» в соответствии с рекомендациями GINA, 2011. У пациентов групп 1 и 3 эффективность терапии оценивалась на основании ежемесячных измерений  $Fe_{NO}$ , при значении  $Fe_{NO} > 45$  ppb ( $< 12$  лет) и  $Fe_{NO} > 50$  ppb ( $> 12$  лет) пациенты переводились на следующую ступень базисной терапии. Если через 12 недель лечения пациент не достигал контролируемого течения БА, он переводился на следующую ступень базисной терапии по GINA-2011 независимо от уровня  $Fe_{NO}$ . У пациентов 2 и 4 групп эффективность терапии оценивалась по критериям GINA, 2011 года, если БА через 12 недель оставалась частично-

контролируемой или неконтролируемой, базисная терапия пересматривалась в сторону увеличения. Решение об уменьшении объема базисной терапии «step down» принималось на очередном визите после достижения пациентом постоянного контроля по критериям GINA-2011 в течение 12 недель. В случае развития обострений пациенты госпитализировались для их лечения.

В ходе исследования ежемесячно оценивались: число дневных/ ночных симптомов, ограничение активности, потребность в бронхолитиках, уровень контроля БА, параметры ФВД, уровень  $Fe_{NO}$ . Исходно и через 24 недели терапии у всех пациентов проводились лабораторные исследования: общий анализ крови, уровень общего IgE, концентрация магния в плазме и эритроцитах.

**Третий этап работы** был посвящен изучению эффективности базисной фармакотерапии БА у детей на фоне фармакотерапевтической коррекции сопутствующего дефицита магния. В открытое рандомизированное сравнительное 24-недельное исследование в параллельных группах было включено 75 детей от 6 до 18 лет, которые имели перечисленные ниже критерии включения:

1. Предоставление информированного согласия до проведения каких-либо процедур исследования пациентом и его родителем/законным представителем.
2. Диагноз бронхиальной астмы, выставленный врачом, требующей назначения базисной терапии 2 степени по GINA (2011), т.е. применения низких доз ИГКС (эквивалент  $<250$ мкг флутиказона сухого порошка в сутки) или АЛТР, в течение не менее 12 месяцев до включения в исследование.
3. Базисная терапия 2 степени по GINA (2011) в постоянной дозе не менее 12 недель до рандомизации.
4. Утренний предилаторный  $ОФВ_1 <90\%$  от должной величины на момент включения в исследование.
5. Число баллов ACQ-5  $\geq 1.5$  на момент включения в исследование.
6. Анамнестическая постдилаторная обратимость  $ОФВ_1 >12\%$  и  $>200$  мл  $ОВФ_1$  в течение 12 месяцев до даты включения в исследование.
7. Подтвержденный атопический фенотип БА (повышенный уровень общего IgE и положительные кожные пробы с одним или более аллергенами).
8. Уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе ( $Fe_{NO}$ ) на момент включения в исследование  $>36$  ppb.

9. Приемлемая техника использования ингалятора, анализатора оксида азота в выдыхаемом воздухе и спирометрии, демонстрируемая пациентом до момента включения в исследование.
10. Наличие у пациентов уровня эритроцитарного магния менее 1,65 ммоль/л (дополнительный критерий включения в 1 и 2 группы)

Пациенты не могли быть включены в исследование при наличии какого-либо из критериев исключения:

1. Клинически значимое заболевание легких, за исключением астмы.
2. Острые инфекции верхних или нижних дыхательных путей, требующие назначения антибиотиков или противовирусных препаратов в течение 30 дней до предоставления информированного согласия.
3. Наличие в анамнезе состояния иммунодефицита, в том числе наличие положительного теста на вирус иммунодефицита человека.
4. Клинически значимое, по мнению исследователя, обострение астмы в течение 30 дней до момента включения в исследование.
5. Изменение противоаллергической иммунотерапии или новой противоаллергической иммунотерапии в течение 30 дней до момента включения в исследование или планируемое изменение иммунотерапии во время исследования

Пациенты, имевшие уровень эритроцитарного магния менее 1,65 ммоль/л, были рандомизированы методом непрозрачных конвертов на две группы - 1 и 2 группы. Группа 3 была сформирована из пациентов имеющих уровень эритроцитарного магния выше 1,65 ммоль/л.

По результатам рандомизации пациентам на 3 месяца был назначен один из следующих терапевтических режимов:

**1 группа** – базисная терапия БА в соответствии с GINA + коррекция дефицита магния в течение 1 месяца;

**2 группа** – базисная терапия БА в соответствии с GINA

**3 группа** – базисная терапия БА в соответствии с GINA

В соответствии с рекомендациями GINA (2011) пациентам, не достигшим клинического контроля за 3 месяца предшествующей терапии, базисная терапия была увеличена на одну ступень: пациентам получавшим АЛТР была назначена комбинация АЛТР и низких доз ИГКС; пациентам получавшим низкие дозы ИГКС была назначена комбинация низких доз ИГКС с ДДБА;

С целью коррекции сопутствующего дефицита магния в 1 группе назначали МагнийВ6форте (Sanofi-Aventis, Франция) внутрь в дозе 400

мг/сут по ионизированному магнию ( $Mg^{2+}$ ) в 4 приема. Продолжительность данной терапии составляла один месяц.

Если через 12 недель терапии тяжесть течения соответствовала критериям частично-контролируемой или неконтролируемой астмы ( $ACQ5 > 0,75$ ), пациенты переводились на следующую ступень базисной терапии до момента окончания наблюдения или развития обострения. Решение об уменьшении объема базисной терапии «step down» принималось на очередном визите после достижения пациентом постоянного контроля по критериям GINA в течение 12 недель. При развитии обострения пациенты госпитализировались для проведения стандартной терапии обострения в соответствии с рекомендациями GINA (2011).

Эффективность проводимой терапии оценивали ежемесячно по уровню контроля БА, потребности в симптоматической терапии, выраженности основных симптомов бронхиальной астмы, количеству обострений и бессимптомных дней, уровню  $Fe_{NO}$  и показателям ФВД. Определение уровня магния в плазме и эритроцитах проводили исходно, через 1, 3 и 6 месяцев после начала терапии. Уровень маркеров аллергического воспаления оценивали исходно и через 3 месяца терапии.

**Четвертый этап работы** заключался в проведении фармакоэкономического исследования по результатам полученным на втором и третьем этапах исследования. Соотношение затраты/эффективность для каждого из изученных вариантов терапии рассчитывалось по формуле:  $CEA = DC / Ef$  где: CEA – соотношение затраты-эффективность (затраты, приходящиеся на единицу эффективности); DC – прямые затраты (direct costs) – (стоимость курсового лечения); Ef – эффективность лечения (effectiveness). В качестве критериев клинической эффективности были выбраны следующие критерии: достижение одного бессимптомного дня; достижение одного случая контролируемого течения через 12 и 24 недели; достижение одного постоянного контроля в течение 12 недель; достижение одного случая течения астмы без развития обострения. Наименьшее значение соотношения затраты/эффективность с фармакоэкономической точки зрения позиционировалось как наиболее предпочтительное.

В расчетах учитывали только прямые затраты, которые включали в себя стоимость базисной и сопутствующей терапии, средств симптоматической терапии, затраты на госпитализацию в связи с обострением БА, затраты связанные с проведением мониторинга  $Fe_{NO}$ .

Информацию о затратах на лекарственную терапию получили из Государственного реестра предельных отпускных цен (<http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx>); стоимость суток госпитализации в связи с обострением бронхиальной астмы – из Генерального тарифного соглашения в сфере обязательного медицинского страхования Волгоградской обл. от 29.03.2013г.

### **Методика определения уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе.**

Определение содержания оксида азота (NO) в выдыхаемом воздухе проводилось при помощи портативного газового анализатора NObreath (Bedfont Scientific Ltd, Великобритания), который позволяет измерить долю оксида азота в выдыхаемом воздухе ( $F_{eNO}$ ) в ppb (parts per billion - объем газообразного вещества в  $10^9$  объема выдыхаемого воздуха). Для оксида азота 1 ppb соответствует  $1,25 \mu\text{g}/\text{m}^3$ . Диапазон измеряемых концентраций для данного прибора составляет 0-300 ppb. Чувствительность электрохимического датчика в 5 ppb позволяет поддерживать воспроизводимость  $\pm 5$  ppb при измерении значений  $\leq 50$  ppb и  $\pm 10\%$  при измерении значений  $> 50$  ppb.

Измерение проводилось не ранее чем через 2 часа после последнего приема пищи до проведения исследований ФВД. После обучающего дыхательного тренинга и достижения адекватной для проведения измерения дыхательной техники, пациенту производилось трехкратное измерение содержания оксида азота (NO) в выдыхаемом воздухе. Максимальный результат фиксировался в ИРК и учитывался в дальнейших расчетах.

### **Методы оценки функции внешнего дыхания.**

Исследование ФВД проводилось в первой половине дня, после 20-минутного отдыха с использованием компьютерного спироанализатора «Flowscreen», (Erich Jaeger, Германия). Спирометрия выполнялась в соответствии с рекомендациями Американского торакального общества /Европейского респираторного общества (ATS/ERS) (Miller et al 2005). Обязательным условием считалось правильное выполнение ребенком дыхательного маневра и получение воспроизводимых результатов.

Оценивались следующие показатели ФВД: жизненная емкость легких - ЖЕЛ (VC); форсированная жизненная емкость легких - ФЖЕЛ (FVC); объем форсированного выдоха за 1 секунду -  $ОФВ_1$  ( $FEV_1$ ); индекс Вотчала-Тиффно -  $ОФВ_1/ЖЕЛ$  ( $FEV_1/VC$ ); пиковая объемная скорость - ПОС (PEF);

мгновенная объемная скорость при выдохе 25 и 50% ЖЕЛ -  $МОС_{25}$  ( $MEF_{25}$ ) и  $МОС_{50}$  ( $MEF_{50}$ ). Величины показателей ФВД выражали в процентах по отношению к должной величине, зависящей от возраста и роста.

С целью выявления латентной бронхообструкции пациентам проводилась бронходилатационная пробы с сальбутамолом. Регистрация показателей кривой «поток-объем» проводилась до ингаляции лекарственного средства и через 15 и 40 минут соответственно. Проба оценивалась по увеличению значений  $ОФВ_1$  или ПСВ после ингаляции. При наличии прироста более 12% проба считалась положительной.

Бронхопровокационная проба с метахолином проводилась методом непрерывного нормального дыхания. Метахолин (AcetylMethylcholine Pharm. Grade, Penta International Corporation) распылялся с использованием компрессионного ингалятора). Аэрозоль доставлялся с помощью небулайзера с лицевой маской в течение 2 минут, интервал между ингаляциями составлял 10 минут. Первым ингалируемым раствором был растворитель, при отрицательном результате (снижение  $ОФВ_1$  менее 15 %) ингалировался раствор метахолина, диапазон возможных концентраций с 0.03 мг/мл до 32 мг/мл. Показатели  $ОФВ_1$  (ПСВ) регистрировались до и через 30, 90 секунд и 10 минут после ингаляции. Оценка производилась при достижении ПК20 - бронхопровоцирующей концентрации метахолина, приводящей к падению  $ОФВ_1$  (ПСВ) на 20% и более или развитию клиники бронхоспазма.

**Методы лабораторной диагностики.** Определение уровня магния в плазме, моче и эритроцитах проводилось фотоколориметрическим методом по цветной реакции с титановым желтым (по Меньшикову В.В. с соавт., 1987). Прямолинейная зависимость между оптической плотностью и концентрацией магния сохраняется от 0 до 3 ммоль/л (от 0 до 6,0 мэкв/л) (Kunkel H.O., Pearson P.V., Schweigert B.S. J. Lab. and Clin. Med., 1947, 32, 8, 1027-1033). Оптическую плотность определяли на спектрофотометре HITACHI U-2900 при длине волны 560 нм. Референтные возрастные нормы магния в сыворотке крови новорожденные - 0,62-0,91 ммоль/л; 5 мес-6 лет - 0,70-0,95 ммоль/л; 6-12 лет - 0,70-0,86 ммоль/л; 12-20 лет - 0,70-0,91 ммоль/л; 20-60 лет - 0,66-1,07 ммоль/л; 60-90 лет - 0,66-0,99 ммоль/л; Старше 90 лет - 0,70-0,99 ммоль/л; эритроциты - 1,65-2,65 ммоль/л (Н.У.Тиц, 2001). Общий анализ крови проводился на анализаторе Elite 3 Erba Lachema (Чехия).

Определение содержания интерлейкина 4 (IL-4), интерлейкина 8 (IL-8) и гамма интерферона ( $\gamma$ -IFN) в крови иммуноферментным методом с использованием моноклональных антител (ELISA) с помощью лабораторных наборов ЗАО «Вектор-Бест» исходно и через 3 месяца после начала терапии. Определение концентрации молекул межклеточной адгезии (sICAM-1), интерлейкина 5 (IL-5) и эозинофильного катионного белка (ECP) в крови проводилось аналогичным методом с помощью лабораторных наборов «BenderMedSystems» (США) и «Aviscera Bioscience» (США).

### **Методы статистической обработки данных.**

Статистическую обработку всех результатов исследования проводили с помощью пакета программ SPSS 17.0 и BIOSTAT. Для всех данных была применена описательная статистика: данные проверены на нормальность распределения. Тип распределения определялся критерием Шапиро-Уилка. Для параметров с нормальным распределением рассчитывали средние величины и стандартные отклонения  $M(SD)$ ; для распределений, отличающихся от нормального – медиану и перцентили  $Me[Q1;Q2]$ ; для качественных величин – частоты встречаемости (%). Для установления внутригрупповых различий между исходными и результатами в процессе наблюдения использовали критерий Фридмана и Даннета; для межгрупповых сравнений - критерии Манна-Уитни, критерий  $\chi^2$ , критерий Фишера. Сравнение признаков в нескольких независимых группах проводилось с расчетом критериев Краскела-Уоллиса и Ньюмена-Кейлса. Для оценки корреляций использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считались значения  $p < 0,05$ . Анализ прогностической значимости исследуемых параметров, а также оценку уровня пороговых значений показателей осуществляли методом характеристических кривых (receiver operator characteristic, ROC-кривые). Бинарный логистический регрессионный анализ был использован для выявления ассоциаций между исследуемыми параметрами. Для выявления наиболее значимых моделей, по которым можно прогнозировать неконтролируемое течение БА, применялся регрессионный анализ в виде бинарной логистической регрессии.



### Глава 3. Распространенность и влияние дефицита магния на клиническое течение бронхиальной астмы у детей. Этап 1.

Средняя концентрация магния в плазме  $[Mg^{2+}]_п$  у детей с БА составила  $0,95 \pm 0,14$  ммоль/л, при этом у 99 % человек (209/211) данный показатель был выше нижней границы референтных значений (0,7 ммоль/л). Средняя концентрация магния в эритроцитах  $[Mg^{2+}]_э$  составила  $1,8 \pm 0,37$  ммоль/л. У 38% пациентов (80/211) был выявлен тканевой дефицит магния, т.к.  $[Mg^{2+}]_э$  была ниже референтных значений (1,65-2,65 ммоль/л).

При изучении взаимосвязи между концентрацией магния в плазме и эритроцитах с показателями характеризующими клиническое течение БА была выявлена статистически значимая корреляционная связь  $[Mg^{2+}]_э$  с возрастом, количеством дневных симптомов, ограничением активности, количеством доз коротко действующих бета-2-агонистов,  $Fe_{NO}$ , количеством эозинофилов в периферической крови. В группе пациентов старше 6 лет была выявлена корреляционная связь  $[Mg^{2+}]_э$  с  $Fe_{NO}$ ,  $МОС_{50}$  и результатами ACQ5-теста.  $[Mg^{2+}]_п$  не коррелировала ни с одним из оцениваемых параметров. Результаты проведенного корреляционного анализа см. таблице 1.

Таблица 1. Результаты корреляционного анализа

Параметр	$[Mg^{2+}]_п$		$[Mg^{2+}]_э$	
	r	p	r	p
Возраст	0,07	0,34	<b>-0,2</b>	<b>0,004</b>
Стаж от момента манифестации БА	0,04	0,53	-0,01	0,77
Стаж от момента постановки диагноза БА	-0,02	0,74	0,1	0,12
Объем базисной терапии	-0,05	0,5	-0,05	0,42
Дневные симптомы	0,02	0,8	<b>-0,24</b>	<b>0,0004</b>
Ночные симптомы	0,16	0,06	-0,06	0,4
Ограничение активности	0,05	0,47	<b>-0,26</b>	<b>0,0001</b>
Объем симптоматической терапии КДБА	0,06	0,37	<b>-0,26</b>	<b>0,0001</b>
$Fe_{NO}$	-0,001	0,98	<b>-0,21</b>	<b>0,0036</b>
IgE	-0,03	0,67	<b>-0,14</b>	<b>0,04</b>
Эозинофилы периферической крови	-0,08	0,23	<b>-0,34</b>	<b>0,0001</b>
ОФВ1	0,07	0,31	0,1	0,16
$МОС_{50}$	-0,03	0,67	<b>0,26</b>	<b>0,0004</b>
$МОС_{25}$	-0,03	0,66	0,12	0,1
ACQ5 тест	0,02	0,73	<b>-0,18</b>	<b>0,02</b>

Проведенный ROC-анализ установил, что  $[Mg^{2+}]_э$  является важным предиктором достижения контролируемого течения БА. Площадь под ROC-

кривой (AUC) для  $[Mg^{2+}]_э$ , составила  $0,74 \pm 0,039$ , что было на 39,2% выше данного показателя для  $[Mg^{2+}]_п$  ( $0,53 \pm 0,048$ ). Оптимальным пороговым уровнем магния в эритроцитах являлась концентрация 1,644 ммоль/л, которая соответствовала точке на ROC кривой с  $SE=88,9\%$  и  $SP=59,5\%$ . AUC ниже 0,6 для  $[Mg^{2+}]_п$  указывает на невозможность использования данного параметра в качестве маркера контроля БА у детей (Рис.1).

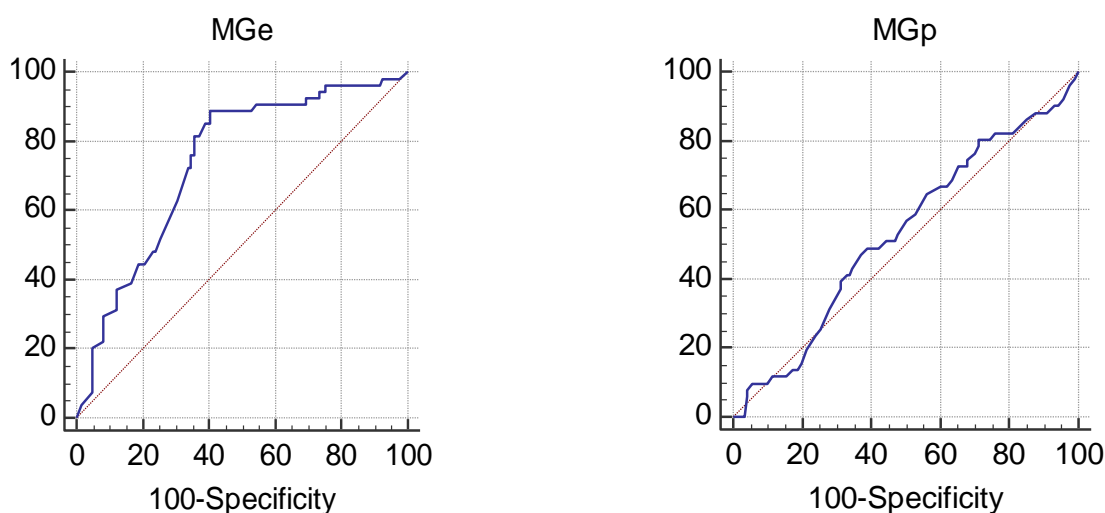


Рис. 1. ROC-кривые чувствительности (Se) и специфичности (100-Sp) для концентрации магния в эритроцитах (MGe) и плазме (MGp).

Расчет отношения шансов показал, что  $[Mg^{2+}]_э$  ниже 1,65 ммоль/л являлся значимым фактором риска недостижения контроля над БА у детей ( $OR=7,96 \pm 0,85$ ).

Концентрация эритроцитарного магния также была связана с уровнем контроля БА. Так между группами пациентов, стратифицированными по уровню контроля БА, были выявлены достоверные отличия по критерию Краскела-Уоллиса ( $p=0,00001$ ). В тесте Ньюмена-Кейлса  $[Mg^{2+}]_э$  в группе пациентов с контролируемой БА была статистически значимо выше на 20,4% и 12,4% по сравнению с группами частично-контролируемой и неконтролируемой БА (рис. 2). Между собой две последние группы не имели достоверных различий. По критерию Краскела-Уоллиса не было установлено статистически значимых различий  $[Mg^{2+}]_э$  между группами пациентов с различными степенями тяжести БА.

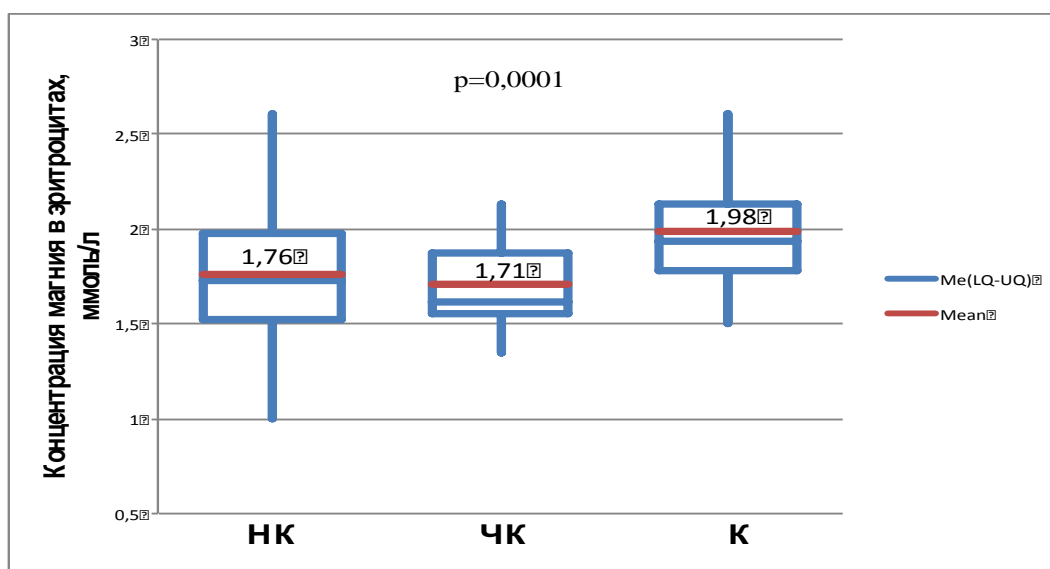


Рис. 2. Содержание магния в эритроцитах у пациентов в зависимости от уровня контроля БА. (НК – неконтролируемая БА; ЧК – частично контролируемая БА; К – контролируемая БА)

Для дальнейшего анализа пациенты были стратифицированы по уровню  $[Mg^{2+}]_s$  на 2 группы: 1 группа (n=80) -  $[Mg^{2+}]_s \leq 1,65$  ммоль/л; 2 группа (n=131) -  $[Mg^{2+}]_s > 1,65$  ммоль/л. Между группам были выявлены статистически значимые ( $p=0,017$ ) различия относительно момента появления первых симптомов БА –  $4,23 \pm 3,1$  и  $3,23 \pm 2,7$  лет в 1 и 2 группах соответственно. У пациентов 1 группы количество эпизодов дневных симптомов и ограничений активности было статистически значимо больше по сравнению с пациентами 2 группы - на 21,5% и на 45,8% соответственно. Количество эпизодов ночных приступов между группам достоверно не отличалось. Объем базисной терапии ИГКС (в пересчете на флутиказона пропионат) был сопоставим между группами и составил  $111 \pm 110$  и  $148 \pm 170$  мкг в 1 и 2 группах соответственно. При этом количество доз в неделю коротко действующих бета2-агонистов, отражающее объем симптоматической терапии, было значительно выше у пациентов 1 группы ( $2,6 \pm 1,3$  против  $1,6 \pm 1,5$ ,  $p=0,0001$ ).

В группе 1 уровень общего IgE был на 25,4% выше, чем у пациентов группы 2 ( $321 \pm 187$  против  $256 \pm 144$ ,  $p=0,001$ ). При этом у пациентов 2 группы уровень эозинофилов крови ( $E_o$ ) был в 1,62 раза выше, чем в 1 группе ( $538 \pm 238$  против  $332 \pm 218$  ЕД/мл,  $p=0,009$ ). У пациентов 1 группа уровень  $Fe_{NO}$  составил  $47,2 \pm 17,2$  ppb, что было на 23,2% выше по сравнению с данным показателем в группе 2 ( $38,3 \pm 38,3$  ppb) ( $p=0,001$ ).

Статистически значимые ( $p < 0,05$ ) различия между группами были получены относительно показателя  $ОФВ_1$  и  $МОС_{50}$ . У пациентов с  $[Mg^{2+}]_э \leq 1,65$  ммоль/л уровень  $ОФВ_1$  был на 6,5% ( $89,5 \pm 18,5$  против  $95,6 \pm 14,07$ ), а  $МОС_{50}$  на 8,3% ( $86,1 \pm 20,9$  против  $93,9 \pm 22,61$ ) ниже по сравнению с группой пациентов, у которых  $[Mg^{2+}]_э > 1,65$  ммоль/л. Доли пациентов, имеющих  $ОФВ_1 < 80\%$ , в 1 и 2 группах статистически значимо отличались ( $p = 0,009$ ) и составили 32% (25/78) и 15,5% (15/97) соответственно. Доли пациентов с обратимой бронхообструкцией по результатам пробы с сальбутамолом были сопоставимы и не имели статистически значимых различий между 1 и 2 группами – 46% и 50,5% соответственно.

Контролируемое течение БА имели 5% пациентов 1 группы и 42% пациентов 2 группы – при этом различия между группами были статистически значимыми. Балл по результатам АСQ5-теста у пациентов 1 группы был на 35% выше, чем у пациентов 2 группы (рис. 3).

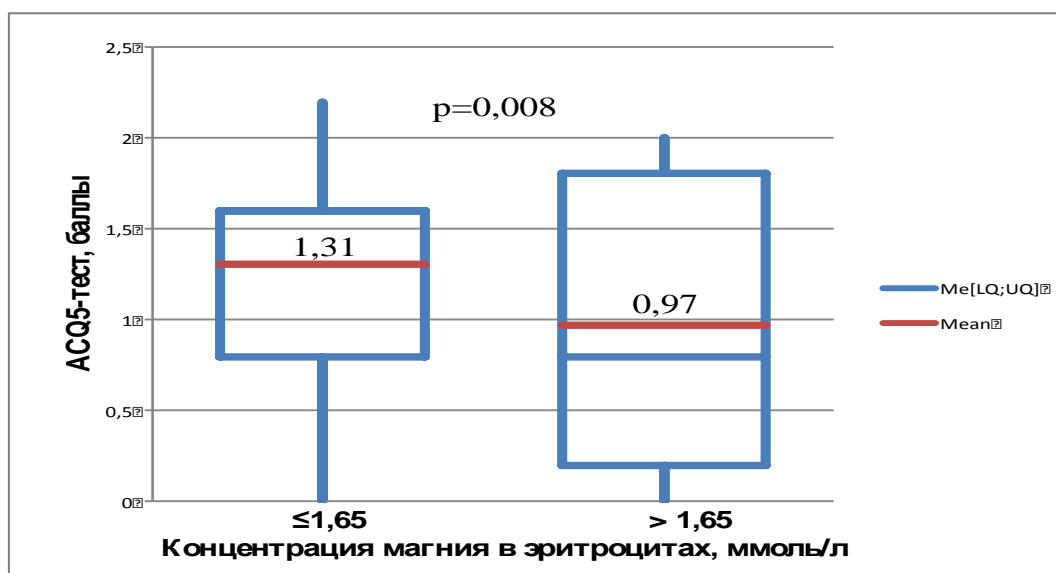


Рис. 3. Результаты АСQ5-теста при нормальном и сниженном содержании магния в эритроцитах у детей с БА.

С целью верификации наиболее значимых для достижения контроля БА предикторов и определения их порогового значения был проведен ROC-анализ для ряда параметров. (таб. 2). Максимальные значения AUC, свидетельствующие о высокой прогностической силе параметров, были выявлены для  $Fe_{NO}$  ( $0,958 \pm 0,019$ ) и  $E_o$  ( $0,738 \pm 0,04$ ). В качестве информативных критериев контролируемого течения атопической БА могут рассматриваться уровень  $Fe_{NO} \leq 20$  ppb и уровень эозинофилов крови  $\leq 385$ /мкл.

Таблица 2. ROC-анализ предикторов контролируемого течения БА

Параметр	AUC	95% ДИ	Youden индекс			
			Индекс J	Ассоциативный критерий	Se	Sp
$Fe_{NO}$	<b>0,96</b>	<b>0,917 - 0,983</b>	<b>0,83</b>	$\leq 20$	<b>85,19</b>	<b>97,52</b>
$Eo$	<b>0,74</b>	<b>0,666 - 0,801</b>	<b>0,49</b>	$\leq 385$	<b>83,33</b>	<b>65,29</b>
IgE	0,53	0,454 - 0,607	0,13	$>198$	72,22	40,50
МОС <sub>50</sub>	0,63	0,551 - 0,699	0,25	$>76$	94,44	30,58
МОС <sub>25</sub>	0,67	0,599 - 0,743	0,31	$>92$	77,78	52,89
ОФВ <sub>1</sub>	0,63	0,553 - 0,701	0,25	$>84$	88,89	36,36
$[Mg^{2+}]_3$	<b>0,74</b>	<b>0,665 - 0,801</b>	<b>0,48</b>	<b><math>&gt;1,644</math></b>	<b>88,89</b>	<b>59,50</b>
$[Mg^{2+}]_n$	0,52	0,443 - 0,597	0,09	$>0,954$	48,08	61,16

Наибольшей предиктивной силой относительно неконтролируемого течения БА обладали ОФВ<sub>1</sub>, Eo и Fe<sub>NO</sub>, для которых AUC составила 0,78±0,063, 0,72±0,057 и 0,625±0,048, соответственно. Маркерами недостижения контролируемого течения БА были ОФВ<sub>1</sub><79%; Fe<sub>NO</sub>>36 ppb и Eo>486/мкл (таб. 3).

Таблица 3. ROC-анализ предикторов неконтролируемого течения БА

Параметр	AUC	95% ДИ	Youden индекс			
			Индекс J	Ассоциативный критерий	Se	Sp
$Fe_{NO}$	0,88	0,826 - 0,927	0,61	$>36$	91,95	69,32
$Eo$	0,68	0,601 - 0,745	0,31	$>392$	65,52	65,91
IgE	0,55	0,471 - 0,623	0,14	$\leq 200$	47,13	67,05
МОС <sub>50</sub>	0,64	0,566 - 0,713	0,23	$\leq 101$	82,76	39,77
МОС <sub>25</sub>	0,65	0,569 - 0,716	0,27	$\leq 97$	67,82	59,09
ОФВ <sub>1</sub>	0,67	0,596 - 0,740	0,28	$\leq 86$	47,13	80,68
$[Mg^{2+}]_3$	0,55	0,468 - 0,621	0,16	$\leq 1,5$	26,44	89,77
$[Mg^{2+}]_n$	0,51	0,437 - 0,591	0,09	$>0,8$	91,95	17,44

Проведенный логистический регрессионный анализ позволил выявить наиболее чувствительные предиктивные модели контролируемого и неконтролируемого течения atopической БА. Относительно контролируемого течения БА максимальная AUC (0,954±0,02) была установлена для модели Fe<sub>NO</sub>+ $[Mg^{2+}]_3$ . Максимальную предиктивную силу относительно неконтролируемого течения БА имели две модели Fe<sub>NO</sub>+ $[Mg^{2+}]_3$  и Fe<sub>NO</sub>+Eo, для которых AUC составила 0,885±0,025 и 0,887±0,025, соответственно.

Таким образом, выявленный в нашем исследовании у 38% пациентов с атопической БА дефицит эритроцитарного магния, связан с более тяжелым клиническим течением заболевания, более низкими объемными и скоростными показателями ФВД. На фоне эритроцитарного дефицита магния у пациентов отмечались более низкий уровень контроля бронхиальной астмы и больший объем препаратов скорой помощи. Отсутствие контроля заболевания у пациентов с низким уровнем тканевого магния может быть связано с тем, что дефицит магния препятствует развитию противовоспалительного действия назначаемых лекарственных препаратов, способствуя поддержанию высокого уровня атопии и аллергического воспаления.

#### **Глава 4. Мониторинг оксида азота в выдыхаемом воздухе как способ оценки эффективности базисной терапии бронхиальной астмы у детей с сопутствующим дефицитом магния. Этап 2.**

Все пациенты на момент включения имели неконтролируемое течение БА по критериям GINA (2011). Среднее значение ACQ-5 теста среди всех пациентов было  $1,86 \pm 0,43$  баллов, при этом у каждого пациента ACQ-5 был  $\geq 1,5$ . Атопический фенотип БА у всех пациентов был подтвержден или анамнестически, или в ходе аллергообследования, проведенного в рамках данного этапа исследования – средний уровень IgE составил  $432,2 \pm 236,6$  ЕД/мл. Среднее значение ОФВ<sub>1</sub> среди пациентов составило  $89 \pm 14,8$  %. средняя концентрация магния в плазме крови составила –  $0,96 \pm 0,15$  ммоль/л, в эритроцитах  $1,8 \pm 0,45$  ммоль/л. При этом у 24 человек (33%) уровень эритроцитарного магния был ниже  $1,65$  ммоль/л.

В результате стратификационной рандомизации были сформированы 4 группы, сопоставимые по возрасту, полу, предшествующей и стартовой базисной терапии, но имеющие разный уровень магния в эритроцитах (1 и 2 группы -  $[Mg^{2+}]_e \leq 1,65$  ммоль/л; 3 и 4 группы -  $[Mg^{2+}]_e > 1,65$  ммоль/л). Исходный объем базисной терапии ИГКС в 1, 2, 3 и 4 группах был сопоставим и составил  $139,3 \pm 42$ ,  $153,1 \pm 40,1$ ,  $168,8 \pm 50,1$  и  $150,7 \pm 59,2$  мкг/сут в пересчете на флутиказона пропионат соответственно. Через 3 месяца объем базисной терапии был увеличен у 58,3% (7/12) и 50% (12/24) пациентов во 2 и 4 группах соответственно. На основании результатов мониторинга FeNO в 1 и 3 группах за первые 12 недель наблюдения терапия была увеличена у 50% (6/12) и 33,3% (8/24) пациентов соответственно, а среднесуточная доза ИГКС в пересчете на флутиказона пропионат составила  $193,1 \pm 69,4$  мкг/сут и  $181,3 \pm 103$  мкг/сут соответственно. Среднесуточный объем базисной терапии за 24 не-

дели исследования во всех 4 группах статистически достоверно увеличился по сравнению с исходным объемом и не имел статистически значимых различий между группами.

Исходно все группы были стратифицированы по соотношению ступеней базисной терапии. Через 24 недели исследования использование мониторинга  $Fe_{NO}$  привело к снижению в 2 раза доли пациентов на 4 степени базисной терапии у пациентов с дефицитом магния (группа 1) и увеличению в 2 раза доли пациентов на второй ступени базисной терапии у пациентов с нормальным уровнем магния (группа 3) по сравнению с методом подбора терапии по GINA (группы 2 и 4) (рис.4).

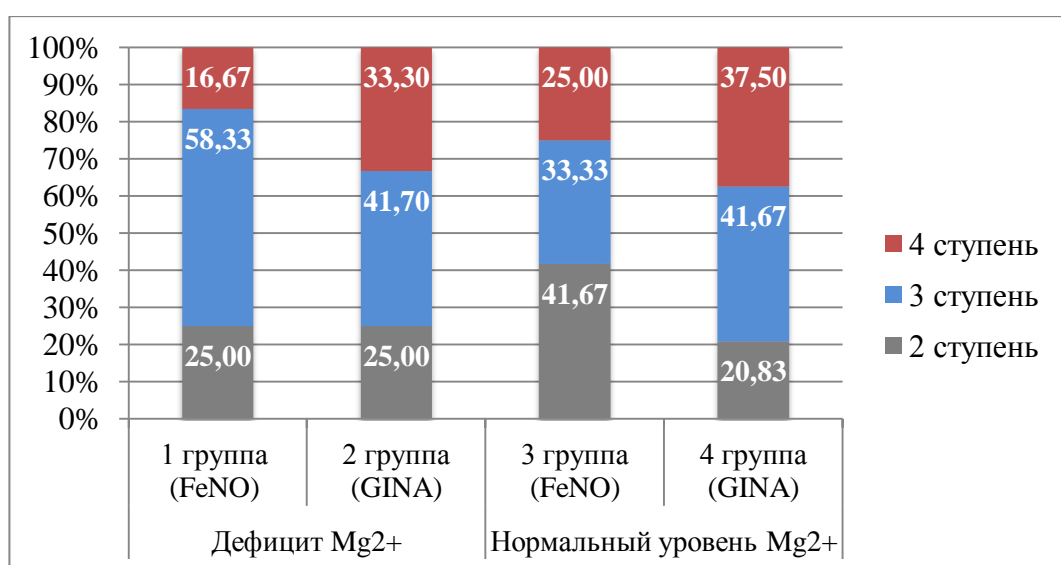


Рис. 4. Соотношение ступеней базисной терапии через 24 недели исследования.

Исходно средний уровень  $Fe_{NO}$  среди пациентов составил  $62 \pm 13,1$  ppб. В течение 24 недель наблюдения на фоне пересмотра объема базисной терапии во всех группах отмечалось достоверное уменьшение  $Fe_{NO}$  по отношению к исходному уровню, между четырьмя сравниваемыми группами статистически значимые отличия выявлены не были. При этом через 4 недели сопоставимой по объему терапии у пациентов с сопутствующим дефицитом магния ( $n=24$ ) уровень  $Fe_{NO}$  оказался достоверно ( $p < 0,05$ ) выше на 42% по сравнению с пациентами без дефицита ( $n=48$ ) (рис.5). Доля пациентов имеющих уровень  $Fe_{NO}$  выше 36 ppб, указывающий на высокий риск недостижения контроля БА, через 4 недели была достоверно ( $p < 0,05$ ) в 2 раза выше у пациентов с сопутствующим дефицитом магния (54%), чем у пациентов с нормальным уровнем эритроцитарного магния (25%).

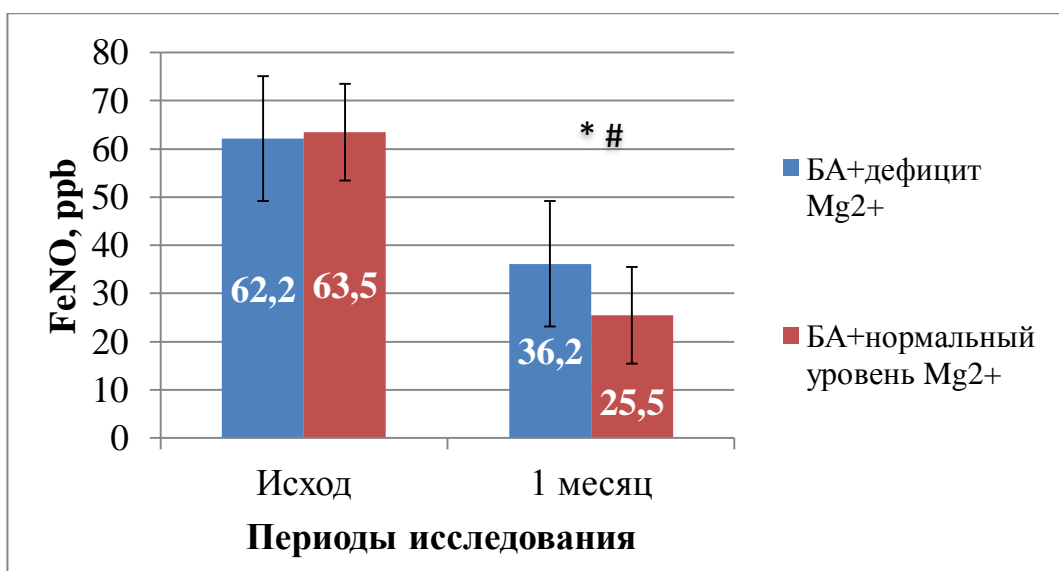


Рис. 5. Динамика Fe<sub>NO</sub> у пациентов с различным исходным уровнем магния через 1 месяц (\* - достоверные отличия внутри группы по сравнению с исходом (p<0,05); # - достоверные отличия между группами (p<0,05))

Через 1 месяц после начала терапии неконтролируемое течение БА сохранялось чаще у пациентов с сопутствующим дефицитом магния (37,5%(9/24)), чем у пациентов без дефицита магния (14,6%(7/48)). Через 12 и 24 недели лечения имелись статистически значимые различия в отношении уровней контроля БА между группами 2 и 4, в которых подбор терапии производился по критериям GINA. Через 12 недель неконтролируемое течение БА имели 33,3% (4/12) пациентов с дефицитом магния (2 группа) и 16,7% (4/24) пациентов без дефицита магния (4 группа). При этом доля пациентов достигших контролируемого течения БА в обеих группах составила 50%. Через 24 недели терапии доля пациентов с неконтролируемым течением во 2 группе была в 2 раза больше по сравнению с пациентами 4 группы (8,33% против 4,16%). Мониторинг Fe<sub>NO</sub> через 12 недель лечения позволил добиться сопоставимого уровня контроля между группой пациентов с сопутствующим дефицитом магния (1 группа) и пациентами без дефицита магния (группа 3). Однако, через 24 недели исследования в группе 1 было в 2 раза больше пациентов с неконтролируемым течением БА (4,2% против 8,3%), чем в 3 группе. Между 1 и 2 группами к моменту окончания исследования статистически значимых различий не было.

В отношении кратности ночных и дневных симптомов, ограничений активности и количества использованных доз бронхолитиков исходно между группами статистически достоверных различий установлено не было. Динамика клинических симптомов и объема симптоматической терапии БА в группах представлена в таблице 4.



Таблица 4. Динамика клинических симптомов и объема симптоматической терапии БА в группах лечения

Параметр	Этап исследования	Ед.измер.	Группа 1		Группа 2		Группа 3		Группа 4		p
			М	SD	М	SD	М	SD	М	SD	
Дневные симптомы	Исход	Кол-во в неделю	3,08	1,24	3,00	1,21	3,75	0,85	3,13	1,26	p>0,05
	1 - 12 неделя		2,39	0,57	3,10*	0,71	2,69*	0,75	3,11*	0,73	p<0,05
	12 - 24 неделя		1,99	0,77	2,35	0,92	1,89	0,77	1,97	0,82	p>0,05
	1-24 неделя		2,19	0,56	2,73	0,71	2,29	0,60	2,54	0,57	p>0,05
	1-24 неделя	Δ% к исходу	-28,94%	NA	-9,14%	NA	-38,9%	NA	-18,7%	NA	
Ночные симптомы	Исход	Кол-во в неделю	2,42	1,16	2,92	1,00	2,71	0,91	2,46	1,25	p>0,05
	1 - 12 неделя		0,95	0,76	1,98	1,63	0,63 #	0,45	1,10\$	0,93	p<0,05
	12 - 24 неделя		0,14	0,28	0,88	0,91	0,15 #	0,36	0,27	0,55	p>0,05
	1-24 неделя		0,55	0,40	1,43*	1,08	0,39 #	0,36	0,68 # \$	0,68	p<0,05
	1-24 неделя	Δ% к исходу	-77,4%	NA	-51%	NA	-85,6%	NA	-72%	NA	
Объем симптоматической терапии	Исход	Доз в неделю	6,33	1,44	6,83	1,70	7,46	1,22	6,46	1,18	p>0,05
	1 - 12 неделя		3,07	1,33	3,58*	1,67	3,82*	1,78	4,44*	1,59	p<0,05
	12 - 24 неделя		2,07	1,65	3,10	2,14	1,85	1,64	2,07	1,81	p>0,05
	1-24 неделя		2,7	1,23	4,1	1,81	2,84	1,38	3,4	1,25	p>0,05
	1-24 неделя	Δ% к исходу	-60%	NA	-42%	NA	-62%	NA	-49,6%	NA	

**Примечание:** p – статистическая значимость межгрупповых различий; \*- статистически значимые различия по отношению к группе 1; # - статистически значимые различия по отношению к группе 2; \$ - статистически значимые различия по отношению к группе 3.

Через 12 недель исследования минимальную частоту дневных симптомов и наименьшую кратность использования бронхолитиков имели пациенты 1 группы (статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) по сравнению со 2, 3 и 4 группами). Более высокая кратность ночных симптомов в ходе исследования была зафиксирована у пациентов 2 группы (статистически значимые различия по сравнению с 1, 3 и 4 группами). При этом использование  $Fe_{NO}$  мониторинга для подбора базисной терапии БА позволило добиться у пациентов 3 группы меньшей кратности ночных симптомов, чем в группе 4, где подбор терапии был ориентирован только на оценку контроля БА.

Наибольшее количество недель с ограничением активности из-за симптомов астмы за 12 недель имели пациенты 2 и 4 групп ( $p < 0,05$ ) по сравнению с 1 и 3 группами. При оценке клинического течения астмы за 24 недели лечения количество недель с ограничением активности из-за симптомов БА и частота ночных приступов были достоверно ниже ( $p < 0,05$ ) в группах со стратегией подбора базисной терапии по уровню оксида азота по сравнению с группами с традиционным подходом по GINA, независимо от уровня тканевого магния.

За весь период исследования количество бессимптомных дней в 1 группе было на 20,5% больше, чем во 2 группе ( $p < 0,05$ ), и составило  $113 \pm 15$  дней. Достоверных различий относительно количества бессимптомных дней между 3 и 4 группами у пациентов без дефицита магния выявлено не было. (Рис. 6)

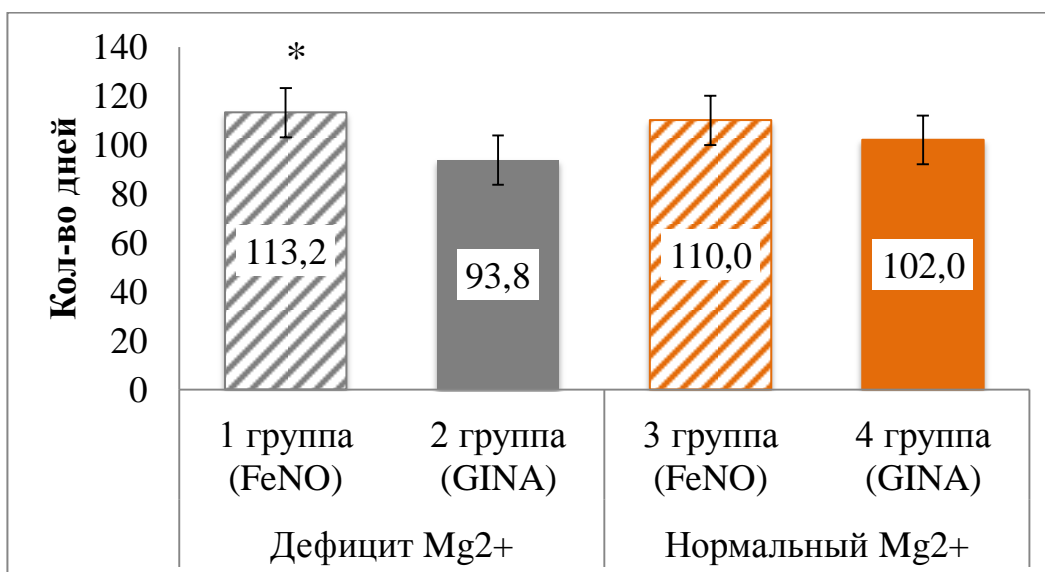


Рис. 6. Количество бессимптомных дней за 24 недели исследования (\* - достоверные отличия между группами ( $p < 0,05$ ))

Исходно группы не имели статистически значимых различий ни по одному из показателей функции внешнего дыхания (Таблица 5). Через 12 недель терапии между группами появились статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) относительно показателей характеризующих процесс обструкции в бронхах мелкого и среднего калибра -  $МОС_{50}$  и  $МОС_{25}$ . В результате межгруппового сравнения было установлено, что уровень  $МОС_{25}$  через 12 недель во 2 группе был достоверно ниже, чем в 3 и 4 группах на 22% и 25,3% соответственно, а уровень  $МОС_{50}$  на 14% по сравнению с 4 группой. Во всех исследуемых группах к 12 неделе лечения был отмечен статистически достоверный ( $p < 0,05$ ) прирост  $ОФВ_1$ ,  $МОС_{50}$  и  $МОС_{25}$ . При этом степень прироста  $ОФВ_1$  во 2 группе была в 2 раза ниже, чем в 1 группе. Через 24 недели степень прироста  $ОФВ_1$ ,  $МОС_{50}$  и  $МОС_{25}$  к исходу между группами была сопоставима.

Таблица 5. Динамика показателей ФВД в группах в ходе исследования.

	Показатели ФВД	1 группа		2 группа		3 группа		4 группа		p
		М	SD	М	SD	М	SD	М	SD	
Исход	ЖЕЛ	<b>95,5</b>	10,1	<b>93,3</b>	9,9	<b>91,5</b>	18,0	<b>91,4</b>	13,0	>0,05
	ФЖЕЛ	<b>98,2</b>	8,2	<b>91,6</b>	7,8	<b>91,4</b>	17,6	<b>93,9</b>	8,6	>0,05
	$ОФВ_1$	<b>68,6</b>	9,6	<b>70,1</b>	10,8	<b>75,7</b>	13,9	<b>73,7</b>	12,6	>0,05
	индекс Тиффно	<b>70,7</b>	14,0	<b>77,1</b>	13,4	<b>87,0</b>	28,8	<b>78,8</b>	13,5	>0,05
	ПСВ	<b>94,3</b>	17,5	<b>92,1</b>	13,7	<b>98,2</b>	19,6	<b>97,0</b>	18,0	>0,05
	$МОС_{50}$	<b>62,7</b>	11,5	<b>60,8</b>	13,6	<b>70,3</b>	19,7	<b>74,6</b>	13,9	>0,05
	$МОС_{25}$	<b>67,5</b>	13,7	<b>62,4</b>	22,9	<b>71,3</b>	20,3	<b>76,0</b>	17,1	>0,05
Через 3 месяца	ЖЕЛ	<b>96,5</b>	10,2	<b>92,0</b>	9,1	<b>93,9</b>	17,6	<b>91,3</b>	12,7	>0,05
	ФЖЕЛ	<b>99,1</b>	8,3	<b>90,3</b>	7,3	<b>93,7</b>	17,2	<b>93,9</b>	8,7	>0,05
	$ОФВ_1$	<b>92,2</b>	10,8	<b>82,1</b>	10,7	<b>92,8</b>	16,2	<b>91,8</b>	13,3	>0,05
	индекс Тиффно	<b>82,8</b>	14,6	<b>90,0</b>	12,7	<b>104,1</b>	28,5	<b>96,4</b>	19,8	>0,05
	ПСВ	<b>95,2</b>	17,7	<b>88,5</b>	10,7	<b>99,1</b>	19,8	<b>97,0</b>	18,0	>0,05
	$МОС_{50}$	<b>83,5</b>	9,7	<b>75,7</b>	11,7	<b>85,9</b>	19,4	<b>88#</b>	11,4	<0,05
	$МОС_{25}$	<b>82,0</b>	8,1	<b>71,4</b>	17,3	<b>91,8#</b>	22,5	<b>95,6*#</b>	17,7	<0,05
Через 6 месяцев	ЖЕЛ	<b>97,4</b>	10,3	<b>93,2</b>	9,3	<b>94,9</b>	17,8	<b>90,4</b>	16,5	>0,05
	ФЖЕЛ	<b>100,1</b>	8,4	<b>91,5</b>	7,5	<b>94,6</b>	17,4	<b>90,9</b>	15,0	>0,05
	$ОФВ_1$	<b>92,3</b>	7,9	<b>91,2</b>	9,7	<b>93,8</b>	16,4	<b>93,2</b>	13,5	>0,05
	индекс Тиффно	<b>88,5</b>	17,0	<b>92,0</b>	14,2	<b>105,2</b>	28,8	<b>104,3</b>	28,3	>0,05
	ПСВ	<b>96,1</b>	17,9	<b>92,1</b>	13,6	<b>100,1</b>	20,0	<b>96,9</b>	20,0	>0,05
	$МОС_{50}$	<b>90,9</b>	14,8	<b>79,1</b>	29,8	<b>87,7</b>	21,1	<b>95,2</b>	21,6	>0,05
	$МОС_{25}$	<b>87,5</b>	11,8	<b>77,2</b>	25,9	<b>94,5</b>	27,4	<b>100,0</b>	25,2	>0,05

**Примечание:** p – статистическая значимость межгрупповых различий; \*- статистически значимые различия по отношению к группе 1; # - статистически значимые различия по отношению к группе 2

Между группами пациентов с нормальным уровнем эритроцитарного магния не было установлено различий относительно частоты обострений за 24 недели терапии. При этом мониторинг Fe<sub>NO</sub> у пациентов с дефицитом магния позволил снизить частоту обострений в 3 раза по сравнению с традиционным методом подбора базисной терапии ( $p < 0,05$ ). (Рис.7)

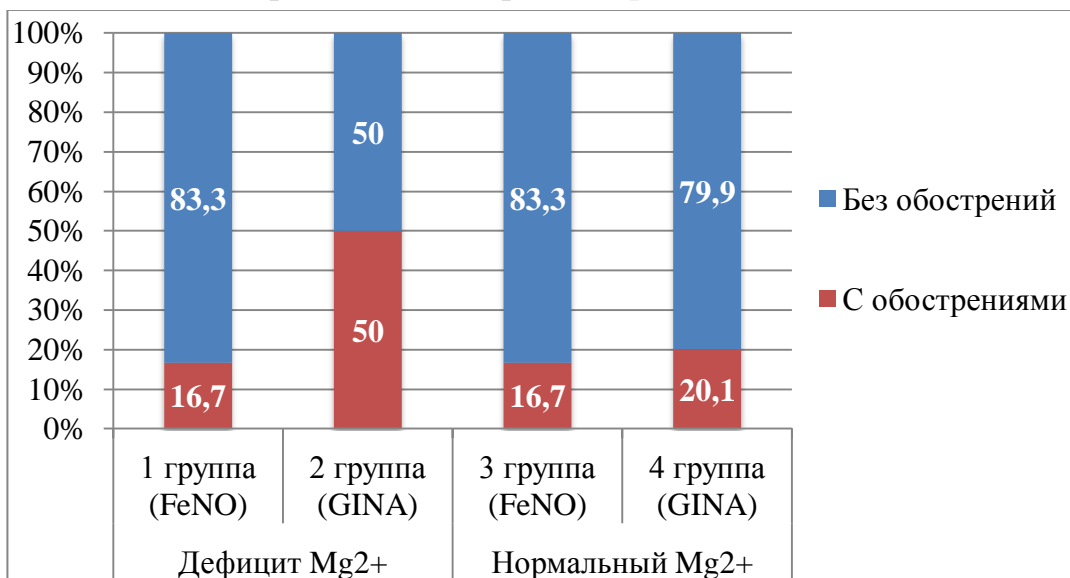


Рис. 7. Количество обострений в группах за 24 недели исследования

Мониторинг Fe<sub>NO</sub> позволил достоверно ( $p < 0,05$ ) увеличить частоту случаев достижения непрерывного 12 недельного контроля у пациентов с дефицитом магния по сравнению с группой с традиционным подходом к подбору базисной терапии по GINA. (Рис. 8)

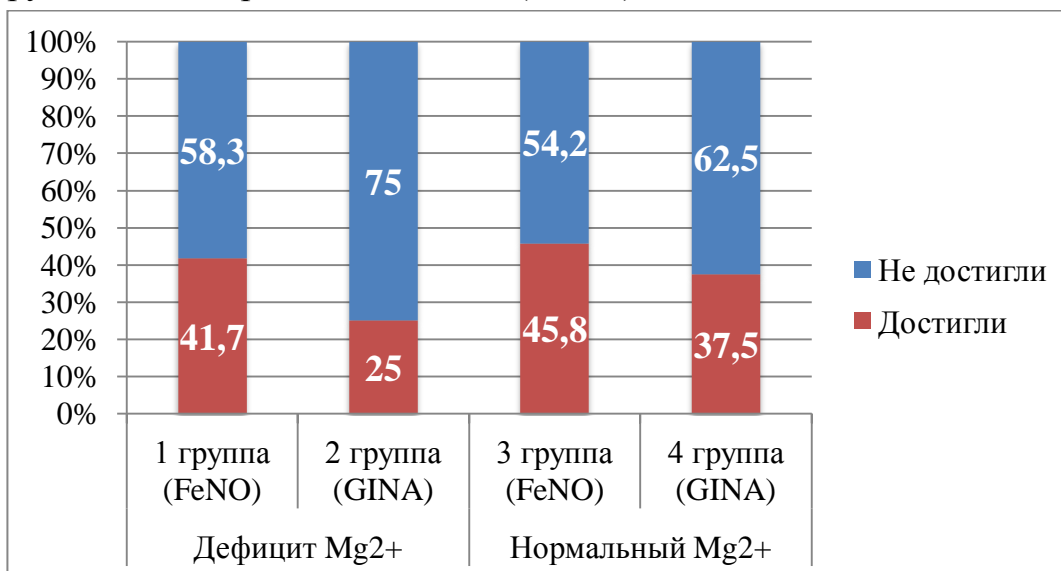


Рис. 8. Количество достижения непрерывного 12-ти недельного контроля в группах за 24 недели исследования

Таким образом, алгоритм подбора базисной терапии по критериям GINA у пациентов с дефицитом магния был менее эффективен как в отношении уменьшения количества симптомов БА, так и в отношении достижения контроля над заболеванием по сравнению с группой пациентов, в которой решение об изменении базисной терапии принималось на основании результатов мониторинга Fe<sub>NO</sub>. У пациентов с дефицитом магния повышенный уровень Fe<sub>NO</sub> в ходе исследования сохранялся более длительно по сравнению с пациентами без дефицита магния, что отражалось на динамике клинических симптомов и показателей ФВД. Мониторинг Fe<sub>NO</sub> у пациентов с низким уровнем эритроцитарного магния способствовал более раннему пересмотру базисной терапии и скорейшему достижению ее оптимального объема для поддержания контроля БА, что привело к увеличению количества бессимптомных дней, снижению частоты обострений и объема симптоматической терапии. Однако, достижение такого результата потребовало назначения базисной терапии более высоких ступеней, по сравнению с пациентами без дефицита эритроцитарного магния.

### **Глава 5. Влияние фармакологической коррекции дефицита магния на динамику аллергического воспаления и эффективность фармакотерапии бронхиальной астмы у детей. Этап 3.**

Средний возраст детей с неконтролируемым течением БА, включенных в 3 этап исследования, составил 13,44±2,8 лет, а соотношение мальчики/девочки - 54/21. Среднее значение ACQ-5 теста среди всех пациентов было 1,76±0,19 баллов, при этом у каждого пациента ACQ-5 был ≥1,5. Атопический фенотип БА у всех пациентов был подтвержден или анамнестически, или в ходе аллергообследования, проведенного в рамках данного этапа исследования – средний уровень общего IgE составил 406,1±224,1 ЕД/мл. Среднее значение утреннего предилаторного ОФВ<sub>1</sub> среди пациентов составило 77,5±8,5%, при этом на момент включения в исследование у каждого пациента данный показатель был <90% от должной величины. Средний уровень Fe<sub>NO</sub> на момент включения в исследование среди пациентов составил 46,6±11,9 ppb и у каждого из пациентов был >36 ppb. Средняя концентрация магния в плазме крови составила – 0,96±0,15 ммоль/л, в эритроцитах 1,72±0,27 ммоль/л. При этом у 50 человек (66,6%) уровень эритроцитарного магния был ниже 1,65 ммоль/л.

В результате стратификационной рандомизации были сформированы 3 группы, сопоставимые по возрасту, полу, предшествующей и стартовой ба-

зисной терапии. Концентрация магния в эритроцитах ниже 1,65 ммоль/л, которая расценивалась как дефицит внутриклеточного магния, была ключевым критерием включения пациентов в 1 и 2 группы. Поэтому исходно средний уровень эритроцитарного магния был достоверно ( $p < 0,05$ ) выше в 3 группе по сравнению с 1 и 2 группами. Между 1 и 2 группой по данному показателю достоверных различий не было. Концентрация плазменного магния в сравниваемых группах исходно была сопоставима. (Рис. 9)

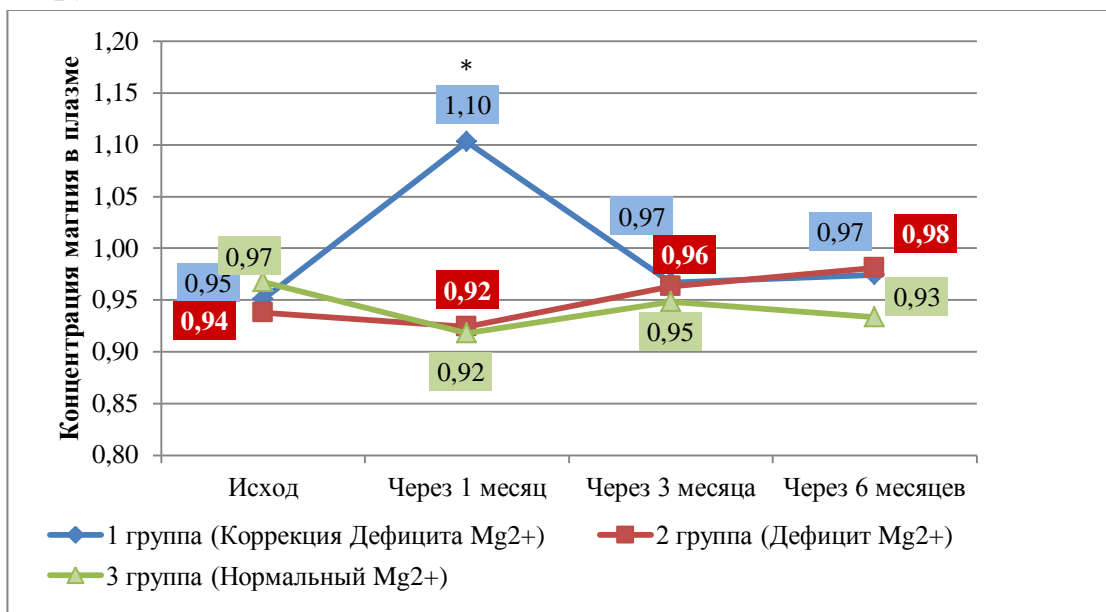


Рис. 9. Изменение концентрации магния в плазме крови в ходе исследования. (\* - достоверные отличия между группами)

Через 1 месяц коррекции дефицита магния препаратом МагнеВ6форте у пациентов 1 группы уровень магния в эритроцитах достоверно вырос на 17,9% (Рис. 10). Доля пациентов, у которых концентрация магния в эритроцитах превысила нижнюю границу референтных значений ( $>1,65$  ммоль/л), составила 76% (19/25) в 1 группе и 12% (3/25) во 2 группе. При этом в 3 группе, куда исходно были включены 25 пациентов с БА без дефицита магния, через 1 месяц лечения не было пациентов, у которых уровень эритроцитарного магния стал бы ниже 1,65 ммоль/л. Между группами различия были статистически достоверными ( $p < 0,05$ ) – уровень магния в эритроцитах во 2 группе был на 14,4% и на 21,8% ниже по сравнению с 1 и 3 группами соответственно.

Через 3 месяца терапии различия в концентрации магния между группами 1 и 2 сохранялись, но стали менее выраженными. Во 2 группе уровень магния в эритроцитах был ниже, чем в 1 и 3 группах на 7,8% и на 21,9% соответственно. При этом в 1 группе доля пациентов с уровнем эритроцитарного магния выше 1,65 ммоль/л уменьшилась до 56% (14/25), во 2 группе

увеличилась до 20% (5/25) и 3 группах осталась неизменной - 100% (25/25). Через 3 и 6 месяцев уровень эритроцитарного магния между группами с исходным дефицитом магния был сопоставим и достоверно отличался от концентрации в контрольной группе.

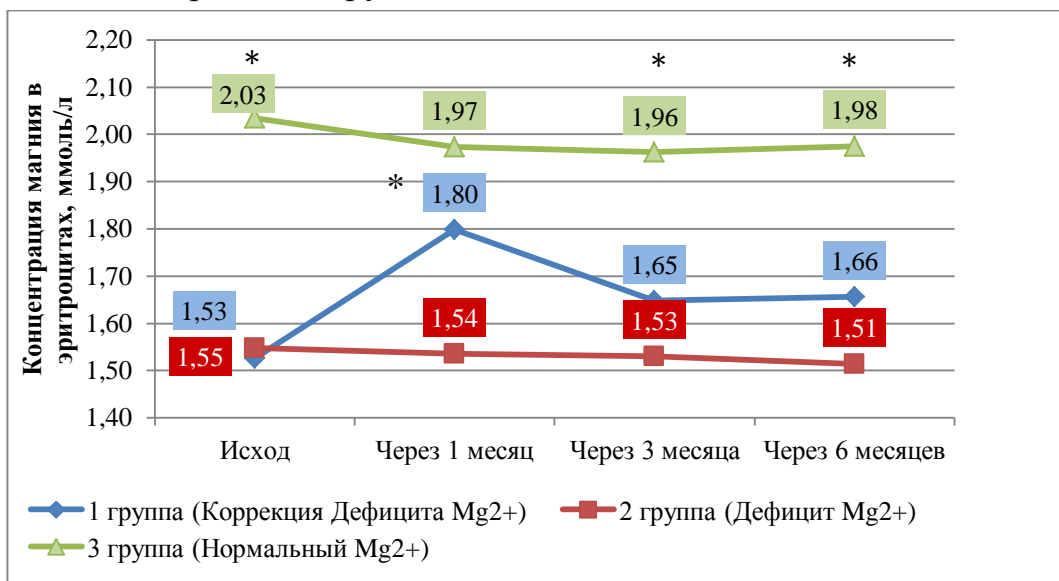


Рис. 10. Изменение концентрации магния в эритроцитах в ходе исследования. (\* - достоверные отличия между группами)

Объем базисной терапии ИГКС предшествующей включению в исследование составил  $96 \pm 88,9$ ,  $88 \pm 83,26$  и  $80 \pm 76,37$  мкг/сут в 1, 2 и 3 группах соответственно и достоверно между группами не отличался ( $p > 0,05$ ). Через 3 месяца объем базисной терапии был пересмотрен в сторону увеличения у 28%(7/25), 52%(13/25) и 32%(8/25) пациентов в 1, 2 и 3 группах соответственно. Объем терапии ИГКС за периоды с 1 по 3 месяц, с 3 по 6 месяц и за весь период исследования между группами статистически значимо не отличался. (Таб. 6)

Таблица 6. Изменение объема базисной терапии ИГКС в группах лечения

Группы		Среднесуточная доза ИГКС (мкг/сут)					
		1-3 месяц	p	3-6 месяц	p	1-6 месяц	p
1 группа	M	<b>180,00</b>	p>0,05	<b>231,33</b>	p>0,05	<b>205,67</b>	p>0,05
	SD	40,82		98,64		62,49	
2 группа	M	<b>168,00</b>		<b>248,33</b>		<b>208,17</b>	
	SD	47,61		116,52		75,87	
3 группа	M	<b>160,00</b>		<b>226,00</b>		<b>193,00</b>	
	SD	50,00		111,92		73,78	

Однако, распределение пациентов по ступеням терапии по GINA(2011) достоверно отличалось между группами как через 12, так и через 24 недели исследования. Через 12 недель в 1 группе (коррекция дефицита магния) у 72% (18/25) пациентов и в 3 группе (без исходного дефицита магния) у 80% (20/25) пациентов была сохранена исходная 3 ступень терапии, во 2 группе (без коррекции дефицита магния) доля таких пациентов составила 48% (14/25). При этом через 24 недели снижения базисной терапии до 2 ступени удалось добиться только у 8% (2/25) пациентов 2 группы, что достоверно ( $p < 0,05$ ) отличалось от результатов в 1 и 3 группах - 28% (7/25) и 64% (16/25) в 1 и 3 группе соответственно. Уменьшение объема базисной терапии, связанное с достижением стабильного 12 недельного контроля БА, наиболее часто в ходе исследования было произведено у 48% (12/25) пациентов в 1 группе и 56% (14/25) в 3 группе, по сравнению с 28% (7/25) во 2 группе ( $p < 0,05$ ).

Динамика  $FeNO$  в ходе исследования представлена на рисунке 11. Исходный уровень  $FeNO$  не имел статистически значимых различий между группами. Через 8 недель данный показатель в группе коррекции дефицита магния препаратом МагнеВ6форте стал достоверно ниже по сравнению с контрольной группой и группой пациентов, у которых дефицит магния не компенсировался. В дальнейшем темп снижения уровня  $FeNO$  в 1 группе замедлился, поэтому к моменту окончания исследования между группами с исходным дефицитом магния статистически значимых различий выявлено не было.

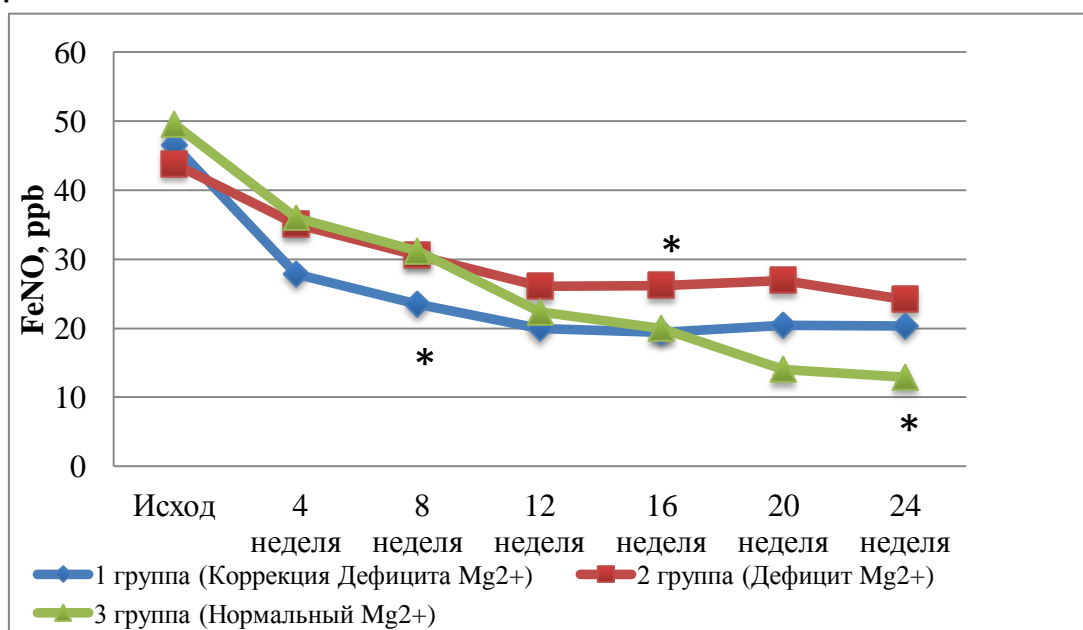


Рис. 11. Динамика  $FeNO$  в ходе исследования. (\* - достоверные отличия между группами)



Исходные уровни лабораторных маркеров аллергического воспаления не имели статистически значимых различий между группами. К 3 месяцу лечения, на фоне проводимой терапии, во всех группах отмечалось достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение по отношению к исходному уровню маркеров характеризующих активность эозинофильного аллергического воспаления – sICAM-1, ECP и IL-5 (Таб. 7). При этом, достоверные различия между группами были только для sICAM-1 и IL-5. Во 2 группе через 3 месяца уровень IL-5 был выше на 29,6% и на 44%, а уровень sICAM-1 - на 29,4% и 27,8% по сравнению с 1 и 3 группой соответственно.

Уровни IL-8 и IFN- $\gamma$  за 3 месяца статистически значимо относительно исходного уровня не изменились ( $p > 0,05$ ). Уровень IL-4 через 3 месяца статистически достоверно снизился ( $p < 0,05$ ) по сравнению с исходным только в группах с исходным дефицитом магния (1 и 2 группы). Только в 1 группе, где проводилась коррекция сопутствующего дефицита магния, через 3 месяца было зафиксировано достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение уровня соотношения IL-4/ IFN  $\gamma$  к его исходному уровню. При этом, в 1 группе, у пациентов с коррекцией сопутствующего дефицита магния, значение соотношения IL-4/IFN- $\gamma$  было достоверно выше ( $p < 0,05$ ) на 65,9% по сравнению со 2 группой.

Таблица 7. Динамика лабораторных маркеров аллергического воспаления в группах в ходе исследования

Маркеры аллергического воспаления		Группа 1 МагнеВ6форте		Группа 2 Дефицит магния		Группа 3 Нормальный магний	
		M $\pm$ SD	$\Delta\%$ к исходу	M $\pm$ SD	$\Delta\%$ к исходу	M $\pm$ SD	$\Delta\%$ к исходу
sICAM-1	Исходно	294,44 $\pm$ 93,75	-30,21	307,8 $\pm$ 82,12	-13,59	299,04 $\pm$ 85,48	-30,43
	Через 3 месяца	205,48 $\pm$ 89,83		265,96 $\pm$ 78,18		208,04 $\pm$ 76,15	
ECP	Исходно	41,44 $\pm$ 11,04	-41,7	43,76 $\pm$ 10,07	-35,65	36,64 $\pm$ 10,18	-34,06
	Через 3 месяца	24,16 $\pm$ 9,82		28,16 $\pm$ 11,85		24,16 $\pm$ 9,82	
IL-5	Исходно	77,52 $\pm$ 34,09	-46,08	80,16 $\pm$ 33,19	-25,9	76,92 $\pm$ 33,65	-56,79
	Через 3 месяца	41,8 $\pm$ 18,79		59,40 $\pm$ 25,39		33,24 $\pm$ 18,65	
IL-4	Исходно	21,08 $\pm$ 11,88	-39,56	23,22 $\pm$ 12,61	-19,64	19,76 $\pm$ 12,22	-29,97
	Через 3 месяца	12,74 $\pm$ 13,39		18,66 $\pm$ 12,81		13,84 $\pm$ 12,97	
IL-4/ IFN $\gamma$	Исходно	0,72 [0,17;1,59]	-76,4	0,92 [0,49;2,33]	-23,9	0,3 [0,19;1,17]	-36,7
	Через 3 месяца	0,17 [0,08;0,39]		0,7 [0,28;1,73]		0,19 [0,06;1]	

Исходно группы не имели статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ) ни по одному из оцениваемых параметров ФВД. У всех пациентов, включенных в исследование, уровень  $ОФВ_1$  был ниже 90% от должного значения на момент включения в исследование. Через 12 недель терапии показатели  $ОФВ_1$ ,  $МОС_{25}$  и  $МОС_{50}$  в группе коррекции дефицита магния были сопоставимы с контрольной группой и достоверно выше, чем в группе, где коррекция дефицита магния не проводилась. Доля пациентов с уровнем  $ОФВ_1$  выше 90% от должного во 2 группе составила 28% (7/25) и была достоверно ( $p < 0,05$ ) в 2 раза ниже по сравнению с 1 группой (64% (16/25)) и 3 группой (72% (18/25)). Однако, к моменту окончания исследования, достоверных различий по показателю  $ОФВ_1$  между группами не было. При этом уровень  $МОС_{25}$  и  $МОС_{50}$  в группах с исходным дефицитом магния через 24 недели оказался достоверно ниже, чем в контрольной группе. Что свидетельствует о наличии у пациентов этих групп к моменту окончания исследования бронхообструкции на уровне бронхов мелкого и среднего калибра.

Коррекция дефицита магния препаратом МагнеВ6 форте у детей с БА позволила более быстро добиться лучших результатов относительно снижения частоты дневных и ночных симптомов по сравнению с группой, где дефицит магния не корректировался. Первые статистически значимые различия появились уже через 3 месяца. За весь период исследования количество дневных и ночных симптомов в группе без коррекции дефицита было также достоверно выше ( $p < 0,05$ ), чем в двух других группах. (Рис. 12)

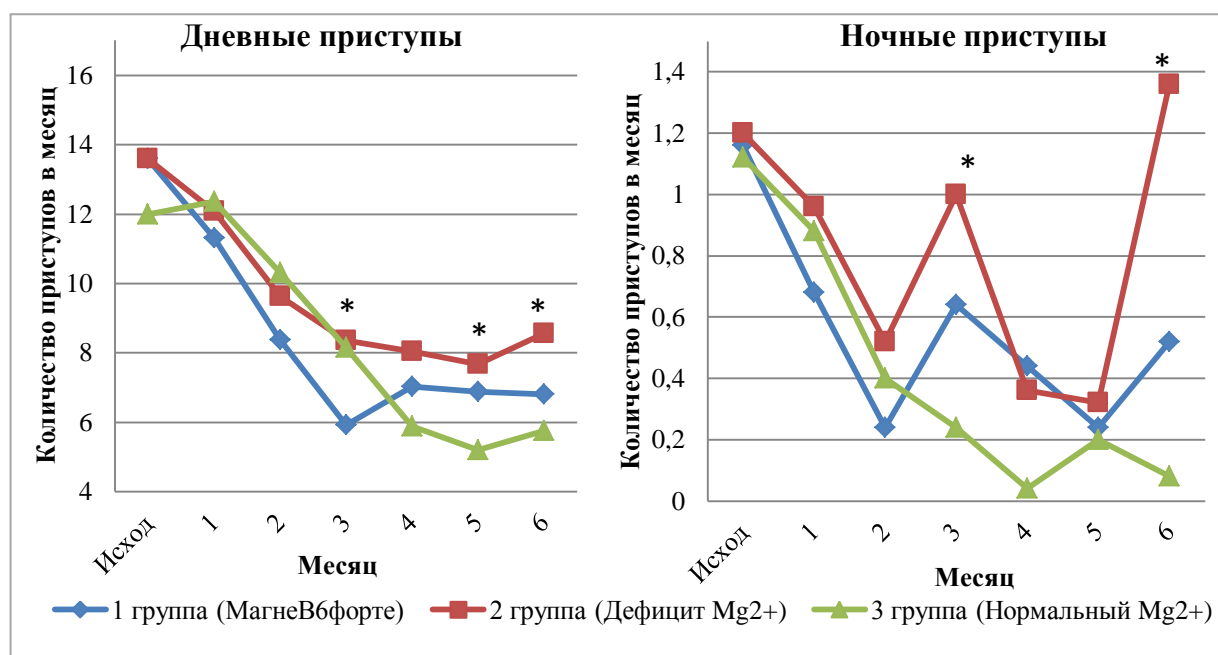


Рис. 12. Динамика симптомов БА в ходе исследования. (\* - достоверные отличия между группами).

За 24 недели исследования пациенты, не получавшие препарат для коррекции дефицита магния, имели больше недель с ограничением активности из-за симптомов БА и больший объем использования препаратов для купирования приступов, чем пациенты, у которых был назначен препарат МагнеВ6форте и пациенты контрольной группы. Данные различия были статистически значимы ( $p < 0,05$ ). (Рис. 13)

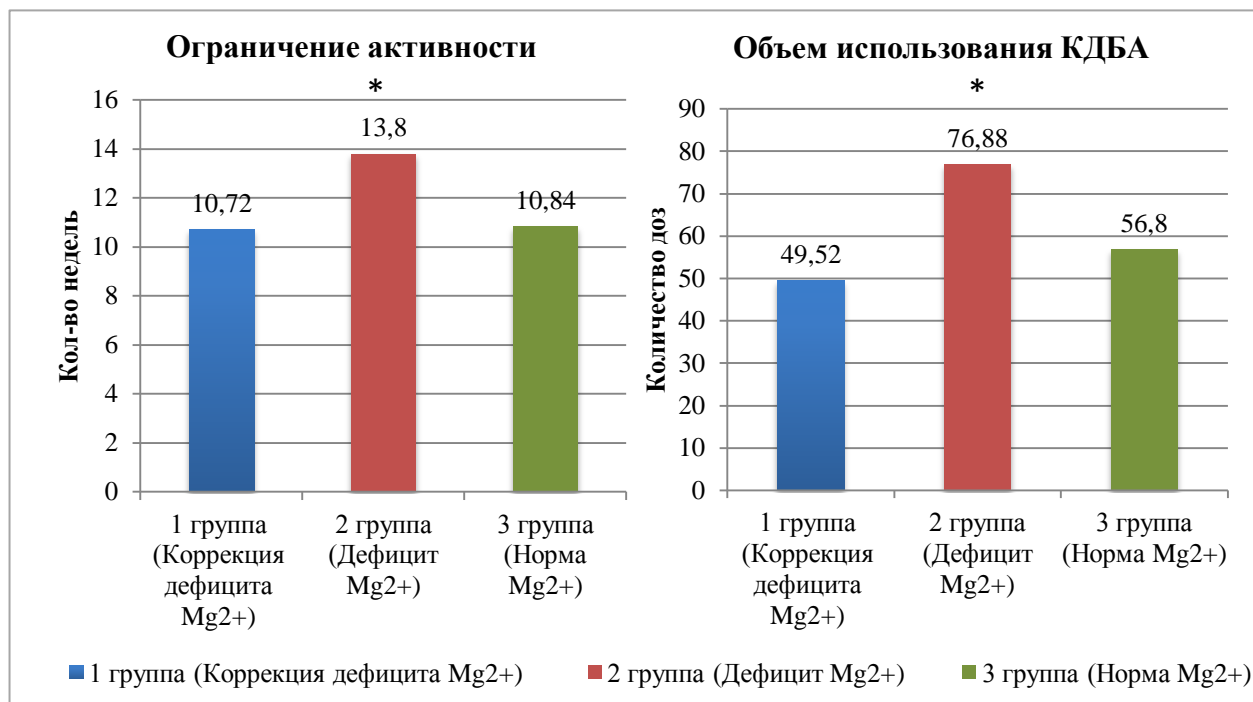


Рис. 13. Динамика симптомов БА в ходе исследования. (\* - достоверные отличия между группами)

Через 1 месяц после начала терапии неконтролируемое течение БА сохранялось чаще у пациентов, не получавших коррекцию сопутствующего дефицита магния (24% (6/25) во 2 группе), чем в группах с коррекцией дефицита магния и исходно нормальным уровнем магния (8% (2/25) и 12% (3/25) соответственно в 1 и 3 группах). Однако, выявленные различия не были достоверными. Через 12 недель доля пациентов, достигших контролируемого течения БА, была наименьшей во 2 группе (48% (12/25)), по сравнению с 80% (20/25) и 60% (15/25) в 1 и 3 группах соответственно. Через 24 недели доли пациентов с контролируемым течением БА в 1 и 2 группах (52% (13/25) и 48% (12/25)) были сопоставимы, но были достоверно ( $p < 0,05$ ) ниже по сравнению с 3 группой (88% (22/25)).

Доля пациентов перенесших одно и более обострение за 24 недели исследования во 2 группе составила 56% (14/25) и была достоверно выше ( $p < 0,05$ ) по сравнению с 1 и 3 группой (28% (7/25) и 16,7% (3/25) соответственно в 1 и 3 группе).

Таким образом, коррекция сопутствующего тканевого дефицита магния препаратом МагнеВ6®форте (Санофи Винтроп Индустрия, Франция) в возрастной дозе в течение месяца у пациентов с неконтролируемой БА позволила добиться контролируемого течения заболевания у наибольшего числа пациентов и потребовала для этого использования базисной терапии меньших объемов по сравнению с пациентами, у которых дефицит тканевого магния сохранялся в ходе исследования. На фоне коррекции исходного дефицита магния у пациентов с БА наблюдалось более выраженное и быстрое снижение активности аллергического воспаления, которая оценивалась по динамике его маркеров в ходе исследования. Однако, к моменту окончания исследования было отмечено отсроченное снижение концентрации магния в эритроцитах, которое сопровождалось замедлением положительной динамики клинических признаков БА. Вопрос об экономической целесообразности коррекции дефицита магния у пациентов с БА может быть уточнен после проведения фармакоэкономического анализа «затраты/эффективность» для предлагаемого алгоритма персонализированной фармакотерапии БА.

#### **Глава 6. Фармакоэкономика персонализированных подходов в терапии бронхиальной астмы у детей с сопутствующим дефицитом магния. Этап 4.**

Пациенты, имеющие сопутствующий дефицит магния в нашем исследовании, потребовали более высоких суммарных затрат на лечение за 24 недели наблюдения. Ведущей статьёй расходов у таких пациентов были затраты на госпитализацию по поводу возникших обострений (до 71%).

Использование мониторинга  $Fe_{NO}$  было связано с дополнительными затратами на посещения врача и диагностическую процедуру по определению уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе. Но, несмотря на это, использование данной стратегии привело к снижению общих финансовых затрат на лечение БА примерно на 30% у пациентов с сопутствующим дефицитом магния. В группах пациентов с нормальным уровнем магния уровень затрат на разных подходах подбора базисной терапии не отличался. Коэффициент стоимость/эффективность был более низким для всех критериев эффективности в группах, где для подбора базисной терапии проводился мониторинг оксида азота в независимости от уровня эритроцитарного магния (Таб. 8).

Таблица 8. Структура затрат на лечение одного пациента с БА при использовании различных подходов к подбору базисной терапии, руб

Виды затрат	Дефицит магния		Без дефицита магния	
	1 группа (Fe <sub>NO</sub> )	2 группа (GINA)	3 группа (Fe <sub>NO</sub> )	4 группа (GINA)
<b>Базисная терапия</b>	3216,5	3050,32	3277,6	3473,5
<b>Симптоматическая терапия</b>	32,92	49,50	34,04	40,63
<b>Госпитализации с обострениями</b>	2068,7	7695,75	2275,6	4137,5
<b>Мониторинг Fe<sub>NO</sub></b>	1895,0	0,00	1895,0	0,00
<b>ИТОГО</b>	<b>7213,2</b>	<b>10795,5</b>	<b>7482,3</b>	<b>7651,6</b>

Наличие дефицита магния у пациентов с БА при подборе терапии в соответствии с существующими национальными и международными рекомендациями было связано с увеличением затрат на достижение контроля как через 12, так и через 24 недели исследования по сравнению с пациентами без дефицита магния. Стоимость достижения 1 постоянного контроля в течение 12 недель и стоимость 1 бессимптомного дня у пациентов 2 группы была соответственно в 2,1 раза и 1,6 раза выше, чем в 4 группе. Коэффициент CER был более низким для всех критериев эффективности в группах, где для подбора базисной терапии проводился мониторинг оксида азота в независимости от исходного уровня эритроцитарного магния. (Таб.9)

Таблица 9. Коэффициент CER (руб/ед. эффективности) для различных подходов к мониторингу эффективности базисной терапии БА у детей

Критерии эффективности	CER (руб/ед. эффективности)			
	Дефицит магния		Без дефицита магния	
	1 группа (Fe <sub>NO</sub> )	2 группа (GINA)	3 группа (Fe <sub>NO</sub> )	4 группа (GINA)
<b>Достижение 1 контролируемого течения (12 недель терапии)</b>	7868,9	21591,1	8551,2	15303,2
<b>Достижение 1 контролируемого течения (24 недели терапии)</b>	10819,8	16193,3	8978,8	13117
<b>Достижение 1 постоянного контроля в течение 12 нед.</b>	17311,7	43182,2	16325,1	20404,3
<b>1 бессимптомный день (24-недели терапии)</b>	70,03	126,39	73,87	81,33

Суммарные затраты за 24 недели лечения в группе пациентов, дополнительно к базисной терапии принимавших МагнеВ6форте, были незначительно ниже, чем в группе, где коррекция дефицита магния не проводилась, но оказались примерно в 2 раза выше по сравнению с контрольной группой пациентов (Таб.10).

Таблица 10. Структура затрат на лечение БА у одного пациента с сопутствующим дефицитом магния и на фоне его коррекции, руб

Виды затрат	1 группа (МагнеВ6форте)	2 группа (Дефицит магния)	3 группа (Без дефицита магния)
Базисная терапия	3515,60	3395,86	3580,01
Симптоматическая терапия	26,25	40,75	30,10
Госпитализации с обострениями	2939,28	7189,32	1271,04
Коррекция дефицита магния (МагнеВ6форте)	2613,33	0,00	0,00
<b>ИТОГО</b>	<b>9094,45</b>	<b>10625,92</b>	<b>4881,16</b>

При этом коррекция дефицита магния привела к снижению коэффициента CER по всем критериям эффективности по сравнению с группой с сохраняющимся дефицитом магния. Затраты за 24 недели наблюдения на достижение одного непрерывного контроля БА в течение 12 недель в группе 1 были меньше, чем в группе 2 (в 1,8 раза), и больше по сравнению с 3 группой (в 2,5 раза). Достижение 1 течения БА без обострений за 24 недели исследования потребовало в 4,5 раза больше затрат у детей с дефицитом магния в 1 группе по сравнению с пациентами 3 группы, у которых уровень эритроцитарного магния был в норме. (Таб.11)

Таблица 11. Коэффициент CER (руб/ед. эффективности) для вариантов терапии БА у детей с сопутствующим дефицитом магния и на фоне его коррекции

Критерии эффективности	CER (руб/ед. эффективности)		
	1 группа (МагнеВ6форте)	2 группа (Дефицит магния)	3 группа (Без дефицита магния)
Достижение 1 контролируемого течения (12 недель терапии)	7751,94	11780,09	5324,55
Достижение 1 контролируемого течения (24 недели терапии)	17489,33	22137,34	5546,77
Достижение 1 постоянного контроля в течение 12 нед.	20669,21	37949,72	8135,26
1 бессимптомный день (24 недели терапии)	77,15	98,72	41,23
Достижение 1 течения БА без обострений за 24 недели	12631,19	24149,82	5546,77

Фармакоэкономический анализ 2 стартовых режимов терапии, использованных на 3 этапе работы, продемонстрировал экономические преимущества назначения комбинации нДИГКС и АЛТР перед комбинацией нДИГКС с ДДБА у пациентов с сохраняющимся дефицитом магния. В группе, где проводилась коррекция дефицита магния препаратом МагнеВ6форте коэффициент CER для всех критериев эффективности оказался значительно ниже в подгруппе пациентов получивших на старте комбинацию ИГКС/ДДБА. Что возможно связано с низкой эффективностью ДДБА у пациентов со сниженным уровнем тканевого магния. (Таб.12)

Таблица 12. Коэффициент CER (руб/ед. эффективности) для двух вариантов стартовой терапии БА у детей с сопутствующим дефицитом магния и на фоне его коррекции

Критерии эффективности	CER (руб/ед. эффективности)			
	1 группа (Дефицит магния+ МагнеВ6форте)		2 группа (Дефицит магния)	
	нДИГКС/ АЛТР (n=10)	нДИГКС/ ДДБА (n=15)	нДИГКС/ АЛТР (n=12)	нДИГКС/ ДДБА (n=13)
Достижение 1 контролируемого течения (24 недели терапии)	39390,20	10919,08	19914,04	24360,64
Достижение 1 постоянного контроля в течение 12 нед.	23634,12	15598,68	23896,85	73081,91
1 бессимптомный день (24 недели терапии)	105,23	92,22	91,35	105,69
Достижение 1 течения БА без обострений за 24 недели	19695,10	9099,23	17069,18	36540,95

Таким образом, изученные подходы к персонализированной фармакотерапии БА у детей с сопутствующим дефицитом магния позволяют добиться более высокой эффективности базисной терапии не увеличивая при этом затрат на лечения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### Выводы

1. Тканевой дефицит магния (концентрация магния в эритроцитах  $<1,65$  ммоль/л) выявлен у 38% детей с БА в возрасте от 2 до 18 лет в г. Волгограде.
2. Установлена статистически значимая обратная корреляция концентрации эритроцитарного магния с количеством дневных симптомов ( $r=-0,24$ ), объемом симптоматической терапии ( $r=-0,26$ ), уровнем  $Fe_{NO}$  ( $r=-0,21$ ), количеством эозинофилов периферической крови ( $r=-0,34$ ), результатами ACQ5-теста ( $r=-0,18$ ) и прямая корреляция с уровнем  $МОС_{50}$  ( $r=0,26$ ) у детей с БА.
3. У детей с контролируемой БА уровень эритроцитарного магния достоверно ( $p=0,0001$ ) выше, чем при неконтролируемом/частично контролируемом течении и не зависит от тяжести течения заболевания. Уровень эритроцитарного магния  $>1,644$  ммоль/л обладает высокой прогностической силой (ROC-анализ  $AUC=0,74$ ) относительно достижения контролируемого течения БА у детей.
4. У детей с БА и сопутствующим тканевым дефицитом магния уровень  $Fe_{NO}$ , общего IgE, эозинофилов периферической крови был достоверно ( $p<0,05$ ) выше, а уровень показателей  $ОФВ_1$  и  $МОС_{50}$  достоверно ( $p<0,05$ ) ниже, чем у пациентов без дефицита магния. Максимальную предиктивную силу относительно контролируемого течения БА по результатам ROC-анализа ( $AUC 0,954\pm 0,02$ ) имела двухкомпонентная модель «оксид азота в выдыхаемом воздухе ( $<20$  ppb) и магний в эритроцитах ( $>1,644$  ммоль/л)».
5. Показатель  $Fe_{NO}$  в подгруппе детей с неконтролируемой БА и сопутствующим тканевым дефицитом магния через месяц назначения сопоставимой по объему базисной терапии был достоверно ( $p<0,05$ ) выше по сравнению с подгруппой пациентов без дефицита магния.
6. У детей с неконтролируемой БА и сопутствующим тканевым дефицитом магния использование мониторинга  $Fe_{NO}$  с целью коррекции объема базисной терапии было достоверно ( $p<0,05$ ) более эффективным относительно достижения непрерывного 12-ти недельного контролируемого течения заболевания (41,7%), за 24 недели наблюдения, чем традиционный подход к подбору терапии (25%).
7. Коррекция дефицита эритроцитарного магния ( $1,53\pm 0,1$  ммоль/л) у детей с неконтролируемой БА препаратом МагнеВ6форте в суточной дозе 400 мг по ионизированному магнию в течение 1 месяца приводила к достоверно-



- му ( $p < 0,05$ ) повышению концентрации магния в эритроцитах через 1 и 3 месяца ( $1,8 \pm 0,17$  и  $1,65 \pm 0,26$  ммоль/л соответственно) от начала лечения.
8. У детей с неконтролируемой БА коррекция сопутствующего дефицита эритроцитарного магния на фоне сопоставимой базисной терапии приводит к достижению непрерывного 12-ти недельного контролируемого течения заболевания у достоверно ( $p < 0,05$ ) большего числа пациентов (48%), за 24 недели наблюдения по сравнению с группой, в которой коррекция дефицита магния не проводилась (28%).
  9. Через 12 недель сопоставимой базисной терапии у детей с неконтролируемой БА и сохраняющимся тканевым дефицитом магния уровень лабораторных маркеров аллергического воспаления (sICAM-1, IL-5, IL-4/ IFN  $\gamma$ ) и Fe<sub>NO</sub> был достоверно ( $p < 0,05$ ) выше, чем в группах коррекции дефицита магния и контроля.
  10. Персонализированный подбор оптимального объема базисной терапии у детей с неконтролируемой БА с использованием мониторинга Fe<sub>NO</sub> экономически более выгоден для достижения 1 бессимптомного дня, 1 случая контролируемого течения через 12 и 24 недели терапии и достижения 1 случая постоянного контроля в течение 12 недель, по сравнению с традиционным методом коррекции базисной терапии.
  11. Коррекция дефицита эритроцитарного магния у детей с неконтролируемой БА препаратом МагнеВ6форте в суточной дозе 400 мг по ионизированному магнию в течение 1 месяца привела к снижению затрат на достижение 1 случая течения БА без обострения за 24 недели в 1,9 раза.
  12. У детей с дефицитом магния и неконтролируемой БА, требующей назначения 2 ступени терапии по GINA, наиболее экономически эффективной оказалась стартовая комбинированная базисная терапия низкими дозами флутиказона дипропионата и монтелукаста в возрастной дозе.
  13. У детей с неконтролируемой БА, требующей назначения 2 ступени терапии по GINA, на фоне коррекции дефицита магния наиболее экономически эффективной оказалась стартовая базисная терапия фиксированной комбинацией флутиказона дипропионат/сальметерол в низких дозах.

### Практические рекомендации

1. Рекомендовать определение уровня эритроцитарного магния у детей с БА
2. Рекомендовать подбор базисной терапии БА с использованием ежемесячного мониторинга  $Fe_{NO}$  у детей с неконтролируемой БА и сопутствующим дефицитом магния.
3. Рекомендовать назначение МагнеВ6форте 400 мг/сут в течение 1 месяца с целью коррекции сопутствующего дефицита магния у детей с неконтролируемой БА.
4. Рекомендовать мониторинг уровня магния в эритроцитах каждые 6 месяцев у детей с неконтролируемым течением БА и дефицитом тканевого магния в анамнезе
5. Рекомендовать назначение в качестве стартовой базисной терапии фиксированной комбинации флутиказона дипропионат/сальметерол в низких дозах детям с неконтролируемой БА, требующей назначения 3 ступени терапии по GINA, на фоне коррекции дефицита магния.

### Перспективы дальнейшей разработки темы

Дальнейшие исследования должны быть направлены на изучение механизмов формирования дефицита магния при БА и механизмов влияния дефицита магния на патогенез аллергического воспаления. Остается нерешенным вопрос о необходимой длительности и кратности курсов коррекции дефицита магния у пациентов с БА.

### СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

#### *Статьи в научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК РФ*

1. Петров В.И. Влияние коррекции дефицита магния на эффективность фармакотерапии бронхиальной астмы у детей. / Петров В.И., **Шишиморов И.Н.**, Перминов А.А., Нефедов И.В. Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2014. – Т. 77, № 8. – С. 23-27.
2. Петров В.И. Сравнительная эффективность базисной терапии атопической бронхиальной астмы у детей при использовании различных методов оценки контроля / Петров В.И., **Шишиморов И.Н.**, Перминов А.А., Магницкая О.В., Пономарева Ю.В. // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. - 2014. - № 1 (49). - С. 58-60.
3. Петров В.И. Экономическая оценка влияния коррекции сопутствующего дефицита магния на эффективность базисной терапии неконтролируемой бронхиальной астмы у детей / Петров В.И., **Шишиморов И.Н.**, Магницкая О.В., Пономарева Ю.В. // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2014. – Т.7, № 1. – С. 21-25.

4. **Шишиморов И.Н.** Оценка эффективности фармакотерапии бронхиальной астмы у детей на фоне коррекции дефицита магния / Шишиморов И.Н., Перминов А.А., Нефедов И.В. // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2014. – Т. 10, № 1. – С. 211-214.
5. **Шишиморов И.Н.** Динамика уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе и эффективность базисной фармакотерапии бронхиальной астмы у детей на фоне коррекции сопутствующего дефицита магния / Шишиморов И.Н. // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2014. – № 3 (51). – С. 21-24.
6. Петров В.И. Оптимизация фармакотерапии бронхиальной астмы у детей с расстройствами вегетативного и психосоматического статуса / Петров В.И., **Шишиморов И.Н.**, Перминов А.А., Шевцова М.И. // Профилактическая медицина. – 2014. – Т.17, № 2. – С. 59-64.
7. **Шишиморов И.Н.** Распространенность и влияние дефицита магния на клиническое течение бронхиальной астмы у детей / Шишиморов И.Н., Магницкая О.В., Перминов А.А., Нефедов И.В. // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2015. – № 2 (50). – С. 124-128.
8. Петров В.И. Фармакоэкономическая эффективность мониторинга уровня выдыхаемого оксида азота для персонализированного назначения базисной терапии бронхиальной астмы у детей / Петров В.И., **Шишиморов И.Н.**, Магницкая О.В., Пономарева Ю.В. // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2014. – Т. 10, № 1. – С. 196-199.
9. **Шишиморов И.Н.** Влияние коррекции дефицита магния на уровень маркеров аллергического воспаления у детей с неконтролируемой бронхиальной астмой / **Шишиморов И.Н.**, Перминов А.А., Нефедов И.В. // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2014. – № 2 (50). – С. 104-106.
10. Петров В.И. Клиническая эффективность и противовоспалительная активность различных вариантов терапии персистирующего аллергического ринита у детей / Петров В.И., Малюжинская Н.В., **Шишиморов И.Н.**, Разваляева А.В. // Российский аллергологический журнал. – 2010. № 6. – С. 52-59.
11. Горбунов В.А. Фармакоэкономическое обоснование выбора стартовой терапии неконтролируемой бронхиальной астмы у детей раннего возраста / Горбунов В.А., Магницкая О.В., Пономарева Ю.В., **Шишиморов И.Н.** // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. - 2013. - № 4 (48). - С. 110-112.
12. Петров В.И. Клиническая эффективность терапии дезлоратадином у детей с персистирующей формой аллергического ринита и ее влияние на симптомы бронхиальной астмы / Петров В.И., Малюжинская Н.В., **Шишиморов И.Н.** // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2010. – Т.6. № 1. – С. 73-76.
13. Горбунов В.А. Достижение непрерывного 12-недельного контроля над астмой у детей раннего возраста: оценка эффективности стартовой терапии / Горбунов В.А., Магницкая О.В., Пономарева Ю.В., **Шишиморов И.Н.** // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. - 2013. - № 4 (48). - С. 81-83.
14. Малюжинская Н.В. Современные аспекты фармакоэпидемиологии аллергического ринита у детей / Малюжинская Н.В., **Шишиморов И.Н.**, Разваляева А.В., Шаталин А.В. // Педиатрическая фармакология. – 2009. – Т. 6. № 6. – С. 60-65.
15. **Шишиморов И.Н.** Фармакоэкономическая эффективность базисной терапии неконтролируемой бронхиальной астмы у детей на фоне коррекции сопутствующего де-

фицита магния / Шишиморов И.Н. // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2014. – № 1 (49). – С. 101-104.

16. **Shishimorov I.** Control of allergic inflammation and erythrocytes magnesium level in children with bronchial asthma // Shishimorov I., Perminov A., Gorbunov V. // Clin Transl Allergy. – 2014. – 4 (Suppl 1). – P.111.

*Статьи в научных сборниках и журналах*

17. Малюжинская Н.В. Разработка новых подходов к ранней диагностике бронхиальной астмы у детей с персистирующими формами аллергического ринита / Малюжинская Н.В., **Шишиморов И.Н.**, Гарина М.В., Шаталин А.В., Горбунов В.А. // 56-ая региональная научно-практическая конференция профессорско-преподавательского коллектива Волгоградского государственного медицинского университета «Инновационные достижения фундаментальных и прикладных медицинских исследований в развитии здравоохранения Волгоградской области» . - 2009. - С. 256-259.
18. Малюжинская Н.В. Влияние терапии аллергического ринита у детей неметаболизируемыми антигистаминными препаратами 2-го поколения на симптомы бронхиальной астмы / Малюжинская Н.В., **Шишиморов И.Н.**, Шаталин А.В., Гарина М.В. // 56-ая региональная научно-практическая конференция профессорско-преподавательского коллектива Волгоградского государственного медицинского университета «Инновационные достижения фундаментальных и прикладных медицинских исследований в развитии здравоохранения Волгоградской области» . - 2009. - С. 259-262.
19. Малюжинская Н.В. Фармакоэпидемиологический мониторинг - инновационный метод оценки эффективности терапии аллергических заболеваний / Малюжинская Н.В., **Шишиморов И.Н.**, Разваляева А.В. // 56-ая региональная научно-практическая конференция профессорско-преподавательского коллектива Волгоградского государственного медицинского университета «Инновационные достижения фундаментальных и прикладных медицинских исследований в развитии здравоохранения Волгоградской области». - 2009. - С. 253-256.
20. Морковин Е.И. Роль дефицита магния и мелатонина в патогенезе мигрени при метаболическом синдроме / Морковин Е.И., Самсоник Я.В., **Шишиморов И.Н.**, Нефедов И.В. // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. - 2014. - № 5. - С. 87-88.
21. **Шишиморов И.Н.** Персонифицированный подход к подбору базисной терапии атопической бронхиальной астмы у детей / Шишиморов И.Н., Перминов А.А., Нефедов И.В., Магницкая О.В., Пономарева Ю.В. // Международный форум «Клиническая иммунология и аллергология - междисциплинарные проблемы». – 2014. - С. 211-212.
22. **Шишиморов И.Н.** Динамика маркеров аллергического воспаления на фоне базисной терапии бронхиальной астмы у пациентов со сниженным уровнем магния. / Шишиморов И.Н., Перминов А.А. // XVIII Региональная конференция молодых исследователей Волгоградской области. – 2013. - С. 87-88.
23. **Шишиморов И.Н.** Достижение контроля над бронхиальной астмой у детей с тревожными расстройствами / Шишиморов И.Н., Шевцова М.И., Горбунов В.А., Перминов А.А. // XX Российский национальный конгресс "Человек и лекарство". Материалы конгресса. – 2013. - С. 216.

24. **Шишиморов И.Н.** Хроническое аллергическое воспаление и уровень контроля над бронхиальной астмой у детей / Шишиморов И.Н., Нефедов И.В., Перминов А.А. // XX Российский национальный конгресс "Человек и лекарство". Материалы конгресса. – 2013. - С. 224
25. Перминов А.А. Контроль аллергического воспаления и уровень эритроцитарного магния у детей с бронхиальной астмой / Перминов А.А., **Шишиморов И.Н.**, Горбунов В.А., Нефедов И.В., // XX Российский национальный конгресс "Человек и лекарство". Материалы конгресса. – 2013. - С. 225
26. **Шишиморов И.Н.** Влияние дефицита магния на достижение фармакотерапевтического контроля над бронхиальной астмой у детей / Шишиморов И.Н., Нефедов И.В., Перминов А.А. // Материалы национального конгресса «Клиническая Фармация: 20 лет в Украине. – 2013. - С. 384
27. **Шишиморов И.Н.** Аллергическое воспаление и дефицит магния у детей с бронхиальной астмой / Шишиморов И.Н., Перминов А.А., Горбунов В.А., Нефедов И.В. // Российский аллергологический журнал, Приложение «Сборник трудов XII Международный конгресс «Современные проблемы иммунологии, аллергологии и иммунофармакологии». - 2013. - С. 35-36
28. **Шишиморов И.Н.** Персонализированный подход к терапии бронхиальной астмы у детей с дефицитом магния / Шишиморов И.Н., Перминов А.А. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2013. – Т.58. №5. – С. 43
29. **Шишиморов И.Н.** Эффективность базисной терапии бронхиальной астмы и уровень аллергического воспаления в легких у детей с гипомagneземией / Шишиморов И.Н., Перминов А.А., Нефедов И.В., Мазжалина Л.С. // Материалы 71-й открытой научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины». – Волгоград, 2014 г. – С. 290.
30. **Шишиморов И.Н.** Влияние коррекции тревожных расстройств на эффективность базисной терапии бронхиальной астмы у детей / Шишиморов И.Н., Шевцова М.И., Горбунов В.А. // Материалы 71-й открытой научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины». – Волгоград, 2014 г. – С. 290 – 291.
31. **Shishimorov I.N.** Control of allergic inflammation and erythrocytes magnesium level in children with bronchial asthma. / Shishimorov I.N., Gorbunov V.A. // Pediatric and Allergy Meeting (PAAM). – 2013. – P. 43.
32. **Shishimorov I.N.** Control of allergic inflammation in children with persistent allergic rhinitis. / Shishimorov I.N., Gorbunov V.A. // 11-th Immunology Winter School “Basic Immunology Research in Allergy and Clinical Immunology” - Pichl, Austria. – 2013. - P. 13.
33. **Шишиморов И.Н.** Использование различных методов оценки контроля эффективности базисной терапии у детей с atopической бронхиальной астмой / Шишиморов И.Н., Нефедов И. В., Перминов А. А. // «Материалы 71-й открытой научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины». – Волгоград, 2014. - С. 278-279

34. **Шишиморов И.Н.** Эффективность базисной терапии бронхиальной астмы и уровень аллергического воспаления в легких у детей на фоне коррекции дефицита магния / Шишиморов И.Н., Нефедов И.В., Перминов А.А. // «Материалы 71-й открытой научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины». – Волгоград, 2014. - С. 279-280
35. **Шишиморов И.Н.** Взаимосвязь аллергического ринита и бронхиальной астмы у детей. / Шишиморов И.Н., Малюжинская Н.В., Шаталин А.В., Сергеева Н.П. // Вестник уральской медицинской академической науки. (Приложение 1) – 2008. - №2(20). - С. 75-76.
36. **Шишиморов И.Н.** Изучение информативности бронхопровокационной пробы с метахолином для ранней диагностики бронхиальной астмы у детей с аллергическим ринитом. / Шишиморов И.Н. // Материалы 66-й итоговой научной конференции студентов и молодых учёных ВолГМУ. - Волгоград. – 2008. - С. 189-190.
37. **Шишиморов И.Н.** Разработка новых подходов в ранней диагностике бронхиальной астмы у детей с персистирующими формами аллергического ринита. / Шишиморов И.Н. // XIII Региональная конференция молодых исследователей Волгоградской области. Сборник статей.- 2008. – Волгоград. - С. 76-77
38. **Шишиморов И.Н.** Показатели мгновенной объемной скорости в момент выдоха 25% и 50% объема форсированной жизненной ёмкости лёгких (МОС-25, МОС-50) как маркер ранних функциональных изменений нижних дыхательных путей у детей с аллергическим ринитом. / Шишиморов И.Н. // 67-ая открытая научно-практическая конференция молодых ученых и студентов с международным участием «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины». Материалы конференции.- 2009. – Волгоград. - С. 56-57.
39. **Шишиморов И.Н.** Бронхиальная гиперреактивность и показатели функции внешнего дыхания у детей с аллергическим ринитом. / Шишиморов И.Н., Малюжинская Н.В., Шаталин А.В., Гарина М.В. // Сборник трудов X Международного конгресса «Современные проблемы аллергологии, иммунологии и иммунофармакологии». – 2009. – Казань. - С. 92.
40. **Шишиморов И.Н.** Структура потребления лекарственных средств, применяемых в ступенчатой терапии персистирующих и интермитирующих форм аллергического ринита у детей / Шишиморов И.Н., Малюжинская Н.В., Шаталин А.В. // XVI Российский национальный конгресс "Человек и лекарство". Материалы конгресса. – 2009. – Москва.- С. 56-57.
41. **Шишиморов И.Н.** Фармакоэпидемиологический мониторинг – инновационный метод оценки эффективности терапии аллергических заболеваний. / Шишиморов И.Н., Малюжинская Н.В., Разваляева А.В. // Инновационные достижения фундаментальных и прикладных медицинских исследований в развитии здравоохранения Волгоградской области: Сб. науч. трудов под ред. В.И. Петрова. – Волгоград, 2009. – С. 253-256.
42. **Шишиморов И.Н.** Влияние терапии аллергического ринита дезлоратадином на симптомы бронхиальной астмы у детей. / Шишиморов И.Н., Малюжинская Н.В., Разваляева А.В., Шаталин А.В., Горбунов В.А // Материалы XVII Всероссийского национального конгресса «Человек и лекарство». – Москва. – 2010. – С. 481-482.

43. Горбунов В.А. Клиническая эффективность различных схем противоаллергической противовоспалительной терапии аллергического ринита у детей раннего возраста. / Горбунов В.А., Малюжинская Н.В., **Шишиморов И.Н.**, Разваляева А.В. // Вестник ВолГМУ: приложение (Материалы II Всероссийского научно-практического семинара для молодых ученых «Методологические аспекты экспериментальной и клинической фармакологии): - Волгоград: Издательство ВолГМУ, 2010. – С. 35-36.

### СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

<b>[Mg<sup>2+</sup>]<sub>п</sub></b>	концентрации магния в плазме
<b>[Mg<sup>2+</sup>]<sub>э</sub></b>	концентрации магния в эритроцитах
<b>АЛТР</b>	антагонисты лейкотриеновых рецепторов
<b>АСИТ</b>	аллергенспецифическая иммунотерапия
<b>БА</b>	бронхиальная астма
<b>ВОЗ</b>	Всемирная организация здравоохранения
<b>ДДБА</b>	длительно действующие β <sub>2</sub> -агонисты
<b>ИГКС</b>	ингаляционные глюкокортикостероиды
<b>ИРК</b>	индивидуальная регистрационная карта
<b>КДБА</b>	коротко действующие β <sub>2</sub> -агонисты
<b>ндИГКС</b>	низкие дозы ингаляционных глюкокортикостероидов
<b>ФВД</b>	функция внешнего дыхания
<b>ФЖЕЛ</b>	форсированная жизненная ёмкость легких
<b>АСQ</b>	Asthma Control Questionnaire
<b>AUC</b>	площадь под ROC-кривой.
<b>SER</b>	соотношение «затраты-эффективность»
<b>E<sub>o</sub></b>	эозинофилы крови
<b>F<sub>eNo</sub></b>	доля оксида азота в выдыхаемом воздухе (fractional exhaled nitric oxide)
<b>GINA</b>	Global Initiative For Asthma (Глобальной стратегии по лечению и профилактике БА)
<b>ICER</b>	инкрементальное соотношение «затраты-эффективность»
<b>NO</b>	оксид азота
<b>Se</b>	чувствительность
<b>Sp</b>	специфичность

ШИШИМОРОВ ИВАН НИКОЛАЕВИЧ

**ДЕФИЦИТ МАГНИЯ ПРИ АЛЛЕРГИЧЕСКОМ ВОСПАЛЕНИИ  
У ДЕТЕЙ: ВОЗМОЖНОСТИ ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОЙ  
ФАРМАКОТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ**

14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Подписано в печать 20.06.2015 г.

Формат 60x84/16. Печать офсетная.

Тираж 100 экз. Заказ 27

Волгоградский государственный медицинский университет  
400131, Волгоград, площадь Павших борцов, 1.

Издательство ВолГМУ

400006, Волгоград, ул. Дзержинского, 45.