

**Информация об авторах:**

Сафронова Екатерина Сергеевна – к.м.н., ассистент кафедры фармакологии, 672090 г.Чита, ул. Горького, 39а, тел. (3022) 321855, e-mail: Safronova\_Kate87@mail.ru; Белозерцев Юрий Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии, e-mail: beloz@mail.ru; Юнцев Сергей Васильевич – к.м.н., доцент, заведующий кафедрой фармакологии, e-mail: yuntsev@mail.ru.

**Information About the Authors:**

Safronova Ekaterina S. – MD, PhD (Medicine), assistant department of Pharmacology, Chita State Medical Academy, Chita, Gorkogo str. 39a. tel. (8-302) 32-18-55 e-mail: Safronova\_Kate87@mail.ru; Belozertsev Yuriy A. – MD, PhD, DSc (Medicine), professor, department of Pharmacology, Chita State Medical Academy, Russia, Chita, Gorkogo str., 39a. tel. (3022) 321855 e-mail: beloz@mail.ru; Yuntsev Sergey V. – MD, PhD (Medicine), associate professor, heads the chair of Pharmacology, e-mail: yuntsev@mail.ru.

© ЖУКОВА О.В., КОНОНОВА С.В., КОНЫШКИНА Т.М. – 2016

УДК: 616.24-082(470)

**МОДЕЛЬ ФОРМИРОВАНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ, СТРАДАЮЩИХ ОСТРЫМ И РЕЦИДИВИРУЮЩИМ ОБСТРУКТИВНЫМ БРОНХИТОМ**

*Ольга Вячеславовна Жукова, Светлана Владимировна Кононова, Татьяна Михайловна Коньшккина*  
(Нижегородская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. Б.Е. Шахов)

**Резюме.** В работе представлена модель Маркова, характеризующая развитие бронхиальной астмы у детей с острым и рецидивирующим обструктивным бронхитом в условиях реальной клинической практики на определенном временном горизонте. Марковское моделирование проводилось на временном горизонте 18 лет (продолжительность от рождения до перехода во взрослое состояние). Проведен анализ чувствительности для построенной модели для выявления того параметра, который оказывает наибольшее влияние на результаты исследования. По данным математического моделирования на основе построения Марковских моделей мы получили формирование бронхиальной астмы в течение временного горизонта 18 лет среди пациентов с острым и рецидивирующим обструктивным бронхитом в 8,96% случаев. Детерминированный анализ чувствительности построенных моделей формирования бронхиальной астмы на изменение входных данных показывает; увеличение случаев возникновения острого обструктивного бронхита в большей степени оказывает влияние на формирование бронхиальной астмы по сравнению с увеличением случаев рецидивирования бронхообструктивного синдрома. При изменении входных данных в диапазоне  $\pm 50\%$  отмечается реакция системы в виде изменения случаев формирования бронхиальной астмы в интервале (-46,1%; 39,7%). Таким образом, диагностика и терапия острого обструктивного бронхита требует пристального внимания, т.к. могут скрывать бронхиальную астму. В ходе проведения однофакторного и двухфакторного анализа чувствительности было определено, что изменение вероятности развития острого обструктивного бронхита оказывает большее влияние на формирование бронхиальной астмы. Представленная Марковская модель позволяет исследовать влияние факторов риска по отдельности и в совокупности на развитие астмы среди детей. Результатами моделирования станут показатели заболеваемости астмой дополнительно к фоновому уровню распространения астмы среди детей под влиянием различных факторов риска.

**Ключевые слова:** острый обструктивный бронхит, рецидивирующий обструктивный бронхит, бронхиальная астма, модель Маркова, анализ чувствительности.

**MODEL OF FORMATION OF BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN WITH ACUTE AND RECURRENT OBSTRUCTIVE BRONCHITIS**

*O. V. Zhukova, S. V. Kononova, T. M. Konyshkina*  
(Nizhny Novgorod State Medical Academy)

**Summary.** The paper presents a Markov model, characterizing the development of bronchial asthma in children with acute and recurrent obstructive bronchitis in clinical practice. *Methods.* Markov modeling was carried out on a time horizon of 18 years (the duration of the transition from birth to adulthood). Sensitivity analysis was conducted to build models to help identify the parameter that has the greatest impact on the results of the study. *Results.* According to mathematical modeling based on the construction of Markov models we have the formation of asthma during a time horizon of 18 years in patients with acute and recurrent obstructive bronchitis in 8.96% of cases. Deterministic sensitivity analysis of models of constructed form of asthma to change the input data shows an increase in the incidence of acute obstructive bronchitis largely affects the formation of asthma compared with an increase of cases of recurrence of bronchial obstruction. When changing the input data in the range of +50% of the system response is noted as a change in case of formation of asthma in the range (-46,1%; 39,7%). *Conclusion.* Diagnostics and therapy of acute and recurrent obstructive bronchitis requires close attention, as they can hide asthma. During the one-factor and two-factor sensitivity analysis, it was determined that the change in the probability of development of the acute obstructive bronchitis has a greater influence on the formation of asthma. Presented Markov model allows us to investigate the influence of risk factors individually and collectively on the development of asthma in children. The results of the simulation will be the incidence of asthma in addition to the background level of asthma spread among children under the influence of various risk factors.

**Key words:** acute obstructive bronchitis; recurrent obstructive bronchitis; bronchial asthma; Markov model; sensitivity analysis.

Острый обструктивный бронхит (J20) – острый бронхит, протекающий с синдромом диффузной бронхиальной обструкции (Рабочая классификация основных клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей, 2009). Острый обструктивный бронхит (ООБ)

– широко распространенная болезнь, поражающая 10-15% детского населения и характеризующаяся растущим уровнем заболеваемости во всем мире. В случаях повторных (2-3 и более раз в течение года) случаев бронхита с бронхообструктивным синдромом (БОС)

формируется рецидивирующий обструктивный бронхит (РОБ). Рецидивирующий бронхит (J40.0) – повторные эпизоды острых бронхитов 2-3 раза и более в течение года на фоне острой респираторной инфекции (Рабочая классификация основных клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей, 2009). Во многих же случаях причиной рецидивирования обструктивного бронхита является бронхиальная астма (БА).

Дифференциация диагностики РОБ и БА в раннем детском возрасте обычно чрезвычайно затруднительна, т.к. РОБ и БА характеризуются сходной клинической картиной [6]. В настоящее время отмечается постоянный рост случаев БА и нарастание тяжести течения этого заболевания. Зачастую БА у детей формируется в раннем возрасте, что указывает на особую актуальность данной проблемы [2].

Актуальность проблемы БА у детей высока. Создание педиатрической программы позволило обратить внимание на особенности течения БА у детей, связанные с анатомо-физиологическими особенностями респираторного тракта, иммунной системы, метаболизма лекарственных препаратов, а также путями их доставки, определяющими подходы к диагностике, терапии, профилактики и образовательным программам. Национальная программа стала приоритетным профессиональным документом для отечественных педиатров, пульмонологов, аллергологов [3].

БА – актуальная проблема педиатрии и клинической медицины. БА представляет собой нозологию с очень сложным патогенезом. У детей иммунологический механизм развития заболевания является ведущим и определяющим. В вопросе о других формах БА у детей нет единого мнения. По мнению большинства исследователей, неспецифические факторы, провоцирующие БА у детей, вторичны, и их воздействию предшествует сенсibilизация организма и развитие аллергического воспаления бронхов [3,10,17].

Исследованиями установлена роль наследственного фактора в развитии БА. Однако развитие БА тесно связано с влиянием факторов окружающей среды [20].

Представления об иммунологических механизмах БА постоянно углубляются, открываются новые и новые их аспекты не только на клеточном, но и на молекулярном уровне. Комбинация различных медиаторов воспаления вызывает весь комплекс клинических проявлений, характерных для БА. Динамика различных иммунологических параметров в определенной мере коррелирует с активностью воспаления и клиническими симптомами [3].

Доказана роль инфекционных агентов как пускового фактора развития БА и основного триггерного механизма [10,20].

Инфекционные агенты, воздействуя на тканевые структуры бронхов у детей раннего возраста, способствуют развитию хронического воспаления [13,18]. Данные процессы приводят в свою очередь к прогрессированию воспаления и развитию очага хронического воспаления в бронхах [11,12,16].

Внутриклеточные возбудители, такие как хламидии, микоплазмы, могут провоцировать начало бронхообструктивного заболевания, а своевременно непролеченные инфекции могут быть связаны с хронизацией заболевания и развитием тяжелых осложнений. В ходе исследований, проведенных в Великобритании и США [18], было выявлено значительное возрастание стероидозависимых форм БА у больных, инфицированных *Chlamydia pneumoniae* по сравнению с неинфицированными. После проведения специфической антибактериальной терапии среди таких больных наблюдалось снижение зависимости от гормональной терапии и, в целом, улучшение в течении заболевания [15,22]. А. Cunningham и соавт. [14] установили, что у детей с частыми обострениями БА (>4 в год) уровень секреторного иммуноглобулина А (IgA) к *S. pneumoniae* был почти в 7 раз выше, чем у детей с редкими обострениями.

Исследования О.В. Зайцевой свидетельствуют, что «атипичные» возбудители способствуют рецидивированию и прогрессированию заболевания [4,5]. Усиление симптомов БА может быть также связано с синергизмом инфекционного и аллергического воспаления [1,8].

Моделирование представляет собой современный комплексный метод анализа, который является важнейшим принципом создания системы управления качеством в здравоохранении.

Модель Маркова является одним из популярных методов, применяемых в фармакоэкономике [7]. Марковское моделирование используется в том случае, если время наступления события не определено или может повлиять на результат. Модель Маркова, представляющая собой математическую модель, строится из состояний и вероятностей перехода из одного состояния в другое в течение данного временного интервала и определяет особенности течения и исходов заболевания, используя клинические данные больного [20]. Модель Маркова широко применяется при исследовании хронических заболеваний.

Целью данной работы было построение модели формирования БА среди когорты здоровых детей за 18-летний временной интервал, а также проведение анализа чувствительности для построенной модели для выявления того параметра, который оказывает наибольшее влияние на результаты исследования.

## Материалы и методы

Материалами для исследования служили: медицинская документация (истории болезни больных ООБ и РОБ), статистическая отчетность о состоянии здоровья населения по бронхолегочным заболеваниям. В исследование были включены 2259 больных с клинически подтвержденным диагнозом ООБ (1749 больных) или РОБ (308 больных), госпитализированных в стационары медицинских организаций г. Нижнего Новгорода в период с 2008 по 2011 г. У части этих больных была отмечена угроза формирования БА.

Таблица 1  
Распределение больных по возрастам

	0-1 года	1-3 года	3-6 лет	> 6 лет
Количество больных, (%)	837 (37%)	745 (33%)	474 (21%)	203 (9%)

Возраст больных составил от 0 лет до 18 лет. Причем наибольшее количество случаев ООБ и РОБ приходится на детей в возрасте до 6 лет (табл. 1). Наиболее часто встречаются больные со средней степенью тяжести заболевания (табл. 2).

Таблица 2  
Распределение по степени тяжести заболевания

	Средняя степень	Тяжелая степень
Количество больных, (%)	1979 (87,6%)	280 (12,4%)

В проведенном исследовании количество мальчиков, перенесших ООБ, превышает количество девочек в 1,5 раза (59% мальчиков, 41% девочек). Повышенный риск развития ООБ и соответственно РОБ у мальчиков относительно девочек обусловлен более узкими дыхательными путями, повышенным тонусом гладкой мускулатуры бронхиального дерева и более высоким уровнем Ig E (иммуноглобулин E).

Выполнение работы включало в себя ретроспективное исследование историй болезни больных с ООБ и РОБ. Для прогнозирования развития БА, фоном для которой является ООБ и РОБ, были использованы Марковские модели. Данный тип модели позволяет учесть время развития осложнений, наступление неблагоприятных исходов терапии. Основными характеристиками для модели Маркова являются: возможные

состояния больного; вероятности перехода от одного состояния к другому; фиксированный период или цикл, внутри которого применяется вероятность перехода. Модель Маркова состоит из состояний и вероятностей перехода между этими состояниями в течение определенного временного интервала и определяет особенности течения и исходов заболевания на основе клинических данных. В модели Маркова исследовали гипотетическую когорту больных (10 тыс. детей), которая находилась в начальном состоянии до исследования и распределялась в разные состояния («здоровье», «ООБ», «РОБ» и «БА») через каждый цикл (1 год). Временной интервал исследования составил 18 лет – продолжительность от рождения до перехода во взрослое состояние. В данном исследовании абсорбирующим состоянием являлось состояние БА, т.к. переход из БА в ООБ, РОБ или состояние здоровья невозможен. В конце каждого цикла с помощью вероятностей перехода между состояниями рассчитывали количество больных, находящихся в определенном состоянии.

Марковские модели были разработаны с применением MS Excel 2003. В основу модели легли данные, полученные нами в ретроспективном исследовании терапии ООБ, РОБ, о частоте развития ООБ, РОБ.

С учетом того, что в ретроспективное исследование были включены дети от 0 до 18 лет, то вероятности переходов были постоянны для всех циклов модели, т.е. использовался однородный Марковский процесс.

В моделировании значения некоторых параметров известны с высокой степенью точности. Для оценки влияния неопределенных переменных на надежность результатов моделирования выполняется анализ чувствительности. Анализ чувствительности определяет степень зависимости результатов исследований от изменения исходных параметров. Данный анализ позволяет оценить тот параметр, который оказывает наибольшее влияние на результаты исследования. В данном исследовании проводился однофакторный и двухфакторный анализ чувствительности построенной модели.

**Результаты и обсуждение**

Гиподиагностика, нерациональная фармакотерапия при ООБ приводят к рецидивированию заболевания, а в некоторых случаях и к формированию БА. Знание частоты возникновения РОБ, формирования БА в течение года у больных, госпитализированных по поводу ООБ, позволяет сделать прогноз развития заболевания на определенный период на основании когортной симуляции и построения Марковских моделей.

Частоту возникновения бронхита с син-

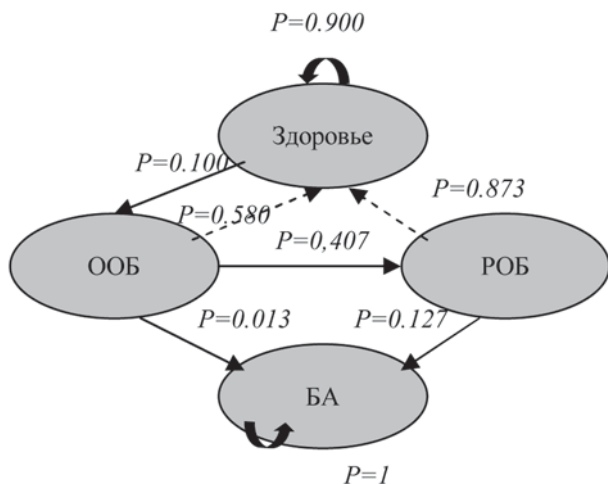


Рис. 1. Марковская модель развития БА.

дромом обструкции среди детей использовали 10%. Остальные данные о частоте рецидивирования ООБ и формировании БА, получены в ходе ретроспективного исследования. На основании полученных результатов была построена Марковская модель развития ООБ, РОБ и БА (рис. 1).

Для описания перехода из одного состояния в другое по Марковской модели использовали следующее уравнение (1):

$$N_{i,t+1} = N_{i,t} + \Delta t \sum_j P_{j \rightarrow i} N_{j,t} \quad (1),$$

где  $i$  и  $j$  могут принимать значения «здоровье», «ООБ», «РОБ», «БА»,  $t = 1, 2, 3, \dots, 18$  – номер Марковского цикла,  $N_{i,t}$  – количество больных в состоянии  $i$ , соответствующее циклу  $t$ ,  $P_{i \rightarrow j}$  – вероятность перехода из состояния  $i$  в состояние  $j$ , соответствующие Марковской модели.

В результате моделирования переходов ООБ в РОБ и БА согласно уравнению (1) для когорты 10 тыс. детей в течение 18 лет получили на выходе формирование БА у 8,96% больных (табл. 3).

Для определения реакции модели развития ООБ, РОБ и формирования БА на изменение вход-

Таблица 3  
Результаты моделирования переходов ООБ и РОБ в БА

цикл	Здоровье	ООБ	РОБ	БА
0	10 000	0	0	0
1	9 000	1 000	0	0
2	8 680	900	407	13
3	8 689	868	366	76
4	8 643	868	353	134
5	8 591	864	353	190
6	8 542	859	351	246
7	8 493	854	349	302
8	8 445	849	347	357
9	8 396	844	345	413
10	8 348	839	343	467
11	8 300	834	341	522
12	8 253	830	339	576
13	8 206	825	337	630
14	8 159	820	335	684
15	8 112	815	333	737
16	8 065	811	332	790
17	8 019	806	330	843
18	7 973	801	328	895

Таблица 4  
Результаты однофакторного анализа чувствительности модели формирования БА при изменении вероятности развития ООБ и РОБ

Исходные параметры	ООБ (0.100)					РОБ (0.407)						
	±5%	±10%	±20%	±30%	±40%	±5%	±10%	±20%	±30%	±40%	±50%	
Реакция модели (% изменения случаев формирования БА на 18 цикл)	(-4.3; 4.2)	(-8.7; 8.4)	(-17.6; 16.6)	(-26.8; 24.5)	(-36.3; 32.2)	(-46.1; 39.7)	(-3.6; 3.6)	(-7.4; 7.3)	(-14.7; 13.2)	(-22.3; 21.6)	(-30; 28.6)	(-37.6; 35.4)

ных данных, в нашем случае это вероятность развития ООБ, вероятность перехода ООБ в РОБ, был проведен детерминированный однофакторный анализ чувствительности (табл. 4).

Так как, формирование БА возможно и из ООБ, и из РОБ, то в ходе исследования был проведен также однофакторный анализ чувствительности формирования БА при изменении вероятности ее развития из ООБ и

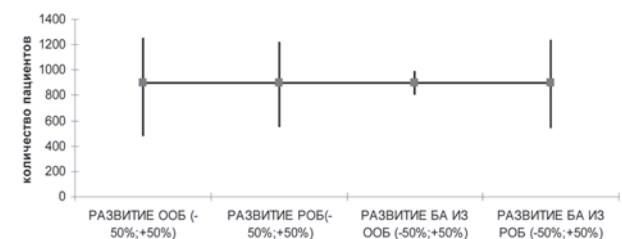


Рис. 2. Коридоры колебаний значения формирования БА при изменении входных данных (диапазон изменения ±50%).



Результаты однофакторного анализа чувствительности переходов  
ООБ и РОБ в БА

Исходные параметры	БА из ООБ (0.013)					БА из РОБ (0.127)						
	±5%	±10%	±20%	±30%	±40%	±50%	±5%	±10%	±20%	±30%	±40%	±50%
Диапазон изменения исходных параметров												
Реакция модели (% изменения случаев формирования БА на 18 цикл)	(-1.6; 1.6)	(-2; 2)	(-4; 4)	(-6; 6)	(-8; 8)	(-9.4; 10)	(-3.6; 3.6)	(-7.6; 7.6)	(-15.3; 15.3)	(-23.1; 22.7)	(-30.8; 30.2)	(-38.7; 37.6)

из РОБ (табл. 5).

Таблица 5 Интервал значений ООБ берем от 2,5% до 50%, а интервал значений РОБ – от 2,5% до 95%. Для каждого значения вероятности ООБ использовали все значения из интервала вероятностей РОБ (табл. 7).

В ходе проведенного анализа получили значительное увеличение случаев формирования БА при возрастании одновременно вероятности ООБ и вероятности РОБ.

Распространение БА влечет за собой ухудшение качества жизни больного, а также значительные экономические затраты как для самого больного, так и для государства. Симптомы БА наблюдаются более

чем у 150 млн жителей планеты. В европейских странах БА страдают до 5-8% взрослого населения и до 10-15% детей. Показатель заболеваемости БА в России является самым низким показателем в Западной Европе, что связано с низкой выявляемостью БА легкого течения и постановкой на учет только больных с тяжелой и инвалидизирующей формами заболевания. С учетом эпидемиологических исследований в России БА страдают около 7 млн человек. Однако на учете состоит лишь 1 млн человек. БА ложится значительным бременем на систему здравоохранения. Во всем мире затраты на лечение БА составляют от 1 до 1,5% общих медицинских затрат, при этом отмечается ежегодный рост затрат на лечение одного больного.

По данным Ю.Л. Мизерницкого, в 80% случаев БА у детей формируется в раннем возрасте, причем нередко уже на первом году жизни. Все это приводит к тому, что БА своевременно не диагностируется, а больные, соответственно, не лечатся. Лишь спустя годы у части детей, страдающих обструктивным бронхитом, обнаруживается переход в типичную БА. По результатам отдаленных наблюдений [9], спустя 4-8 лет после госпитализации в связи с выраженным БОС при острой респираторной инфекции более половины из числа наблюдаемых детей страдали типичной БА, не распознанной в раннем возрасте. В то же время ранняя диагностика и своевременное начало соответствующей терапии во многом определяют прогноз заболевания [5].

В результате моделирования переходов ООБ в РОБ

Таблица 6 Изменение результатов моделирования при изменении входных данных в модели

развитие ООБ, %	формирование БА из расчета на 10 000 детей	развитие РОБ, %	формирование БА из расчета на 10 000 детей
50	2 799	95	1 706
40	2 474	90	1 636
30	2 071	85	1 566
20	1 561	80	1 494
19	1 502	75	1 422
18	1 442	70	1 348
17	1 380	65	1 273
16	1 316	60	1 198
15	1 251	55	1 121
14	1 184	50	1 043
13	1 115	45	964
12	1 044	40,7	895
11	971	35	803
10	895	30	720
9	818	25	637
8	738	20	552
7	655	15	466
6	570	10	378
5	483	5	290
4	392	2,5	245
3	299		
2	202		
1	103		

В ходе проведения данного анализа было определено, что изменение вероятности развития ООБ оказывает большее влияние на формирование БА (рис. 2).

Большее влияние вероятности развития ООБ по сравнению с РОБ на последующее формирование БА показывает и прогнозирование изменения числа случаев БА при изменении показателей вероятности ООБ (от 1% до 50% относительно имеющихся на сегодняшний день 10%) и изменении показателей вероятности РОБ (от 2,5% до 95% относительно имеющихся на сегодняшний день 40,7%) (табл. 6).

Развитие ООБ и в большей степени оказывает влияние на формирование БА, поэтому для полноты картины нами рассмотрены изменение и вероятности развития ООБ, и как вероятности развития РОБ влияют на формирование БА. Для этого использовали детерминированный двухфакторный анализ чувствительности.

Результаты двухфакторного анализа чувствительности

Вероятность развития ООБ (РОБ), %	Количество случаев БА на 10000 человек при горизонте планирования 18 лет	Вероятность развития ООБ (РОБ), %	Количество случаев БА на 10 000 человек при горизонте планирования 18 лет
50 (95)	4 530	15(20)	781
40 (95)	4 118	10(20)	552
30 (95)	3 569	5(20)	293
20 (95)	2 809	2.5(20)	151
15 (95)	2 312	50(10)	1 322
10 (95)	1 706	40(10)	1 144
5 (95)	952	30(10)	935
2,5 (95)	505	20(10)	684
50 (80)	4 136	15(10)	539
40 (80)	3 734	10(10)	378
30 (80)	3 208	5(10)	200
20 (80)	2 497	2.5(10)	102
15 (80)	2 042	50(5)	1 033
10 (80)	1 494	40(5)	890
5 (80)	826	30(5)	724
2,5 (80)	436	20(5)	527
50 (40,7)	2 799	15(5)	414
40 (40,7)	2 474	10(5)	290
30 (40,7)	2 071	5(5)	152
20 (40,7)	1 561	2.5(5)	78
15 (40,7)	1 251	50(2.5)	882
10 (40,7)	895	40(2.5)	759
5 (40,7)	483	30(2.5)	616
2,5 (40,7)	251	20(2.5)	447
50 (20)	1 856	15(2.5)	351
40 (20)	1 619	10(2.5)	245
30 (20)	1 333	5(2.5)	128
20 (20)	985	2.5(2.5)	66

Таблица 7

и БА для когорты 10 тыс. детей в течение 18 лет получили на выходе формирование БА у 8,96% пациентов, что отражает имеющееся положение по распространению БА в России и, в частности, в Нижегородской области. В ходе проведения однофакторного и двухфакторного анализа чувствительности было определено, что изменение вероятности развития ООБ оказывает большее влияние на формирование БА.

В ходе исследования были построены Марковские модели формирования БА у детей, страдающих ООБ и РОБ, которые легли в основу когортной симуляции развития этих заболеваний на определенном горизонте планирования (18 лет). По данным математического моделирования на основе построения Марковских моделей мы получили формирование БА в течение временного горизонта 18 лет среди больных с ООБ и РОБ в 8,96% случаев. Детерминированный анализ чувствительности построенных моделей формирования БА на изменение входных данных показывает, увеличение случаев возникновения ООБ в большей степени оказывает влияние на формирование БА по сравнению с увеличением случаев рецидивирования БОС. При изменении входных данных в диапазоне  $\pm 50\%$  отмечается

реакция системы в виде изменения случаев формирования БА в интервале (-46,1%; 39,7%).

Представленная в данной работе Марковская модель позволяет исследовать влияние факторов риска по отдельности и в совокупности на развитие БА среди детей. Результатами моделирования станут показатели заболеваемости БА дополнительно к фоновому уровню распространения БА среди детей под влиянием различных факторов риска.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и иных взаимодействиях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

**Работа поступила в редакцию:** 27.08.2016 г.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин И.И. Бронхиальная астма у детей. – М.: Медицина, 2003.
2. Геппе Н.А. Актуальность бронхиальной астмы у детей // Педиатрия. – 2012. – №3. – С.76-82.
3. Геппе Н.А., Колосова Н.Г. Значение национальных руководств в выборе методов лечения бронхиальной астмы у детей // Лечащий врач. – 2013. – №2. – С.69-73.
4. Зайцева О.В. Бронхообструктивный синдром у детей с острыми респираторными заболеваниями: современные аспекты терапии // Consilium Medicum. Педиатрия. – 2003. – №2. – С.18-22.
5. Зайцева О.В., Скирда Т.А., Самсыгина Г.А. Бронхиальная астма у детей, ассоциированная с *Chlamydiae pneumoniae* // Проблемы инфекционных болезней (клиника, диагностика, лечение): Сборник. – М., 2000. – №2. – С.130-134.
6. Костюченко М.В. Современные методы рентгенодиагностики хронических неспецифических заболеваний лёгких у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2002. – №2. – С.33-38.
7. Куликов А. Ю., Нгуен Т.Т., Тихомирова А.В. Методология моделирования в фармакоэкономике // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2011. – №4. – С.8-16.
8. Ласица О.И., Ласица Т.С. Бронхиальная астма в практику семейного врача. – Киев: Атлант UMS, 2001. – 263 с.
9. Мизерницкий Ю.Л. Экологически обусловленные заболевания органов дыхания у детей // Экологическая педиатрия / Под ред. А.Д. Царегородцева, А.А. Викторова, И.М. Османова; Общественная палата Российской Федерации. – М.: Триада-Х, 2011. – С.102-119.
10. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». – 4-е изд. – М., 2012.
11. Палеев Н.Р., Ильченко В.А. Хронический бронхит. Болезни органов дыхания // Руководство по внутренним болезням / Под ред. Н.Р. Палеева. – М.: Медицина, 2000.

12. Юлиш Е.И., Абатуров А.Е. Что мы лечим: болезнь «бронхиальная астма» или синдром бронхиальной обструкции различной этиологии? // Здоровье ребенка. – 2008. – №1. – С.99-103.
13. Ball P, Make B. Acute exacerbations of chronic bronchitis // An international comparison // Chest. – 1998. – Vol. 113. – P.199-204.
14. Cunningham A.F., Johnston S.L., Julious S.A. Chronic Chlamydia pneumoniae infection and asthma exacerbations in children // Eur. Respir J. – 1998. – Vol. 11. – P.345-349.
15. Esposito S., Bosis S., Faelli N. Role of atypical bacteria and azithromycin therapy for children with recurrent respiratory tract infections // The Pediatric Infectious Disease Journal. – 2005. – Vol. 24. №5. – P.438.
16. Garau J. Why do we need to eradicate pathogens in respiratory tract infections? // Int J Infect Dis. – 2007. – Vol. 7. Suppl. 1. – P.5-12.
17. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary // Eur. Respir. J. – 2008. – Vol. 31. – P.143-178.
18. Hahn D. Chlamydia pneumoniae and asthma // Abstr. from a special scientific workshop «Chlamydia pneumoniae and respiratory disease» Berlin. – Germany, 1997.
19. Hoizmann D., Ott P.M., Felix H. Diagnostic approach to primary ciliary dyskinesia: a review // Eur J Pediatr. – 2000. – Vol. 156. – P.95-98.
20. Menn P., Holle R. Comparing Three Software Tools for Implementing Markov Models for Health Economic Evaluations // Pharmacoeconomics. – 2009. – Vol. 27. №9. – P.745-753.
21. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Summary Report 2007 // J. Allergy Clin. Immunol. – 2007. – Vol. 120. №5. Suppl. – P.138-194.
22. Van Asperen P.P., Mellis C.M., Sly P.D. The role of corticosteroids in the management of childhood asthma // Med. J. Aust. – 2002. – Vol. 176. №4. – P.168-173.

## REFERENCES

1. Balabolkin I.I. Bronchial asthma in children. – Moscow: Medicine, 2003. (in Russian)
2. Geppe N.A. The relevance of bronchial asthma in children // Peditriya. – 2012. – №3. – P.76-82. (in Russian)
3. Geppe N.A., Kolosova N.G. The value of national guidelines in the selection of methods of treatment of bronchial asthma in children // The attending physician. – 2013. – №2. – P.69-73. (in Russian)
4. Zaitseva O.V. Bronchial obstruction in children with acute respiratory infections: modern aspects of treatment // Consilium Medicum. Peditriya. – 2003. – №2. – P.18-22. (in Russian)

5. Zaitseva O.V., Mow T.A., Samsyгина G.A. Asthma in children, associated with *Chlamydiae pneumoniae* // Problems of infectious diseases (clinical features, diagnosis, treatment): Collection. – Moscow, 2000. – №2. – P.130-134. (in Russian)
6. Kostyuchenko M. Modern methods of X-ray diagnosis of chronic non-specific lung diseases in children // Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. – 2002. – №2. – P.33-38. (in Russian)
7. Kulikov A. Yu., Nguyen T.T., Tikhomirov A.V. The methodology of modeling in pharmacoeconomics // Farmakojekonomika. Sovremennaja farmakojekonomika i farmakojepidemiologija. – 2011. – №4. – P.8-16. (in Russian)

8. *Lasitsa O.I., Lasitsa T.S.* Bronchial asthma in the practice of the family doctor. – Kiev: Atlanta UMS, 2001. – 263 p. (in Russian)

9. *Mizernitsky Y.L.* Environmentally caused by respiratory diseases in children. // *Environmental Pediatrics* / Ed. A.D. Tsaregorodtseva, A.A. Viktorov, I.M. Osmanov; Public Chamber of the Russian Federation. – Moscow: Triad-X, 2011. – P.102-119. (in Russian)

10. The national program “Bronchial asthma in children. treatment and prevention strategies” – 4th ed. – Moscow, 2012. (in Russian)

11. *Paleev N.R., Ilchenko V.A.* Chronical bronchitis. Respiratory diseases // *Manual of internal medicine* / Ed. N.R. Paleev. – Moscow: Medicine, 2000. (in Russian)

12. *Yulish E.I., Abaturon A.E.* What we treat: the disease “asthma” or bronchial obstruction syndrome of various etiologies? // *Zdorov'e rebenka*. – 2008. – №1. – P.99-103. (in Russian)

13. *Ball P., Make B.* Acute exacerbations of chronic bronchitis // *An international comparison* // *Chest*. – 1998. – Vol. 113. – P.199-204.

14. *Cunningham A.F., Johnston S.L., Julious S.A.* Chronic Chlamydia pneumoniae infection and asthma exacerbations in children // *Eur. Respir J.* – 1998. – Vol. 11. – P.345-349.

15. *Esposito S., Bosis S., Faelli N.* Role of atypical bacteria and azithromycin therapy for children with recurrent respiratory tract

infections // *The Pediatric Infectious Disease Journal*. – 2005. – Vol. 24. №5. – P.438.

16. *Garau J.* Why do we need to eradicate pathogens in respiratory tract infections? // *Int J Infect Dis*. – 2007. – Vol. 7. Suppl. 1. – P.5-12.

17. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary // *Eur. Respir. J.* – 2008. – Vol. 31. – P.143-178.

18. *Hahn D.* Chlamydia pneumoniae and asthma // *Abstr. from a special scientific workshop «Chlamydia pneumoniae and respiratory disease» Berlin*. – Germany, 1997.

19. *Hoizmann D., Ott P.M., Felix H.* Diagnostic approach to primary ciliary dyskinesia: a review // *Eur J Pediatr*. – 2000. – Vol. 156. – P.95-98.

20. *Menn P., Holle R.* Comparing Three Software Tools for Implementing Markov Models for Health Economic Evaluations // *Pharmacoeconomics*. – 2009. – Vol. 27. №9. – P.745-753.

21. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Summary Report 2007 // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2007. – Vol. 120. №5. Suppl. – P.138-194.

22. *Van Asperen P.P., Mellis C.M., Sly P.D.* The role of corticosteroids in the management of childhood asthma // *Med. J. Aust.* – 2002. – Vol. 176. №4. – P.168-173.

#### Информация об авторах:

Жукова Ольга Вячеславовна – старший преподаватель кафедры управления и экономики фармации и фармацевтической технологии, к.фарм.н., 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1, e-mail: ov-zhukova@mail.ru; Кононова Светлана Владимировна – заведующий кафедрой управления и экономики фармации и фармацевтической технологии, д.фарм. наук; Кonyshkina Татьяна Михайловна – доцент кафедры общей и клинической фармакологии, к.м.н.

#### Information About the Authors:

Zhukova Olga V. – PhD (Pharmacy), Senior Lecturer, Department of Management and Economics of Pharmacy and Pharmaceutical Technology, 603005, Nizhny Novgorod, pl. Minin and Pozharsky on 10/1, e-mail: ov-zhukova@mail.ru; Kononov Svetlana Vladimirovna – PhD, DSc (Pharmacy), Head of Department of Management and Economics of Pharmacy and Pharmaceutical Technology; Konyshkina Tatyana – MD, PhD (Medicine), Associate Professor, Department of General and Clinical Pharmacology.