

DOI: 10.15690/pf.v14i5.1783

Л.С. Намазова-Баранова<sup>1, 2</sup>, Е.А. Вишнёва<sup>1</sup>, Е.А. Добрынина<sup>1</sup>, И.В. Винярская<sup>1</sup>, А.А. Алексеева<sup>1</sup>, В.В. Черников<sup>1</sup>, Л.Р. Селимзянова<sup>1, 3</sup><sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация<sup>2</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация<sup>3</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

# Оценка качества жизни с помощью вопросника Health Utilities Index у детей с бронхиальной астмой тяжелого персистирующего течения на фоне лечения омализумабом

## Контактная информация:

Вишнёва Елена Александровна, кандидат медицинских наук, заместитель директора НИИ педиатрии по научной работе, заведующая отделом стандартизации и клинической фармакологии, врач аллерголог-иммунолог отделения стационарозамещающих технологий НИИ педиатрии ННПЦЗД

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-03-92, e-mail: vishneva@nczd.ru

Статья поступила: 04.09.2017 г., принята к печати: 26.10.2017 г.

Качество жизни (КЖ) — важный параметр, обеспечивающий дополнительную информацию об изменениях в состоянии здоровья. **Цель исследования** — изучить изменение КЖ пациентов с бронхиальной астмой (БА) тяжелого персистирующего течения на фоне лечения генно-инженерным биологическим препаратом (ГИБП) омализумабом в дополнение к ежедневной базисной терапии. **Методы.** Оценка КЖ проводилась с помощью вопросников Health Utilities Index Mark 3 и Mark 2 (HUI3, HUI2) в двух точках (1-я точка и 2-я точка — через 6 мес) у 47 детей с тяжелым течением БА в возрасте 13 (7; 17) лет, из них 72% мальчиков. В этих же точках КЖ было оценено с использованием специализированного детского вопросника PAQLQ(S) (Standardised Paediatric Asthma Quality Of Life Questionnaire).

**Результаты.** В зависимости от длительности терапии омализумабом все дети были разделены на 5 групп: 1-я — дети, которые в 1-й точке не получали лечение моноклональными антителами; во 2, 3, 4, 5-й группах оценка КЖ проводилась на фоне ГИБП в течение разного времени. У детей 1-й группы, у которых КЖ оценивалось до начала терапии ГИБП и через 6 мес, отмечалось статистически значимое изменение баллов по вопроснику Health Utilities Index: мультиатрибутные индексы HUI2 и HUI3 улучшились, соответственно, на 21,3 и 10,71% ( $p=0,041$  и  $0,086$ ); по данной классификационной системе HUI2 выявлено достоверное улучшение атрибута «эмоции», который положительно коррелировал с общим показателем и показателем «эмоциональная сфера» вопросника PAQLQ(S).

**Заключение.** Результаты исследования показали, что динамика качества жизни у детей с тяжелой персистирующей БА является важным дополнительным критерием в комплексной оценке эффективности применения таргетной биоинженерной терапии.

**Ключевые слова:** дети, бронхиальная астма, качество жизни, омализумаб, Health Utilities Index, Mark 3 (HUI3), Mark 2 (HUI2), PAQLQ(S).

(Для цитирования: Намазова-Баранова Л.С., Вишнёва Е.А., Добрынина Е.А., Винярская И.В., Алексеева А.А., Черников В.В., Селимзянова Л.Р. Оценка качества жизни с помощью вопросника Health Utilities Index у детей с бронхиальной астмой тяжелого персистирующего течения на фоне лечения омализумабом. *Педиатрическая фармакология.* 2017; 14 (5): 356–365. doi: 10.15690/pf.v14i5.1783)

## ОБОСНОВАНИЕ

Всемирная организация здравоохранения уделяет большое внимание развитию науки о качестве жизни (КЖ) [1]. Понятие «качество жизни» многогранно и включает в себя оценку пациентом собственного благополучия, его физический, психологический и социальный аспекты [1, 2], а также позволяет количественно оценить влияние на перечисленные составляющие болезни, травм и методик лечения [1].

Показатель КЖ является одним из критериев эффективности терапии, в том числе и при клинических исследованиях новых лекарственных средств и методов лечения. На основании полученных данных можно

сделать вывод о качестве оказываемой медицинской помощи, при этом в ряде случаев КЖ является основным — конечным — критерием оценки [3].

Анализ КЖ пациентов с хроническими заболеваниями, в том числе с бронхиальной астмой (БА), помогает получить дополнительную информацию об изменениях в состоянии здоровья [4, 5]. Бронхиальная астма — одно из наиболее социально значимых заболеваний [6]. Отсутствие контроля над астмой приводит к значительному ограничению повседневной деятельности, большому количеству обращений за неотложной помощью или госпитализаций, пропуску занятий в школе и длительным больничным у родителей и, как следствие,

негативно сказывается на качестве жизни пациентов и членов их семей [7].

Пациентам с подтвержденной астмой тяжелого персистирующего течения, у которых не удается достичь контроля на фоне ежедневной базисной терапии высокими дозами комбинированных препаратов, рекомендовано назначение таргетной терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) [8, 9].

В настоящее время в Российской Федерации для лечения тяжелой персистирующей БА у детей разрешено использование только одного ГИБП — омализумаба [10].

Оценка КЖ у детей с БА обеспечивает дополнительные данные об эффективности терапии, которые отражают не только выраженность симптомов и функцию легких, но также дают возможность оценить уровень психологического и социального благополучия [1].

Одним из современных инструментов для оценки КЖ является вопросник Health Utilities Index, который отражает не только общее состояние здоровья и КЖ пациента, но также степень нарушения функционирования определенных параметров, таких как ощущение, подвижность, эмоции, зрение, когнитивные способности, самообслуживание, боль [11, 12].

**Цель исследования** — оценить динамику КЖ с помощью вопросника Health Utilities Index у пациентов с atopической бронхиальной астмой тяжелого персистирующего течения, получающих дополнительно к ежедневной базисной терапии лечение генно-инженерным биологическим препаратом омализумабом.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Проведено наблюдательное исследование без группы сравнения.

## Критерии соответствия

### Критерии включения:

- пациенты в возрасте от 6 лет до 17 лет включительно с тяжелой персистирующей неконтролируемой atopической БА;
- применение омализумаба в дополнение к базисной терапии;
- высокая приверженность назначенной терапии;
- правильная техника использования ингаляторов.

### Критерии невключения:

- любое из противопоказаний, перечисленных в инструкции по применению омализумаба;
- социальные или иные причины, которые могут препятствовать проведению обследований и лечения (отказ родителей от сотрудничества, низкая приверженность назначенной терапии и низкий уровень комплаенса);
- отсутствие возможности регулярного получения препарата;
- неправильная техника использования ингаляторов;
- недостаточное знание русского языка для заполнения вопросников по КЖ;
- интеллектуальные и психические нарушения.

Тяжелое (персистирующее неконтролируемое) течение БА устанавливали в соответствии с клиническими рекомендациями Союза педиатров России и международными критериями GINA\*-2017 в следующих случаях:

\* В 1993 г. Национальный институт сердца, легких и крови (NIHLB, США) совместно со Всемирной организацией здравоохранения (WHO) создал рабочую группу, результатом деятельности которой явился многократно обновленный с тех пор доклад «Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы» (Global Initiative for Asthma, GINA), чтобы обеспечить внедрение результатов современных научных исследований в стандарты лечения бронхиальной астмы.

Leyla S. Namazova-Baranova<sup>1, 2</sup>, Elena A. Vishneva<sup>1</sup>, Elena A. Dobrynina<sup>1</sup>, Irina V. Vinyarskaya<sup>1</sup>, Anna A. Alekseeva<sup>1</sup>, Vladislav V. Chernikov<sup>1</sup>, Lilia R. Selimsianova<sup>1, 3</sup>

<sup>1</sup> National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

## Assessing the Quality of Life Using the Health Utilities Index Questionnaire in Children With Severe Persistent Asthma During the Treatment With Omalizumab

**Background.** Quality of life (QoL) is an important parameter that provides additional information about changes in health status.

**Objective.** Our aim was to study the change in QoL of patients with severe persistent bronchial asthma (BA) during the treatment with genetically engineered biological preparation (GIBP) omalizumab in addition to daily background therapy. **Methods.** The QoL assessment was conducted using the Health Utilities Index Mark 3 and Mark 2 (HUI3, HUI2) questionnaires at two points (1st point and 2nd point — in 6 months) in 47 children with severe BA at the age of 13 (7; 17) years, 72% of them are boys. At the same points, QoL was evaluated using the PAQLQ (S) specialized pediatric questionnaire (Standardized Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire).

**Results.** Depending on the duration of omalizumab therapy, all children were divided into 5 groups: 1st group — children who did not receive treatment with monoclonal antibodies at the 1st point; in 2, 3, 4, 5-th groups, the QoL assessment was performed on GIBP treatment for different time. In children of the 1st group whose QoL was evaluated before starting GIBP therapy and in 6 months, a statistically significant change in scores on the Health Utilities Index questionnaire was noted: the multi-attribute indices HUI2 and HUI3 improved, respectively, by 21.3 and 10.71% ( $p = 0.041$  and  $0.086$ ). According to the HUI2 classification system, a significant improvement in the emotion attribute was revealed, which positively correlated with the overall indicator and the emotion indicator of the PAQLQ (S) questionnaire. In the remaining groups, the indicators of the Health Utilities Index questionnaire did not change significantly. **Conclusion.** The study results showed that the dynamics of the quality of life in children with severe persistent BA is an important additional criterion in a comprehensive assessment of the efficacy of targeted bioengineering therapy.

**Key words:** children, bronchial asthma, quality of life, omalizumab, Health Utilities Index, Mark 3 (HUI3), Mark 2 (HUI2), PAQLQ(S).

**(For citation:** Namazova-Baranova Leyla S., Vishneva Elena A., Dobrynina Elena A., Vinyarskaya Irina V., Alekseeva Alina A., Chernikov Vladislav V., Selimsianova Liliya R. Assessing the Quality of Life Using the Health Utilities Index Questionnaire in Children With Severe Persistent Asthma During the Treatment With Omalizumab. *Pediatricskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology.* 2017; 14 (5): 356–365. doi: 10.15690/pf.v14i5.1783)

появление дневных симптомов астмы >2 раз/нед, ночных пробуждений, связанных с обострением БА, применение  $\beta_2$ -агонистов короткого действия >2 раз/нед, а также ограничение активности пациента на фоне ежедневной базисной терапии высокими дозами комбинированных препаратов при условии высокой приверженности лечению и правильной техники ингаляции [8, 9].

Приверженными назначенной терапии считали больных, применявших от 80 до 100% объема рекомендованного лечения. Технику использования ингалятора считали правильной, если соблюдались последовательность использования ингалятора и сила вдоха.

### Условия проведения

Исследование проведено на базе отделения стационарозамещающих технологий ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (Москва).

### Продолжительность исследования

Исследование проводили в период с октября 2016 по май 2017 г.

### Медицинское вмешательство

При отсутствии контроля над БА тяжелого течения, согласно клиническим рекомендациям Союза педиатров России и установленным международным критериям GINA, рекомендовано назначение таргетной терапии ГИБП [8, 9]. В настоящем исследовании все больные получали омализумаб, который представляет собой рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела иммуноглобулина G1 каппа (IgG1к), которые селективно связываются с IgE человека. Дозы и режим введения препарата рассчитывались в момент первой госпитализации в соответствии с инструкцией (в зависимости от уровня общего IgE и массы тела пациента на тот момент). Введение препарата осуществлялось подкожно 1 раз в 2 или 4 нед [10].

### Исходы исследования

*Основной исход:*

- изменение динамики КЖ с помощью анкетирования вопросником Health Utilities Index в двух точках с разницей 6 мес.

*Дополнительные исходы:*

- изменение легочной функции по показателю объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>);
- уровень контроля над БА согласно результатам теста Asthma Control Test;
- изменение объема базисной терапии БА;
- изменение КЖ, оцененное с помощью специализированного вопросника PAQLQ(S) (Standardised Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire).

### Методы исследования

#### Оценка качества жизни

Оценку КЖ проводили с использованием вопросника Health Utilities Index (HUI), версиям HUI23P2RU.15Q и HUI23S2RU.15Q [11, 12], и специализированного вопросника PAQLQ(S) [13]. Оценку качества жизни проводили исходно (при включении в исследование) и далее через 6 мес.

#### Health Utilities Index

Инструмент Health Utilities Index был разработан специальной группой исследователей по HUI в Университете Макмастера (McMaster University, Гамильтон, Канада). Надежность и валидность вопросника HUI подтверждена

более чем в 300 исследованиях, в том числе и в российских [14, 15]. В исследовании использовалась русскоязычная версия, которая была разработана и валидирована в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России [14, 15].

У вопросника HUI существует две версии — самооценка (self-assessment) и экспертное мнение (proxy-assessment). Первая предназначена для получения информации о состоянии здоровья детей в возрасте  $\geq 12$  лет на основании их собственных ответов. Proxy-версия представляет собой вариант для сбора информации о состоянии здоровья обследуемых в возрасте от 5 лет и старше по ответам родителей или доверенных лиц. Вопросник включает 15 вопросов о характеристиках качества жизни пациентов в предшествующие 2 нед жизни. Оценка результатов производится по авторской методике из двух классификационных систем — Health Utilities Index Mark 2 и Mark 3 (HUI2 и HUI3). Первая представлена 6 атрибутами (ощущение, подвижность, эмоции, когнитивные способности, самообслуживание, боль); вторая — 8 атрибутами (зрение, слух, речь, способность передвигаться, мелкая моторика, эмоции, когнитивные способности, боль). Атрибуты с одним и тем же названием в HUI2 и HUI3 предназначены для выявления разных составляющих КЖ. В классификационной системе HUI2 атрибут «эмоции» отражает тревоги, страхи, изменения настроения, а в HUI3 — ощущение респондентом чувства счастья/несчастья. «Когнитивные способности» в HUI2 отражают возможность обучения, а в HUI3 — способность решать повседневные проблемы. Параметр «боль» в HUI2 включает частоту и возможность ее контролировать, а в HUI3 — ее выраженность.

На основании данных вопросника HUI вычисляются следующие параметры:

- мультиатрибутный утилитарный индекс (индекс здоровья), который отражает общее состояние здоровья и КЖ в значениях шкалы от 0 до 1, где «0» соответствует наихудшему значению, а «1» — наилучшему;
- одноатрибутные индексы, которые оценивают КЖ (по шкале от 0 до 1) по каждому атрибуту в отдельности;
- уровни (степень) нарушения функционирования, где значения для каждого атрибута могут варьировать от 5–6 (тяжелое нарушение) до 1 (нормальное функционирование, отсутствие нарушений), определяя таким образом многоуровневое нарушение функционирования [14, 15].

#### Standardised Paediatric — Asthma Quality Of Life Questionnaire PAQLQ(S)

Использовали (с разрешения разработчика) адаптированную русскоязычную версию вопросника PAQLQ(S) [13]. Вопросник содержит 23 вопроса, на которые пациент должен ответить самостоятельно. Вопросы нацелены на фиксацию состояния пациента за последние 7 сут по трем параметрам — ограничению активности, симптомам, эмоциональной сфере. Оценка результатов проводится в баллах от 1 до 7, где «1» — максимальное отрицательное влияние астмы на качество жизни, а «7» — отсутствие негативного влияния болезни (на конкретный параметр или КЖ в целом) [16]. Подсчет набранных баллов осуществляется путем получения среднего арифметического (как по каждому исследуемому параметру, так и по всему вопроснику в целом). Наименьшим клинически значимым изменением КЖ считали варьирование оценки более чем на 0,5 балла [13].

### Оценка приверженности

Оценка приверженности проводилась на каждом визите пациента путем опроса и анализа дневников самоконтроля, проверки дозы счетчика на ингаляторе. Правильность техники ингаляции оценивалась с использованием тренировочного аппарата, с помощью которого определяются правильная последовательность использования ингалятора и сила вдоха.

### Другие параметры эффективности терапии

Функцию внешнего дыхания определяли по показателю ОФВ<sub>1</sub>, уровень контроля над заболеванием — по результатам теста по контролю над астмой (Asthma Control Test: версия АСТ — для пациентов старше 12 лет, версия С-АСТ — для детей от 6 до 12 лет); объем базисной терапии оценивался в эквивалентных суточных дозах (мкг) ингаляционного глюкокортикостероида. Высокой дозой в пересчете на флутиказона пропионат считалась доза более 500 мкг/сут.

### Этическая экспертиза

Проведение исследования было одобрено Локальным этическим комитетом ФГБУ Научный центр здоровья детей (в настоящее время ФГАУ «НМИЦ здоровья детей») (протокол № 11 от 23.12.2014).

### Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывали. Анализ полученных данных выполнен с помощью пакета статистических программ SPSS v. 14.0 (SPSS Inc., США). Для количественных параметров рассчитывали средние арифметические значения и стандартные отклонения, также указывали минимальные и максимальные значения. Сравнение парных значений (значения, зафиксированные до и на фоне медицинского вмешательства) в группах выполняли с помощью критериев Вилкоксона (при сравнении парных количественных признаков) и Мак-Немара (при сравнении качественных признаков). Для исследования связи между количественными переменными применялся корреляционный анализ.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Участники исследования

В исследование были включены 47 детей в возрасте 13,0±3,26 [min 7; max 17] лет с БА, атопической формы, тяжелого персистирующего течения, из них 34 (72%) мальчика.

Дети были разделены на 5 групп: такое распределение основано на нашем клиническом опыте применения омализумаба, а также на мировых данных длительных клинических наблюдений по оценке эффективности и безопасности терапии омализумабом в реальных условиях у различных групп пациентов [16, 17]. В 1-ю группу вошли

дети, которые не получали лечение моноклональными антителами к началу исследования. Во 2–5-й группах оценка КЖ проводилась на фоне использования ГИБП в течение равного времени. Вторая группа была выделена с учетом рекомендованной инструкцией временной точки оценки восстановленной клинической эффективности терапии омализумабом — дети, получавшие лечение от 16 нед до 6 мес. Третью группу составили пациенты, получавшие лечение ГИБП от 6 до 18 мес; в 4-ю группу вошли дети, находившиеся на терапии омализумабом от 19 до 35 мес, в 5-ю — более 36 мес (табл. 1).

### Основные результаты исследования

В соответствии с возможностями использования вопросника Health Utilities Index и системой представления полученных данных на первом этапе проанализированы мультиатрибутивные индексы HUI2 и HUI3 для каждой группы пациентов.

Мультиатрибутивные индексы, характеризующие общее состояние здоровья детей, оказались ниже у больных 1-й группы, где 1-я точка оценки HUI2/3 была до назначения терапии омализумабом. У всех пациентов до назначения ГИБП отсутствовал контроль над астмой, что подтверждалось наличием дневных и ночных симптомов, потребностью в β<sub>2</sub>-агонистах короткого действия чаще 2 раз/нед, а также ограничением физической активности и высокими дозами ежедневной базисной терапии. Через 6 мес была произведена повторная оценка мультиатрибутивных индексов. Полученные результаты оценки по системе HUI2 представлены в табл. 2, а результаты оценки HUI3 — в табл. 3.

При анализе табл. 2 и 3 выявлено улучшение показателя мультиатрибутивного индекса HUI2 у пациентов 1-й группы ( $p=0,041$ ). При анализе мультиатрибутивных индексов HUI3 и HUI2 у детей 2, 3, 4, 5-й групп не выявлено существенных изменений. При анализе мультиатрибутивных индексов HUI2 в динамике выявлено выраженное улучшение показателей при сравнении исходных значений 1-й группы и 4-й и 5-й групп ( $p=0,038$  и  $0,017$  соответственно). Такая же положительная тенденция выявлена при анализе мультиатрибутивных индексов HUI3 в тех же группах сравнения:  $p=0,017$  при сравнении исходных значений 1-й и 4-й группы и  $p=0,014$  при сравнении исходных значений 1-й и 5-й группы. Отсутствие достоверных изменений при сравнении других групп в динамике еще раз подтверждает, что выраженное улучшение качества жизни уже было достигнуто. Следующим этапом оценки результатов использования вопросника HUI было определение одноатрибутивных утилитарных индексов — единого цифрового значения по каждому атрибуту, входящему в состав классификационных систем HUI2/3. Результаты оценки по системе HUI2 представлены в табл. 4, по системе HUI3 — в табл. 5.

Таблица 1. Разделение по группам

Table 1. Division in groups

Группа	Длительность терапии ГИБП	Кол-во человек (%)	Возраст, лет M±σ [min–max]	Мальчики (%)
1	До назначения терапии	13 (27,7)	12,23±2,56 [7–15]	9 (69,2)
2	16 нед – 6 мес	6 (12,8)	10,5±5,39 [10–15]	4 (66,7)
3	6–18 мес	7 (14,9)	12,57±3,05 [7–15]	4 (57,1)
4	19–35 мес	9 (19,1)	14,11±2,57 [10–17]	8 (88,9)
5	>36 мес	12 (25,5)	14,50±2,58 [11–17]	9 (75,0)

Примечание. ГИБП — генно-инженерный биологический препарат.

Note. GIBP — genetically engineered biological preparation.

**Таблица 2.** Мультиатрибутный индекс HUI2 у детей, больных бронхиальной астмой**Table 2.** Multi-attribute HUI2 index in children with bronchial asthma

Группа	Длительность терапии ГИБП	HUI2 общий (M±σ) 1-я точка	HUI2 общий (M±σ) 2-я точка	p
1	До назначения терапии	0,75±0,17 (0,44–0,97)	0,84±0,15 (0,52–1)	0,041
2	16 нед – 6 мес	0,85±0,15 (0,62–0,97)	0,82±0,19 (0,49–1)	0,465
3	6–18 мес	0,86±0,10 (0,71–1)	0,86±0,09 (0,73–1)	0,344
4	19–35 мес	0,88±0,09 (0,7–1)	0,89±0,11 (0,73–1)	0,675
5	>36 мес	0,9±0,08 (0,72–1)	0,94±0,08 (0,75–1)	0,085

Примечание. ГИБП — генно-инженерный биологический препарат.

Note. GIBP — genetically engineered biological preparation.

**Таблица 3.** Мультиатрибутный индекс HUI3 у детей, больных бронхиальной астмой**Table 3.** Multi-attribute HUI3 index in children with bronchial asthma

Группа	Длительность терапии ГИБП	HUI3 общий (M±σ) 1-я точка	HUI3 общий (M±σ) 2-я точка	p
1	До назначения терапии	0,59±0,28 (0,13–0,93)	0,75±0,22 (0,28–1)	0,086
2	16 нед – 6 мес	0,68±0,27 (0,33–1)	0,68±0,29 (0,32–1)	0,893
3	6–18 мес	0,73±0,15 (0,53–1)	0,81±0,17 (0,49–1)	0,248
4	19–35 мес	0,83±0,13 (0,54–0,93)	0,86±0,14 (0,67–1)	0,171
5	>36 мес	0,83±0,13 (0,64–1)	0,89±0,12 (0,6–1)	0,065

Примечание. ГИБП — генно-инженерный биологический препарат.

Note. GIBP — genetically engineered biological preparation.

**Таблица 4.** Одноатрибутные индексы детей, больных бронхиальной астмой, по классификационной системе HUI2**Table 4.** One-attribute indices of children with bronchial asthma, according to the HUI2 classification system

Параметры	Длительность терапии ГИБП				
	До начала терапии	16 нед – 6 мес	6–18 мес	19–35 мес	>36 мес
Ощущение (1-я точка)	0,87±0,28	0,88±0,18	0,98±0,049	0,96±0,12	0,96±0,11
Ощущение (через 6 мес)	0,9±0,15	0,75±0,39	0,93±0,13	0,96±0,12	0,96±0,11
Подвижность (1-я точка)	1±0	0,99±0,03	0,99±0,03	1±0	0,99±0,02
Подвижность (через 6 мес)	1±0	1±0	1±0	1±0	1±0
Эмоции (1-я точка)	0,78±0,18	0,93±0,08	0,86±0,13	0,92±0,07	0,92±0,07
Эмоции (через 6 мес)	0,88±0,19*	0,93±0,08	0,84±0,12	0,89±0,13	0,94±0,07
Когнитивные способности (1-я точка)	0,89±0,09	0,91±0,07	0,92±0,08	0,88±0,05	0,92±0,07
Когнитивные способности (через 6 мес)	0,92±0,07	0,91±0,07	0,92±0,08	0,94±0,07	<b>0,97±0,06**</b>
Самообслуживание (1-я точка)	0,97±0,07	1±0	1±0	0,97±0,07	0,99±0,4
Самообслуживание (через 6 мес)	0,98±0,06	1±0	1±0	0,98±0,05	1±0
Боль (1-я точка)	0,9±0,1	0,93±0,09	0,95±0,09	0,97±0,03	0,98±0,03
Боль (через 6 мес)	0,95±0,09	0,96±0,02	0,99±0,024	0,98±0,03	<b>1±0**</b>

Примечание. \* —  $p < 0,001$ , \*\* —  $p < 0,05$  — сравнение между 1-й и 2-й точками.

Note. \* —  $p < 0,001$ , \*\* —  $p < 0,05$  — compared to the 1st and 2nd points.

**Таблица 5.** Одноатрибутные индексы детей, больных бронхиальной астмой, по классификационной системе HUI3**Table 5.** One-attribute indices of children with bronchial asthma, according to the HUI3 classification system

Параметры	Длительность терапии ГИБП				
	До начала терапии	16 нед – 6 мес	6–18 мес	19–35 мес	>36 мес
Зрение (1-я точка)	0,98±0,02	0,89±0,18	0,99±0,2	1±0	1±0,1
Зрение (через 6 мес)	0,98±0,02	0,76±0,4	0,95±0,1	1±0	1±0,1
Слух (1-я точка)	0,92±0,28	1±0	1±0	1±0	1±0
Слух (через 6 мес)	0,96±0,14	1±0	1±0	1±0	1±0
Речь (1-я точка)	0,93±0,18	1±0	1±0	0,98±0,06	0,97±0,09
Речь (через 6 мес)	0,96±0,1	1±0	0,97±0,07	0,98±0,06	0,99±0,05

**Таблица 5.** Одноатрибутные индексы детей, больных бронхиальной астмой, по классификационной системе HUI3 (Окончание)  
**Table 5.** One-attribute indices of children with bronchial asthma, according to the HUI3 classification system

Длительность терапии ГИБП	До начала терапии	16 нед – 6 мес	6–18 мес	19–35 мес	>36 мес
Способность передвигаться (1-я точка)	1±0	0,97±-0,7	0,98±-0,6	1±0	0,99±-0,05
Способность передвигаться (через 6 мес)	1±0	1±0	1±0	1±0	1±0
Мелкая моторика (1-я точка)	0,98±0,04	1±0	1±0	1±0	1±0
Мелкая моторика (через 6 мес)	1±0	1±0	1±0	1±0	1±0
Эмоции (1-я точка)	0,81±0,26	0,94±0,04	0,91±-0,09	0,95±0,5	0,93±0,1
Эмоции (через 6 мес)	0,88±-0,18	0,96±-0,5	0,88±-0,11	0,94±0,09	0,93±0,07
Когнитивные способности (1-я точка)	0,80±-0,2	0,81±-0,26	0,83±-0,16	0,88±0,11	0,93±-0,09
Когнитивные способности (через 6 мес)	0,89±0,14	0,84±0,15	0,95±0,6	0,92±0,13	0,96±0,09
Боль (1-я точка)	0,86±-0,15	0,86±0,21	0,89±-0,12	0,94±-0,07	0,94±0,07
Боль (через 6 мес)	0,92±0,01	0,87±-0,19	0,94±0,04	0,96±0,04	0,97±-0,04

Анализ оценки одноатрибутных индексов у детей, больных бронхиальной астмой, по классификационной системе HUI2 при сравнении показателей в динамике продемонстрировал улучшение исходных значений атрибута «эмоции» при сравнении 1-й группы с 4-й и 5-й группами ( $p=0,026$  и  $0,027$  соответственно). Такая же положительная тенденция выявлена при анализе атрибута «боль» при сравнении тех же групп:  $p=0,047$  при сравнении исходных значений 1-й и 4-й группы и  $p=0,039$  при сравнении исходных значений 1-й и 5-й группы. Отсутствие достоверных изменений во 2-й, 3-й и 4-й группах подтверждается ста-

билизацией состояния пациентов с БА на фоне длительной терапии омализумабом и связано с тем, что выраженное улучшение качества жизни уже было достигнуто.

По данным классификационной системы HUI2 выявлено улучшение атрибута «эмоции» у 1-й группы пациентов ( $p=0,034$ ).

На следующем этапе была проведена оценка системы HUI2 с точки зрения степени нарушения функционирования, однако исследователи решили продемонстрировать только атрибуты, которые имели достоверное изменение (табл. 6).

**Таблица 6.** Оценка классификационной системы HUI2 с позиции степени нарушения функционирования  
**Table 6.** Assessment of the HUI2 classification system from the perspective of the severity of functional failure

Параметры	Ощущение (1-я точка)			Подвижность (1-я точка)			Эмоции (1-я точка)			Когнитивные способности (1-я точка)			Самообслуживание (1-я точка)			Боль (1-я точка)			
	Группы	Ощущение (1-я точка)	Ощущение (через 6 мес)	<i>p</i>	Подвижность (1-я точка)	Подвижность (через 6 мес)	<i>p</i>	Эмоции (1-я точка)	Эмоции (через 6 мес)	<i>p</i>	Когнитивные способности (1-я точка)	Когнитивные способности (через 6 мес)	<i>p</i>	Самообслуживание (1-я точка)	Самообслуживание (через 6 мес)	<i>p</i>	Боль (1-я точка)	Боль (через 6 мес)	<i>p</i>
До назначения терапии		0,87±0,08	0,9±0,04	0,916	1±0	1±0	1,000	0,78±0,05	0,88±0,05*	<b>0,034</b>	0,89±0,03	0,92±0,02	0,102	0,97±0,02	0,98±0,02	0,564	0,9±0,03	0,95±0,02	0,084
16 нед – 6 мес		0,88±0,07	0,75±0,16	0,180	0,99±0,01	1±0	0,317	0,93±0,03	0,93±0,03	1,000	0,91±0,	0,91±0,03	1,000	1±0	1,000	1,000	0,93±0,04	0,96±0,01	0,655
6–18 мес		0,98±0,02	0,93±0,05	0,317	0,99±0,01	1±0	0,317	0,86±0,05	0,84±0,05	0,317	0,92±0,03	0,92±0,03	1,000	1±0	1,000	0,95±0,03	0,99±0,01	0,480	
19–35 мес		0,96±0,04	0,96±0,04	1,000	1±0	1±0	1,000	0,92±0,02	0,89±0,04	0,414	0,88±0,02	0,94±0,02	0,102	0,97±0,02	0,98±0,02	0,317	0,97±0,01	0,98±0,01	0,317
>36 мес		0,96±0,03	0,96±0,03	1,000	0,99±0,01	1±0	0,317	0,92±0,02	0,94±0,02	0,414	0,92±0,02	0,97±0,02**	<b>0,046</b>	0,99±0,01	1±0	0,317	0,98±0,01	1±0**	<b>0,014</b>

Примечание. \* —  $p<0,001$ , \*\* —  $p<0,05$  — сравнение между 1-й и 2-й точками. Жирным шрифтом указаны достоверные различия, подробно описанные в тексте.

Note. \* —  $p<0,001$ , \*\* —  $p<0,05$  — compared to the 1st and 2nd points. The bold type indicates significant differences detailed in the text.

При анализе аспекта «эмоции» с точки зрения оценки нарушений функционирования (рис. 1) отмечено сокращение степени нарушения данного атрибута. До терапии омализумабом у 2 (15,4%) детей отсутствовали нарушения со стороны параметра «эмоции», у 7 (53,8%) были зафиксированы легкие нарушения, у 3 (23,1%) — умеренные, у 1 (7,7%) — выраженные. Через 6 мес терапии ГИБП у 7 (53,8%) пациентов отсутствовали нарушения, у 4 (30,8%) отмечались легкие нарушения, у 1 (7,7%) — умеренные и выраженные нарушения атрибута «эмоции». Достоверных различий не выявлено ( $p=0,238$ ).

При дальнейшем анализе данных классификационной системы HUI2 выявлено достоверное улучшение аспектов «когнитивные способности» и «боль» у группы детей, длительно получающих ГИБП ( $p=0,046$  и  $0,014$  соответственно). При анализе данных атрибутов с точки зрения оценки нарушений функционирования (рис. 2, 3) отмечено сокращение степени нарушения данных параметров.

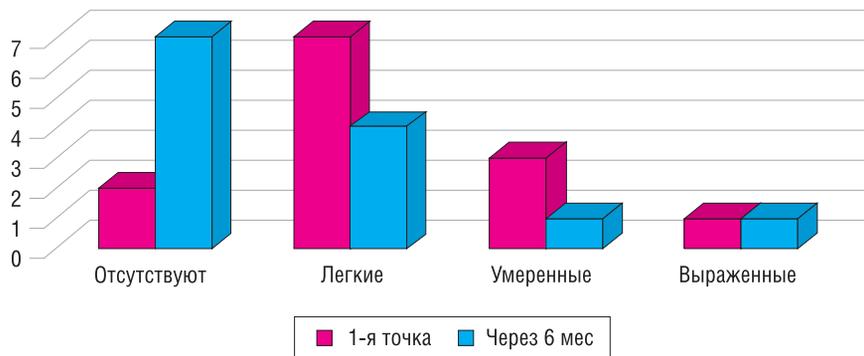
На фоне терапии омализумабом более 36 мес при оценке атрибута «когнитивные способности» в 1-й точке у 5 (41,7%) детей отсутствовали нарушения данного параметра, у 7 (58,3%) — зафиксированы легкие нарушения; умеренные и выраженные нарушения отсутствовали. При повторном анализе через 6 мес у 9 (75%) пациентов отсутствовали нарушения, у 3 (25%) отмечались легкие нарушения. Умеренных и выраженных нарушений атрибута «когнитивные способности» не зафиксировано (см. рис. 2).

При анализе аспекта «боль» с точки зрения оценки нарушений функционирования в 1-й точке у 6 (50%) детей 5-й группы отсутствовали нарушения данного параметра, у 6 (50%) выявлены легкие нарушения; умеренные и выраженные нарушения отсутствовали. При повторном анализе через 6 мес у всех детей отсутствовали нарушения данного параметра (см. рис. 3).

Показатели улучшения в группе пациентов, получающих длительную таргетную терапию омализумабом

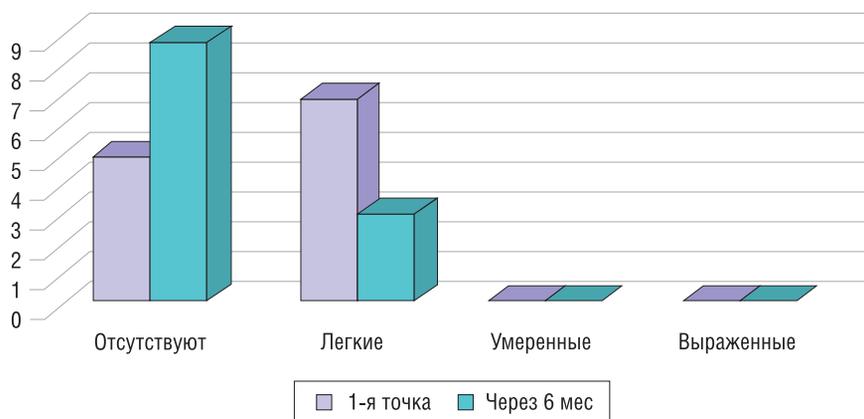
**Рис. 1.** Уровни (степень) нарушений по аспекту «эмоции» (HUI2) у детей 1-й группы

**Fig. 1.** Levels (degree) of failures in the emotion aspect (HUI2) in children of the 1st group



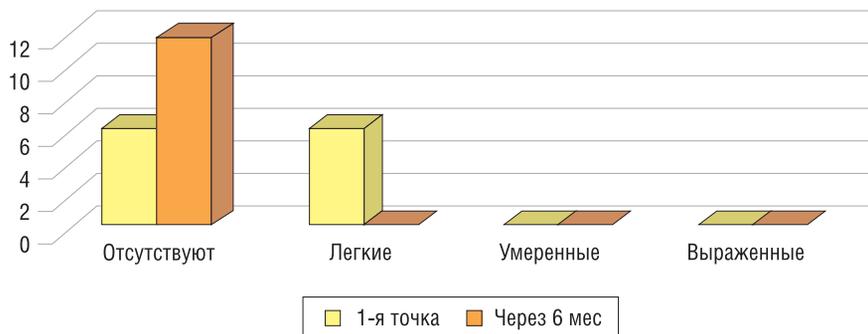
**Рис. 2.** Уровни (степень) нарушений по аспекту «когнитивные способности» (HUI2) у детей 5-й группы

**Fig. 2.** Levels (degree) of failures in the aspect of cognitive abilities (HUI2) in children of the 5th group



**Рис. 3.** Уровни (степень) нарушений по аспекту «боль» (HUI2) у детей 5-й группы

**Fig. 3.** Levels (degree) of failures in the pain aspect (HUI2) in children of the 5th group



**Таблица 7.** Динамика показателей в 1-й группе пациентов на фоне терапии генно-инженерным биологическим препаратом  
**Table 7.** Dynamics of indicators in the 1st group of patients in the course of therapy with genetically engineered biological preparation

Показатели	До назначения терапии ГИБП	Через 6 мес	<i>p</i>
АСТ-тест, баллы, М±δ	16±1,86	19,23±1,49	<b>0,059</b>
РАQLQ(S), баллы, М±δ	4,15±0,39	5,45±0,41	<b>0,001</b>
Ограничение активности, баллы, вопросник РАQLQ(S), М±δ	4,09±0,43	5,28±0,43	<b>0,004</b>
Выраженность симптомов, баллы, вопросник РАQLQ(S), М±δ	4,02±0,39	5,58±0,53	<b>0,002</b>
Эмоциональная сфера, баллы, вопросник РАQLQ(S), М±δ	4,34±0,44	5,71±0,41	<b>0,006</b>
ОФВ <sub>1</sub> , % от должного, М±δ	97,74±4,33	96,85±4,29	0,972
Базисная терапия, мкг/сут по флутиказона пропионату, М±δ	634,62±60,81	611,54±68,91	0,317

Примечание. ОФВ<sub>1</sub> — объем форсированного выдоха за первую секунду.  
 Note. FEV<sub>1</sub> — forced expiratory volume in 1 second.

(более 36 мес), по системе HUI2 по атрибутам «когнитивные способности» и «боль» требуют дальнейшего анализа.

Анализ оценки одноатрибутных индексов у детей, больных бронхиальной астмой, по классификационной системе HUI3 при сравнении показателей в динамике продемонстрировал достоверное улучшение атрибута «зрение» при сравнении значений 1-й и 4-й групп в 1-й точке ( $p=0,040$ ). Других достоверных изменений параметров по системе HUI3 не выявлено. Полученные данные необходимо более детально проанализировать.

#### Дополнительные результаты исследования

У пациентов 1-й группы через полгода от начала терапии омализумабом улучшился контроль над астмой (табл. 7): сократились количество дневных и ночных симптомов, потребность в β<sub>2</sub>-агонистах короткого действия; улучшилась переносимость физической нагрузки. У всех детей 1-й группы улучшился показатель теста по контролю над астмой: средний балл АСТ-теста повысился на 20,2% ( $p=0,059$ ); уменьшилась частота эпизодов затрудненного дыхания, сократилась потребность в использовании β<sub>2</sub>-агонистов короткого действия, что подтвердилось повышением как общего среднего балла вопросника РАQLQ(S) на 31,3% ( $p=0,001$ ), так и среднего балла по каждому его параметру в отдельности: «ограничение физической активности» — на 29% ( $p=0,004$ ), «выраженность симптомов» — на 38,8% ( $p=0,002$ ), «эмоциональная сфера» — на 31,6% ( $p=0,006$ ).

При анализе ежедневной базисной терапии отмечена тенденция к сокращению дозы ИГКС по флутиказону пропионату ( $p=0,317$ ).

Достигнутая положительная динамика состояния у детей 2, 3, 4 и 5-й групп (на фоне лечения ГИБП больше 16 нед. — рэперной точки оценки эффективности препарата омализумаб) стабильно сохранялась на протяжении всего курса лечения, что показано в сравнении как при анализе мультиатрибутных индексов HUI3 и HUI2, так и при анализе дополнительных критериев — результатов АСТ-теста, баллов по вопроснику РАQLQ(S), данных функции легких, объема базисной терапии, низкой потребности в короткодействующих β<sub>2</sub>-агонистах и минимальном количестве симптомов астмы.

Полученные результаты связаны с тем, что выраженное улучшение качества жизни у пациентов данных групп (2, 3, 4 и 5-й) уже было достигнуто к началу исследования, а неизменность результатов еще раз подтвердила стабилизацию состояния пациентов.

#### Анализ корреляций

Улучшение атрибута «эмоции» по HUI2 положительно коррелировало с общим показателем и показателем «эмоциональная сфера» вопросника РАQLQ(S) ( $r=0,450$ ,  $p=0,0014$  и  $r=0,385$ ,  $p=0,0076$  соответственно), а также с параметром «ограничение активности» ( $r=0,341$ ,  $p=0,0192$ ).

#### Безопасность терапии

Не зарегистрировано ни одного системного нежелательного явления на фоне введения омализумаба. У 1/47 (2%) больного отмечались местные реакции в виде гиперемии и уплотнения в месте подкожной инъекции.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

##### Резюме основного результата исследования

В Российской Федерации исследований по оценке динамики качества жизни у детей с БА тяжелого персистирующего течения, получающих дополнительно к ежедневной базисной терапии омализумаб в течение разного периода времени, по вопроснику HUI до этого момента не проводилось. Установлено, что у детей 1-й группы, у которых качество жизни оценивалось до начала и спустя 6 мес терапии ГИБП, отмечалось достоверно значимое изменение баллов по вопроснику Health Utilities Index: мультиатрибутные индексы HUI2 и HUI3 улучшились соответственно на 21,3 ( $p=0,041$ ) и 10,71% ( $p=0,086$ ). У данной группы детей при анализе классификационной системы HUI2 выявлено достоверное улучшение атрибута «эмоции», а также уменьшение степени нарушения по данному параметру при повторной оценке через полгода. Полученные данные соответствовали улучшению клинической симптоматики. На фоне терапии ГИБП в течение 6 мес уменьшилась частота дневных и ночных эпизодов затрудненного дыхания, сократилась потребность в использовании β<sub>2</sub>-агонистов короткого действия. У всех детей отмечено улучшение контроля над астмой, что подтвердилось повышением результатов АСТ-теста. Через полгода терапии ГИБП у 3 детей АСТ-тест достиг 25 баллов, что соответствует контролируемой астме, еще у 3 — астма стала частично контролируемой (АСТ-тест — от 20 до 24 баллов), у остальных детей баллы соответствовали неконтролируемой астме, однако в среднем отмечалось улучшение общего балла на 4 пункта. У 1 ребенка был уменьшен объем ежедневной базисной терапии в 2 раза. В остальных группах показатели вопросников Health Utilities Index и РАQLQ(S), а также результаты теста по контролю над астмой суще-

ственно не изменились. Объем базисной терапии в течение исследуемых 6 мес оставался прежним. Полученные результаты связаны с тем, что выраженное улучшение качества жизни уже было достигнуто, а неизменность результатов говорит о стабилизации состояния пациентов.

### Обсуждение основного результата исследования

Оценка качества жизни по мультиатрибутным и одноатрибутным индексам классификационных систем HUI2 и HUI3 активно используется среди пациентов детского возраста с различными хроническими заболеваниями.

В 2012 г. опубликовано канадское исследование, целью которого было проанализировать достоверность и надежность подхода «родитель-ребенок» в комплексной оценке качества жизни у детей с бронхиальной астмой [18]. Проведено сравнение качества жизни по Health Utilities Index и по вопроснику PedsQL (модуль «астма») у 91 ребенка в возрасте от 8 до 17 лет и 91 родителя. Результаты этого исследования обнаружили умеренную конвергентную достоверность мультиатрибутных индексов HUI2 и HUI3 с основными доменами PedsQL (диапазон  $r=0,30-0,52$ ). При анализе атрибутов HUI2 и PedsQL также выявлена умеренная конвергентная валидность (диапазон  $r=0,35-0,43$ ) с аналогичными параметрами и более слабая — с параметрами, оценивающими «боль» (диапазон  $r=0,13-0,32$ ). Анализ атрибутов HUI3 показал более слабую конвергентную достоверность по сравнению с HUI2. Результаты данного исследования продемонстрировали умеренные и сильные характеристики соответствий мультиатрибутных индексов HUI2 и HUI3 и специализированных вопросников, что ценно и может обеспечить дополнительную независимую информацию о течении заболевания [18].

Согласно результатам исследования по оценке качества жизни с помощью HUI и HRQOL у детей, включенных в комплексную программу педиатрической паллиативной помощи во Флориде, выявлены низкие общие оценки мультиатрибутных индексов HUI2 и HUI3 (0,37 и 0,15 соответственно), которые подтвердились низким качеством жизни по HRQOL и средними и тяжелыми нарушениями в самообслуживании, ограничении движений и ощущениях, а также в познании. Полученные результаты помогут разработать новые стратегии развития комплексной паллиативной помощи детям [19].

С помощью утилитарных индексов в исследовании по профилактике факторов риска диабета 2-го типа оценивалось качество жизни у большой когорты школьников, страдающих ожирением. Выявлено, что дети с тяжелым ожирением (>99%) имели значительно более низкие показатели по утилитарным индексам в сравнении с детьми с нормальной массой тела (HUI2  $p=0,013$ , HUI3  $p=0,025$ ). У тучных и детей с ожирением тяжелой степени были выявлены значительные функциональные нарушения по классификационной системе HUI2 по параметру «подвижность», а также более низкие баллы по классификационной системе HUI3 по атрибуту «речь» [20].

В 2017 г. были представлены результаты оценки качества жизни по вопроснику HRQL и мультиатрибутному индексу HUI у детей и подростков, страдающих острым лимфобластным лейкозом более 10 лет. У всех пациентов оценивался индекс массы тела. Анализ средних общих показателей качества жизни по вопросникам показал результаты, сопоставимые со среднестатистическими возрастными показателями канадской и американской популяций (0,88 и 0,83 против 0,86 и 0,85 по HUI2 и HUI3 соответственно). Однако, анализ общих минимальных баллов по мультиатрибутам (HUI2 0,23; HUI3 -0,09) выявил пациентов с выраженными изменениями таких аспектов, как слух, эмоции, когнитивные способности и боль, с точки зрения оценки функциональных нарушений. Однако, не было выявлено статистически значимых корреляций между HRQL и индексом массы тела, а также между HRQL и физической активностью [21].

Результаты приведенных выше исследований подтверждают, что определение HUI облегчает и помогает интерпретировать результаты качества жизни и HRQL у лиц с хроническими заболеваниями; HUI также может быть полезен для разработки стратегий профилактики обострений и улучшения тактики ведения больных с хроническими заболеваниями.

### Ограничения исследования

В данное исследование были включены пациенты с тяжелой персистирующей неконтролируемой БА, получавшие терапию омализумабом на базе ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» в период с октября 2016 по май 2017 г.

Еще одним ограничением является небольшой объем выборки. Включение большего количества пациентов позволило бы получить более достоверные данные, однако детей с тяжелой персистирующей БА, получающих терапию ГИБП, немного.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Создание дополнительных инструментов для изучения качества жизни может существенно улучшить эффективность лечения и ускорить достижение контроля над болезнью, а также обеспечить комплексное наблюдение за состоянием детей с тяжелыми хроническими заболеваниями. Полученные в нашем исследовании результаты свидетельствуют, что лечение омализумабом дополнительно к ежедневной базисной терапии оказывает положительное влияние на качество жизни детей с атопической астмой тяжелого персистирующего неконтролируемого течения.

Вопросник Health Utilities Index может использоваться в качестве одного из дополнительных инструментов мониторинга в комплексной оценке эффективности применения таргетной биоинженерной терапии у детей с тяжелой бронхиальной астмой персистирующего неконтролируемого течения.

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

### ORCID

**Л.С. Намазова-Баранова**

<http://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

**Е.А. Вишнёва**

<http://orcid.org/0000-0001-7398-0562>

**А.А. Алексеева**

<http://orcid.org/0000-0001-5665-7835>

**Е.А. Добрынина**

[orcid.org/0000-0002-3696-3293](http://orcid.org/0000-0002-3696-3293)

**Л.П. Селимзянова**

<http://orcid.org/0000-0002-3678-7939>

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Винярская И.В. *Изучение качества жизни в педиатрии*. Серия: Социальная педиатрия. Вып. 10. — М.: Союз педиатров России; 2010. — 380 с. [Baranov AA, Al'bitskii VYu, Vinyarskaya IV. *Izuchenie kachestva zhizni v pediatrii*. Seriya: Sotsial'naya pediatriya. Issue. 10. Moscow: Soyuz pediatrov Rossii; 2010. 380 p. (In Russ).]
2. Post MW. Definitions of quality of life: what has happened and how to move on. *Top Spinal Cord Inj Rehabil*. 2014;20(3):167–180. doi: 10.1310/sci2003-167.
3. Wilson SR, Rand CS, Cabana MD, et al. Asthma outcomes: quality of life. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(3 Suppl):S88–123. doi: 10.1016/j.jaci.2011.12.988.
4. van den Bemt L, Kooijman S, Linssen V, et al. How does asthma influence the daily life of children? Results of focus group interviews. *Health Qual Life Outcomes*. 2010;8:5. doi: 10.1186/1477-7525-8-5.
5. Эфендиева К.Е. Влияние различных методов лечения на качество жизни детей, страдающих бронхиальной астмой: Дис. ... канд. мед. наук. — М.; 2005. 124 с. [Efendieva KE. *Vliyanie razlichnykh metodov lecheniya na kachestvo zhizni detei, stradayushchikh bronkhial'noi astmoi*. [dissertation] Moscow; 2005. 124 p. (In Russ).] Доступно по: <http://medical-diss.com/medicina/vliyanie-razlichnyh-metodov-lecheniya-na-kachestvo-zhizni-detey-stradayuschih-bronhialnoy-astmoi>. Ссылка активна на 12.10.2017.
6. *Аллергия у детей: от теории — к практике*. Серия: Современная педиатрия: от теории — к практике / Под ред. Л.С. Намазовой-Барановой. — М.; 2011. — 668 с. [Allergiya u detei: ot teorii — k praktike. Seriya: Sovremennaya pediatriya: ot teorii — k praktike. Ed by L.S. Namazova-Baranova. Moscow; 2011. 668 p. (In Russ).]
7. [globalasthmareport.org](http://globalasthmareport.org) [Internet]. The global asthma report 2014 [cited 2017 Oct 19]. Available from: <http://www.globalasthmareport.org/burden/burden.php>.
8. *Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с бронхиальной астмой*. — М.; 2016. — 33 с. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po okazaniyu meditsinskoi pomoshchi detyam s bronkhial'noi astmoi. Moscow; 2016. 33 p. (In Russ).]
9. [ginasthma.org](http://ginasthma.org) [Internet]. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, revised 2017 [cited 2017 Oct 19]. Available from: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org).
10. Государственный реестр лекарственных средств. [Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv. (In Russ).] Доступно по: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=52c5f6b2-a88d-44f5-b254-b55843df3502&t](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=52c5f6b2-a88d-44f5-b254-b55843df3502&t). Ссылка активна на 03.09.2017.
11. Feeny D, Furlong W, Torrance GW, et al. Multiattribute and single-attribute utility functions for the health utilities index mark 3 system. *Med Care*. 2002;40(2):113–128. doi: 10.1097/00005650-200202000-00006.
12. Torrance GW, Furlong W, Feeny D, Boyle M. Multi-attribute preference functions. *Health Utilities Index. Pharmacoeconomics*. 1995;7(6):503–520. doi: 10.2165/00019053-199507060-00005.
13. [qoltech.co.uk](http://qoltech.co.uk) [Internet]. PAQLQ(S) - Standardised Paediatric Asthma Quality Of Life Questionnaire. [cited 2017 Sep 9]. Available from: [https://www.qoltech.co.uk/paqlq\\_s.html](https://www.qoltech.co.uk/paqlq_s.html).
14. Винярская И.В., Черников В.В., Терлецкая Р.Н., и др. Валидация русской версии опросника для оценки утилитарных индексов в педиатрической практике. Этап II // *Вопросы современной педиатрии*. — 2014. — Т.13. — №4 — С. 20–25. [Vinyarskaya IV, Chernikov VV, Terletskaia RN, et al. Validation of the Russian version of a questionnaire for the assessment of utilitarian indices in pediatric practice. Stage II. *Current pediatrics*. 2014;13(4):20–25. (In Russ).] doi: 10.15690/vsp.v13i4.1080.
15. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Винярская И.В., и др. Создание и валидация русской версии опросника для оценки утилитарных индексов в педиатрической практике // *Педиатрическая фармакология*. — 2012. — Т.9. — №1 — С. 6–8. [Baranov AA, Albitskiy VYu, Vinyarskaya IV, et al. Development and validation of the Russian version of the questionnaire for the utilitarian indexes evaluation in pediatric practice. *Pediatric pharmacology*. 2012;9(1):6–8. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v9i1.156.
16. Niven RM, Saralaya D, Chaudhuri R, et al. Impact of omalizumab on treatment of severe allergic asthma in UK clinical practice: a UK multicentre observational study (the APEX II study). *BMJ Open*. 2016;6(8):e011857. doi: 10.1136/bmjopen-2016-011857.
17. Куличенко Т.В., Намазова-Баранова Л.С., Торшхоева Р.М., и др. Анти-IgE-терапия тяжелой бронхиальной астмы у детей: двухлетний опыт // *Педиатрическая фармакология*. — 2010. — Т.7. — №3 — С. 57–65. [Kulichenko TV, Namazova-Baranova LS, Torshkoeva RM, et al. Anti-IgE therapy for severe asthma in children: two-year trial. *Pediatric pharmacology*. 2010;7(3):57–65. (In Russ).]
18. Ungar WJ, Boydell K, Dell S, et al. A parent-child dyad approach to the assessment of health status and health-related quality of life in children with asthma. *Pharmacoeconomics*. 2012;30(8):697–712. doi: 10.2165/11597890-000000000-00000.
19. Knapp C, Madden V, Revicki D, et al. Health status and health-related quality of life in a pediatric palliative care program. *J Palliat Med*. 2012;15(7):790–797. doi: 10.1089/jpm.2011.0504.
20. Trevino RP, Pham TH, Edelstein SL. Obesity and preference-weighted quality of life of ethnically diverse middle school children: the HEALTHY study. *J Obes*. 2013;2013:206074. doi: 10.1155/2013/206074.
21. Nayaiger T, Anderson L, Cranston A, et al. Health-related quality of life in long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia in childhood and adolescence. *Qual Life Res*. 2017;26(5):1371–1377. doi: 10.1007/s11136-016-1462-8.