

На правах рукописи

Добрынина Олеся Дмитриевна

**ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ И РАННЕЙ
ДИАГНОСТИКИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ**

14.01.08 – педиатрия

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Пермь – 2019

Работа выполнена в бюджетном учреждении высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Мещеряков Виталий Витальевич

Официальные оппоненты:

заведующая кафедрой госпитальной педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Ярославль)

доктор медицинских наук, профессор

Мельникова Ирина Михайловна

заведующая кафедрой поликлинической педиатрии и педиатрии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Екатеринбург)

доктор медицинских наук, профессор

Царькова Софья Анатольевна

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Челябинск)

Защита диссертации состоится « 19 » _____ марта _____ 2019 г. в « _____ » часов на заседании диссертационного совета Д 208.067.02 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26)

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26) и на сайте www.psmu.ru

Автореферат разослан « _____ » _____ 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Минаева Наталия Витальевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Бронхиальная астма (БА) характеризуется ростом распространённости в детской популяции, эффективность её терапии напрямую связана со своевременностью диагностики заболевания [И.И. Балаболкин, 2015; Н.А. Геппе, 2012, 2015; Я.И. Жаков, 2010; А.Г. Чучалин, 2017; S.J. Szefler, 2014; GINA, 2017]. Одной из наиболее сложных задач является диагностика БА у детей в её дебюте, особенно – в возрасте 5 лет и младше, в связи с клинической схожестью различных заболеваний в этом возрасте, протекающих с бронхообструктивным синдромом (БОС) [И.И. Балаболкин, 2015; Ю.Л. Мизерницкий 2014; В.А. Павленко, 2015], что нередко приводит к диагностическим ошибкам и гиподиагностике заболевания [Л.В. Соколова, 2002; Е.Ю. Маренко, 2012]. Возможность дебюта БА в возрасте 5 лет и младше диктует необходимость оптимизации диагностики заболевания с учётом этого возраста как на основе совершенствования клинико-анамнестического подхода [GINA, 2017; Н.К.Reddel, 2015], так и разработки объективных параклинических её критериев [И.М. Мельникова, Ю.Л. Мизерницкий и соавт., 2007; М.И. Анохин, 2012, Н.А. Геппе 2012; С.Э. Цыпленкова, 2015].

Степень разработанности темы исследования. Наиболее применимые зарубежные – Astma Predictive Index (API) [Castro-Rodriguez J.A., 2000], и отечественные [Ю.Л. Мизерницкий, 2002; Е.Ю. Маренко, 2010; С.В. Левашева, 2016] модели прогнозирования БА у детей раннего возраста с рецидивами БОС базируются в основном на особенностях клинических проявлений БОС с учетом наследственной отягощенности по БА или атопии и не учитывают ряд пре-, интра- и ранних постнатальных факторов, предикторная роль которых также недостаточно изучена. Важная роль в диагностике БА принадлежит исследованию проходимости бронхиального дерева и обратимости бронхиальной обструкции (ОБО), являющихся патогенетической основой БА и используемых для её диагностики [Н.А. Геппе и соавт., 2017]. Доказана возможность диагностики вентиляционной недостаточности по обструктивному типу методом компьютерной бронхофонографии (КБФГ), адаптированной для детей раннего возраста, в т.ч. – в периоде новорождённости, ввиду возможности выполнения исследования при спокойном дыхании, без осуществления дыхательных манёвров [Н.А. Геппе, 2002 – 2016; И.М. Мельникова, 2007; Е.Б. Павлинова, 2012; Е.Г. Фурман, 2014; О.Ф. Лукина, 2017]. Разработаны референсные значения показателей КБФГ на различных частотах и установлено отсутствие их возрастно-половых различий в возрасте до 7 лет [Ю.А. Лерхендорф, О.Ф. Лукина и соавт., 2017]. Установлены также пороговые значения бронхиальной обструкции при использовании метода КБФГ [Л.С. Старостина, 2009; Н.А. Геппе, 2012–2015], показана возможность проведения функциональных проб с использованием КБФГ [А.А. Павликов, 2009; Ю.Л. Мизерницкий, С.Э. Цыпленкова, и соавт., 2012; Н.А. Геппе, 2016; В.А. Павленко, 2016]. Дальнейшее совершенствование КБФГ должно быть связано с расширением её возможностей в диагностике ОБО при проведении бронходилатационного теста (БДТ) у детей 5 лет и младше, не способных выполнить стандартизованный спирометрический тест по объективным причинам.

Это требует разработки критерия ОБО при выполнении БДТ методом КБФГ, что позволит улучшить качество диагностики БА у детей 5 лет и младше. Для диагностики аллергического воспаления в дыхательных путях нашёл применение метод определения оксида азота (NO) в выдыхаемом воздухе, который оказался наиболее применимым для индикации обострения эозинофильного воспаления и оценки эффективности терапии ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС) [Ю.Л. Мизерницкий, 2014; С.Э Цыпленкова, 2015]. Однако, существование фенотипов БА неэозинофильной природы, возможность повышения уровня NO при других заболеваниях с эозинофильным воспалением, нормализация NO на фоне адекватного лечения ИГКС являются далеко неполным перечнем причин ограничения возможностей этого метода в диагностике БА как таковой [M. Weatheral, 2010; P.J. Barnes, 2010; L.A. Perez-de-Llano, 2010; GINA, 2017]. В настоящее время проводятся исследования диагностической значимости применяемого для установления факта курения [С.Э. Цыпленкова, 2015] уровня монооксида углерода (CO) в выдыхаемом воздухе для диагностики не связанного с курением воспаления в дыхательных путях [P.M. Kong, 2002; M. Jesenak, 2014; S.J. Szefler, 2014]. Работы, по сравнительной оценке, обоих метаболитов при БА отсутствуют.

Цель исследования. Оптимизация прогнозирования и диагностики бронхиальной астмы у детей в возрасте 5 лет и младше.

Основные задачи, поставленные в работе:

1. Установить пренатальные, интранатальные и ранние постнатальные предикторы манифестации БА у детей в возрасте 5 лет и младше и разработать на этой основе прогностическую модель раннего дебюта заболевания;

2. Исследовать метрологические возможности КБФГ в диагностике обратимости бронхиальной обструкции и разработать пороговое её значение на основе сопоставления со стандартной методикой спирометрии;

3. Провести сравнительную оценку уровней NO и CO в выдыхаемом воздухе в различные периоды течения БА у детей разных возрастных групп, у здоровых и определить метаболит, наиболее значимый для диагностики заболевания в возрасте 5 лет и младше;

4. На основе комплексного исследования бронхиальной проходимости, ОБО методом КБФГ и определения уровней метаболитов в выдыхаемом воздухе разработать дополнительный к известным способ дифференциальной диагностики заболевания у детей 5 лет и младше с повторными эпизодами бронхиальной обструкции, малопродуктивным длительным и/или рецидивирующим кашлем для ранней диагностики БА в этом возрасте.

Научная новизна. Определены наиболее значимые предикторы раннего дебюта БА из числа пре-, интра- и ранних постнатальных клинико-anamnestических показателей. Разработана компьютерная программа вероятности формирования БА в возрасте до 5 лет при включении в неё установленных прогностически значимых факторов.

Установлен порог ОБО при проведении БДТ используемого для детей 5 лет и младше методом КБФГ. Доказана сопоставимость результатов БДТ с использованием сальбутамола и комплексного препарата, включающего фенотерол и ипратропиума бромид.

Установлены возрастные особенности уровня метаболитов в выдыхаемом воздухе (NO и CO) в динамике течения БА у детей в сравнении со здоровыми и большая диагностическая значимость CO при этом заболевании в возрасте 5 лет и младше – сохранение его повышенного уровня, в сравнении с NO, в периоде клинической ремиссии заболевания.

Разработаны дополнительные к существующим критерии БА у детей 5 лет и младше при проведении дифференциальной диагностики заболеваний с повторными рецидивами БОС, малопродуктивным длительным и/или рецидивирующим кашлем, при сочетанном использовании метода КБФГ с проведением БДТ и определения уровня CO в выдыхаемом воздухе в отдалённом периоде после купирования клинических проявлений заболевания.

Теоретическая и практическая значимость работы.

Использование прогностической модели вероятности раннего дебюта БА позволяет выделить среди детей 5 лет и младше группу риска по формированию этого заболевания в указанном возрасте.

Доказана возможность диагностики ОБО и установлен пороговый её уровень методом КБФГ у детей 5 лет и младше с равнозначными результатами при использовании сальбутамола и комплексного препарата, включающего фенотерол и ипратропиума бромид.

Внедрение в практику дополнительно к известным разработанного способа дифференциальной диагностики заболеваний с повторными рецидивами БОС, малопродуктивным длительным и/или рецидивирующим кашлем у детей 5 лет и младше, основанного на проведении БДТ методом КБФГ и определении уровня CO в выдыхаемом воздухе через один месяц после купирования клинических проявлений заболевания, позволяет повысить качество диагностики БА у детей указанного возраста.

Методология исследования. Настоящее исследование является прикладным. Исследование включало три этапа. На первом этапе проведено ретроспективное сравнительное когортное рандомизированное, на втором – одномоментное когортное рандомизированное сравнительное, на третьем – проспективное когортное сравнительное исследование. Объектом исследования явились дети, больные БА с её манифестацией в возрасте младше 5 лет, состоящие на учёте в детских поликлиниках г. Сургут (сплошная выборка); дети в возрасте 5 лет и младше с повторными эпизодами БОС, малопродуктивным длительным и/или рецидивирующим кашлем (сплошная выборка); дети 6-14 лет с хроническими бронхолёгочными заболеваниями (сплошная выборка); здоровые дети 6- 14 лет (выборочная совокупность). Предмет исследования: БА с её манифестацией в возрасте младше 5 лет.

Гипотеза исследования: ранняя манифестация БА у детей характеризуется наличием пренатальных, интранатальных и ранних постнатальных клиничко-анамнестических предикторов, позволяющих сформировать группу риска по формированию этого заболевания в возрасте младше 5 лет; использование комплекса адаптированных для детей в возрасте 5 лет и младше методов функционального исследования позволяет провести дифференциальную диагностику заболевания, протекающего с рецидивами БОС, малопродуктивным длительным и/или рецидивирующим кашлем, и выделить из этой когорты пациентов с БА. Исследование включало общие методы эмпирического исследования (наблюдение, описание, измерение, сравнение), специальные (клинические, лабораторные, функциональные) и статистические методы.

Положения, выносимые на защиту.

1. Факторный анализ пренатальных, интранатальных и ранних постнатальных клиничко-анамнестических признаков позволяет выделить из их числа предикторы манифестации БА у детей в возрасте 5 лет и младше и разработать на этой основе прогностическую модель раннего дебюта заболевания.

2. Сопоставление результатов БДТ на основе стандартной методики спирометрии и применяемой у детей младше 5 лет КБФГ позволяет установить возможность последней в диагностике ОБО.

3. Комплексное обследование, включающее КБФГ с проведением БДТ и определение уровня метаболитов в выдыхаемом воздухе, позволяет осуществить дифференциальную диагностику заболеваний с повторными эпизодами БОС, малопродуктивным длительным и/или рецидивирующим кашлем у детей 5 лет и младше для ранней диагностики БА в этом возрасте.

Апробация результатов работы. Основные результаты работы были представлены в виде устных докладов и опубликованы в виде тезисов на VII и VIII Конгрессах педиатров стран СНГ «Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания» (Сочи, 23-24 октября 2015 г.; Бишкек, 22-23 сентября 2016 г.); на XXVI и XXVII Национальных Конгрессах по болезням органов дыхания (Москва, 18-21 октября 2016 г.; СПб., 17-20 октября 2017 г.); на XV и XVI Российских Конгрессах «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 25-27 октября 2016 г.; Москва, 24-26 октября 2017 г.); на II и III Всероссийских научно-практических конференциях «Север России: стратегии и перспективы развития» (Сургут, 27 мая 2016 г.; Сургут, 26 мая 2017 г.); на Всероссийской научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные проблемы здоровьесбережения человека на Севере» (Сургут, 29 октября 2016 г.); на III и IV Всероссийских конференциях молодых ученых «Наука и инновация XXI века» (Сургут, 1-2 декабря 2016 г.; Сургут, 30 ноября 2017 г.); на Ежегодном Уральском съезде врачей респираторной медицины с международным участием (Екатеринбург, 1 апреля 2017 г.); на первой международной научно-практической конференции молодых ученых и специалистов «Технологии будущего нефтегазодобывающих регионов» проводимой в рамках Первого международного молодежного научно-

практического форума «Нефтяная столица», секция биомедицина и технологии для жизни (Сургут, 8 – 9 февраля 2018 г.).

Декларация личного участия автора. Автором проведен анализ литературы по теме диссертационного исследования. Лично проведен набор материала, включающий выкопировку данных из медицинской документации (амбулаторная карта - учетная форма №112/у; медицинская карта стационарного больного - учетная форма 003/у), анкетирование родителей, динамическое наблюдение за детьми, включенных в группы исследования, с проведением клинического и функционального обследования. Автор лично осуществил статистическую обработку материала и написание текста диссертации и автореферата. Доля личного участия соискателя в совместных публикациях превышает 90%.

Публикации результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 16 печатных работ, в том числе 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации материалов докторских и кандидатских диссертаций (две из них – базы данных Scopus). Получены один Патент РФ на изобретение и одно Свидетельство РФ на программу ЭВМ.

Внедрение результатов работы. Результаты научного исследования внедрены в практику работы БУ «Сургутская городская клиническая поликлиника №5» (628418, г. Сургут, ул. Островского, 15), БУ «Сургутская городская клиническая больница» (628415, г. Сургут, пр. Губкина, 1) и в учебный процесс на кафедре детских болезней медицинского института БУ ВО «Сургутский государственный университет» (628412, г. Сургут, пр. Ленина, 1).

Объем и структура диссертации.

Материал диссертации изложен на 244 страницах компьютерного текста (без приложений – 235 стр.) и состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения с обсуждением полученных результатов, выводами и практическими рекомендациями, списка литературы, списка сокращений. Диссертация иллюстрирована 48 таблицами и 26 рисунками. Библиографический указатель включает 287 источников, из которых 123 опубликованы в отечественной и 164 в зарубежной литературе.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на кафедре детских болезней (заведующий – д.м.н., профессор В.В. Мещеряков) медицинского института (директор – Почётный работник высшего профессионального образования Российской Федерации, д.м.н., профессор Л.В. Коваленко) БУ ВО «Сургутский государственный университет» (ректор – Заслуженный Учитель Российской Федерации, д.п.н., профессор С.М. Косенок). Набор материала осуществлялся на клинических базах кафедры детских болезней: в педиатрическом отделении № 4 Сургутской городской клинической больницы (СГКБ), в поликлиниках №№ 1, 2, 3, 4, 5 г. Сургут (СГКП-1, СГКП-2, СГКП-3, СГКП-4, СГКП-5). Настоящее исследование проводилось в рамках реализации научно-технической программы "Оптимизация диагностики и лечения заболеваний органов

дыхания у детей на основе разработки инновационных лечебно-диагностических технологий" (номер гос. регистрации 01201172805, руководитель – д.м.н., проф. В.В. Мещеряков).

В соответствии с целью и задачами настоящего исследования работа выполнена в 3 этапа. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Сургутского государственного университета (протокол № 11 от 05.04.2017). **На первом этапе** исследования анализировались анамнестические (пре-, интра-, ранние постнатальные) и клинические признаки и их сочетания, полученные при выкопировке данных из учётных медицинских форм, анкет для родителей и при сборе анамнеза. Сравнительный анализ клинико-анамнестических данных проводился на двух группах детей: основная (1-я группа) и группа сравнения (2-я группа). **Критериями включения в 1-ю группу** явились: 1. Дети обоего пола с установленным диагнозом БА; 2. Дебют заболевания в возрасте до 5 лет; 3. Возраст 2-16 лет; 4. Состоящие на учёте СГКП-1, СГКП-2, СГКП-3, СГКП-4 и СГКП-5 (сплошная выборка); 5. Наличие добровольного информированного согласия родителей или лиц, их заменяющих, на участие ребёнка в исследовании. **Критерии включения во 2-ю группу:** 1. Дети обоего пола, прикрепленные к СГКП-1 и СГКП-5 (рандомизация по первой букве фамилии от «А» до «М») с I - II-ой группами здоровья; 2. Возраст старше 5 лет (6-16 лет); 3. Наличие рецидивов малопродуктивного затяжного кашля и/или эпизодов БОС в анамнезе в возрасте до 5 лет; 4. Исчезновение рецидивов респираторных симптомов к 5-ти годам жизни; 4. Отсутствие каких-либо респираторных симптомов на момент исследования; 5. Отсутствие признаков скрытой бронхиальной обструкции по данным КБФГ; 6. Наличие добровольного информированного согласия родителей или лиц, их заменяющих, на участие ребёнка в исследовании. **Общими для 1-й и 2-й групп критериями исключения стали:** 1. Отказ законных представителей ребенка от проведения исследования; 2. Отсутствие достаточных для выполнения исследования сведений в амбулаторной карте; 3. Невозможность получения достаточного объёма сведений от законных представителей ребёнка по субъективным причинам с их стороны (например, ребёнок живёт не с родителями по разным причинам). Для 1-й группы критерием исключения также было наличие тяжёлой сопутствующей патологии, особенно со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной системы (БА – основной диагноз). С учётом критериев включения и исключения в 1-ю группу вошли 108 детей, во 2-ю – 73 ребёнка. Результатом 1-го этапа исследования явилась разработка прогностической модели «Вероятность развития бронхиальной астмы у детей в возрасте до 5-ти лет» на основе факторного анализа и бинарной логистической регрессии.

На 2-ом этапе проведено исследование по определению порогового значения ОБО методом КБФГ по показателю $\Delta\text{АКРД, \%} = \frac{\text{АКРД}_{\text{после}} - \text{АКРД}_{\text{до}}}{\text{АКРД}_{\text{до}}} * 100\%$ (АКРД_{до} - АКРД до-, АКРД_{после} - после ингаляции бронхолитика) при сопоставлении со стандартизированным спирометрическим показателем ОБО (критерий ОБО: $\Delta\text{ОФВ1} = 12\%$; $\Delta\text{ОФВ1} = \frac{\text{ОФВ1}_{\text{после}} - \text{ОФВ1}_{\text{до}}}{\text{ОФВ1}_{\text{до}}} * 100\%$, где ОФВ1_{до} - ОФВ1 до-, ОФВ1_{после} - после ингаляции бронхолитика). Оценена

сопоставимость БДТ при использовании в качестве бронхолитика сальбутамола и комбинации фенотерола с ипротропиумом бромидом в сравнении. Для второго этапа сформированы 3-я и 4-я группы. В 3-ю группу вошли практически здоровые дети 6 – 17 лет (I и II группы здоровья), наблюдавшиеся в СГКП-5 на 3-х педиатрических участках, сформированную выборочным методом (рандомизация по 1-й букве фамилии - на «К») (n = 37). Четвертая группа представлена детьми 6 - 17 лет с хроническими бронхолегочными заболеваниями (48 пациентов с БА, в том числе часть детей (36 человек) из 1-ой группы, трое с хроническим бронхитом на фоне простой гипоплазии, 5 детей с муковисцидозом), поступавших в педиатрическое отделение №4 СГКБ в период с декабря 2013 г. по январь 2015 г (сплошная выборка). **Критериями включения в 3-ю группу были:** 1. Дети обоего пола с I и II группами здоровья; 2. Возраст 6-17 лет; 3. Отсутствие каких-либо респираторных симптомов на момент исследования; 4. Отсутствие признаков скрытой бронхиальной обструкции по данным КБФГ и спирометрии. **Критериями исключения стали:** невозможность выполнения форсированного выдоха по субъективным причинам при проведении спирометрии; возникновение респираторного заболевания у ребенка после включения его в группу контроля. **Критериями включения в 4-ю группу были:** 1. Наличие хронического бронхолегочного заболевания; 2. Наличие подтвержденных изменений функции внешнего дыхания (ФВД); 3. Возраст пациентов 6-17 лет. **Критерием исключения** была невозможность выполнения форсированного выдоха по субъективным причинам при проведении спирометрии. Четвертая группа для оценки эффективности действия по ОБО двух препаратов была разделена на подгруппы – 4А (25 человек) и 4Б (31 ребенок), с очередностью проведения БДТ (сальбутамол → комбинация фенотерола с ипротропиумом бромидом (4А) и комбинация фенотерола с ипротропиумом бромидом → сальбутамол (4Б)), которая определялась случайным образом (методом слепых конвертов).

На 3-м этапе для решения 3-й и 4-й задач сформированы 5-я, 6-я и 7-я группы наблюдения. Вид исследования – проспективное когортное сравнительное. 5-я группа представлена пациентами с БА в возрасте 1г. 8 мес. – 17 лет (сплошная выборка) (n = 72) наблюдение с момента их поступления в педиатрическое отделение №4 СГКБ по поводу обострения (с октября 2013 по июнь 2016) и после выписки ещё в течение 6-и недель. **Критериями включения в 5-ю группу явились:** 1. Верифицированный диагноз БА; 2. Отсутствие тяжелой сопутствующей патологии, особенно со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной системы (БА – основной диагноз). **Критерии исключения:** 1. Тяжелое течение БА; 2. Наличие в анамнезе факта активного или пассивного курения; 3. Смена места жительства; 4. Невозможность отмены базисной терапии у пациентов с БА на момент обследования; 5. Нерегулярное выполнение необходимого объема обследования; 6. Отказ законных представителей ребенка от проведения исследования после его начала. В 6-ю группу вошло 49 здоровых ребенка в возрасте 2 – 17 лет - воспитанники детского сада №61 и учащиеся школы № 27, прикрепленных к СГКП-5 (рандомизация по первой группе фамилии - буквы «Д», «Н» и «К»). **Критериями включения в 6-ю группу послужили:** 1. Принадлежность

к I и II группам здоровья; 2. Не болевшие ОРИ в течение не менее 2 месяцев; 3. Дети обоего пола в возрасте от 2 до 17 лет; 4. Нет указаний на частые и длительные ОРИ; 5. Отсутствие БА как официального диагноза, отсутствие рецидивов БОС в раннем возрасте, эпизодов длительного кашля после ОРИ; 6. Соответствие антропометрических показателей 25% – 75% процентилю; 7. Отсутствие факта активного и пассивного курения. **Критерий исключения:** появление каких-либо респираторных симптомов после включения в исследование для исключения возможности попадания в контрольную группу детей с не диагностированным на момент исследования острыми и хроническим заболеванием респираторной системы, включая БА. 7-я группа – дети с повторными эпизодами БОС и/или рецидивами малопродуктивного кашля обратившихся за помощью в детскую поликлинику №5 и поступивших в педиатрическое отделение №4 СГКБ в период с октября 2015 г. по март 2017 г. (сплошная выборка). **Критерии включения:** 1. Дети обоего пола в возрасте младше 5-и лет; 2. Наличие БОС и/или длительный малопродуктивный кашель после ОРИ, в основу отбора детей с острым обструктивным бронхитом положены данные, изложенные в Классификации клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей (2009). **Критерии исключения:** 1. Наличие тяжелой сопутствующей патологии; 2. Отсутствие достаточных для выполнения исследования сведений в амбулаторной карте; 3. Невозможность получения достаточного объема сведений от законных представителей ребёнка по субъективным причинам с их стороны (например, ребёнок живёт не с родителями по разным причинам); 4. Отсутствие регулярной явки для проведения исследования. В ходе третьего этапа на 7-й группе пациентов показана также эффективность разработанной модели прогнозирования риска формирования БА у детей до 5-и лет. Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием компьютерной программы Statistica 10.0 и осуществлена в соответствии с современными принципами математического анализа медико-биологических исследований [О.Ю. Реброва, 2002]. Проверку на нормальность распределения всех совокупностей числовых значений осуществляли определением критерия Колмогорова – Смирнова и Шапиро-Уилка. При нормальном распределении выборку представляли, как $M \pm \delta$, при несоответствии таковому - $Me (Q1 - Q3)$. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05.

Для исследования статистической значимости различий средних величин двух независимых групп использовался критерий Манна Уитни, в одной группе наблюдения в динамике - критерий Вилкоксона; для установления взаимосвязи между признаками использованы линейная (при нормальном распределении), ранговая (при отсутствии нормального распределения) корреляция, корреляционно-регрессионный анализ и критерий кси-квадрат (χ^2). Статистическая значимость различий доли встречающегося факта, явления в двух различных совокупностях определена методом углового преобразования Фишера. Построение прогностической

модели базировалось на факторном анализе с последующим использованием бинарной логистической регрессией и ROC-анализа. Проверка качества разработанной модели прогнозирования БА у детей 5 лет и младше и диагностической эффективности разработанного способа дифференциальной диагностики заболевания у детей до 5 лет с повторными эпизодами бронхиальной обструкции проводилась определением чувствительности (Se), специфичности (Sp), прогностичности положительного (PVP) и отрицательного (PNP) результата теста.

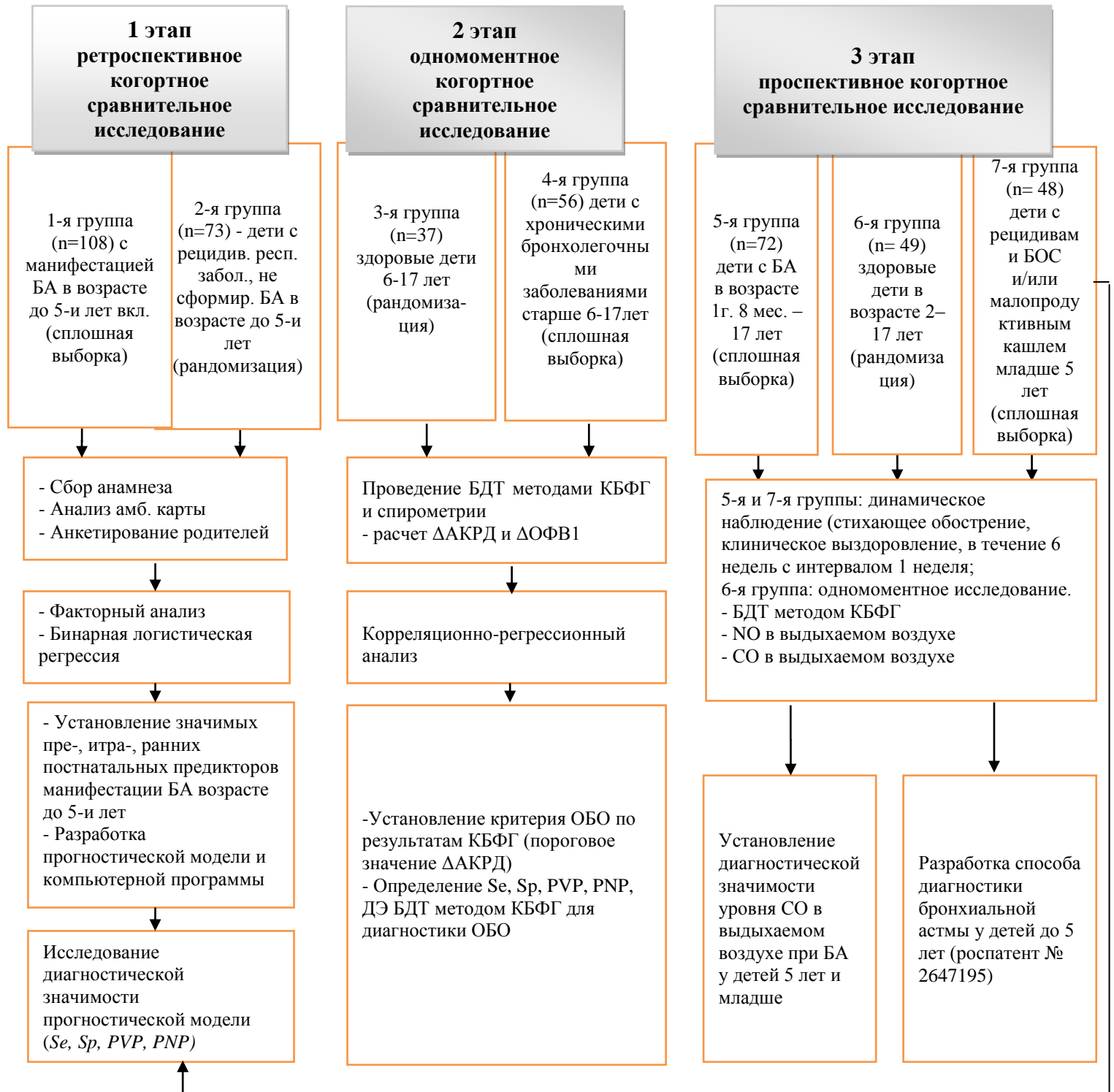


Рис. 1. Дизайн исследования

Результаты собственных исследований

Выявление пре-, интра- и ранних постнатальных предикторов БА и построение математической модели прогнозирования риска её формирования у детей в возрасте 5 лет и младше. Для анализа предикторной значимости пре-, интра- и ранних постнатальных факторов проведено сравнение клинико-анамнестических данных 1-й и 2-й групп с использованием следующих математических приёмов: 1. путем проведения факторного анализа из 50-и внесенных признаков (от X1 до X50) были сформированы факторы, включающие признаки в той или иной линейной корреляции и выделено 18 значимых факторов (F 1-18); 2. методом бинарной логистической регрессии из 18-ти в ходе 5-и последовательных шагов включения и исключения факторов выделены 5 наиболее значимых из них, которые вошли в прогностическую модель оценки риска формирования БА у детей в возрасте до 5-и лет. Последняя составила основу для разработанной с участием IT-специалистов кафедры математики и вычислительной техники БУ ВО «Сургутский государственный университет» (заведующая – к.т.н, проф. Микшина В.С., соавтор – Павлов С.И.) прогностической модели «Вероятность развития бронхиальной астмы у детей в возрасте до 5-ти лет» для математического расчёта вероятности формирования БА в возрасте до 5 лет (Свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ № 2018610894). Прогностическая модель включала следующие наиболее значимые факторы с коэффициентом корреляции признаков более 0,4:

- F1 - повышенный массо-ростовой коэффициент в 1 год и повышенный массо-ростовой коэффициент в 2 года (коэффициенты корреляции - 0,952 и 0,931, соответственно); коэффициент регрессии – 1,614; $p = 0,001$;

- F2, включает сочетание следующих предикторов: наследственная отягощенность по БА по линии матери (коэффициент корреляции - 0,564); наличие наследственной отягощенности по аллергии и/или БА по линии отца и матери (коэффициент корреляции - 0,779); отягощенность перинатального периода (наличие преэклампсии) (коэффициент корреляции - 0,440); повышенная антигенная нагрузка во время беременности (употребление облигатных пищевых аллергенов) (коэффициент корреляции - 0,690) а также прием мультивитаминных комплексов и/или лекарственных средств и/или облигатных пищевых аллергенов) во время беременности (коэффициент корреляции - 0,776); употребление в раннем неонатальном периоде иной пищи кроме грудного молока (адаптированная молочная смесь, раствор глюкозы) (коэффициент корреляции - 0,610); коэффициент регрессии – 2,801; $p = 0,005$;

- F3, включающий следующее сочетание: наличие антигенной нагрузки во время беременности (прием мультивитаминов) (коэффициент корреляции - 0,617; любая антигенная нагрузка во время беременности (прием мультивитаминов или ЛС, или облигатных пищевых аллергенов) (коэффициент корреляции - 0,478); антигенная нагрузка во время беременности в виде сочетанного влияния любых 2-х факторов риска (прием мультивитаминов или лекарственных средств или облигатных пищевых аллергенов) с коэффициентом корреляции - 0,563; наличие причинной связи кашля

не только на фоне ОРИ (коэффициент корреляции - 0,767); причинная связь кашля с переменной окружающего воздуха и/или физической нагрузкой (коэффициент корреляции - 0,674); коэффициент регрессии - 4,64; $p = 0,0005$;

- F7 - частые респираторные заболевания (отнесение в группу часто болеющих детей [А.А. Баранов, В.Ю. Альбицкий, 2006; И.И. Захарова, А.Л. Заплатников, 2014]) на 2-3 году жизни (коэффициент корреляции - 0,864); частые респираторные заболевания на 3-4 г. (коэффициент корреляции - 0,832); коэффициент регрессии - 4,623; $p = 0,0005$;

- F9 – способ родоразрешения путем кесарева сечения (коэффициент корреляции - 0,873). Коэффициент регрессии – (-1,588); $p = 0,005$.

При расчете вероятности наступления события определен прогностический порог развития БА у ребёнка с рецидивами длительного малопродуктивного кашля и/или БОС: высокая ($0,5 < p < 1,0$) и низкая ($0,0 < p < 0,5$) вероятность развития заболевания. В результате полученной модели с вероятностью не ниже уровня 96,1% можно говорить о риске формирования БА. Для проверки качества модели, насколько полученное теоретическое распределение соответствует экспериментальному (проверка исходными данными), применена логарифмическая функция правдоподобия и определен коэффициент детерминации R^2 Кокса-Снелла $R^2 > 0,6$ (0,685), что свидетельствует об адекватной работе модели на «5-ом шаге». Малое значение функции правдоподобия = 35,036 говорит о высокой чувствительности метода ($Se = 90\%$), специфичность также подтверждают высокое качество модели ($Sp = 90\%$).

Таблица 1

Операционные характеристики и прогностичность разработанной модели прогноза БА у детей в возрасте 5 лет и младше с рецидивами малопродуктивного кашля и/или БОС

Результаты пороговой оценки прогноза	Дети с рецидивами малопродуктивного кашля и/или БОС		Прогностичность результатов
	Установлена БА n = 18	БА не установлена n = 30	
$0,5 < p \leq 1,0$	17	6	$PVP=17:(17+6) \times 100\% = 73,9 \%$
$0,0 \leq p < 0,5$	1	24	$PVN=24:(24+1) \times 100\% = 96,0 \%$
операционные характеристики	$Se=17:(17+1) \times 100\% = 94,4\%$	$Sp=24:(24+6) \times 100\% = 80,0\%$	-

Примечание :Se - чувствительность; Sp - специфичность; PVP - прогностичность установления БА при условии $0,5 < p \leq 1,0$; PVN - прогностичность отсутствия БА при условии $0,0 \leq p < 0,5$.

В дальнейшем качество полученной модели прогнозирования было подтверждено на отдельной группе пациентов с рецидивами малопродуктивного кашля и/или БОС (7-я группа, $n = 48$), которые прошли углубленное обследование в стационаре. Представленные в таблице 1 операционные характеристики и прогностичность разработанной модели доказывают её высокую диагностическую эффективность.

Метрологические возможности КБФГ в установлении ОБО у детей в возрасте 5 лет и младше. В ходе использования КБФГ для диагностики ОБО нами обоснована необходимость определения среднего значения АКРД в высокочастотном

спектре не менее чем в трёх последовательных дыхательных циклах в течение 4-х секундного интервала записи ввиду их относительной вариабельности.

Сопоставимость результатов БДТ при применении сальбутамола и комбинированного бронхолитика (фенотерол + ипратропиума бромид) на 4-й группе пациентов с хроническими неспецифическими заболеваниями лёгких как спирометрически, так и по данным КБФГ (табл. 2) позволила заключить о возможности оценки ОБО с использованием наиболее широко применяемого в педиатрической практике для купирования БОС указанного комбинированного препарата [Ю.Л. Мизерницкий, 2002].

Таблица 2

Результаты БДТ с применением сальбутамола и комбинации фенотерола с ипратропиума бромидом в 4-й группе пациентов с хроническими бронхолегочными заболеваниями методами спирометрии и КБФГ в сравнении (Ме (Q1-Q3))

Показатель	Подгруппы	Препарат для БДТ		p
		Сальбутамол	Комбинация фенотерола с ипратропиума бромидом	
ΔОФВ1, %	4А, n=25 (1)	14,0 (13,8 – 45,0)	15,0 (12,6 – 39,0)	0,5
	4Б, n = 31 (2)	15,1 (11,9 – 27,9)	14,6 (12,2 – 27,1)	0,7
	4А+4Б, n = 56	15,0 (13,1 – 32,4)	14,8 (12,6 – 27,4)	0,6
ΔАКРД, %	4А, n=25 (3)	-72,0 (-94,0 – (-59,0))	-72,0 (-90,0 – (-54,0))	0,5
	4Б, n = 31 (4)	-71,0 (-89 – (-52,8))	-65,8 (-90,0 – (-52,0))	0,8
	4А+4Б, n = 56	-71,5 (-93,7 – (-56,0))	-70,0 (-90,8 – (-52,8))	0,5
p	1-2	0,7	0,9	-
	3-4	0,3	0,6	-

Примечание: статистическая значимость различий определялась методом Манна-Уитни.

В ходе последовательного проведения КБФГ и спирометрии в 3-й группе (здоровые дети) не было установлено повышения АКРД в высокочастотном спектре, АКРД_{до} (исходное) = 0,08 ± 0,04 мкДж, что входило в диапазон референсных значений АКРД в высокочастотном спектре. По результатам спирометрии показатель ОФВ1_{до} (исходный) также был в пределах референсных значений, во всех случаях составлял более 80% от нормы, средний показатель ОФВ1 составил 95,5 ± 8,0% от должествующих величин. Проведение БДТ с использованием комбинации фенотерола с ипратропиума бромидом методами КБФГ и спирометрии в группе здоровых не выявило статистически значимых изменений показателей АКРД и ОФВ1 после ингаляции бронхолитика (p = 0,9 для спирометрии; p = 0,06 для КБФГ), что подтверждает доказанный факт отсутствия ОБО у здоровых при исходно нормальной бронхиальной проходимости [В.В. Мещеряков, Е.Л. Титова, 2011]. Установленные закономерности подтверждают возможность использования КБФГ для диагностики ОБО, в т.ч. – при проведении БДТ с указанным комбинированным бронхолитиком.

Наиболее важной задачей явилось определение порогового уровня частичной ОБО по показателю ΔАКРД по аналогии со спирометрическим параметром ΔОФВ1. В группе больных детей у пациентов 4-й группы с отсутствием полной ОБО по данным спирометрии (n = 42) методом линейной корреляции установлена сильная и статистически значимая обратная связь между ΔОФВ1 и ΔАКРД (r = - 0,773, p = 0,01), что наглядно представлено на рисунке 2.

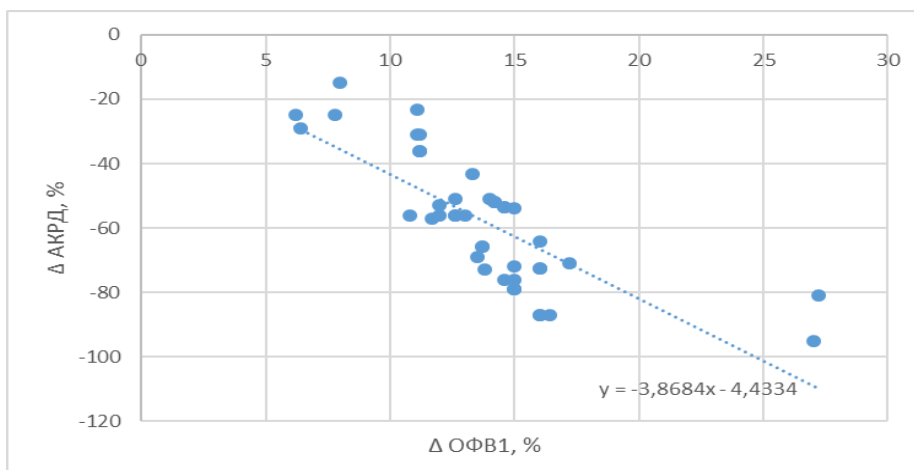


Рис 2. Графическое отображение уравнения линейной регрессии взаимосвязи Δ АКРД в% и Δ ОФВ1 в % пациентов с частичной ОБО по данным спирометрии (n = 42).

Обратный характер установленной связи можно объяснить разнонаправленной динамикой АКРД и ОФВ1 при бронходилатации. Согласно полученному уравнению регрессии (Δ АКРД = - 3,8684 x Δ ОФВ1 - 4,4334) увеличение Δ ОФВ1 соответствует большему значению модуля Δ АКРД. Поэтому стандартизованному пороговому показателю ОБО по данным спирометрии Δ ОФВ1, равному 12%, будет соответствовать Δ АКРД = - 3,8684 x 12,0% - 4,4334 = - 50,9%. В таком случае можно считать Δ АКРД > 50,0% критерием наличия ОБО. При использовании такого подхода полная ОБО встречалась у 14-ти, частичная – у 32-х, отсутствие ОБО – у 2-х из 48-ми детей с БА. В группе пациентов с муковисцидозом и хроническим бронхитом на фоне простой гипоплазии лёгких эти цифры составили соответственно 0, 2 и 6 детей из 8-ми. Методом углового преобразования Фишера установлены статистически значимые различия более частой встречаемости полной и частичной ОБО при БА (95,8% и 25,0%, соответственно; $p=0,01$). Подтверждением большей ОБО при БА является также средняя величина Δ АКРД = -84,5 (-94,5 - (-71,8))%, в то время как у детей с муковисцидозом и хроническим бронхитом она составила -30 (-45,8 - (-22,6))% ($p = 0,0002$ методом Манна-Уитни). Результаты БДТ методом КБФГ подтверждают известные данные об обратимости БОС, более характерной для БА, чем для других хронических неспецифических заболеваний лёгких [О.Ф.Лукина, 2005]. На 4 группе пациентов установлена высокая эффективность КБФГ в диагностике ОБО по установленному пороговому её значению Δ АКРД < - 50,0% (Se = 96,9%, Sp= 77,8%, PVP = 94,1%, PVN = 87,5%).

Оптимизация диагностики БА у детей в возрасте 5 лет и младше на основе метода КБФГ и исследования метаболитов выдыхаемого воздуха. При исследовании закономерностей динамики показателей АКРД и Δ АКРД в высокочастотном спектре при обращении по поводу обострения БА и на протяжении 6-и недель после его купирования на 5-й группе наблюдения установлено, что через 6 недель наблюдения на фоне регулярной базисной терапии лишь у 11 пациентов (15,3%) отмечалось снижение АКРД в высокочастотном спектре до уровня здоровых -

0,15 (0,12-0,19) мкДж, в то время как у 61 пациента (84,7%) показатели АКРД в высокочастотном спектре оставались повышенными и составляли 0,40 (0,23 – 0,45) мкДж. При проведении БДТ в периоде стихающего обострения полная ОБО зарегистрирована у 28 детей (38,9%), частичная - у 44 пациентов (61,1%), дальнейшая динамика ОБО характеризовалась увеличением удельного веса детей с полной ОБО – 65,3% через 6 недель наблюдения, по сравнению с первым измерением ($p < 0,05$, угловое преобразование Фишера), частичная ОБО сохранялась у 19,4%. У 11-ти пациентов (15,3%) с нормальным уровнем АКРД БДТ был отрицательным.

Сравнительная оценка диагностической значимости уровней NO и CO в выдыхаемом воздухе при БА у детей в зависимости от возраста и стадии заболевания, позволила установить наличие и характер воспаления в бронхиальном дереве по уровню выдыхаемых метаболитов. При установлении референсных значений на пациентах 6-й группы получены следующие значения метаболитов в выдыхаемом воздухе: уровень NO составил 3,69 (2,00 – 5,00) ppb, уровень CO - 1,63 (1,00 — 2,00) ppm, что не зависело от пола и возраста для обоих показателей. Динамическое наблюдение (от момента обращения при обострении БА и далее на протяжении 6-и недель с интервалом в 1-ую неделю) и сопоставление значений АКРД, ΔАКРД, уровень NO и CO, показало следующее (табл. 3). Повышенное значение уровня NO в период обострения (9,00(7,00 – 10,0)) ppb и быстрое снижение его на фоне проводимой терапии ИГКС в течение 6 недель до нормальных значений (3,45 (2,00 – 4,55)) ppb, $p = 0,7$ по методу Манна-Уитни в сравнении со здоровыми) подтверждают актуальность определения данного метаболита с целью диагностики активности аллергического воспаления, а также оценки эффективности терапии ИГКС в динамике. Однако, применение NO в период отсутствия клинических проявлений вследствие его гормонозависимого снижения, уменьшает его диагностическую значимость вне обострения. Динамика уровня CO в выдыхаемом воздухе у пациентов с БА 5-й группы (табл. 3) также характеризовалась снижением этого показателя. Однако, на всех этапах наблюдения уровень CO в выдыхаемом воздухе сохранялся повышенным, в сравнении со здоровыми (6-я группа), включая последнее исследование через 6 недель после выписки из стационара ($p = 0,002$ методом Манна-Уитни). Статистически значимо уровень этого показателя оказался более высоким, чем у здоровых, независимо от пола, возраста и периода заболевания ($p < 0,05$ методом Манна-Уитни). Установленная закономерность позволяет заключить о диагностической ценности повышения этого показателя при БА, включая период вне её обострения. В динамике наблюдения методом ранговой корреляции установлена средней силы статистически значимая связь между АКРД в высокочастотном спектре и уровнем CO в выдыхаемом воздухе ($r = 0,55$, $p = 0,01$). Полученные результаты положены в основу разработки диагностических критериев БА у детей в возрасте 5 лет и младше при проведении дифференциальной диагностики заболевания у детей указанной возрастной группы, протекающего с БОС и/или длительным малопродуктивным кашлем.

Динамическое наблюдение за пациентами 7-й группы (продолжительность и кратность обследований детей аналогична 5-й группе) позволило установить у всех детей в периоде стихания клинических проявлений повышенный уровень СО в выдыхаемом воздухе (4,0 (4,0-8,0)) ppm ($p < 0,001$ в сравнении со здоровыми методом Манна-Уитни) и повышенные значения АКРД в высокочастотном спектре (1,90 (1,30-2,80)) мкДж ($p < 0,01$ в сравнении со здоровыми методом Манна-Уитни). При этом у 37 детей (77,0%) зарегистрирована полная, у 11-ти (23,0%) – частичная ОБО. В ходе наблюдения пациенты 7-й группы в зависимости от динамики уровня СО в выдыхаемом воздухе, АКРД в высокочастотном спектре и результатов БДТ были разделены на три подгруппы (табл. 4).

Таблица 3

Динамика показателей АКРД в высокочастотном спектре, NO, ppm, уровня СО, ppm, в выдыхаемом воздухе у пациентов 5-й клинической группы (n=72)

Показатели (Q1-Q3)	Период наблюдения							
	Стихающее обострение	Отсутствие клинических проявлений БОС (перед выпиской)	Через 1 неделю после выписки из стационара	Через 2 недели после выписки из стационара	Через 3 недели после выписки из стационара	Через 4 недели после выписки из стационара	Через 5 недель после выписки из стационара	Через 6 недель после выписки из стационара
АКРД, мкДж	2,30(1,50 – 2,78)*	1,96(1,45 – 2,35)*	0,99(0,75 – 1,25)*#	0,65(0,50-0,74)*#	0,56(0,43 – 0,67)*#	0,48(0,34 – 0,6)*#	0,42(0,24 – 0,46)*#	0,40 (0,23 – 0,45)*#
NO, ppm	9,00(7,00 – 10,0)*	5,08(4,00 – 6,00)*	4,26(3,00 – 5,00)*#	3,69(3,00 – 4,50)#	3,50(3,00 – 4,55)#	3,45(2,00 – 4,55)#	3,45(2,00 – 4,50)#	3,47(2,10 – 4,57)#
СО, ppm	5,7(5,0 – 6,0)*	5,2(4,0 – 6,0)*	3,6(3,0 – 4,0)*#	3,6(3,00 – 4,0)*#	3,5(3,00 – 4,0)*#	3,5(3,0 – 4,0)*#	3,5(3,0 – 4,0)*#	3,4 (3,0 – 4,3)*#
Здоровые: NO, ppm СО; ppm АКРД, мкДж	3,69 (2,00 – 5,00) 1,63 (1,00 – 2,00) 0,1 (0,03 – 0,19)							

Примечание: * - статистически значимые различия по методу Манна-Уитни с показателями здоровых детей ($p < 0,05$); # - статистически значимые различия с первым исследованием по методу Вилкоксона для абсолютных показателей, углового преобразования Фишера – для относительных величин ($p < 0,05$).

Подгруппа 7-А (n = 10): в течение исследуемого периода происходило снижение уровня СО в выдыхаемом воздухе таким образом, что уже через 2 недели после выздоровления у всех детей зарегистрирован нормальный его уровень (среднее значение СО через 2 недели после выздоровления и в дальнейшем достоверно не отличалось от такового у здоровых ($p > 0,05$, метод Манна-Уитни)); при общей тенденции к снижению АКРД в высокочастотном спектре (статистически значимо более низкий уровень, начиная со второго исследования и далее ($p < 0,05$, метод Вилкоксона)) он сохранялся на повышенном уровне у всех детей в течение всего периода наблюдения (среднее значение АКРД статистически значимо выше этого показателя у здоровых ($p < 0,05$, метод Манна-Уитни)) при наличии во всех случаях полной или частичной ОБО также во всех случаях. У 8-ми из 10-ти детей этой подгруппы имели место клинические симптомы БГР – кашель при физической нагрузке и/или смене температуры воздуха (холод → тепло или наоборот). Отсутствие признаков воспаления в дыхательных путях при наличии ОБО могут служить объективными критериями вторичной БГР после перенесённой ОРИ.

Подгруппа 7-Б (n = 20): в течение исследуемого периода происходила нормализация АКРД в высокочастотном спектре (уже через 3 недели после выздоровления и в дальнейшем этот показатель не отличался статистически значимо от такового у здоровых ($p > 0,05$, метод Манна-Уитни)) и уровня СО в выдыхаемом воздухе (через 4 недели после выздоровления и в дальнейшем этот параметр достоверно не отличался от такового у здоровых ($p > 0,05$, метод Манна-Уитни)). У всех детей этой подгруппы через 4 недели после выздоровления АКРД в высокочастотном спектре соответствовала норме (проба с бронхолитиком поэтому не проводилась), уровень СО также у всех детей был в пределах нормы. Установленная закономерность свидетельствовала о выздоровлении после ОРИ (отсутствие воспалительного процесса и функциональных нарушений в дыхательных путях).

Таблица 4

Распределение детей 7-й клинической группы (n = 48) в зависимости от динамики уровня СО (ppm), АКРД в высокочастотном спектре (мкДж) и ОБО в сравнении с пациентами с БА и здоровыми

Группы	Показатели	Период наблюдения								
		Период клинических проявлений	Выздоровление	Через 1 неделю после выздоровления	Через 2 недели после выздоровления	Через 3 недели после выздоровления	Через 4 недели после выздоровления	Через 5 недель после выздоровления	Через 6 недель после выздоровления	
7-А(n=10)	СО, ppm, Me(Q1-Q3)	4,0(2,0-4,0)*	2,0(1,0-3,0)*#	2,0(1,0-3,0)*#	1,0(1,0-2,0)#	1,0(1,0-2,0)#	1,0(1,0-2,0)#	1,0(1,0-2,0)#	1,0(1,0-2,0)#	
	АКРД, мкДж, Me(Q1-Q3)	1,30(0,88-1,80)*	0,57(0,45-0,65)*#	0,51(0,43-0,58)*#	0,45(0,40-0,50)*#	0,35(0,30-0,43)*#	0,30(0,25-0,35)*#	0,30(0,25-0,40)*#	0,1(0,07-0,14)	
	ОБО	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	
7-Б (n=20)	СО, ppm, Me(Q1-Q3)	4,0(3,0-6,0)*	4,0(3,0-6,0)*	3,0(2,0-5,0)*#	3,0(2,0-3,0)*#	3,0(2,0-3,0)*#	2,0(1,0-2,0)**#	1,0(1,0-1,5)**#	2#(1-1)**	
	АКРД, мкДж, Me(Q1-Q3)	2,10(1,30-2,50)*	0,85(0,59-1,05)*#	0,40(0,30-0,90)*#	0,23(0,20-0,40)*#	0,18(0,10-0,19)#	0,10(0,10-0,18)#	0,10(0,10-0,18)#	0,1(0,05-0,1)#	
	ОБО	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	
7-В (n=18)	СО, ppm, Me(Q1-Q3)	4,0(4,0-8,0)*	4,0(4,0-8,0)*	4,0(3,0-7,0)*	4,0(3,0-7,0)*	4,0(3,0-6,0)*	4,0(3,0-7,0)*	4,0(3,0-6,0)*	4,0(3,0-6,0)*	
	АКРД, мкДж, Me(Q1-Q3)	2,75(1,75-3,73)*	1,90(1,30-2,80)*#	0,95(0,88-1,45)*#	0,90(0,80-1,00)*#	0,75(0,43-1,20)*#	0,50(0,38-0,73)*#	0,30(0,25-0,73)*#	0,29(0,19-0,3)*#	
	ОБО	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	
5 – БА (n=72)	СО, ppm, Me(Q1-Q3)	5,7(5,0-6,0)*	5,2(4,0-6,0)*	3,6(3,0-4,0)*#	3,6(3,00-4,0)*#	3,5(3,00-4,0)*#	3,5(3,0-4,0)*#	3,5(3,0-4,0)*#	3,4(3,0-4,3)*#	
	АКРД, мкДж, Me(Q1-Q3)	2,30(1,50-2,78)*	1,96(1,45-2,35)*	0,99(0,75-1,25)*#	0,65(0,50-0,74)*#	0,56(0,43-0,67)*#	0,48(0,34-0,6)*#	0,42(0,24-0,46)*#	0,40(0,23-0,45)*#	
	ОБО	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	
6 - здоровые (n=49)	СО, ppm, Me(Q1-Q3)		1,63(1,00-2,00)							
	АКРД, мкДж, Me(Q1-Q3)		0,1(0,03-0,19)							

Примечание: (+) - наличие полной или частичной ОБО; (-) – проба с бронхолитиком не проводилась ввиду нормальных значений АКРД в высокочастотном спектре; * - статистически значимые различия по методу Манна-Уитни с показателями здоровых детей ($p < 0,05$); # - статистически значимые различия с первым исследованием по методу Вилкоксона ($p < 0,05$).

Подгруппа 7-В (n = 18): в течение всего периода исследования стабильно сохранялся повышенный уровень СО в выдыхаемом воздухе у всех детей, средний уровень этого показателя на всех этапах исследования был статистически значимо выше такового здоровых ($p < 0,05$, метод Манна-Уитни); при общей тенденции к снижению АКРД в высокочастотном спектре (статистически значимая разница,

начиная со 2-го исследования, по сравнению с первым ($p < 0,05$, метод Вилкоксона)) этот показатель у всех детей этой подгруппы на всём протяжении исследования оставался повышенным (средний уровень АКРД в высокочастотном спектре статистически значимо более высокий, чем у здоровых ($p < 0,05$, метод Манна-Уитни)) при наличии полной или частичной ОБО. Динамика изучаемых параметров полностью соответствовала таковой в группе детей с установленной БА (группа 5): АКРД в высокочастотном спектре и уровень СО в выдыхаемом воздухе на всех этапах исследования статистически значимо не отличался при сравнении групп 5 и 7-В ($p > 0,05$ для обоих показателей, метод Манна-Уитни). Стойкое сохранение вентиляционных нарушений по обструктивному типу с наличием ОБО и признаками воспалительного процесса в дыхательных путях (повышенный уровень СО в выдыхаемом воздухе, ppm) расценены нами как критерий БА в дополнение к имеющимся клинико-anamnestическим её признакам.

Таким образом, для разграничения детей с БОС и/или рецидивирующим (затяжным) малопродуктивным кашлем на выделенные подгруппы нами эмпирически установлен оптимальный срок 4 недели (один месяц) после выздоровления: сохранение скрытой бронхообструкции по данным КБФГ с наличием ОБО и нормальным уровнем СО в выдыхаемом воздухе свидетельствует о вторичной БГР после перенесённой ОРВИ; восстановление бронхиальной проходимости и нормальное значение СО – о выздоровлении после ОРВИ, сохранение повышенной АКРД в высокочастотном спектре в сочетании с наличием ОБО и повышенным уровнем СО в выдыхаемом воздухе – о БА (патент РФ №2647195 на изобретение).

Таблица 5

Операционные характеристики и прогностичность диагностики БА в группе детей с рецидивами малопродуктивного кашля и/или БОС при наличии ОБО и повышенного уровня СО в выдыхаемом воздухе в периоде ремиссии заболевания

СО>3 ppm + наличие ОБО	Дети с рецидивами малопродуктивного кашля и/или БОС (n=48)		Прогностичность результатов
	Установлена БА (n = 19)	БА не установлена (n = 29)	
есть	17	1	PVP=17:(17+6)x100%= 73,9 %
нет	2	28	PVN=24:(24+1)x100%= 96,0 %
операционные характеристики	Se=17:(17+1)x100%=94,4 %	Sp=24:(24+6)x100%= 80,0 %	-

Примечание: Se - чувствительность; Sp - специфичность; PVP - прогностичность установления БА; PVN - прогностичность отсутствия БА.

Углубленное клиническое обследование детей 7-й группы позволило верифицировать диагноз у 17 детей с наличием разработанных критериев БА (повышенный уровень СО + наличие ОБО через 1 месяц после выздоровления) и у 2-х детей с отсутствием этих критериев, у одного ребёнка с наличием разработанных критериев диагноз БА был отвергнут. Представленные в табл. 5 операционные характеристики и прогностичность диагностики БА разработанным способом доказывают высокую его диагностическую эффективность.

Выводы

1. На основе факторного анализа установлены наиболее значимые пре-, интра- и ранние постнатальные предикторы бронхиальной астмы у детей (отягощенная

наследственность по бронхиальной астме по линии матери, по аллергии и/или бронхиальной астме по линии отца и матери; преэклампсия; прием мультивитаминных комплексов и/или лекарственных средств и/или облигатных пищевых аллергенов во время беременности; кесарево сечение; употребление в раннем неонатальном периоде иной пищи, кроме грудного молока (адаптированные молочные смеси, раствор глюкозы); повышенный массо-ростовой коэффициент в 1 и/или 2 года; частые респираторные заболевания в возрасте до 4-х лет; кашель без явных признаков ОРВИ; причинная связь кашля с физической нагрузкой и/или со сменой температуры воздуха), учёт которых в их совокупности в разработанной на основе бинарной логистической регрессии математической модели позволяет с высоким уровнем вероятности прогнозировать ранний (в возрасте до 5 лет) дебют заболевания ($Se=94,4\%$; $Sp=80,0\%$; $PVP=73,9\%$; $PVN=96,0\%$).

2. Сопоставление компьютерной бронхофонографии со стандартным методом спирометрии позволило установить обратную направленность динамики характеризующих бронхиальную проходимость показателей при выполнении бронходилатационного теста (компьютерная бронхофонография - ΔАКРД, спирометрия - ΔОФВ1; $r = -0,77$; $p = 0,01$), пороговый уровень обратимости бронхиальной обструкции ΔАКРД = - 51,0% (уравнение регрессии: $\Delta AKPD = -3,8684 \times \Delta OFB1 - 4,4334$) и высокую эффективность диагностики обратимости бронхиальной обструкции методом компьютерной бронхофонографии с учётом разработанного порогового её уровня ($Se=96,9\%$; $Sp=77,8\%$; $PVP=94,1\%$; $PVN=87,5\%$).

3. Анализ динамики уровня метаболитов в выдыхаемом воздухе (NO , ppb; CO , ppm) в различные периоды течения бронхиальной астмы у детей разных возрастных групп, в сравнении со здоровыми, позволил установить более высокую диагностическую значимость повышенного уровня CO ($> 3,0$ ppm) в периоде ремиссии заболевания.

4. Установлен дополнительный диагностический критерий бронхиальной астмы у детей в возрасте до 5 лет с повторными эпизодами бронхиальной обструкции, малопродуктивным длительным и/или рецидивирующим кашлем в периоде клинической ремиссии, не ранее, чем через 1 месяц после купирования клинических симптомов бронхиальной обструкции - сохранение скрытой бронхиальной обструкции ($AKPD > 0,2$ мкДж) и её обратимости (снижение АКРД в высокочастотном спектре более чем на 50%, по сравнению с исходным её значением) в сочетании с повышенным уровнем монооксида углерода в выдыхаемом воздухе ($CO > 3,0$ ppm); определена высокая прогностичность разработанного диагностического теста ($Se=94,4\%$; $Sp=80,0\%$; $PVP=73,9\%$; $PVN=96,0\%$).

Практические рекомендации

1. В первичном звене здравоохранения (педиатр поликлиники, семейный врач) для пациентов с повторными эпизодами бронхиальной обструкции и/или малопродуктивного длительного кашля рекомендуется использовать разработанную прогностическую модель «Вероятность развития бронхиальной астмы у детей в

возрасте до 5-ти лет детей» с целью выделения детей группы риска по раннему (в возрасте до 5 лет) дебюту бронхиальной астмы и дальнейшего их прицельного наблюдения и углублённого обследования.

2. С целью проведения дифференциальной диагностики состояний, протекающих с явлениями бронхиальной обструкции и оптимизации диагностики бронхиальной астмы на уровне специализированной медицинской помощи (пульмонолог, аллерголог-иммунолог, врач функциональной диагностики медицинских организаций педиатрического профиля) рекомендуется в качестве дополнительного к известным методам (например, API (Asthma Predictive Index)) использовать разработанный «Способ диагностики бронхиальной астмы у детей до 5 лет».

Список работ, опубликованных по теме диссертации

Статьи в ведущих рецензируемых журналах, определенных ВАК

1. Добрынина О.Д. Прогнозирование риска формирования бронхиальной астмы у детей в возрасте 5-ти лет и младше [Электронный ресурс] / О.Д. Добрынина, В.В. Мещеряков, С.И. Павлов, В.С. Микшина // Медицина. - 2017. - №3. - С. 23-37. Режим доступа <http://www.fsmj.ru/01619.html>

2. Добрынина О.Д. Оптимизация диагностики бронхиальной астмы у детей в возрасте пяти лет и младше [Текст] / О.Д. Добрынина, В.В. Мещеряков // Дневник казанской медицинской школы. – 2017. - №3 (17). – С. 33 – 40

3. Добрынина О.Д. Диагностические возможности компьютерной бронхофонографии при бронхиальной астме у детей 5-и лет и младше [Текст] / О.Д. Добрынина, В.В. Мещеряков // Уральский медицинский журнал. – 2017. - №5 (149). – С.60 – 67

4. Добрынина О.Д. Компьютерная бронхофонография в диагностике обратимости бронхиальной обструкции при заболеваниях органов дыхания у детей [Текст] / О.Д. Добрынина, В.В. Мещеряков // Вопросы практической педиатрии. – 2017. - Т.12, №5. - С. 18–24.

5. Добрынина О.Д. Оптимизация ранней диагностики бронхиальной астмы у детей [Текст] / О.Д. Добрынина, В.В. Мещеряков // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2016. - №4 (61). – С. 235- 236.

Статьи в научных журналах и сборниках, не входящих в список ВАК

6. Добрынина О.Д. Факторы риска развития бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста [Текст] / О.Д. Добрынина, В.В. Мещеряков // Тезисы VII Конгресса педиатров стран СНГ «Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания» (Сочи, 23 – 24 октября 2015 г.). - 2015. – С. 102.

7. Добрынина О.Д. Клинические критерии диагностики бронхиальной астмы у детей до 5 лет [Текст] / О.Д. Добрынина, В.В. Мещеряков// Сборник трудов XXVI Национального Конгресса по болезням органов дыхания (Москва, 18 -21 октября 2016 г.). - 2016. - С. 39.

8. Добрынина О.Д. Клинические предикторы бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста [Текст] / О.Д. Добрынина, В.В. Мещеряков // Аллергология и иммунология. – 2016. - Т.17, № 2. - С. 141.

9. Добрынина О.Д. Комплексный подход к ранней диагностике бронхиальной астмы у детей [Текст] / О.Д. Добрынина, В.В. Мещеряков // Тезисы VIII Конгресса педиатров стран СНГ «Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания» (Бишкек, 22 – 23 сентября 2016 г.). - 2016. – С 25-26.

10. Олехнович В.М. Возможный предиктор развития бронхиальной астмы у детей –избыточная масса тела[Текст] / В.М. Олехнович, В.В. Мещеряков, О.Д. Добрынина, А.Т. Кульдибаева // Тезисы VI Конгресса педиатров стран СНГ «Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания» (Минск, 9 – 10 октября 2014 г.). - 2014. – С. 104 – 105.

11. Добрынина О.Д. Бронхиальная астма у детей, не решенные вопросы [Электронный ресурс] / О.Д. Добрынина, В.В. Мещеряков // Материалы I Всероссийской научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные проблемы здоровьесбережения человека на Севере» (Сургут, 29 октября 2016г.). Режим доступа <http://www.surgu.ru/index.php?view=menu&mid=1180>

12. Добрынина О.Д. Возможные инструменты для ранней диагностики бронхиальной астмы у детей [Текст] / О.Д. Добрынина, В.В. Мещеряков // Вестник СурГУ. Медицина. - 2016. - №4 (30). – С. 23- 26.

13. Добрынина О.Д. Возможность определения обратимости бронхиальной обструкции у детей дошкольного возраста [Текст] материалы II Всероссийской научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные проблемы здоровьесбережения человека на Севере» (Сургут, 21 октября 2017г.). – 2017. – С. 157 – 162.

Методические работы

14. Исследование функции внешнего дыхания у детей: учебно-методическое пособие [Электронный ресурс] / В.М. Олехнович, О.Д. Добрынина, В.В. Мещеряков и др. - Сургут : СурГУ. – 2015. – 50 с. Режим доступа: https://elib.surgu.ru/fulltext/umm/3023_Исследование_функции

Патенты на изобретения, свидетельства на программы ЭВМ

15. Свид. 2018610894 Российская Федерация. Свидетельство об официальной регистрации программы ЭВМ. Вероятность развития бронхиальной астмы у детей в возрасте до 5-ти лет / О.Д. Добрынина, В.В. Мещеряков, С.И. Павлов; заявитель и правообладатель БУ ВО «Сургутский государственный университет» (RU). – 2017661920; заявл. 21.11.2017; опубл. 18.01.2018, Реестр программ для ЭВМ. – 1 с.

16. Пат. 2647195 Рос. Федерация МПК А61В5/083 (2006.1), Способ диагностики бронхиальной астмы у детей до 5 лет / Добрынина О.Д., Мещеряков В.В.; заявитель и патентообладатель БУ ВО «Сургутский государственный университет». - № 2016144618; заявл. 14.11.2016; опубл. 14.03.2018, Бюл. №8. –2с.

Список сокращений

- АКРД – акустический компонент работы дыхания
БА – бронхиальная астма
БДТ – бронходилатационный тест
БОС – бронхообструктивный синдром
БГР – бронхиальная гиперреактивность
ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды
КБФГ – компьютерная бронхофонография
МБДОУ – Муниципальное бюджетное детское образовательное учреждение
ОБО – обратимость бронхиальной обструкции
ОРИ – острая респираторная инфекция
ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду
СГКБ – Сургутская городская клиническая больница
СГКП-1 - Сургутская городская клиническая поликлиника №1
СГКП-2 - Сургутская городская клиническая поликлиника №2
СГКП-3 - Сургутская городская клиническая поликлиника №3
СГКП-4 - Сургутская городская клиническая поликлиника №4
СГКП-5 - Сургутская городская клиническая поликлиника №5
СО – монооксид углерода
NO – оксид азота

Добрынина Олеся Дмитриевна

**ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ И РАННЕЙ
ДИАГНОСТИКИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ**

14.01.08 – педиатрия

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Подписано в печать 16.01.2019. Формат 60×90/16.

Усл. печ. л. 1,0. Тираж 100 экз. Заказ № 169

Отпечатано в издательском центре СурГУ

Тел. (3462) 76-30-65, 76-30-66.

(3462) 76-30-67.

БУ ВО «Сургутский государственный университет»
628400, Россия, Ханты-Мансийский автономный округ,
г. Сургут, пр. Ленина, 1
Тел. (3462) 76-29-00, факс (3462) 76-29-29