

*На правах рукописи*

**КИРШИНА ИРИНА АЛЕКСЕЕВНА**

**КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА  
ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ**

**14.01.08 – Педиатрия**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

**Пермь - 2019**

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Омск).

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, доцент

**Павлинова Елена Борисовна**

**Официальные оппоненты:**

**Ильенкова Наталья Анатольевна** - доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детских болезней ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (г. Красноярск).

**Скачкова Маргарита Александровна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Оренбург).

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург).

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 201\_\_ г. в \_\_\_\_ часов \_\_\_\_ минут на заседании диссертационного совета Д 208.067.02, созданного на базе ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е. А. Вагнера Минздрава России, по адресу: 614990, Пермский край, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е. А. Вагнера Минздрава России, <http://www.pdma.ru/>

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 201\_\_ года.

**Ученый секретарь диссертационного совета**

доктор медицинских наук, профессор

**Минаева Наталия Витальевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования и степень ее разработанности.** Муковисцидоз (МВ) – заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, обусловленное патогенным вариантом нуклеотидной последовательности (мутацией) гена муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator, *CFTR*). Оно встречается во всех этнических группах и с равной частотой у обоих полов [Н. И. Капранов, Н. Ю. Каширская, 2014].

Без специфической терапии большинство больных МВ неизбежно погибают в раннем возрасте [Н. И. Капранов, Н. Ю. Каширская, 2014]. Совершенствование системы оказания медицинской помощи детям и взрослым с МВ способствует существенному увеличению их продолжительности жизни [Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2015 Annual Data Report; European Cystic Fibrosis Society Patient Registry Annual Report 2015].

Ведущей причиной летальных исходов у больных МВ является дыхательная недостаточность [Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2015 Annual Data Report; European Cystic Fibrosis Society Patient Registry Annual Report 2015; Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации 2015 год], основным механизмом прогрессирования которой является функционирование порочного круга «воспаление – обструкция – инфекция» [Н. И. Капранов, Н. Ю. Каширская, 2014; J. S. Elborn, 2016].

Исходя из этого, возникает необходимость постоянного мониторинга функции внешнего дыхания у всех больных МВ, независимо от возраста. «Золотым стандартом» в настоящее время является спирометрия. Объем форсированного выдоха за 1 секунду в процентах от должествующей нормы ( $ОФВ_1$ ) является ранним и наиболее чувствительным параметром нарушения вентиляции легких [D. Taylor-Robinson et al., 2012]. Однако проведение спирометрии у детей становится возможным только с 5-6-летнего возраста ввиду необходимости их активного участия в исследовании и технически правильного выполнения дыхательного маневра [О. Ф. Лукина, 2017].

Проблему позволяет решить компьютерная бронхофонография (КБФГ). В основе исследования лежит регистрация звуковых феноменов, возникающих при спокойном дыхании, с последующим проведением компьютерного анализа и обработки частотных и временных характеристик спектра этих шумов [Н. А. Геппе, В. С. Малышев, 2016]. Метод хорошо зарекомендовал себя в диагностике скрытой бронхиальной обструкции при острых и хронических заболеваниях органов дыхания [И. И. Балаболкин и др., 2013; О. Д. Добрынина, В. В. Мещеряков, 2017; Е. Б. Павлинова и др., 2013; Е. Е. Краснова, В. В. Чемоданов, А. А. Балдаев, 2013]. Основными параметрами КБФГ являются

акустический компонент работы дыхания в диапазоне низких частот (АРД<sub>1</sub>), акустический компонент работы дыхания в диапазоне средних частот (АРД<sub>3</sub>) и акустический компонент работы дыхания в диапазоне высоких частот (АРД<sub>2</sub>).

В настоящий момент остается нерешенной проблема идентификации и адекватной интерпретации ложноотрицательных результатов КБФГ у тяжелых больных [О. В. Тарасова, 2014, И. Е. Смирнов и др., 2015]. С другой стороны, с помощью КБФГ можно провести только качественную диагностику обструктивных нарушений при МВ. Оценить степень их тяжести не представляется возможным. Использование КБФГ является достаточно перспективным для выявления бронхообструктивного синдрома у детей раннего возраста, страдающих МВ. Требуется продолжение исследований для уточнения диагностической значимости метода у данной категории больных.

**Цель работы** – оценить с помощью современных методов исследования клиничко-функциональное состояние органов дыхания у детей, больных МВ, для улучшения диагностики тяжести обструктивных изменений.

**Задачи исследования:**

1. сопоставить параметры функции внешнего дыхания у детей с МВ и у их здоровых сверстников;
2. установить состояние функции внешнего дыхания у детей, больных МВ, в зависимости от клинических особенностей течения заболевания;
3. сопоставить основные показатели спирометрии и КБФГ у больных МВ детей;
4. разработать способ диагностики степени обструктивных нарушений вентиляции по данным КБФГ у детей с МВ для определения тяжести и прогноза заболевания.

**Научная новизна**

Изучены особенности функции внешнего дыхания по данным КБФГ у детей с МВ в сравнении со здоровыми сверстниками.

Впервые выявлены изменения параметров функции внешнего дыхания у детей, больных МВ, в зависимости от клинических особенностей течения заболевания.

Впервые установлено наличие сильной отрицательной корреляционной связи между основными маркерами бронхиальной обструкции по данным спирометрии и КБФГ.

Разработан инновационный способ диагностики степени тяжести вентиляционных нарушений (патент № 2678952 «Способ диагностики обструктивных нарушений функций внешнего дыхания у детей, больных муковисцидозом»), учитывающий функциональное состояние органов дыхания по данным КБФГ (уровень АРД<sub>2</sub>) и клинические данные (балл по шкале Швахмана-Брасфилда).

### **Практическая значимость**

КБФГ может быть использована как способ комплексной оценки состояния верхних и нижних дыхательных путей у больных МВ, начиная с первых месяцев жизни.

У больных МВ при получении по результатам КБФГ значений АРД<sub>1</sub> более 100 мкДж следует предполагать наличие назальной обструкции.

Повышение сигнала АРД<sub>2</sub> более 0,2 мкДж свидетельствует об обструкции нижних дыхательных путей за счет обтурационного компонента.

Детям младше 6 лет целесообразно проводить КБФГ в целях раннего выявления обструктивных изменений и мониторинга респираторной функции. Использование программного обеспечения Prognosis («Программа для оценки функции внешнего дыхания у детей с муковисцидозом Prognosis», свидетельство о государственной регистрации программ для электронно-вычислительных машин № 2018616255) способствует корректной интерпретации результатов КБФГ у детей с МВ.

### **Положения, выносимые на защиту**

Обтурационный компонент бронхообструктивного синдрома у больных МВ младше 6 лет проявляется большей, чем у здоровых лиц, величиной АРД<sub>3</sub>. В старшем возрасте у больных МВ формируются обструктивные нарушения со стороны верхних и нижних дыхательных путей.

Выявлены изменения параметров функции внешнего дыхания у детей, больных МВ, в зависимости от клинических особенностей течения заболевания.

Усовершенствованный подход к интерпретации результатов КБФГ с учетом оценки по шкале Швахмана-Брасфилда позволит объективно определить степень выраженности бронхиальной обструкции у детей с МВ.

### **Апробация результатов**

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на XII Национальном конгрессе с международным участием «Актуальные проблемы муковисцидоза» 24.04.2015, г. Москва; на 40-й конференции Международной ассоциации по исследованию легочных звуков (40th International Lung Sounds Association Conference), 25.09.2015, г. Санкт-Петербург; на XXVI Национальном конгрессе по болезням органов дыхания 18.10.2016, г. Москва; на XIII Национальном конгрессе «Инновационные достижения в диагностике и терапии муковисцидоза» 28.04.2017, г. Сергиев Посад, Московская область; на XVI Российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» с международным участием 25.10.2017, г. Москва; на XXVIII Национальном конгрессе по болезням органов дыхания 18.10.2018, г. Москва.

### **Личный вклад автора**

Автором осуществлен анализ литературы, освещающей современное состояние проблемы поражения органов дыхания при МВ. Также проведено клиническое обследование пациентов основной и контрольной группы, дана оценка клинического состояния больных МВ детей в соответствии со шкалой Швахмана-Брасфилда (ШШБ), выполнены функциональные диагностические тесты – пульсоксиметрия, КБФГ. Проведен статистический анализ полученной информации. На основании полученных результатов сформированы выводы и разработаны практические рекомендации.

### **Внедрение в практику**

Диссертационная работа выполнялась в рамках инициативной научно-исследовательской работы «Разработка новых программ и технологий снижения потерь здоровья детского населения» (номер государственной регистрации № АААА-А15-115123110105-5) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России). Материалы диссертации внедрены в практическую работу пульмонологического отделения бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Областная детская клиническая больница» г. Омска (БУЗОО ОДКБ), в учебный процесс кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 24 работы, в том числе 4 статьи в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией. Получен 1 патент «Способ диагностики обструктивных нарушений функций внешнего дыхания у детей, больных муковисцидозом» № 2678952 от 04.02.2019 на основании заявки № 2018101682/14 от 17.01.2018 года. Получено свидетельство о государственной регистрации программы для электронно-вычислительных машин № 2018616255 от 25.05.2018 года «Программа для оценки функции внешнего дыхания у детей с муковисцидозом Prognosis» на основании заявки № 2018613452 от 10.04.2018 года.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 180 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, изложения материалов и методов исследования, результатов работы (главы 3, 4, 5), клинических примеров, заключения, выводов, практических рекомендаций, перечня сокращений и условных обозначений, списка литературы (295 источников, из них 209 иностранных). Иллюстративный материал включает 40 таблиц и 36 рисунков.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы исследования.

Работа выполнена в ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России (ректор – д.м.н., профессор М. А. Ливзан), на кафедре госпитальной педиатрии (заведующий – д.м.н., доцент Е. Б. Павлинова), в БУЗОО ОДКБ (главный врач О. Ю. Горбунов) в 2013-2017 годах. Исследование одобрено этическим комитетом ОмГМУ (протокол № 58 от 14.11.2013).

Проведено одномоментное исследование методом поперечного среза. Дизайн исследования включал два последовательных этапа работы (рисунок 1).



Рисунок 1. Дизайн клинического исследования

На первом этапе задачей работы являлся сравнительный анализ параметров функции внешнего дыхания детей с МВ и их здоровых сверстников.

На основании анамнестических данных были сформированы основная и контрольная группы. В основную группу были включены 48 детей в возрасте от 3 месяцев до 17 лет 11 месяцев с установленным в соответствии с рекомендациями экспертов European Cystic Fibrosis Society 2014 диагнозом МВ.

Критерии включения детей в основную группу: ремиссия бронхолегочного процесса, информированное добровольное согласие законных представителей ребенка либо подростка пятнадцати лет и старше на участие в исследовании. Критерии исключения: обострение бронхолегочного процесса, отсутствие информированного добровольного согласия законных представителей ребенка либо подростка пятнадцати лет и старше на участие в исследовании.

Контрольная группа была сформирована из 91 ребенка в возрасте от 3 месяцев до 17 лет 11 месяцев. Критерии включения в контрольную группу: а) условно-здоровые дети

без острых либо хронических заболеваний органов дыхания; б) отсутствие хронической соматической патологии, способствующей развитию бронхообструктивного синдрома (паразитарные инвазии, заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта, врожденные и приобретенные пороки сердца с обогащением малого круга кровообращения); г) отсутствие заболеваний центральной и периферической нервной системы, приводящих к формированию дыхательной недостаточности; д) информированное добровольное согласие законных представителей ребенка либо подростка пятнадцати лет и старше на участие в исследовании. Критерии исключения: а) наличие у ребенка на момент проведения исследования симптомов острого респираторного заболевания; б) дети с хроническими заболеваниями органов дыхания; в) наличие хронической соматической патологии, способствующей развитию бронхообструктивного синдрома (паразитарные инвазии, заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта, врожденные и приобретенные пороки сердца с обогащением малого круга кровообращения); г) наличие заболеваний центральной и периферической нервной системы, приводящих к формированию дыхательной недостаточности д) активное курение ребенка либо подростка; е) отсутствие информированного добровольного согласия законных представителей ребенка либо подростка пятнадцати лет и старше на участие в исследовании.

Учитывая прогрессивное течение заболевания с одной стороны, и с другой – способность ребенка к проведению спирометрии, пациенты были разделены на 4 подгруппы. Дети с МВ, не достигшие возраста 6 лет, вошли в 1 подгруппу, больные МВ старше 6 лет были включены во 2 подгруппу. 3 подгруппу составили дети младше 6 лет без патологии органов дыхания, а условно-здоровые дети в возрасте 6 лет и старше сформировали 4 подгруппу.

Оценка состояния функции внешнего дыхания методом КБФГ была проведена у всех детей, включенных в исследование на данном этапе. Для проведения КБФГ использовался прибор бронхофонографический диагностический автоматизированный «ПАТТЕРН-01», в комплекте с ноутбуком Asus EeePC 1225B. У детей до года запись дыхательных шумов проводилась в положении лежа, у детей старше года в положении сидя при спокойном дыхании. Ингаляционная терапия у больных МВ осуществлялась за 8 часов до момента проведения исследования. По завершении записи дыхания пациента программой проводился автоматический расчет  $APD_1$ ,  $APD_2$  и  $APD_3$ . В качестве опорных показателей использовались данные Н. А. Геппе [Н. А. Геппе, В. С. Малышев, 2016]:  $APD_1$  – менее 100 мкДж,  $APD_3$  – менее 10 мкДж,  $APD_2$  – менее 0,2 мкДж. Величина  $APD_1$  характеризовала состояние верхних дыхательных путей (носоглотка),  $APD_3$  отражал



состояние трахеи и бронхов крупного и среднего калибра, АД<sub>2</sub> – бронхов мелкого калибра и бронхиол.

Дополнительно для лиц 2 и 4 подгруппы проводилась спирометрия. Функция внешнего дыхания детей, больных МВ, оценивалась с помощью спирометра SpirovitSP-1R (Schiller, Швейцария), пациенты контрольной группы были обследованы с помощью спирометра SpiroUSB с программой Spida 5 (MICRO MEDICAL, Великобритания). Оценивались жизненная емкость легких (ЖЕЛ), ОФВ<sub>1</sub>, форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) и пиковая скорость выдоха (ПСВ). Рестриктивные нарушения вентиляции проявлялись снижением ЖЕЛ менее 80 % от расчетного показателя. Легкие вентиляционные нарушения по обструктивному типу регистрировались при ОФВ<sub>1</sub> 70-79 %, умеренные – 60-69 %, среднетяжелые – 50-59 %, тяжелые – 35-49 %, крайне тяжелые – ОФВ<sub>1</sub> менее 35 % [А. Г. Чучалин и др., 2014]. Смешанные вентиляционные нарушения отмечались при одномоментном снижении ЖЕЛ и ОФВ<sub>1</sub> менее 80 %.

На втором этапе исследования было изучено состояние функции внешнего дыхания у детей с МВ в зависимости от клинических особенностей течения заболевания.

Клиническое состояние органов дыхания характеризовали итоговая оценка состояния больного по ШШБ в модификации С. В. Рачинского и Н. И. Капранова [Н. И. Капранов, Н. Ю. Каширская, 2011], изменения на мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) или рентгенографии органов грудной клетки, а также наличие осложнений. Оценка функционального состояния органов дыхания проводилась с помощью пульсоксиметрии (пульсоксиметр ВРМ-200, Bionics/Biosys, Южная Корея), исследования газового состава крови (анализатор газов и электролитов крови EASYSTAT, Medica Corp., США), спирометрии и КБФГ. Исследование влияния класса мутаций *CFTR* на течение заболевания проводилась у больных с двумя идентифицированными аллелями. Микробиологический статус детей с МВ определялся согласно Национальному консенсусу «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия» [Е. И. Кондратьева, Н. Ю. Каширская, Н. И. Капранов и др., 2016].

Для статистической обработки данных использовались пакеты прикладных программ Statistica 6.1 (StatSoft, США), Doctopstat 1.9 (Moiseev I.A., Россия), NCSS 2004 (NCSS, США). Данные представлялись как Медиана [Нижний квартиль; Верхний квартиль] (Me [QL; QU]). Проверка гипотез осуществлялась путем выявления различий между группами с применением параметрических (t-критерий для независимых выборок) и непараметрических методов (критерий Манна-Уитни – U, критерий Краскела-Уоллиса – H, критерий Фишера – F, критерий  $\chi^2$ ), нелинейного регрессионного анализа. Вычислялся относительный риск (ОР) с определением 95 % доверительного интервала (ДИ).

Направление и силу связи между явлениями определяли с помощью коэффициента корреляции Спирмена ( $\rho_s$ ). Для определения диагностической ценности прогностической модели использовалась ROC-кривая с последующим определением площади под ней. При всех статистических расчетах критический уровень ошибки  $p$  принимался равным 0,05.

### Основные результаты исследования и их обсуждение

В 1 подгруппу было включено 23 ребенка с МВ, 3 подгруппа была сформирована из 43 детей младше 6 лет. Группы были сопоставимы между собой по возрасту ( $t$ -критерий для независимых выборок,  $p = 0,298$ ) и полу (критерий  $\chi^2$ ,  $p = 0,438$ ).

При сравнении показателей физического развития больных МВ и их здоровых сверстников не установлено значимых отличий по росту ( $U$ ,  $p = 0,729$ ), в то время как вес детей с МВ был меньше ( $U$ ,  $p = 0,017$ ).

При инструментальной оценке степени дыхательной недостаточности методом пульсоксиметрии, сатурация ( $SpO_2$ ) определялась в пределах нормального диапазона и у детей группы контроля, и у больных МВ в периоде ремиссии заболевания ( $U$ ,  $p = 0,071$ ).

Оценка функции внешнего дыхания с помощью КБФГ показала, что медианы акустических компонентов работы дыхания у детей 1 и 3 подгрупп находились в пределах нормы во всех частотных диапазонах, что отражало отсутствие вентиляционных нарушений. Однако у детей с МВ отмечена большая, чем у здоровых лиц, величина  $APD_3$ , характеризующая возможное наличие обтурационного компонента бронхообструктивного синдрома на уровне бронхов среднего калибра (таблица 1). Это было связано с нарушением мукоцилиарного клиренса у больных МВ вследствие течения воспалительного процесса и продукции большого количества вязкой мокроты, которая, тем не менее, адекватно эвакуировалась из респираторного тракта на фоне регулярной ингаляционной терапии и кинезитерапии.

Таблица 1

Результаты исследования функции внешнего дыхания детей младше 6 лет по данным компьютерной бронхофонографии, Me [QL; QU]

Показатель	Основная группа, 1 подгруппа (n = 23)	Контрольная группа, 3 подгруппа (n = 43)	p
$APD_1$ , мкДж	13,47 [7,22; 38,80]	32,26 [8,59; 61,35]	0,221
$APD_2$ , мкДж	0,076 [0,026; 0,131]	0,053 [0,026; 0,122]	0,447
$APD_3$ , мкДж	1,590 [0,954; 2,461]	0,896 [0,518; 1,940]	0,019*

Примечание:  $p$  – критерий Манна-Уитни, \* – различия между группами значимы,  $p < 0,05$

Во 2 подгруппу было включено 25 детей с МВ, 4 подгруппа была сформирована из 48 детей и подростков старше 6 лет. Группы были сопоставимы между собой по возрасту ( $t$ -критерий для независимых выборок,  $p = 0,523$ ) и полу (критерий  $\chi^2$ ,  $p = 0,617$ ).

При сравнительной оценке физического развития пациентов 2 и 4 подгрупп у больных МВ отмечены значимо более низкие показатели физического развития как по росту ( $U, p = 0,000$ ), так и по величине индекса массы тела ( $U, p = 0,000$ ).

Функциональное состояние органов дыхания ожидаемо было хуже у детей с МВ. Медиана  $SpO_2$  в основной группе была ниже, чем в группе контроля, и составила 97,0 [95,0; 98,0] % против 98,0 [97,0; 99,0] % ( $U, p = 0,008$ ).

Результаты спирометрии больных МВ отражали снижение функциональных возможностей легких и были значимо ниже, чем у здоровых лиц (таблица 2).

Таблица 2

Результаты спирометрии детей основной и контрольной групп, Me [QL; QU]

Показатель	Основная группа, 2 подгруппа (n = 25)	Контрольная группа, 4 подгруппа (n = 48)	p
ЖЕЛ, %	75,0 [62,0; 95,0]	92,5 [85,5; 100,0]	0,003*
ФЖЕЛ, %	70,0 [55,0; 84,0]	85,0 [79,0; 95,5]	0,001*
ОВФ <sub>1</sub> , %	72,0 [56,0; 90,0]	93,5 [86,0; 100,5]	0,00005*
ПСВ, %	83,0 [71,0; 106,0]	95,0 [85,5; 105,5]	0,045*

Примечание: p – критерий Манна-Уитни, \* – различия между признаками значимы,  $p < 0,05$

По результатам КБФГ подтверждено наличие вентиляционных нарушений у пациентов основной группы. Величины акустических компонентов работы дыхания, зарегистрированные у детей, страдающих МВ, в несколько раз превышали значения, полученные в процессе обследования контрольной группы. Это свидетельствовало о поражении как верхних, так и нижних дыхательных путей при МВ (таблица 3).

Таблица 3

Функция внешнего дыхания детей старше 6 лет  
по данным компьютерной бронхофонографии, Me [QL; QU]

Показатель	Основная группа, 2 подгруппа (n=25)	Контрольная группа, 4 подгруппа (n=48)	p
АРД <sub>1</sub> , мкДж	112,02 [90,63; 124,66]	44,88 [18,07; 83,25]	0,000003*
АРД <sub>2</sub> , мкДж	0,169 [0,073; 0,294]	0,032 [0,010; 0,090]	0,000005*
АРД <sub>3</sub> , мкДж	2,597 [1,667; 3,079]	0,537 [0,119; 1,609]	0,000003*

Примечание: p – критерий Манна-Уитни, \* – различия между признаками значимы,  $p < 0,05$

Чувствительность КБФГ в диагностике бронхиальной обструкции у детей с МВ составила 68,75 %, специфичность – 100 %.

Таким образом, у больных МВ младше 6 лет в сравнении со здоровыми сверстниками по данным КБФГ отмечалось повышение АРД<sub>3</sub>, как проявление обтурационного компонента бронхообструктивного синдрома. В старшей возрастной

группе при МВ по результатам КБФГ наблюдалось поражение верхних и нижних дыхательных путей.

Далее была дана оценка состояния функции внешнего дыхания детей, страдающих МВ, в зависимости от клинических особенностей течения заболевания.

У пациентов 1 подгруппы, имевших затруднение носового дыхания на фоне течения хронического синусита, медиана  $АРД_1$  достигала 105,7 [55,9; 113,9] мкДж и была существенно выше, чем у детей без признаков назальной обструкции ( $U, p = 0,017$ ). Наличие перибронхиальной инфильтрации по данным МСКТ легких сопровождалось более высокими значениями  $АРД_3$  ( $U, p = 0,007$ ), однако изменения показателя регистрировались в пределах нормативного диапазона, что снижало его диагностическую значимость. У пациентов с разнокалиберными влажными хрипами интенсивность  $АРД_2$  доходила до 0,148 [0,110; 0,323] мкДж против 0,046 [0,021; 0,119] мкДж у больных, не имевших патологических дыхательных шумов ( $U, p = 0,016$ ). Обтурация густым секретом просвета мелких бронхов способствовала нарушению бронхиальной проводимости: значительное усиление сигнала  $АРД_2$  отмечено при наличии МСКТ-признаков мукостаза (0,323 [0,127; 0,331] мкДж,  $U, p = 0,027$ ) и бронхиолита (0,327 [0,323; 0,331] мкДж,  $U, p = 0,031$ ).

Повышение  $АРД_1$  у детей 2 подгруппы, как и в 1 подгруппе, было ассоциировано с назальной обструкцией ( $U, p = 0,007$ ), однако данные изменения носили более выраженный характер, достигая 119,1 [106,3; 129,4] мкДж. Медиана  $АРД_3$  не выходила за пределы референтного интервала, а ее более высокие значения отмечались при наличии перибронхиальной инфильтрации ( $U, p = 0,031$ ) и признаков мукостаза ( $U, p = 0,025$ ). Обтурация просвета мелких дыхательных путей густым вязким секретом способствовала нарастанию бронхообструкции и существенному повышению  $АРД_2$  до 0,283 [0,177; 0,316] мкДж ( $U, p = 0,006$ ). Не установлено значимого увеличения  $АРД_2$  при наличии у больных бронхоэктазов ( $U, p = 0,074$ ), однако у детей, на МСКТ-снимках которых обнаруживались заполненные содержимым бронхоэктазы,  $АРД_2$  был в 2,6 раз выше, чем у пациентов с бронхоэктазами без признаков мукостаза ( $U, p = 0,021$ ), что подчеркивало роль аномально густой и вязкой мокроты в патогенезе бронхообструктивного синдрома при МВ. Наличие мукостаза также способствовало значительному снижению  $ОФВ_1$  у детей с бронхоэктазами ( $U, p = 0,0006$ ).

Учитывая вышеизложенное, независимо от возраста больного МВ, повышение  $АРД_1$  более 100 мкДж было ассоциировано с назальной обструкцией, повышение  $АРД_2$  более 0,2 мкДж было обусловлено наличием мукостаза.

В последующем проводился анализ факторов, оказывающих потенциальное влияние на функциональное состояние органов дыхания при МВ. Рассматривались немодифицируемые (класс мутаций *CFTR* и пол) и модифицируемые (микробиота дыхательных путей) факторы.

Частота встречаемости полиморфных вариантов *CFTR* у детей Омской области была сопоставима с российскими данными. Был проведен анализ клинко-функционального состояния органов дыхания у пациентов основной группы в зависимости от классов выявленных мутаций.

В 1 подгруппе большинство больных (9 человек) были гомозиготами по мутациям *CFTR* II класса. Генотипы, гомозиготные по мутациям *CFTR* I класса, выявлены у 3 детей, 4 ребенка были компаунд-гетерозиготами по мутациям *CFTR* I и II класса. «Мягкие» мутации *CFTR* (IV класс) диагностированы у 3 пациентов. Состояние больных в соответствии со ШШБ характеризовалось как удовлетворительное (H,  $p = 0,203$ ). Наиболее частым изменением на МСКТ была неравномерность пневматизации легочных полей, отражавшая наличие бронхопальмональной обструкции (F,  $p = 0,269$ ). Она встречалась у подавляющего большинства пациентов независимо от классов мутаций *CFTR*. При анализе протоколов КБФГ величины  $APD_1$ ,  $APD_2$  и  $APD_3$  находились в пределах нормальных значений. Существенных отличий в функции внешнего дыхания в диапазоне низких (H,  $p = 0,891$ ), средних (H,  $p = 0,997$ ) и высоких частот (H,  $p = 0,550$ ) у детей 1 подгруппы в зависимости от классов мутаций *CFTR* не установлено.

Во 2 подгруппе преобладали пациенты, гомозиготные по мутациям *CFTR* II класса (11 детей). Несколько реже встречались больные, компаунд-гетерозиготные по мутациям I и II класса (9 человек), у 2 детей были обнаружены две мутации I класса, 1 ребенок имел «мягкий» генотип (V класс). Клиническое состояние больных было расценено как средней тяжести (H,  $p = 0,698$ ). Отмечено, что дети, компаунд-гетерозиготные по мутациям I и II класса, значимо чаще формировали бронхоэктазы в сравнении с пациентами, гомозиготными по мутациям II класса (F,  $p = 0,042$ ). Относительный риск развития бронхоэктазов при генотипе, компаунд-гетерозиготном по мутациям I и II класса, составил 1,833 [1,07; 3,14]. Подобный результат объясним большим угнетением функции белка *CFTR* у больных, компаунд-гетерозиготных по мутациям I и II классов, в сравнении с комбинациями аллелей, относящихся ко II классу. При проведении спирометрии и КБФГ значимых отличий в показателях функции внешнего дыхания у детей с различными классами мутаций *CFTR* не выявлено (H,  $p = 0,883$  для  $OFV_1$ ,  $p = 0,905$  для  $APD_2$ ).

Таким образом, не установлено влияния класса мутации *CFTR* на функциональное состояние органов дыхания у пациентов 2 подгруппы. Однако у больных, компаунд-

гетерозиготных по мутациям I и II классов, в 1,833 раза повышен риск формирования бронхоэктазов в сравнении с гомозиготами по мутациям II класса. Следует предположить, что в дальнейшем это может привести к худшим показателям легочной функции у данной категории больных за счет более интенсивного нарастания явлений бронхообструкции.

Для уточнения возможных гендерных различий в течении бронхолегочного процесса при МВ была проведена сравнительная оценка клинико-функционального состояния детей в зависимости от пола.

Среди пациентов 1 подгруппы отмечено незначительное преобладание девочек – 13 (56,5 %). На момент проведения обследования их клиническое состояние было расценено как удовлетворительное, мальчиков – как хорошее (U,  $p = 0,089$ ). У больных женского пола чаще наблюдались изменения на МСКТ легких, однако данные отличия были не значимы (F,  $p > 0,05$ ). Результаты КБФГ соответствовали норме во всех частотных диапазонах. Значения  $APD_1$  (U,  $p = 0,204$ ),  $APD_2$  (U,  $p = 0,495$ ) и  $APD_3$  (U,  $p = 0,369$ ) у мальчиков и девочек были сопоставимы. Таким образом, у детей дошкольного возраста не установлено значимых гендерных различий в клинико-функциональном состоянии органов дыхания, однако прослеживалась тенденция к более тяжелому течению МВ у лиц женского пола.

Среди пациентов 2 подгруппы отмечено незначительное преобладание мальчиков – 13 (52 %). Клиническое состояние детей обеих групп было расценено как средней степени тяжести, однако медиана итогового балла по ШШБ у девочек была значимо ниже и приближалась к значениям, отражающим тяжелое течение заболевания (U,  $p = 0,001$ ). Обострения респираторного синдрома чаще отмечались у лиц женского пола: у них в год случалось до 3,0 [1,5; 3,5] эпизодов против 1,0 [1,0; 2,0] у лиц мужского пола (U,  $p = 0,02$ ). Более тяжелое поражение органов дыхания наблюдалось в группе девочек: у них по данным МСКТ значимо чаще выявлялись признаки эмфиземы легких (F,  $p = 0,005$ , ОР 4,875 [1,31; 18,17]), бронхоолита (F,  $p = 0,005$ , ОР = 3,611 [1,29; 10,06]), пневмофиброза (F,  $p = 0,039$ , ОР = 1,625 [1,06; 2,49]), бронхоэктазов (F,  $p = 0,005$ , ОР = 2,167 [1,21; 3,89]), а при проведении спирометрии регистрировались более выраженные вентиляционные нарушения. В группе девочек установлена меньшая величина ЖЕЛ, которая составила 60,5 [56,0; 87,5] % против 84,0 [74,0; 103,0] % у мальчиков (U,  $p = 0,034$ ). Разница медиан  $OFV_1$  и  $FЖЕЛ$  была на пороге значимости (U,  $p = 0,073$  и  $p = 0,053$  соответственно). По данным КБФГ не установлено гендерных отличий в течение респираторного синдрома у больных старше 6 лет. Значения  $APD_1$  (U,  $p = 0,463$ ),  $APD_2$  (U,  $p = 0,913$ ) и  $APD_3$  (U,  $p = 0,935$ ) у мальчиков и девочек были сопоставимы.

По результатам исследования установлено, что у девочек старше 6 лет МВ характеризовался более тяжелым течением респираторного синдрома в сравнении с мальчиками. Эпизоды обострений отмечались чаще, функциональное состояние органов дыхания характеризовалось большей степенью снижения ЖЕЛ, при сопоставимых с мальчиками результатах КБФГ в высокочастотной части спектра. Женский пол в школьном и подростковом возрасте повышал ОР формирования эмфиземы легких, пневмофиброза, бронхоэктазов и бронхиолита.

Влияние хронической инфекции *Pseudomonas (P.) aeruginosa* на течение респираторного синдрома при МВ хорошо изучено. В настоящий момент актуальной задачей является описание акустических характеристик дыхания по данным КБФГ у детей с различным микробиологическим статусом, ввиду отсутствия данных по этой проблеме.

В течение 12 месяцев, предшествовавших проведению исследования, хроническая колонизация дыхательных путей *P. aeruginosa* установлена у 2 (8,7 %) детей 1 подгруппы, интермиттирующий рост *P. aeruginosa* был зафиксирован у 7 (30,4 %) детей. Чуть больше трети пациентов (8 человек, 34,8 %) имели статус больных, свободных от *P. aeruginosa*, а 6 человек (26,1 %) никогда не были инфицированы синегнойной палочкой.

Отмечена тенденция к ухудшению клинического состояния детей в зависимости от их микробиологического статуса ( $H, p = 0,083$ ). В случае хронической колонизации *P. aeruginosa* у больных отмечались более высокие цифры среднего давления в легочной артерии, достигающие значений легочной гипертензии 1 степени ( $H, p = 0,034$ ), а также существенно возрастала частота обострений респираторного синдрома в сравнении с никогда не инфицированными *P. aeruginosa* лицами ( $H, p = 0,018$ ).

По данным КБФГ у детей с хронической инфекцией *P. aeruginosa* регистрировалась выраженная обструкция на уровне мелких бронхов. Медиана  $APD_2$  в данной группе составила 0,327 [0,323; 0,331] мкДж ( $H, p = 0,025$ ). Значимых отличий в уровнях  $APD_1$  и  $APD_3$  у детей в зависимости от микробиологического статуса не получено ( $H, p = 0,304$  и  $p = 0,154$  соответственно). Признаки мукостаза ( $F, p = 0,012$ ) и бронхиолита ( $F, p = 0,007$ ) по результатам МСКТ легких чаще обнаруживались у детей с хронической синегнойной инфекцией.

С возрастом отмечено существенное изменение структуры микробиологического профиля больных. При мониторинге посевов мокроты детей 2 подгруппы в течение 12 месяцев хроническая инфекция *P. aeruginosa* была установлена у 12 (48 %) человек, реже отмечался интермиттирующий высеv патогена – в 5 (20 %) случаев. Статус больных, свободных от *P. aeruginosa*, был зарегистрирован у 7 (28 %) детей, 1 (4 %) ребенок никогда не был инфицирован *P. aeruginosa*.

Лучшие показатели клинического состояния наблюдались у пациентов с интермиттирующим высеvom *P. aeruginosa* ( $H, p = 0,022$ ). Как и у детей 1 подгруппы, во 2 подгруппе наибольшая частота обострений респираторного синдрома отмечалась при хроническом инфицировании *P. aeruginosa* ( $H, p = 0,030$ ). Среднее давление в легочной артерии в данном возрасте не имело значимых отличий между больными и соответствовало легочной гипертензии 1 степени ( $H, p = 0,395$ ). Хроническая синегнойная инфекция была ассоциирована с выраженными структурными изменениями в легких, такими как бронхоэктазы ( $F, p = 0,011$ ), эмфизема ( $F, p = 0,024$ ), мукостаз ( $F, p = 0,003$ ).

По данным спирометрии подтверждено негативное влияние хронического инфекционно-воспалительного процесса, обусловленного *P. aeruginosa*, на состояние функции внешнего дыхания у больных МВ. У детей с хронической инфекцией *P. aeruginosa* наблюдались наиболее тяжелые вентиляционные нарушения, со снижением ФЖЕЛ до 56,0 [42,5; 70,5] % ( $H, p = 0,034$ ) и ОФВ<sub>1</sub> до 57,5 [45,0; 71,5] % ( $H, p = 0,016$ ). В тоже время анализ паттернов дыхания в зависимости от микробиологического статуса больных не выявил значимых отличий в величинах АД<sub>1</sub> ( $H, p = 0,135$ ), АД<sub>2</sub> ( $H, p = 0,090$ ) и АД<sub>3</sub> ( $H, p = 0,248$ ) между группами; отмечена тенденция к повышению АД<sub>2</sub> при хронической инфекции *P. aeruginosa*. Вероятнее всего, у больных с хронической инфекцией *P. aeruginosa* в условиях выраженного мукостаза наблюдался феномен «гашения» звуковых сигналов КБФГ.

Таким образом, независимо от возраста детей, хроническое инфицирование синегнойной палочкой сопровождалось признаками мукостаза по данным МСКТ, а у детей старше 6 лет чаще обнаруживались бронхоэктазы и эмфизема. Результаты спирометрии свидетельствовали о большей тяжести обструктивных изменений у данной категории больных. КБФГ в случае хронической синегнойной инфекции сопровождалась существенным повышением АД<sub>2</sub> у детей дошкольного возраста, в группе детей старше 6 лет АД<sub>2</sub> не имел значимых отличий от «свободных» и не инфицированных *P. aeruginosa* лиц, вероятно, за счет затухания звуковых сигналов в условиях выраженного мукостаза.

Последним этапом работы было сопоставление основных показателей спирометрии и КБФГ у больных МВ, с последующей разработкой способа диагностики степени обструктивных нарушений вентиляции по данным КБФГ у детей с МВ для определения тяжести и прогноза заболевания.

Для установления взаимосвязей между основными показателями КБФГ и спирометрии был проведен сравнительный анализ паттернов дыхания и спирограмм у детей 2 подгруппы в зависимости от степени тяжести бронхиальной обструкции. Уже при легкой вентиляционной недостаточности отмечалось повышение АД<sub>1</sub> и АД<sub>2</sub>, в то время



как  $APD_3$  не выходил за пределы референтных значений. Подобные результаты отражали нарушение проходимости воздухоносных путей на уровне мелких бронхов и верхних дыхательных путей, что крайне характерно для МВ.

Повышение  $APD_1$  у больных МВ было ассоциировано с назальной обструкцией. Значимой взаимосвязи между  $APD_1$  и  $OФВ_1$  не выявлено ( $\rho_s, p = 0,056$ ). Между  $APD_3$  и  $OФВ_1$  обнаружена умеренная отрицательная корреляционная связь ( $\rho_s = -0,61, p = 0,001$ ), однако  $APD_3$  у больных МВ находился в пределах нормы и поэтому не имел значимого диагностического веса. Наиболее сильная корреляционная связь была установлена между  $OФВ_1$  и  $APD_2$  ( $\rho_s = -0,70, p = 0,0001$ ). По мере нарастания степени тяжести вентиляционной недостаточности от легкой к среднетяжелой происходило прогрессирующее увеличение медианы  $APD_2$ , но при тяжелой бронхообструкции у большинства больных  $APD_2$  был в пределах нормы, что способствовало ошибочной интерпретации результатов (рисунок 2).

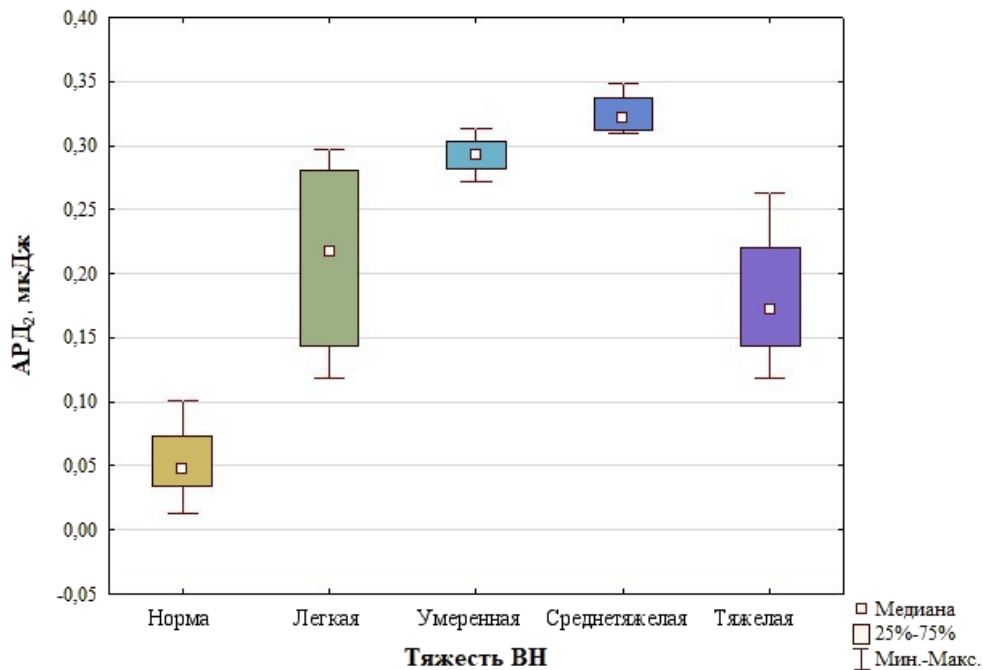


Рисунок 2. Динамика акустического компонента работы дыхания в диапазоне высоких частот в зависимости от степени тяжести вентиляционной недостаточности

Тяжелая вентиляционная недостаточность сопровождалась выраженным мукостазом, что создавало крайне высокую вероятность полной обтурации просвета бронха вязкой мокротой с последующей блокадой распространения звуковых волн. Это приводило к получению ложноотрицательных результатов КБФГ у данной группы больных.

При анализе дополнительных параметров, способных влиять на величину  $OФВ_1$ , отмечена сильная прямая связь между  $OФВ_1$  и итоговым баллом по ШШБ ( $\rho_s = 0,81$ ,

$p = 0,000001$ ). Установлено, что величина  $ОФВ_1$  у детей, набравших 40 и менее баллов по ШШБ, была значимо ниже, чем у лиц, имевших более мягкое течение заболевания ( $H$ ,  $p = 0,001$ ). По мере нарастания вентиляционных нарушений отмечено прогрессивное снижение суммы баллов по ШШБ, и итоговая оценка у больных с тяжелой бронхообструкцией была ниже, чем в прочих группах ( $H$ ,  $p = 0,002$ ), её медиана составила 37,5 [35,0; 40,0] баллов. Именно у этих больных отмечался феномен «гашения» звуковых сигналов  $АРД_2$ . Учитывая вышеизложенное, у ребенка, набравшего 40 и менее баллов по ШШБ, следовало предполагать наличие тяжелой бронхиальной обструкции, особенно при получении результатов КБФГ, близких к нормальным.

Между суммой баллов по ШШБ и величиной  $АРД_2$  выявлены отрицательные корреляционные связи средней силы ( $\rho_s = -0,50$ ,  $p = 0,011$ ). Таким образом, стало возможно определить зависимость, позволяющую оценить степень тяжести бронхиальной обструкции у детей младше 6 лет на основании клинической оценки состояния по ШШБ и величины  $АРД_2$  по данным КБФГ. Однако зависимость между показателями  $ОФВ_1$ ,  $АРД_2$  и оценкой по ШШБ оказалась более сложной, чем можно представить линейным уравнением. В связи с этим массив данных был разделен на 2 части:

1) пациенты с оценкой по ШШБ 40 и менее баллов ( $n = 6$ ). В связи с тем, что ШШБ в данном случае довольно ригидно отражал состояние пациентов, а также в связи с малым объемом выборки, оценка по ШШБ не учитывалась. Взаимосвязь между показателями  $ОФВ_1$  ( $A$ ) и  $АРД_2$  ( $B$ ) описывалась уравнением вида

$$A = 1377,632B^2 - 601,5289B + 101,776 \quad (1)$$

2) Пациенты с оценкой по ШШБ более 40 баллов ( $n = 19$ ). Взаимосвязь между показателями  $ОФВ_1$  ( $A$ ),  $АРД_2$  ( $B$ ) и оценкой по ШШБ ( $C$ ) описывалась уравнением вида

$$A = -4325460B^6 + 4354851B^5 - 1713726B^4 + 326601,2B^3 - 29544,15B^2 + 874,33B + 0,26C + 81,7 \quad (2)$$

На основе сочетания математических моделей (1) и (2) была создана компьютерная программа Prognosis (свидетельство о государственной регистрации программы для электронно-вычислительных машин № 2018616255), позволяющая прогнозировать величину  $ОФВ_1$  в зависимости от клинического состояния ребенка и результатов КБФГ. Операционные характеристики программы характеризовали разработанную модель как хорошую: коэффициент детерминации составил 0,88, средняя относительная ошибка аппроксимации – 7,3 %.

Для оценки качества полученной прогностической модели была построена ROC-кривая. Площадь под кривой составила 0,91753, что свидетельствовало об «отличном» качестве модели. Чувствительность предложенной прогностической модели составила

80 %, специфичность – 100 %. Полученная прогностическая модель позволила определять расчетную величину  $ОВФ_1$  на момент обследования, что исключало ошибочную интерпретацию результатов КБФГ и тем самым повышало чувствительность метода, а степень тяжести вентиляционных нарушений у ребенка определялась в зависимости от предсказанных значений  $ОВВ_1$ .

Таким образом, установлено наличие сильной отрицательной корреляционной связи между  $ОВВ_1$  и  $АРД_2$ . Взаимосвязь данных показателей имела нелинейный характер. Дополнительный учёт клинического состояния больного с использованием ШШБ позволил разработать прогностическую модель, обладающую высокой чувствительностью и специфичностью.

## ВЫВОДЫ

1. Функция внешнего дыхания у детей с МВ характеризовалась формированием обструктивных нарушений вентиляции по данным КБФГ. У больных младше 6 лет регистрировалась большая величина  $АРД_3$  в сравнении со здоровыми сверстниками. Установлено значимое повышение величин  $АРД_1$ ,  $АРД_2$  и  $АРД_3$  у пациентов старше 6 лет в сравнении с контрольной группой. Чувствительность КБФГ в диагностике бронхиальной обструкции при МВ составила 68,75 %, специфичность – 100 %.

2. Нарушение функции внешнего дыхания у больных МВ по данным КБФГ характеризовалось патологическим повышением  $АРД_1$  и  $АРД_2$ . Повышение  $АРД_1$  наблюдалось при наличии назальной обструкции вследствие поражения придаточных пазух носа (1 подгруппа,  $p = 0,017$ ; 2 подгруппа,  $p = 0,007$ ). Увеличение  $АРД_2$  было ассоциировано с обтурацией просвета нижних дыхательных путей на фоне мукостаза (1 подгруппа,  $p = 0,027$ ; 2 подгруппа,  $p = 0,006$ ).

3. Сопоставление основных показателей спирометрии и КБФГ у больных МВ позволило установить наличие отрицательной сильной взаимосвязи между величиной  $ОВВ_1$  и уровнем  $АРД_2$  ( $r = - 0,7$ ,  $p = 0,0001$ ), что сделало возможным разработку способа диагностики обструктивных нарушений вентиляции у больных МВ на основании результатов КБФГ.

4. Способ диагностики нарушения функции внешнего дыхания, учитывающий результаты КБФГ и клиническое состояние больного, оцененное в баллах шкалы Швахмана-Брасфилда, позволил определять тяжесть обструктивных нарушений вентиляции у детей с МВ младше 6 лет. Разработанная прогностическая модель расценена как «отличная» (площадь под ROC-кривой 0,91753).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Больным МВ младше 6 лет для объективной оценки состояния функции внешнего дыхания рекомендуется проводить КБФГ с частотой не менее 1 раза в квартал с момента поступления ребенка под наблюдение в специализированный Центр МВ.

2. При увеличении АД<sub>1</sub> свыше 100 мкДж детей, имеющих затруднение носового дыхания, следует направлять на дополнительное обследование (консультация отоларинголога, МСКТ придаточных пазух носа).

3. Интерпретацию результата КБФГ в высокочастотной части спектра (АРД<sub>2</sub>) у больных МВ следует проводить с помощью программного обеспечения Prognosis (свидетельство о государственной регистрации программы для электронно-вычислительных машин № 2018616255 от 25.05.2018 года).

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

### Статьи, опубликованные в рецензируемых журналах

1. Павлинова, Е. Б. Современные методы исследования функции внешнего дыхания у детей, больных муковисцидозом / Е. Б. Павлинова, **И. А. Киршина** // **Педиатрия**. – 2014. – Т. 93, № 4. – С. 56-61.

2. Возможности компьютерной бронхофонографии в диагностике нарушений функции внешнего дыхания у больных с муковисцидозом / Е. Б. Павлинова, Т. И. Сафонова, **И. А. Киршина**, А. Г. Мингаирова, Н. Ю. Власенко, Н. А. Полянская // **Российский вестник перинатологии и педиатрии**. – 2016. – Т. 61, № 6. – С. 52-56.

3. Клиническое значение микробиоты легких и опыт применения ингаляционной антибактериальной терапии у детей омского центра муковисцидоза (серия случаев) / Е. Б. Павлинова, А. Г. Мингаирова, Т. И. Сафонова, **И. А. Киршина**, З. А. Закирова, Т. Ю. Корнеева, А. А. Шевлякова, Т. Я. Лапунова, О. П. Архипова, Н. Ю. Власенко, Н. А. Полянская, О. А. Савченко, В. И. Демченко // **Педиатрическая фармакология**. – 2018. – Т. 15, № 2. – С. 121-128.

4. Инновационный подход к диагностике бронхообструктивного синдрома у детей с муковисцидозом / Е. Б. Павлинова, Н. А. Геппе, В. С. Малышев, **И. А. Киршина**, Т. И. Сафонова, А. Г. Мингаирова // **Доктор.ру**. – 2019. – № 5 (160). – С. 6-10.

### Материалы конференций

1. Варианты полиморфизма гена CFTR у детей Омской области, больных муковисцидозом / Е. Б. Павлинова, Т. И. Сафонова, Т. Ю. Корнеева, А. А. Шевлякова, **И. А. Киршина** // Актуальные проблемы педиатрии : сб. материалов XVII конгр.

педиатров России с междунар. участием. – Москва, 2014. – С. 248.

2. Оценка состояния бронхолегочной системы у детей, больных муковисцидозом, по данным компьютерной бронхофонографии / Е. Б. Павлинова, Т. И. Сафонова, **И. А. Киршина**, Т. Ю. Корнеева, А. А. Шевлякова // Сборник материалов XXIV Национального конгресса по болезням органов дыхания. – Москва, 2014. – С. 157.

3. Возможности компьютерной бронхофонографии в оценке состояния функции внешнего дыхания у детей младше 5 лет, больных муковисцидозом / Е. Б. Павлинова, Т. И. Сафонова, **И. А. Киршина**, Т. Ю. Корнеева, А. А. Шевлякова // Вопросы детской эндокринологии. Мультидисциплинарный подход : сб. материалов регион. науч.-практ. конф., посвящ. 50-летию детской эндокринол. службы Омской обл. – Омск, 2015. – С. 30-32.

4. Компьютерная бронхофонография как метод оценки состояния бронхолегочной системы у детей с муковисцидозом / Е. Б. Павлинова, Т. И. Сафонова, **И. А. Киршина**, Т. Ю. Корнеева, А. А. Шевлякова // Актуальные проблемы педиатрии : сб. материалов XVIII конгр. педиатров России с междунар. участием. – Москва, 2015. – С. 176.

5. Павлинова, Е. Б. Роль бронхофонографии в диагностике бронхообструктивного синдрома у детей с муковисцидозом / Е. Б. Павлинова, Т. И. Сафонова, **И. А. Киршина** // Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. – Москва, 2015. – С. 183-184.

6. Павлинова, Е. Б. Оценка функции внешнего дыхания у детей до 5 лет, больных муковисцидозом / Е. Б. Павлинова, **И. А. Киршина** // Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека : сб. материалов II Всерос. (95-й ежегод.) науч. конф. студентов и молодых ученых с междунар. участием. – Иваново, 2015. – С. 48.

7. Состояние функции внешнего дыхания у детей, больных муковисцидозом, по данным компьютерной бронхофонографии и спирографии / Е. Б. Павлинова, Т. И. Сафонова, **И. А. Киршина**, Т. Ю. Корнеева, А. А. Шевлякова // Актуальные проблемы муковисцидоза : сб. тез. XII Нац. конгр. с междунар. участием. – Москва, 2015. – С. 69-70.

8. Клиническое значение генотипа и микробиоты легких при муковисцидозе у детей Омской области / Е. Б. Павлинова, Т. И. Сафонова, А. Г. Мингаирова, Т. Ю. Корнеева, А. А. Шевлякова, **И. А. Киршина** // Практика лечения муковисцидоза : сб. материалов VII науч.-практ. конф. – Санкт-Петербург, 2016. – С. 23-26.

9. Возможности компьютерной бронхофонографии в диагностике нарушений

функции внешнего дыхания у детей с муковисцидозом / Е. Б. Павлинова, Т. И. Сафонова, **И. А. Киршина**, Т. Ю. Корнеева, А. А. Шевлякова // Практика лечения муковисцидоза : сб. материалов VII науч.-практ. конф. – Санкт-Петербург, 2016. – С. 39-44.

10. Возможности компьютерной бронхофонографии как метода оценки состояния функции внешнего дыхания у детей с муковисцидозом / Е. Б. Павлинова, А. Г. Мингаирова, Т. И. Сафонова, **И. А. Киршина**, Т. Ю. Корнеева, А. А. Шевлякова // Избранные вопросы педиатрии, детской хирургии, анестезиологии и реанимации : сб. науч. тр. – Омск, 2016. – С. 68-70.

11. Эффективность использования ингаляционного тобрамицина при хронической синегнойной инфекции у детей с муковисцидозом / Е. Б. Павлинова, Т. И. Сафонова, А. Г. Мингаирова, Т. Ю. Корнеева, А. А. Шевлякова, **И. А. Киршина** // Избранные вопросы педиатрии, детской хирургии, анестезиологии и реанимации : сб. науч. тр. – Омск, 2016. – С. 70-72.

12. Микробиота легких и антибиотикорезистентность синегнойной палочки у детей Омского центра муковисцидоза / Е. Б. Павлинова, А. Г. Мингаирова, Т. И. Сафонова, Т. Ю. Корнеева, А. А. Шевлякова, **И. А. Киршина** // Сборник трудов XXVI Национального конгресса по болезням органов дыхания. – Москва, 2016. – С. 75.

13. Роль компьютерной бронхофонографии в оценке степени тяжести бронхообструктивного синдрома при муковисцидозе / Е. Б. Павлинова, Т. И. Сафонова, **И. А. Киршина**, А. Г. Мингаирова, Т. Ю. Корнеева, А. А. Шевлякова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – Т. 61, № 4. – С. 245-246. – (Тезисы XV Российского конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии с международным участием»).

14. Влияние микробиоты легких на акустические характеристики дыхания у детей с муковисцидозом / Е. Б. Павлинова, Т. И. Сафонова, А. Г. Мингаирова, **И. А. Киршина**, Т. Ю. Корнеева, А. А. Шевлякова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – Т. 62, № 4. – С. 209. – (Тезисы XVI Российского конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии с международным участием»).

15. **Киршина, И. А.** Гендерные различия в течении муковисцидоза у подростков / **И. А. Киршина**, Е. Б. Павлинова // Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека : сб. тр. конф. – Иваново, 2017. – Т.1. – С. 48-49.

16. **Киршина И.А.** Клинико-функциональная характеристика состояния органов дыхания у детей, больных муковисцидозом / **И. А. Киршина** // Инновационные достижения в диагностике и терапии муковисцидоза : доп. к тез. XIII Нац. конгр. с междунар. участием. – Сергиев Посад, 2017. – С. 38-47.

17. Комплексная диагностика бронхообструктивного синдрома у детей с муковисцидозом / Е. Б. Павлинова, А. Г. Мингаирова, Т. И. Сафонова, **И. А. Киршина**, Т. Ю. Корнеева, А. Р. Курманова, А. А. Шевлякова // Инновационные достижения в диагностике и терапии муковисцидоза : сб. тез. XIII Нац. конгр. с междунар. участием. – Сергиев Посад, 2017. – С. 63-64.

18. Possibilities of the Computer Bronchophonography in Diagnostics of Malfunction of External Respiration at Children with Cystic Fibrosis / N. A. Geppe, E. B. Pavlinova, T. I. Safonova, **I. A. Kirshina** // Proceedings of the 40th International Lung Sounds Association Conference. – St. Petersburg, 2015. – P. 21-23.

### **Патенты, свидетельства о регистрации программ для ЭВМ**

1. Программа для оценки функции внешнего дыхания у детей с муковисцидозом Prognosis : свидетельство о гос. регистрации прогн. для ЭВМ 2018616255 Рос. Федерация / Е. Б. Павлинова, Т. И. Сафонова, **И. А. Киршина**, М. М. Катина, Е. К. Иванова ; заявитель и правообладатель Омский гос. мед. ун-т. – № 2018613452 ; заявл. 10.04.2018 ; опубл. 25.05.2018, Реестр программ для ЭВМ. – 1 с.

2. Способ диагностики обструктивных нарушений функций внешнего дыхания у детей, больных муковисцидозом : пат. 2678952 Рос. Федерация : МПК<sup>8</sup> А61В 5/08 / Е. Б. Павлинова, Т. И. Сафонова, **И. А. Киршина**, М. М. Катина ; заявитель и патентообладатель Омский гос. мед. ун-т. – № 2018101682/14 ; заявл. 17.01.2018 ; опубл. 04.02.2019, Бюл. № 4. – 2 с.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

- АРД<sub>1</sub> – акустический компонент работы дыхания в низкочастотном диапазоне  
АРД<sub>2</sub> – акустический компонент работы дыхания в высокочастотном диапазоне  
АРД<sub>3</sub> – акустический компонент работы дыхания в диапазоне средних частот  
БУЗОО ОДКБ – бюджетное учреждение здравоохранения Омской области «Областная детская клиническая больница»  
ДИ – доверительный интервал  
ЖЕЛ – жизненная емкость легких  
КБФГ – компьютерная бронхофонография  
МВ – муковисцидоз  
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография  
Мутация – патогенный вариант нуклеотидной последовательности  
ОР – относительный риск  
ОФВ<sub>1</sub> — объём форсированного выдоха за первую секунду  
ПСВ – пиковая скорость выдоха  
ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких  
ШШБ – шкала Швахмана-Брасфилда  
*CFTR* – ген муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости  
F – критерий Фишера  
H – критерий Краскела-Уоллиса  
Me – медиана  
P. aeruginosa – *Pseudomonas aeruginosa*  
QL – нижний квартиль  
QU – верхний квартиль  
SpO<sub>2</sub> – сатурация  
U – критерий Манна-Уитни  
 $\rho_s$  – корреляция Спирмена