

На правах рукописи

АЙШАУОВА РАУШАН РСАЛИЕВНА

**ОСОБЕННОСТИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ И
ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ДИАФРАГМЫ У ДЕТЕЙ
С ДЕТСКИМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ**

14.01.08 – педиатрия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Пермь – 2020

Работа выполнена на кафедре детских болезней бюджетного учреждения высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа-Югры «Сургутский государственный университет»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Мещеряков Виталий Витальевич

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор, проректор по акушерству и педиатрии (директор НИИАП), заведующий кафедрой детских болезней №2 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России (г. Ростов-на-Дону)

Лебеденко Александр Анатольевич

доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России (г. Казань)

Маланичева Татьяна Геннадьевна

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва)

Защита состоится « » _____ 2020 г. в _____ час. _____ мин. на заседании диссертационного совета Д 208.067.02 при ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России (614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России по адресу: 614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26, с авторефератом – на сайтах <http://www.pdma.ru/> и <http://www.vak.minobrnauki.gov.ru/>

Автореферат разослан « » _____ 2020 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Карпунина Наталья Сергеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Внебольничная пневмония (ВП) занимает особое место в ряду проблем современной респираторной патологии детского возраста в связи с высокой распространенностью и смертностью [Н.А. Геппе, А.Б. Малахов, Ю.Л. Мизерницкий и др., 2018]. Несмотря на то, что проводится достаточное количество исследований по совершенствованию методов диагностики и лечения, внедряются протоколы и клинические рекомендации по ведению таких больных, на сегодняшний день многие вопросы, связанные с ВП, остаются нерешенными. Среди них одной из наиболее значимых позиций занимает место этой патологии в структуре полиморбидного состояния ребёнка. Активно изучаются особенности ВП при наличии фоновых заболеваний, которые патогенетически могут быть связаны с развитием респираторной патологии, влиянием на их течение и исходы [Н.А. Дорохов и др., 2016; Р.Н. Тахирова и др., 2018, 2019].

Одним из наиболее тяжёлых заболеваний у детей является детский церебральный паралич (ДЦП), при котором имеет место склонность к развитию и осложнённому течению бронхолёгочных заболеваний [F.M. Nealy, 2010]. В настоящее время изучены отдельные факторы риска ВП при ДЦП. Нет исследований влияния модифицируемых (внешнесредовые и социальные) предикторов развития пневмонии [D.S. Toder, 2000; M. Proesmans et al., 2015]. Патогенетическое значение функционального состояния диафрагмы, как основной инспираторной мышцы, в развитии заболеваний нижних дыхательных путей в условиях нарушения её иннервации при ДЦП не изучено. Несомненный интерес представляет исследование возможности прогнозирования ВП у детей с ДЦП с учетом комплекса различных факторов риска в их сочетании, включая модифицируемые и дисфункцию диафрагмы. К настоящему времени подобные исследования отсутствуют.

Степень разработанности темы

Основной причиной госпитализаций и летального исхода детей с ДЦП являются острые бронхолёгочные заболевания и ВП – в первую очередь [N.L. Young et al., 2011; M. Proesmans et al., 2015; J. Thomson et al., 2016]. Лишь немногие работы посвящены изучению предикторов ВП у детей с ДЦП. Среди последних выделены такие факторы риска, которые можно считать специфичными для этого неврологического заболевания: гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР), нарушение глотания, аспирация, дисфункция дыхательной мускулатуры, деформации грудной клетки и позвоночника, нарушение питания и иммунологическая недостаточность [K. Weir et al., 2007; E.A. Calis, 2008; H. Keskinen et al., 2015]. В то же время не исследована прогностическая значимость модифицируемых факторов риска, которые относятся к внешнесредовым и социальным категориям. Отсутствуют исследования значимости факторов риска в сравнении, «диагностического веса» каждого и совокупное влияние на развитие ВП при наличии нескольких из них. Очевидным следует признать также влияние нарушения функции дыхательной мускулатуры на развитие и течение ВП при ДЦП. Дисфункция дыхательной мускулатуры имеет патогенетическую связь с формированием бронхолёгочных заболеваний, а её исследование – конкретную диагностическую значимость [Е.Г. Фурман, 2015]. Логичным следует признать важность исследования патогенетической роли дисфункции диафрагмы в условиях нарушения её иннервации при ДЦП. Для исследования функционального состояния диафрагмы у взрослых применяется ультразвуковое обследование этого органа при хронических бронхолёгочных

заболеваниях [Е.Г. Суркова и др., 2011]. Важным следует признать исследование функциональных изменений диафрагмы при ДЦП, что не может не влиять на развитие и особенности течения ВП. Отсутствуют данные о функциональной характеристике диафрагмы при ДЦП, о тех функциональных отклонениях, которые обуславливают нарушение механики дыхания, т.е. являются патогенетически значимыми с точки зрения развития бронхолёгочных заболеваний и более тяжёлого их течения. Диагностика указанных нарушений определяет перспективы использования их как факторов риска развития ВП у детей с ДЦП, а также для оценки тяжести дыхательной недостаточности, прогноза заболевания и эффективности лечения.

Цель исследования

Целью настоящей работы явилось установление особенностей внебольничной пневмонии у детей с детским церебральным параличом и её прогнозирование на основе исследования клинических проявлений и функционального состояния диафрагмы при этой неврологической патологии.

Задачи исследования:

1. Установить уровень заболеваемости внебольничной пневмонией у детей с детским церебральным параличом, определить особенности течения пневмонии в зависимости от клинических форм этой неврологической патологии и тяжести двигательных нарушений.
2. Установить особенности функционального состояния диафрагмы у детей с детским церебральным параличом в сравнении со здоровыми и определить роль дисфункции диафрагмы в развитии пневмонии.
3. Установить факторы риска развития внебольничной пневмонии у детей с детским церебральным параличом.
4. Разработать квалиметрическую модель прогнозирования внебольничной пневмонии при детском церебральном параличе с учётом влияния комплекса установленных факторов риска, включая дисфункцию диафрагмы, и оценить эффективность метода.

Положения, выносимые на защиту

1. ВП у детей с ДЦП имеет связанные с наличием органического поражения нервной системы клинико-эпидемиологические особенности, которые необходимо учитывать при осуществлении лечебно-диагностических мероприятий пациентам с пневмонией в условиях данного вида мультиморбидности.
2. У детей с ДЦП вследствие возможного нарушения иннервации диафрагмы имеет место ряд прогрессирующих с возрастом функциональных её особенностей, определяющих нарушение механики дыхания, что патогенетически может быть связано с развитием бронхолёгочных заболеваний, включая ВП.
3. Развитие ВП при ДЦП у детей может быть предопределено наличием различных категорий предикторов (общесоматических, характеризующих особенности ДЦП, внешнесредовых и социальных), учёт совокупного влияния которых позволяет разработать прогностическую модель развития ВП у конкретного ребёнка с ДЦП.

Научная новизна работы

Установлены показатель заболеваемости ВП в когорте детей с ДЦП и клинические особенности ВП у пациентов с этой неврологической патологией, которые заключались в более тяжёлом и продолжительном течении заболевания с

более выраженными дыхательными расстройствами, в отличие от случаев ВП без ДЦП, более частым двусторонним поражением лёгких, более выраженным и продолжительным вовлечением в патологический процесс бронхиального дерева с чаще встречающимся бронхообструктивным синдромом и затруднением отхождения мокроты, малоэффективным кашлем, обострением неврологической симптоматики.

Установлены особенности функционального состояния диафрагмы у детей с ДЦП в сравнении со здоровыми, характеризующиеся прогрессирующей с возрастом гипертрофией мышечной части основной инспираторной мышцы, снижением её сократительной способности и формированием дисфункции диафрагмы. Выявлена связь дисфункции диафрагмы со степенью нарушения моторных функций (I – V уровни моторных функций по шкале Global Motor Function Classification Systems – GMFCS) у больных ДЦП. Доказано патогенетическое значение дисфункции диафрагмы в развитии ВП детей с ДЦП.

Определены наиболее чувствительные и специфичные факторы риска развития ВП у детей с ДЦП: общесоматические (ранний возраст, недоношенность, патология органов дыхания в периоде новорождённости, внутриутробная инфекция и бронхолёгочная дисплазия (БЛД)), характеризующие особенности ДЦП (ГЭР, псевдобульбарный синдром, дисфункция диафрагмы, белково-энергетическая недостаточность и судорожный синдром), внешнесредовые и социальные (пассивное курение, неполноценный уход за ребёнком, низкий материальный уровень, отсутствие вакцинации против пневмококковой инфекции и отсутствие регулярных курсов реабилитации пациентов). Абсолютным прогностическим критерием является резкое ограничение двигательной функции или обездвиженность пациента (IV-V уровни моторных функций по шкале GMFCS).

Впервые разработана квалиметрическая модель прогнозирования ВП у детей с ДЦП с учётом совокупного влияния комплекса информативных предикторов в каждом конкретном случае. Доказана высокая эффективность разработанной прогностической модели.

Теоретическая и практическая значимость работы

Впервые определены нормативы параметров функционального состояния диафрагмы у здоровых детей на основе ультразвукового исследования.

Разработана схема последовательных звеньев патогенеза поражения диафрагмы и связанных с этим дыхательных расстройств в условиях нарушения иннервации исследуемого органа при ДЦП. Доказана значимость дисфункции диафрагмы в развитии ВП у детей с ДЦП.

Мониторинг динамики показателей функционального состояния диафрагмы у детей с ДЦП (формирование гипертрофии мышечной части, появление признаков нарушения сократительной функции) позволяет диагностировать дисфункцию диафрагмы, как наиболее важного интегрального показателя, определяющего нарушение механики дыхания и склонность к развитию бронхолёгочных заболеваний.

Учёт установленных наиболее значимых предикторов развития ВП у детей с ДЦП и использование разработанной прогностической таблицы позволяет выделить в когорте пациентов с этим неврологическим заболеванием группу риска по развитию ВП.

Основой профилактики ВП у детей с ДЦП должны быть мероприятия, направленные на нивелирование или минимизацию влияния модифицируемых факторов риска (внешнесредовых и социальных). Важное значение имеет обязательная вакцинация детей с ДЦП пневмококковой вакциной.

Связь работы с научными программами

Диссертационная работа осуществлялась в рамках реализации НИОКР "Оптимизация диагностики и лечения заболеваний органов дыхания у детей на основе разработки инновационных лечебно-диагностических технологий" (№ 01201172805, руководитель – д.м.н., проф. В.В. Мещеряков).

Соответствие работы паспорту специальности

В диссертационной работе были определены факторы риска развития и особенности течения внебольничной пневмонии, функциональное состояние диафрагмы и разработана квалиметрическая модель прогнозирования пневмонии у детей с ДЦП, что соответствует паспорту специальности 14.01.08 – педиатрия (п. 3 – физиология и патология детей периода новорожденности, раннего, дошкольного и школьного возраста; п. 6 – внутренние болезни у детей).

Апробация работы

Основные результаты работы были представлены в виде устных или постерных докладов и опубликованы в виде тезисов на XXIV Национальном Конгрессе по болезням органов дыхания (г. Москва, 16.10.2014); на Казахстанско-российской научно-практической конференции «Современный взгляд на комплексный подход к диагностике, лечению и профилактике заболеваний детского возраста» (г. Астана, 17.04.2015); на научно-практической конференции с международным участием «Современные вопросы педиатрии: пути решения» (г. Астана, 25.09.2015); на международной научно-практической конференции «Инновационные технологии в респираторной медицине» (г. Астана, 07.11.2015; 07.10.2016; 13.10.2018; 11.10.2019); на научно-практической конференции с международным участием «Педиатрическая наука в практике здравоохранения» (г. Астана, 01.04.2016); на научно-практической конференции «Актуальные вопросы детской хирургии, педиатрии и травматологии-ортопедии» (г. Астана, 10.11.2016); на Республиканской конференции с международным участием «Вопросы охраны здоровья детей и подростков» (г. Астана, 09.12.2016); на III Всероссийской научно-практической конференции «Север России: стратегия и перспективы развития», (г. Сургут, 26.05.2017); на II Всероссийской научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные проблемы здоровьесбережения человека на Севере», (г. Сургут, 21.10.2017); на IV Всероссийской конференции молодых ученых «Наука и инновации XXI века» (г. Сургут, 30.11.2017); на VIII Съезде педиатров Узбекистана «Оказание медицинской помощи детям на этапах реформирования системы здравоохранения Республики Узбекистан» (г. Ташкент, 16.10.2019).

Личный вклад автора

Автором лично проведён анализ литературных источников по теме диссертации, осуществлён набор материала, включающий выкопировку данных из учётной медицинской документации, динамическое наблюдение за включенными в группы исследования детьми с проведением клинического и ультразвукового обследования. Статистическая обработка материала, написание диссертации и автореферата также выполнены автором лично. Доля личного участия соискателя в совместных публикациях превышает 80%.

Реализация результатов исследования

Результаты научного исследования внедрены в практику работы ГКП на ПХВ «Многопрофильная городская детская больница №2» акимата г. Нур-Султан (010000 г. Нур-Султан, пр. Кошкарбаева, 64), ЧУ "Реабилитационный Центр "Қасиетті жол" (010000 г. Нур-Султан, пр. Кошкарбаева, 64), ГКП на ПХВ «Городская поликлиника

№4» акимата г. Нур-Султан (010000 г. Нур-Султан, ул. Тараса Шевченко,1), в учебный процесс на кафедре детских болезней №3 НАО «Медицинский университет Астана» (010000, г. Нур-Султан, ул. Бейбитшилик, 49а), в учебный процесс на кафедре детских болезней медицинского института БУ ВО «Сургутский государственный университет» (628412, г. Сургут, пр. Ленина, 1).

Публикации

По материалам исследования опубликовано 7 печатных работ, в том числе 3 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК РФ для изложения основных результатов диссертаций на соискание учёной степени доктора наук и кандидата наук, 1 - в зарубежном издании базы данных SCOPUS.

Структура и объём диссертации

Диссертационный материал изложен на 125 страницах компьютерного текста. Структура диссертации представлена следующими разделами: введение, обзор литературы, материалы методы исследования, три главы результатов собственных исследований, заключение (обсуждение полученных результатов, выводы и практические рекомендации), список литературы и список сокращений. Иллюстративный материал включает 19 таблиц и 6 рисунков, библиографический указатель - 176 источников (55 в российских, 121 – в зарубежных изданиях).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал, методы и дизайн исследования

Работа выполнена на кафедре детских болезней (заведующий кафедрой – д.м.н., профессор В.В. Мещеряков) медицинского института (директор института – Почётный работник высшего профессионального образования РФ, д.м.н., профессор Л.В. Коваленко) БУ ВО «Сургутский государственный университет» (ректор – Засл. Учитель РФ, д.п.н., профессор С.М. Косенок). Набор материала осуществлялся в ГКП на ПХВ «Многопрофильная городская детская больница №2» акимата г. Нур-Султан (главный врач – Б.С. Досмаилов), ГКП на ПХВ «Городская поликлиника №4» акимата г. Нур-Султан (гл. врач – С.А. Шаймерденов) и в ЧУ "Реабилитационный Центр "Қасиетті жол" (г. Нур-Султан) (директор – А.М. Нурхожаева). Настоящее исследование проводилось при обучении автора по заочной форме в аспирантуре на кафедре детских болезней БУ ВО «Сургутский государственный университет» по направлению 31.06.01 – Клиническая медицина (направленность – Педиатрия) в 2014-18 г.г. Исследование одобрено локальным этическим комитетом БУ ВО «Сургутский государственный университет».

На первом этапе для решения первой задачи проведено одномоментное сплошное когортное исследование – расчёт показателя распространённости ДЦП и заболеваемости ВП в когорте детей с ДЦП (первая группа наблюдения) среди прикрепленного населения детей 0-14 лет к ГКП на ПХВ «Городская поликлиника №4» акимата г. Нур-Султан по данным 2015-18 г.г.

На втором этапе проведено сплошное когортное проспективное сравнительное исследование двух групп пациентов обоего пола 1-14 лет с диагнозом ВП, проходивших стационарное лечение в ГКП на ПХВ «Многопрофильная городская детская больница №2» акимата г. Нур-Султан. Во 2-ю группу (основную) включены 56 детей с ВП на фоне различных форм ДЦП, проходивших стационарное лечение в период с 01.01.2013 по 31.12.2017. Структура форм ДЦП была представлена следующим образом: спастическая диплегия - 35 (62,5%) пациентов, гиперкинетическая форма — 7 (12,5%), гемипаретическая — 5 (8,9%), двойная гемиплегия — 5 (8,9%), атонико-атаксическая форма — 4 ребенка (7,2%).

Критериями включения во 2-ю группу были: дети обоего пола в возрасте 0-14 лет; наличие подтверждённой ВП; наличие ДЦП; наличие информированного согласия родителей на включение в исследование. Критерии исключения – отказ от продолжения исследования после включения в него; развитие ещё одного заболевания в ходе наблюдения; наличие хронического заболевания дополнительно к ДЦП; перевод ребёнка в другой стационар по различным причинам. В 3-ю группу включены 100 пациентов с ВП без ДЦП, проходивших стационарное лечение в ГКП на ПХВ «Многопрофильная городская детская больница №2» г. Нур-Султан в период с 01.01.2017 по 31.12.2017, критерии включения и исключения соответствовали таковым 2-й группы, кроме наличия ДЦП. Диагностика ВП осуществлялась с учётом её критериев, представленных в рабочей классификации бронхолёгочных заболеваний у детей пересмотра 2010-го года и в Клинических рекомендациях Российского Педиатрического Респираторного Общества «Внебольничная пневмония у детей» пересмотра 2015 года.

Сравнительному анализу подвергались анамнестические, клинические показатели заболевания, данные рентгенографии органов грудной клетки и лабораторных исследований. Фибробронхоскопию проводили 37 детям 2-й группы (66,1%) и 46 — 3-й (46,0%) после информированного согласия родителей или лиц, их заменяющих. Во всех этих случаях выполняли бактериологическое исследование и ПЦР-диагностику на респираторные вирусы промывных вод бронхиального дерева.

На третьем этапе проведено одномоментное когортное сравнительное исследование. Основную группу (4-я группа) составили 66 детей 1-5 лет с ДЦП, находившихся на плановом восстановительном лечении в ЧУ "Реабилитационный Центр "Касиетті жол" (Нур-Султан) в период с 06.06.16 по 26.08.2016 (три потока пациентов, один поток в месяц). Группу сравнения составили 129 детей этого же возраста I – II групп здоровья (5-я группа), отобранных случайным образом при проведении диспансеризации в поликлинике ГКП на ПХВ «Многопрофильная городская детская больница №2» акимата г. Нур-Султан в период с 01.09.2016 по 31.10.2016 после информированного согласия родителей на проведение ультразвукового исследования диафрагмы. Дети 4-й и 5-й групп не имели на момент обследования патологии респираторной системы. Структура форм ДЦП у детей 4-й группы была представлена следующим образом: спастическая диплегия – 39 человек (59,1%), гемиплегия – 7 (10,6%), двойная гемиплегия – 2 (3,00%), гиперкинетическая – 7 (10,6%), атонико-атаксическая – 11 (16,7%). Ультразвуковое функциональное исследование диафрагмы осуществляли на аппарате Vivid S5 (General Electric LLC, USA) с использованием методики, разработанной Е.Г. Сурковой и соавт., 2011. При этом определяли толщину мышечной части диафрагмы на вдохе и выдохе при спокойном дыхании (ТМДвдСД и ТМДвыдСД в см, соответственно), экскурсию диафрагмы при спокойном и форсированном дыхании (ЭДСД и ЭДФД в см, соответственно), и рассчитывали дискриминантные функции наличия дисфункции диафрагмы - ДФ(+), или её отсутствия – ДФ(-): $ДФ(+)= -12,00 + (1,58 \times ТМДвдСД) + (2,65 \times ЭКСД) + (5,40 \times ЭКФД) - 12,26 \times (ТМДвдСД - ТМДвыдСД) / ТМДвдСД$; $ДФ(-) = -12,94 - (1,00 \times ТМДвдСД) - (1,28 \times ЭДСД) + (8,93 \times ЭДФД) - 8,32 \times (ТМДвдСД - ТМДвыдСД) / ТМДвдСД$. При $ДФ(-) > ДФ(+)$ диагностировали отсутствие дисфункции диафрагмы (ДД), при $ДФ(+)>ДФ(-)$ - её наличие. Показателем сократительной способности диафрагмы считали фракцию утолщения мышечной части диафрагмы при спокойном дыхании ($ФУТСД = (ТМДвдСД - ТМДвыдСД) /$

ТМДвдСД). Всем пациентам проведена оценка уровня моторных функций по шкале GMFCS.

На четвёртом этапе проведено сплошное когортное одномоментное сравнительное исследование. В качестве основной взята 2-я клиническая группа детей с ВП на фоне различных форм ДЦП ($n = 56$). Группу сравнения (6-я группа) составили 23 ребёнка, в анамнезе у которых отсутствовала ВП (часть детей 1-й группы без ВП в анамнезе, родители которых дали информированное согласие на участие в исследовании). Сравнительному анализу подвергались клиничко-анамнестические показатели, а также наличие или отсутствие дисфункции диафрагмы, определение уровня моторных функций.

Осуществлена также оценка эффективности разработанной прогностической модели на отдельной группе пациентов с ДЦП – 82 пациента с ДЦП, проходивших курс восстановительного лечения в ЧУ "Реабилитационный Центр "Қасиетті жол" (Нур-Султан) с 01.03.2017 по 30.06.2017 (7-я клиническая группа).

Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась в соответствии с современными принципами математического анализа медико-биологических исследований [О.Ю. Реброва, 2002] с использованием компьютерной программы Statistica 10.0. Проверка всех совокупностей числовых значений с использованием критериев Колмогорова – Смирнова и Шапиро-Уилка показала отсутствие соответствия большинства числовых множеств критерию нормальности распределения. Поэтому математическая обработка материала проведена непараметрическими методами. При этом среднестатистические характеристики выборок представлялись как $Me (Q1 - Q3)$, структура выборок – в процентах (%).

Для сравнения средних значений в двух не связанных между собой выборках использовался метод Манна-Уитни, удельного веса (частоты) признака в сравниваемых совокупностях - метод углового преобразования Фишера, для установления связи между признаками - ранговая корреляция, сопряжённости показателей - χ^2 . Критерием статистической значимости считали $p = 0,05$.

Для поиска предикторов развития пневмонии у детей с ДЦП и для оценки эффективности разработанной прогностической модели использовали определение операционных характеристик диагностического теста: чувствительность (Se), специфичность (Sp), прогностическую значимость положительного (PVP) и отрицательного (PVN) результатов, диагностическую эффективность ($ДЭ$).

Для формирования квалиметрической модели прогнозирования ВП у детей с ДЦП, учитывающей совокупное влияние всех имеющихся информативных факторов риска, использовали метод последовательной диагностической процедуры. Последняя предполагает балльную оценку каждого информативного предиктора, т.е. позволяет определить «диагностический вес» каждого фактора риска. При этом в расчёт не брались все каким-либо образом связанные между собой признаки (основное условие последовательной диагностической процедуры для исключения гипердиагностики заболевания), при необходимости проводилось формирование обобщающих признаков. При выборе пороговых значений уровня вероятности наступления события в качестве ошибки первого рода, т.е. ложной гипердиагностики ВП, считали $\alpha = 0,1$ (10%); второго рода, т.е. ложной диагностики отсутствия ВП - $\beta = 0,1$ (10%). Таким образом обеспечивался пороговый уровень вероятности наступления (или не наступления) события, равный 90%. Для отбора наиболее значимых признаков определена информативность каждого из них по формуле Кульбака и рассчитаны

диагностические коэффициенты (ДК). Результатом явилось составление таблицы с квалитметрической оценкой прогноза развития пневмонии у ребёнка с ДЦП, куда вошли только информативные признаки с индексом информативности более 0,5.

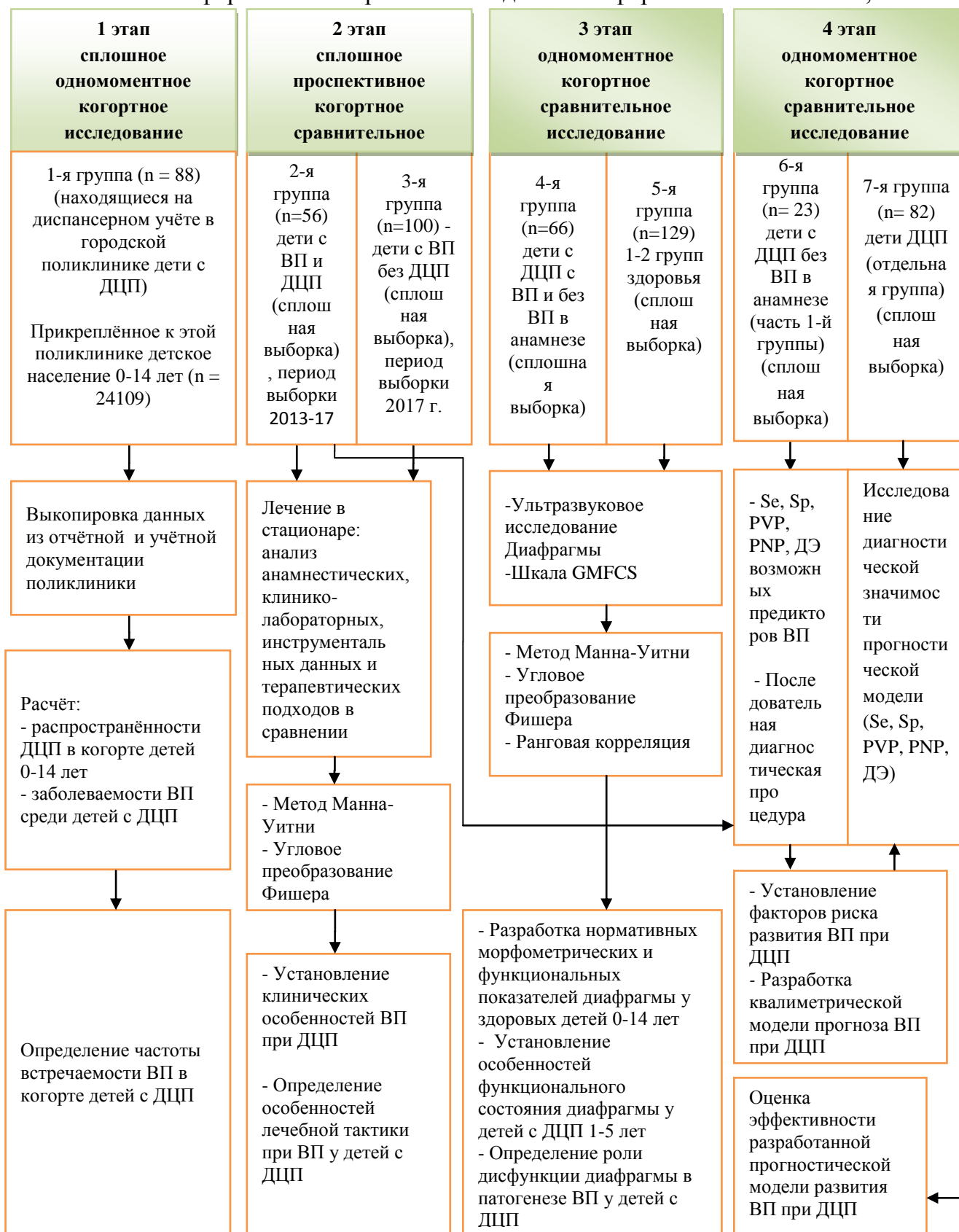


Рис. 1. Дизайн исследования

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Заболееваемость ВП в когорте детей 0-14 лет с ДЦП. По данным статистической отчётности среднесноголетняя распространённость ДЦП среди прикрепленного к ГКП на ПХВ «Городская поликлиника №4» населения (2015-18 г.г.) составила 3,59 на 1000 детей 0-14 лет ($88 : 24490 \times 1000 = 3,59$), что укладывается в диапазон соответствующего показателя г. Нур-Султан, Республики Казахстан, в России и мире. Заболееваемость ВП среди детей с ДЦП в 2015-18 г.г. составила 56,2‰ – 69,0‰ – 69,8‰ – 79,5‰. Среднесноголетний показатель заболееваемости составил за указанный период 68,2‰, что значительно превышало аналогичный показатель в общей популяции детей 0-14 лет прикрепленного населения (11,4‰) за этот же период. Накопленная заболееваемость ВП среди детей 0-14 лет с ДЦП составила $77 : 88 \times 1000 = 875,1‰$, при этом один случай ВП был зарегистрирован у 23-х, 2 случая – у 18-ти, 3 – у 6-ти детей с ДЦП (48,9%, 38,3% и 12,8%, соответственно, в структуре болевших ВП детей с ДЦП). Установленные закономерности можно связать со склонностью детей с ДЦП к заболееваниям нижних дыхательных путей, а деление всех детей с ДЦП на имевших ВП в анамнезе (в т.ч. со склонностью к повторным эпизодам заболеевания) – 47 человек из 88 (53,4%), и не болевших ВП (41 ребёнок, 46,6%), определяет необходимость поиска факторов риска развития пневмонии, связанных в первую очередь с клиническими особенностями самого ДЦП.

Клинико-лабораторные особенности ВП при ДЦП у детей. При сравнении 2-й (ВП+ДЦП) и 3-й (ВП без ДЦП) групп наблюдения гендерных различий не установлено: в обеих группах преобладали мальчики (2 гр. – 58,9%, 3 гр. – 62,0%; $p > 0,05$). Возрастная структура детей 3-й группы с ВП отражала более частую заболееваемость детей раннего возраста (66,0% детей первых 3 лет жизни). В структуре пациентов с ВП и ДЦП имело место преобладание детей старше 3 лет (55,4% против 34,0% в гр.2; $p < 0,01$), что можно связать со склонностью детей с ДЦП к ВП и в более старшем возрасте.

По среднему возрасту матери при рождении ребёнка, удельному весу поздно родивших матерей (старше 35 лет), удельному весу курящих группы не отличались между собой ($p > 0,05$). Однако, неблагоприятное течение беременности чаще регистрировалось во 2-й группе, чем в 3-й: острые и хронические экстрагенитальные заболеевания в 44,6% и 28,0%, $p < 0,05$; приём лекарственных препаратов в 28,0% и 11,0%, $p < 0,05$; ранние или поздние гестозы в 89,3% и 21,0%, $p < 0,01$. Патологическое течение интранатального и болезни неонатального периодов статистически значимо чаще встречались у детей с ДЦП, чем в группе сравнения (48,2% и 23,0%, соответственно; $p < 0,01$). Это можно связать с влиянием указанных факторов на формирование, прежде всего, перинатальной неврологической патологии. Удельный вес вакцированных детей в соответствии с Национальным календарём Республики Казахстан во 2-й группе был статистически значимо меньше, чем у детей без ДЦП (67,8% и 89,0%, $p < 0,01$), что было связано с большей частотой медицинских отводов у детей с перинатальной патологией центральной нервной системы. У детей с ДЦП статистически значимо чаще имела место анемия (62,5% против 40,0% в 3-й группе, $p < 0,01$), тогда как атопия и пищевая аллергия не имели подобных различий по частоте (12,5% и 15,0%, соответственно; $p > 0,05$). Перенесённая ранее ВП регистрировалась чаще у детей 2-й группы (33,9% и 14,0%, соответственно; $p < 0,01$). Исследуемый случай пневмонии являлся вторым у 21,4% детей с ДЦП и у 10,0% - без ДЦП ($p < 0,05$), третьим случаем – 12,5% и 4,00% ($p < 0,05$), соответственно. При этом перенесённая на первом году жизни ВП

зарегистрирована в 23,2% случаев во 2-й группе и в 12,0% - в 3-й ($p < 0,05$). Установленная закономерность отражает склонность к развитию пневмонии у детей с ДЦП.

Клиническими особенностями течения ВП во 2-й группе были: вторичная волна лихорадки (12,5% и 4,00%, $p < 0,05$), приступообразный навязчивый кашель в дебюте заболевания (76,8% и 57,0%, $p < 0,01$) и дистанционные хрипы (96,4% и 34,0%, $p < 0,01$). Затруднение выделения мокроты при влажном кашле, требовавшее назначения медикаментозных (муколитики и мукокинетики) и физических (вибрационный массаж) методов разжижения и стимуляции отхождения мокроты, также было более характерным для пациентов 2-й группы (67,8% и 29,0%, соответственно, $p < 0,01$). Это можно связать с ослаблением кашлевого рефлекса у пациентов с ДЦП.

Частота встречаемости различных видов локальной физикальной симптоматики не имела статистически значимых различий в сравниваемых группах (2-я группа – 87,5%; 3-я – 88,0%; $p > 0,05$), однако, в группе пациентов с ДЦП чаще регистрировалось локальное ослабление дыхания над очагом поражения (67,5% и 40,0%; $p < 0,01$). Хрипы чаще регистрировались у детей с ДЦП, чем в группе сравнения (96,4% и 69,0%; $p < 0,01$). Причём, стойкие влажные хрипы длительностью более 7 дней от момента их регистрации чаще отмечались во 2-й группе пациентов (60,7% и 40,0%; $p < 0,05$).

Как известно, бронхообструктивный синдром, не является типичным для пневмонии. Однако, во 2-й группе он регистрировался статистически значимо чаще (23,2% и 8,0%; $p < 0,01$). Можно полагать о более частом развитии пневмонии у детей с острым обструктивным синдромом при наличии у них ДЦП. Кашель у детей при ВП и ДЦП был более длительным (9(5-10) и 6(4-8) дней, соответственно, $p < 0,05$), как и влажные локальные или диффузные хрипы по данным аускультации (8(4-10) и 6(3-9) дней, $p < 0,05$).

Рентгенологическая характеристика ВП свидетельствует о преобладании в группе с ДЦП двустороннего поражения лёгких. Статистически значимых различий в структуре форм пневмонии в сравниваемых группах не установлено ($p > 0,05$).

Тяжесть ВП у детей с ДЦП чаще, чем в группе сравнения, усугублялась ГЭР с микроаспирацией, рвотой (21,4% и 4,00%; $p < 0,01$), дисфагией (37,5% и 0,00%). Судорожный синдром чаще регистрировался во 2 группе (8,9% и 3,00%; $p < 0,05$). Это может отражать более характерную склонность к судорожным реакциям детей с органическим поражением центральной нервной системы при действии токсико-гипоксических факторов. Белково-энергетическая недостаточность, отягощающая течение заболевания выявлена только среди детей с ДЦП – в 26,8% случаев.

У детей с ДЦП пневмония чаще протекала с более выраженной ДН. Пациенты без ДН во 2 группе составили 8,90%, в 3 – 33,0% ($p < 0,05$), с ДН-1 44,7%, и 44,0%, соответственно ($p > 0,05$), с ДН-2 – 32,1% и 20,0%, соответственно ($p < 0,05$), с ДН-3 – 14,3% и 3,00%, соответственно ($p < 0,05$). Результаты проводимой всем детям пульсоксиметрии при поступлении в стационар характеризовались более низкими показателями сатурации кислорода у детей с ДЦП: 89(86-95)% и 94(90-97)%, соответственно ($p < 0,05$).

Заболевание ВП обостряло неврологические симптомы ДЦП. Наиболее тяжелое течение ВП отмечено при атонико-атактической форме ДЦП. Обострение неврологической симптоматики характеризовалась выраженностью лабиринтно-

тонического рефлекса, усилением гиперкинезов и нейродинамическими сдвигами на гипоталамо-подкорковые структуры, судорожным синдромом.

Показатели лейкограммы общего анализа крови у детей 2 и 3 групп не имели статистически значимых различий: нейтрофильный лейкоцитоз в 85,7% и 91,0% случаев, соответственно; сдвиг влево до юных форм – в 21,4% и 25,0%; токсическая зернистость нейтрофилов – в 14,3% и 15,0% ($p > 0,05$ для всех сравниваемых показателей).

У детей с ДЦП чаще, чем в 3 гр., диагностировался слизисто-гнойный эндобронхит (75,7% и 32,6%, $p < 0,01$), реже – катаральный (24,3% и 67,4%, $p < 0,01$).

Из табл. 1 следует, что в структуре этиологически значимых бактериальных возбудителей ВП у детей с ДЦП важное место занимает *Streptococcus pneumoniae*. Другие бактериальные возбудители обнаруживались значительно более редко.

ДНК рино- и РС-вируса статистически значимо более часто обнаруживали у детей с ВП без ДЦП ($p < 0,05$). Как известно, пневмонии часто предшествует вирусная респираторная инфекция, которая способствует более лёгкому распространению бактериальной инфекции в терминальные бронхиолы и альвеолы. Не исключено, что при ДЦП изначально имеют место свойственные этой патологии неблагоприятные факторы, способствующие первичному бактериальному обсеменению нижних дыхательных путей с развитием бактериального воспаления даже без предшествующей вирусной респираторной инфекции: микроаспирации, гиповентиляция лёгких, слабость дыхательной мускулатуры, общая гипокинезия и др.

Таблица 1

Сравнительная характеристика возбудителей ВП у детей 2-й и 3-й групп по данным исследования промывных вод бронхиального дерева (абс. / %)

Патогены	1-я группа n = 37	2-я группа n = 46	p
Возбудитель обнаружен (абс / %)	25 / 67,6	39 / 84,8	< 0,05
В том числе			
Риновирус (абс / %)	2 / 8,00	8 / 20,5	< 0,05
Респираторно-синцитиальный вирус (абс / %)	1 / 4,00	7 / 17,9	< 0,05
Аденовирус (абс / %)	2 / 8,00	0 / 0,00	-
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (абс / %)	13 / 52,0	11 / 28,2	< 0,05
<i>Streptococcus pyogenes</i> (абс / %)	0 / 0,00	3 / 7,69	-
<i>Streptococcus viridans</i> (абс / %)	0 / 0,00	1 / 2,60	-
<i>Haemophilus influenzae</i> (абс / %)	1 / 4,00	3 / 7,69	> 0,05
<i>Acinetobacter</i> (абс / %)	2 / 8,00	5 / 12,8	> 0,05
<i>Enterobacter</i> (абс / %)	2 / 8,00	2 / 5,13	> 0,05

Особенности лечебных подходов при ВП у детей с ДЦП. Более тяжёлое течение ВП у детей с ДЦП явилось причиной более частой госпитализации их в ОРИТ (32,1% и 12,0%, $p < 0,01$). По этой же причине длительность нахождения в ОРИТ пациентов 2 гр. была более продолжительной: необходимость нахождения в этом отделении более 3 суток была у всех 18 пациентов 2 гр. (100,0%), в то время как в 3 гр. – в 9 случаях из 12 (75,0%, $p < 0,01$). Показаниями для перевода на искусственную вентиляцию лёгких (ИВЛ) были ДН-3 (по показателям газового состава крови) и/или трудно купируемый судорожный синдром. При этом в ИВЛ нуждались 14,3% детей 2 гр. и 5,00% - 3 группы ($p < 0,05$). Во 2-й группе пациентов, госпитализированных в ОРИТ, отмечались более выраженные гипоксемия, гиперкапния, а также газовый ацидоз.

Более тяжёлое течение ВП во 2 гр. являлось причиной более частого назначения второго курса антибактериальной терапии – 23,2% и 11,0%, соответственно ($p < 0,05$). Пациентам с ДЦП чаще назначалась комбинация муколитических препаратов вследствие более трудного отхождения мокроты: в 37,5% случаях против 9,0% в 3 группе ($p < 0,01$). Вибрационный массаж грудной клетки, направленный на улучшение дренажной функции бронхиального дерева чаще назначался пациентам 2-й гр. - 82,1% и 25,0% ($p < 0,01$). Детям с ВП и ДЦП чаще назначались бронхолитики (23,2% и 8,0%, соответственно; $p < 0,01$). Оксигенотерапия проводилась 33,9% детей 2 гр. и 15,0% - третьей ($p < 0,05$).

Дети с ДЦП нуждались в более длительном пребывании в стационаре, чем пациенты с ВП без ДЦП - 9 (7-10) и 6 (5-7) койко-дней, соответственно ($p < 0,05$).

Особенности функционального состояния диафрагмы у детей с ДЦП. Роль дисфункции диафрагмы при ДЦП в патогенезе ВП у детей. В таблице 3 представлены разработанные нами впервые возрастные (0-14 лет) показатели функционального состояния диафрагмы у здоровых детей. Установлено увеличение с возрастом толщины мышечного слоя диафрагмы на вдохе и выдохе и её экскурсии (ТМДвдСД, ТМДвыдСД и ЭКСД, ЭКФД). ФУТСД наоборот, с увеличением возраста имела тенденцию к уменьшению. Разница между ЭКФД и ЭКСД увеличивалась с возрастом. При расчете показателя дискриминантной функции наличия ДД(+) во всех возрастных группах установлено отсутствие дисфункции во всех случаях (в 100,0% - ДД(-)). Во всех возрастных группах отсутствовали статистически значимые гендерные различия по всем показателям ($p > 0,05$). Поэтому в качестве нормативных в дальнейшем использовали представленные в табл. 2 общие для обоего пола параметры.

Таблица 2

Показатели функционального состояния диафрагмы здоровых детей 0-14 лет разных возрастных групп (Ме (Q1-Q3))

№	Возрастная группа	ТМДвдСД (см)	ТМДвыдСД (см)	ФУТСД (доля ед.)	ЭКСД (см)	ЭКФД (см)	ЭКФД - ЭКСД (см)
1	До 1 года n=20	0,20 (0,19-0,24)	0,16 (0,15-0,20)	0,20 (0,20-0,24)	1,40 (1,25-1,55)	2,00 (1,90-2,30)	0,70 (0,50-0,85)
2	1 – 2 года n=15	0,24 (0,20-0,26)	0,20 (0,17-0,22)	0,17 (0,14-0,20)	1,70 (1,52-2,00)	2,50- (2,12-3,00)	0,80 (0,60-1,07)
3	3 – 5 лет n=16	0,26 (0,23-0,29)	0,22 (0,20-0,27)	0,15 (0,10-0,20)	2,20 (1,80-2,30)	3,00 (2,70-3,80)	1,20 (0,90-1,60)
4	6 – 10 лет n=38	0,28 (0,26-0,32)	0,24 (0,20-0,27)	0,14 (0,10-0,19)	2,30 (2,00-2,40)	3,20 (2,80-3,40)	1,25 (0,80-1,20)
5	11–14 лет n=40	0,32 (0,30-0,40)	0,28 (0,25-0,35)	0,13 (0,12-0,19)	2,40 (2,00-2,60)	3,55 (3,20-3,77)	1,25 (0,97-1,40)
6	0 – 14 лет n=129	0,26 (0,22-0,30)	0,21 (0,18-0,25)	0,17 (0,12-0,20)	2,00 (1,60-2,00)	2,90 (2,35 – 3,50)	1,00 (0,70-1,35)

Поскольку в ЧУ "Реабилитационный Центр "Қасиетті жол" направляются дети с ДЦП от 1 года до 5 лет, из которых сформирована 4-я группа наблюдения, то для сравнительного анализа показателей функционального состояния диафрагмы взята часть 5-й группы в возрасте от 1 до 5 лет (31 из 129 человек). При сравнении 4-й и 5-й групп возрастных и гендерных различий не было ($p > 0,05$ в обоих случаях): возраст в годах как 4-й, так и 5-й группы составлял 4 (2-5) лет; соотношение мальчики / девочки в 4-й группе составило 47/18 (71,0/29,0 %), в 5-й - 18\13 (58,0 / 42,0 %).

Из табл. 3 следует наличие статистически значимых различий ($p < 0,05$) по всем показателям между пациентами с ДЦП и здоровыми во всех возрастных группах. У больных ДЦП имело место утолщение мышечного слоя диафрагмы как на вдохе (в 1,5 раза), так и на выдохе (в 1,6 раза). При этом, у 38 пациентов (57,6%) зарегистрировано превышение указанных показателей 75-го перцентиля здоровых.

Таблица 3

Сравнительная оценка функциональных параметров диафрагмы у детей с ДЦП 1-5 лет и здоровых (Me (Q1-Q3))

Возрастная группа		ТМДвдСД (см)	ТМДвыдСД (см)	ФУТСД (доля ед.)	ЭКСД (см)	ЭКФД (см)	ЭКФД - ЭКСД (см)	ДД(+) (%)
1-2 года	1 n=32	0,29 (0,25-0,35)* ^o	0,26 (0,21-0,31)* ^o	0,11 (0,10-0,12)* ^o	1,61 (0,95-2,10)* ^o	2,28 (1,77-3,00)*	0,50 (0,35-1,30)* ^o	28,1 ^δ
	2 n=15	0,24 (0,20-0,26)	0,20 (0,17-0,22)	0,17 (0,14-0,20)	1,70 (1,52-2,00)	2,5- (2,12-3,00)	0,80 (0,60-1,07)	0,00
3 – 5 лет	1 n=34	0,45 (0,29-0,50)*	0,43 (0,36-0,45)*	0,09 (0,06-0,12)*	1,73 (1,50-2,00)*	2,35 (1,85-3,00)*	0,60 (0,30-1,20)*	58,8
	2 n=16	0,26 (0,23-0,29)	0,22 (0,20-0,27)	0,15 (0,10-0,20)	2,20 (1,80-2,30)	3,00 (2,70-3,80)	1,20 (0,90-1,60)	0,00
1- 5 лет	1 n=66	0,40 (0,28-0,48)	0,36 (0,25-0,45)	0,10 (0,07-0,12)	1,70 (1,50-2,00)	2,30 (1,80-3,00)	0,55 (0,30-1,20)	43,9
	2 n=31	0,25 (0,22-0,30)*	0,21 (0,20-0,26)*	0,16 (0,12-0,20)*	2,00 (1,8-2,20)*	2,90 (2,35-3,50)*	1,00 (0,70-1,35)*	0,00

Примечание: 1-дети с ДЦП (4-я группа); 2 - здоровые (5-я группа); * - статистически значимые различия ($p < 0,05$) по методу Манна-Уитни между 1 и 2; ^o - статистически значимые различия ($p < 0,05$) по методу Манна-Уитни между пациентами 1-2 года и 3-5 лет; ^δ - статистически значимые различия ($p < 0,05$) по методу углового преобразования Фишера между пациентами 1-2 года и 3-5 лет.

Большой показатель толщины мышечного слоя и установленная прямая связь между ТМДвдСД и возрастом в годах ($r = 0,730$; $p = 0,043$), ТМДвыдСД и возрастом ($r = 0,354$; $p = 0,003$) у пациентов с ДЦП, косвенно свидетельствуют о наличии прогрессирующей гипертрофии мышцы диафрагмы в условиях нарушения её иннервации. У здоровых также отмечен физиологический рост толщины мышечного слоя диафрагмы с возрастом при наличии прямых связей между ТМДвдСД и возрастом в годах ($r = 0,563$; $p = 0,022$), ТМДвыдСД и возрастом ($r = 0,296$; $p = 0,002$). Однако, у детей с ДЦП степень утолщения мышечного слоя диафрагмы с увеличением возраста от 1 до 5 лет была более значительной (ТМДвдСД – на 50,0%; ТМДвыдСД – на 60,0%), чем у здоровых (ТМДвдСД – на 20,0%; ТМДвыдСД – на 18,2%). Установленные закономерности свидетельствуют о том, что утолщение мышцы диафрагмы с увеличением возраста у больных с ДЦП происходит и за счёт прогрессирующей гипертрофии. Косвенные признаки гипертрофии мышечного слоя диафрагмы сочетались с более низким показателем её сократимости: во всех возрастных группах зарегистрировано статистически значимое более низкое значение ФУТСД у детей с ДЦП, по сравнению со здоровыми ($p < 0,05$). Логично полагать об «утомлении» диафрагмы в условиях её компенсаторной гипертрофии. Более низкий показатель ЭКСД свидетельствует о снижении функциональной активности диафрагмы у детей с ДЦП, а более низкие показатели ЭКФД и ЭКФД-ЭКСД – о снижении её резервных возможностей по увеличению экскурсии. О прогрессирующем с возрастом снижении сократимости диафрагмы на фоне её гипертрофии у детей с ДЦП свидетельствуют статистически значимые связи (ТМДвдСД-ФУТСД: $r = - 0,446$, $p = 0,000$; ТМДвыдСД-ФУТСД: $r = - 0,382$, $p = 0,002$;

возраст-ФУТСД: $r = - 0,505$, $p = 0,000$). Описанные функциональные особенности диафрагмы у детей с ДЦП в своей совокупности определяют развитие дисфункции диафрагмы, которая диагностирована у 29 из 66 детей 4-й группы наблюдения с ДЦП (43,9%), при отсутствии таковой у всех здоровых.

Установленные закономерности позволили разработать представленную на рис. 2 схему последовательных звеньев патогенеза поражения диафрагмы и связанных с этим дыхательных расстройств в условиях нарушения иннервации исследуемого органа при ДЦП.

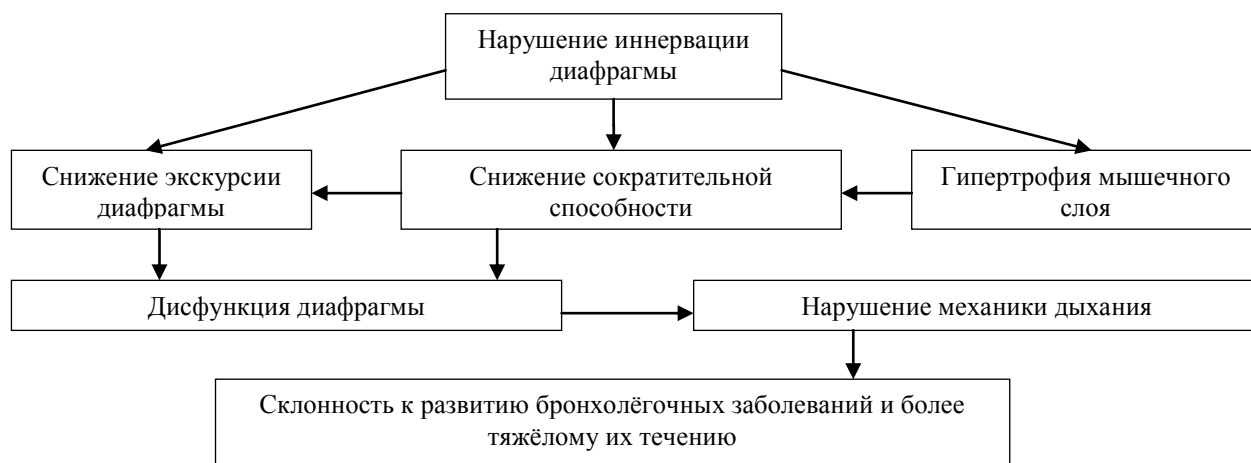


Рис. 2 Патогенетические звенья формирования дисфункции диафрагмы и связанного с ней нарушения механики дыхания у детей с ДЦП.

Таблица 4

Анализ показателей функционального состояния диафрагмы в зависимости от формы ДЦП Me(Q1-Q3)

Форма ДЦП и здоровые	ТМДвдСД (см)	ТМДвдвдСД (см)	ФУТСД (доля ед.)	ЭКСД (см)	ЭКФД (см)	ЭКФД - ЭКФД (см)	ДД(+) (%)
Спастическая n=39	0,39 (0,28-0,50)*	0,34 (0,26-0,45)*	0,13 (0,06-0,11)*	1,8 (1,6-2,0)*	2,6 (2,0-3,0)*	0,80 (0,50-1,00)*	20,5
Гемиплегическая n=9	0,41 (0,31-0,53)* ^o	0,38 (0,27-0,47)* ^o	0,09 (0,05-0,12)* ^o	1,7 (1,48-2,0)*	2,1 (1,73-3,3)* ^o	0,05 (0,02-0,80)* ^o	77,8 ^δ
Гиперкинетическая n=7	0,36 (0,2-0,48)* ^o	0,34 (0,17-0,42)*	0,07 (0,04-0,14)* ^o	1,5 (1,0-1,6)* ^o	1,9 (1,7-2,2)* ^o	0,04 (0,02-0,06)* ^o	85,7 ^δ
Атонико-атакисическая n=11	0,32 (0,26-0,47)* ^o	0,29 (0,22-0,41)* ^o	0,09 (0,08-0,14)* ^o	1,6 (1,2-2,1)* ^o	2,35 (1,77-2,97)* ^o	0,80 (0,55-1,1)*	72,7 ^δ
Все формы ДЦП n=66	0,40 (0,28-0,48)*	0,36 (0,25-0,45)*	0,10 (0,07-0,12)*	1,70 (1,50-2,00)*	2,30 (1,80-3,00)*	0,55 (0,30-1,20)*	43,9
Здоровые n=31	0,25 (0,22-0,30)*	0,21 (0,20-0,26)*	0,16 (0,12-0,20)*	2,00 (1,8-2,20)*	2,90 (2,35 - 3,50)*	1,00 (0,70-1,35)*	0,00

Примечание: * - статистически значимые различия ($p < 0,05$) по методу Манна-Уитни со здоровыми; ^o - статистически значимые различия со спастической формой ($p < 0,05$) по методу Манна-Уитни; ^δ - статистически значимые различия ($p < 0,05$) по методу углового преобразования Фишера со спастической формой.

Представленные в табл. 4 данные свидетельствуют о том, что при всех формах ДЦП регистрировались однотипные отклонения в сравнении со здоровыми, однако выраженные в разной степени. Наиболее тяжёлое поражение диафрагмы имели гемиплегическая (включая двойную гемиплегию), гиперкинетическая и атонико-

атаксическая формы, по сравнению со спастической формой. При первых трёх формах отмечается наиболее тяжёлое течение ДЦП с резким ограничением подвижности пациента. В итоге – именно при этих формах ДЦП чаще регистрировалась дисфункция диафрагмы и снижение сократительной способности. Подтверждением наибольшей значимости степени ограничений двигательной активности, как индикатора выраженности нарушения моторных функций, явились статистически значимые связи уровней моторных функций (шкала GMFCS) с ТМДвдСД ($r = 0,37$; $p=0,03$), ТМДвыдСД ($r = 0,45$; $p=0,00$), ФУТСД ($r = - 0,67$; $p=0,01$), ЭКСД ($r = - 0,47$; $p=0,00$), ЭКФД ($r = - 0,37$; $p=0,01$), ЭКФД –ЭКФД ($r = - 0,55$; $p=0,02$). Выявлены статистически значимые различия в структуре уровней моторных функций среди 29 пациентов с ДД(+) и 37 с ДД(-). Определено статистически значимое преобладание удельного веса случаев с тяжёлыми двигательными нарушениями (ДД(+): I уровень – 0,00% , II – 24,1%, III – 27,6%, IV- 34,5% , V – 13,8%; ДД(-): I уровень – 21,6% , II – 67,6%, III – 8,10%, IV- 2,70% , V – 0,00%).

Представленные в табл. 5 данные свидетельствуют о более значительных нарушениях функционального состояния диафрагмы, а также о более частой встречаемости тяжёлых моторных нарушений у детей с ДЦП и пневмонией в анамнезе. Наличие ВП в анамнезе статистически значимо связано с более тяжёлыми нарушениями моторных функций по шкале GMFCS ($\chi^2 = 11,3$; $p = 0,024$). Установленные закономерности свидетельствуют о роли функциональных изменений диафрагмы, в первую очередь – её дисфункции, в развитии пневмонии.

Таблица 5

Сравнительный анализ пациентов с ДЦП с ВП и без неё в анамнезе по структуре уровней моторных функций (шкала GMFCS), сократительной способности диафрагмы и удельному весу детей с дисфункцией диафрагмы

Группы пациентов с ДЦП	Структура пациентов в % по уровню моторных функций (шкала GMFCS)					ФУТСД (доля ед.)	ДД(+) (%)
	I	II	III	IV	V		
Без пневмонии в анамнезе n=23	13,0	69,6	17,4	0,00	0,00	0,11 (0,07-0,14)*	13,0°
С пневмонией в анамнезе n=43	11,6	37,2	16,3	25,6 °	9,30 °	0,09 (0,06-0,11)	60,5
Все пациенты n=66	12,1	48,5	16,7	16,7	6,00	0,10 (0,07-0,12)	43,9

Примечание: статистически значимые различия ($p<0,05$) между группами пациентов с пневмонией и без неё в анамнезе: * - по методу Манна-Уитни; ° - по методу углового преобразования Фишера.

Сравнительная оценка предикторов ВП при ДЦП у детей. Как следует из табл. 6, из числа определяющих общесоматический статус признаков в одинаковой степени высокочувствительных и высокоспецифичных предикторов развития ВП при ДЦП не установлено. Неблагоприятное течение беременности оказалось высокочувствительным, но низкоспецифичным. Это объясняется его влиянием на формирование, прежде всего ДЦП, а не пневмонии. Такие факторы, как ранний возраст, недоношенность, патология органов дыхания в неонатальном периоде, внутриутробная инфекция, БЛД обладают низкой чувствительностью ввиду относительно нечастой встречаемости и высокой специфичностью, что можно логично связать с известным влиянием их на состояние иммунитета, определяющих склонность к инфекционному поражению органов дыхания [Е. Eber et al., 2013 г.; Н.Н. Каладзе и соавт., 2014 г.].

Таблица 6

**Операционные характеристики возможных факторов
риска развития пневмонии у ребёнка с ДЦП**

№	ПРИЗНАК	Se	Sp	PVP	PVN	ДЭ
Общий соматический статус						
1	Пол	-	-	-	-	-
1.1.	М	58,9	56,5	71,7	69,7	57,7
1.2.	Ж	41,1	43,5	69,7	71,7	42,3
2	Возраст	-	-	-	-	-
2.1.	до 3-х лет	51,8	82,6	87,9	58,7	67,2
2.2.	3 - 6 лет	32,1	43,5	58,1	20,8	37,8
2.3.	старше 6 лет	16,1	73,9	60,0	26,6	45,0
3	Недоношенность	33,9	82,6	82,6	33,9	58,3
4	Неблагоприятное течение беременности (преэклампсия, анемия беременной, гестационный диабет, инфекционные заболевания)	82,1	52,2	80,1	54,5	69,7
5	Неблагоприятное течение родов (асфиксия, слабость родовой деятельности, родовая травма)	48,2	43,5	67,5	25,6	45,9
6	Патология органов дыхания в неонатальном периоде (меконимальная аспирация, врождённая пневмония, дистресс)	32,1	87,0	85,7	34,5	59,6
7	Внутриутробная инфекция	37,5	91,3	91,3	37,5	64,4
8	БЛД	16,1	95,7	90,0	31,9	55,9
9	Наличие фоновой патологии со стороны др органов и систем	62,5	52,2	76,1	36,4	57,5
Клинические особенности проявлений и осложнений ДЦП						
10	ГЭР	62,5	87,0	87,5	36,4	66,9
11	Псевдобульбарный синдром	69,6	87,0	92,9	54,1	78,3
12	ГЭР и/или псевдобульбарный синдром (склонность к микроаспирациям)	66,1	82,6	90,2	50,0	74,4
13	Неподвижность пациента (IV-V уровни по GMFCS)	12,5	100,0	100,0	31,9	56,3
14	Деформация грудной клетки и позвоночника	69,6	60,9	81,3	45,2	65,3
15	Белково-энергетическая недостаточность	30,4	95,7	94,4	30,1	63,1
16	Наличие дисфункции диафрагмы	66,1	87,0	92,5	51,3	76,6
17	Неполностью контролируемый медикаментозно судорожный синдром	26,8	91,3	88,2	33,9	59,1
Внешнесредовые и социальные факторы						
18	Пассивное курение	58,9	82,6	89,2	45,2	70,8
19	Неполноценный уход за ребёнком дома	39,3	95,7	95,7	32,4	67,5
20	Отсутствие отдельной комнаты у ребёнка с ДЦП и/или скученность и/или малая жилая площадь (тесный респираторный контакт)	64,7	78,3	81,5	34,6	71,5
21	Низкий материальный уровень семьи	28,6	91,3	88,9	34,4	60,0
22	Наличие в семье больных с хронической бронхолёгочной патологией	17,9	78,3	71,4	28,1	48,1
23	Отсутствие регулярных курсов реабилитации в специализированных центрах	53,6	87,0	90,9	43,5	70,3
24	Ребёнок НЕ привит против пневмококковой инфекции	55,4	82,6	86,2	38,0	69,0

Примечание: чувствительность – Se; специфичность – Sp; прогностическая значимость положительного результата – PVP; прогностическая значимость отрицательного результата – PVN; диагностическая эффективность – ДЭ.

Из числа признаков, определяющих клинические особенности ДЦП, наибольшую прогностическую значимость имели ГЭР и псевдобульбарный синдром, которые способствуют развитию микроаспирации. Высокоспецифичным и высокочувствительным оказалась и дисфункция диафрагмы, что определяет нарушение механики дыхания и склонность к гиповентиляции. Абсолютно

специфичным ($Sp=100,0\%$) оказалась неподвижность пациента – все пациенты с IV-V уровнями моторных функций (шкала GMFCS) имели в анамнезе повторные ВП. Высокоспецифичными с точки зрения развития ВП оказались белково-энергетическая недостаточность и трудно купируемый медикаментозно судорожный синдром. К высокоспецифичным внешнесредовым и социальным факторам относятся пассивное курение, неполноценный уход за больным ребёнком дома, отсутствие вакцинации и низкий материальный уровень семьи, отсутствие регулярных курсов восстановительного лечения в специализированных реабилитационных центрах. Модифицируемые факторы следует учитывать при организации конкретных мероприятий по профилактике пневмонии у детей с ДЦП в каждом конкретном случае.

Разработка прогностической модели ВП при ДЦП у детей и оценка её эффективности. Прогностическая модель развития ВП у детей с ДЦП разработана на основе байесовского подхода, предполагающего учёт всех не взаимосвязанных установленных нами предикторов в их совокупности. После исследования информативности каждого фактора риска методом последовательной диагностической процедуры, составлена квалиметрическая модель оценки прогноза развития пневмонии с ДЦП (табл. 7).

Таблица 7

Квалиметрическая оценка прогноза пневмонии у ребёнка с ДЦП

Признак	Баллы	
	Наличие признака	Отсутствие признака
Ранний возраст (до 3 лет)	+5	-2
Неблагоприятное течение беременности (преэклампсия, анемия беременной, гестационный диабет, инфекционные заболевания)	+2	-5
Внутриутробная инфекция	+6	-2
БЛД	+7	-1
ГЭР	+5	-1
Псевдобульбарный синдром	+7	-5
Деформация грудной клетки и позвоночника	+3	-3
Неполностью контролируемый медикаментозно судорожный синдром	+5	-1
Белково-энергетическая недостаточность	+8	-1
Дисфункция диафрагмы	+7	-4
Прививка против пневмококковой инфекции сделана	-1	+3
Ребёнок регулярно проходит реабилитацию в специализированных центрах	-3	+6
Пассивное курение	+5	-3
Неполноценный уход за ребёнком дома	+10	-2
Низкий материальный уровень в семье	+5	-1

В таблицу включены только информативные признаки (информативность признака $> 0,5$). Пороговые уровни и ДК округляли до целых значений. Преимуществом разработанного подхода является учёт прогностической значимости всех информативных предикторов в их сочетании. Таблица используется следующим образом: рассчитывают алгебраическую сумму ДК наличия или отсутствия признака по всем (обязательное условие) включённым в таблицу предикторов. В случае получения суммы баллов +10 и более прогнозируют на 90% и более вероятность развития ВП у конкретного ребёнка, при сумме -10 и менее – отвергают это с вероятностью 90% и более. Диапазон суммы баллов от -10 до +10 свидетельствует о

неопределённом прогнозе, что требует использования разработанной таблицы в дальнейшем с учётом возможности «накопления» факторов риска, например, появление дисфункции диафрагмы в динамике наблюдения.

Эффективность разработанной прогностической модели в виде таблицы балльной оценки вероятности развития ВП при ДЦП у детей проверена на отдельной когорте пациентов с ДЦП (n = 82) расчётом показателей Se, Sp, PVP и PVN. Наличие или отсутствие ВП в анамнезе документировали при анализе учётной медицинской документации (амбулаторные карты) и выписок из поликлиник по месту жительства при направлении в ЧУ "Реабилитационный Центр "Қасиетті жол". Использование квалиметрической модели (таблица 7) показало её высокую прогностическую эффективность (таблица 8).

Таблица 8

Операционные характеристики балльной оценки вероятности развития ВП у детей с ДЦП

Результаты балльной оценки прогноза	Дети с ДЦП		Прогностическая ценность результатов
	Пневмония есть n = 61	Пневмонии нет n = 21	
Да	55	4	PVP=55:(55+4)х100%= 93,2 %
Нет	6	17	PVN=17:(17+6)х100%= 73,9 %
операционные характеристики	Se=55:(55+6)х100%= 90,1 %	Sp=17:(17+4)х100%= 81,0 %	

ВЫВОДЫ

1. Рассчитанный на основе сплошного исследования среднемноголетний показатель заболеваемости ВП детей с ДЦП 0-14 лет составил 68,2‰ против 11,1‰ в общей популяции детей 0-14 лет г. Нур-Султан. Клинические особенности ВП на фоне ДЦП статистически значимо отличались более выраженными дыхательными расстройствами, признаками гипоксии, более частым двусторонним поражением лёгких, повторными эпизодами лихорадки, выраженным и более продолжительным вовлечением в патологический процесс бронхиального дерева, усугублением неврологической симптоматики. Вне зависимости от формы ДЦП наиболее тяжело и длительно протекает ВП у обездвиженных пациентов с тяжёлыми нарушениями моторных функций по шкале GMFCS.

2. У детей с ДЦП установлены прогрессирующая с возрастом гипертрофия мышечной части диафрагмы, снижение сократительной способности и формирование дисфункции диафрагмы. Наиболее тяжёлое поражение диафрагмы имели гемиплегическая, гиперкинетическая и атонико-атаксическая формы, по сравнению со спастической формой. Дисфункция диафрагмы статистически значимо чаще регистрируется у пациентов с тяжёлыми нарушениями моторных функций по шкале GMFCS. Доказана роль функциональных нарушений диафрагмы в развитии ВП: у детей с ВП чаще, чем у пациентов без ВП, регистрируются дисфункция диафрагмы со снижением сократительной способности; наличие ВП в анамнезе сопряжено с более тяжёлыми нарушениями моторных функций по шкале GMFCS.

3. Определены наиболее чувствительные и специфичные факторы риска развития ВП у детей с ДЦП: общесоматические (ранний возраст, недоношенность, патология органов дыхания в периоде новорождённости, внутриутробная инфекция и БЛД), характеризующие особенности ДЦП (ГЭР, псевдобульбарный синдром, дисфункция диафрагмы, белково-энергетическая недостаточность и судорожный синдром), внешнесредовые и социальные (пассивное курение, неполноценный уход за

ребёнком, низкий материальный уровень семьи, отсутствие вакцинации против пневмококковой инфекции и отсутствие регулярных курсов реабилитации пациентов). Абсолютным прогностическим критерием являются IV-V уровни моторных функций по шкале GMFCS независимо от формы ДЦП.

4. На основе последовательной диагностической процедуры разработана квалитетрическая модель прогнозирования ВП у детей с ДЦП с учётом совокупного влияния включённых в неё установленных информативных предикторов. Доказана высокая диагностическая эффективность разработанной модели.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Установленные показатели заболеваемости ВП детей с ДЦП необходимо учитывать организаторам педиатрической службы для планирования ресурсов здравоохранения при оказании медицинской помощи этому контингенту пациентов.

Неврологам и педиатрам, осуществляющим диспансеризацию детей с ДЦП, рекомендуется направление пациентов не реже одного раза в год на ультразвуковое исследование диафрагмы с целью своевременной диагностики её дисфункции как фактора риска развития бронхолёгочной патологии, включая ВП. Рекомендуется при исследовании диафрагмы детям с ДЦП использовать разработанные в настоящем исследовании нормативные показатели для здоровых детей 0-14 лет.

Педиатрам первичного звена здравоохранения рекомендуется учитывать установленные предикторы развития ВП у детей с ДЦП и использовать разработанную квалитетрическую модель прогнозирования ВП для формирования группы риска по пневмонии в когорте пациентов с этой неврологической патологией с целью планирования и осуществления профилактических мероприятий в каждом конкретном случае.

Педиатрам первичного звена здравоохранения рекомендуется для профилактики ВП у детей с ДЦП реализовывать мероприятия, направленные на нивелирование или минимизацию влияния установленных модифицируемых факторов риска (внешнесредовых и социальных): обязательную вакцинацию детей с ДЦП, проведение регулярных курсов реабилитации, мер социальной поддержки семьям и борьбы с вредными привычками в семье.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Список работ, опубликованных в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ

1. **Айшауова, Р.Р.** Характеристика морфофункционального состояния диафрагмы у детей при детском церебральном параличе [Текст] / Р.Р. Айшауова, С.Т. Абдрахманова, Л.Н., Мещеряков // Дневник Казанской медицинской школы. - 2018. - №1. - С.35-39.
2. **Айшауова, Р.Р.** Особенности внебольничной пневмонии у детей с детским церебральным параличом [Текст] / Р.Р. Айшауова, С.Т. Абдрахманова, Л.Н., Скучалина, В.В. Мещеряков // Доктор.Ру. - 2018. - №5. - С. 13-18. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-149-14-18.
3. **Айшауова, Р.Р.** Факторы риска и прогнозирование пневмонии у детей с детским церебральным параличом [Текст] / Р.Р. Айшауова, В.В. Мещеряков, С.Т. Абдрахманова, Л.Н., Скучалина // Вестник СурГУ. Медицина. - 2019. - №4. - С. 36-42. DOI 10.34822/2304-9448-2019-4-36-42

Работы, опубликованные в других изданиях

1. Starosvetova, E. Characteristics of pneumonia in children with cerebral palsy / E. Starosvetova, S. Razumov, L. Skuchalina, **R. Aishauova** [Electronic resource] // The Faseb Journal. Boston. - April 2015. - vol.29. - №4. - LBP 739. Режим доступа: https://www.fasebj.org/doi/10.1096/fasebj.29.1_supplement.lb739
2. Старосветова, Е.Н. Пневмонии у детей с перинатальным поражением центральной нервной системы [Текст] / Е.Н. Старосветова, С.А. Разумов, **Р.Р. Айшауова**, Л.Н. Скучалина // Валеология. - 2015. - №1. - С.56-60.
3. Абдрахманова, С.Т. Детский церебральный паралич и респираторные заболевания [Текст] / С.Т. Абдрахманова, Л.Н. Скучалина, **Р.Р. Айшауова**, Е.Н. Старосветова // Педиатрия және бала хирургиясы. - 2015. - №1. - С. 15-18.
4. **Айшауова, Р.Р.** Функциональная характеристика диафрагмы при детском церебральном параличе у детей [Текст] / Р.Р. Айшауова // Матер. II Всероссийской научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные проблемы здоровьесбережения человека на Севере» (Сургут, 21.10.2017). - Сургут: РИЦ, 2017. - С. 126-131.

СПИСОК ТЕРМИНОЛОГИЧЕСКИХ СОКРАЩЕНИЙ

БЛД – бронхолёгочная дисплазия

ВП – внебольничная пневмония

ГЭР – гастроэзофагеальный рефлекс

ДД(+) – наличие дисфункции диафрагмы

ДД(-) – отсутствие дисфункции диафрагмы

ДК – диагностический коэффициент

ДН – дыхательная недостаточность

ДЦП – детский церебральный паралич

ДЭ – диагностическая эффективность

ИВЛ – искусственная вентиляция лёгких

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ТМДвдСД – толщина мышцы диафрагмы на вдохе при спокойном дыхании

ТМДвыдСД - толщина мышцы диафрагмы на выдохе при спокойном дыхании

ФУТСД – фракция утолщения мышцы диафрагмы при спокойном дыхании

ЭКСД – экскурсия диафрагмы при спокойном дыхании

ЭКФД – экскурсия диафрагмы при форсированном дыхании

PVN – прогностическая значимость отрицательного результата

PVP – прогностическая значимость положительного результата

Se - чувствительность

Sp - специфичность