

БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
ХАНТЫ-МАНСКИЙСКОГО АВТОНОМНОГО ОКРУГА - ЮГРЫ
«СУРГУТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

На правах рукописи

Добрынина Олеся Дмитриевна
ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ И РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

14.01.08 – педиатрия

Диссертация на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Виталий Витальевич Мещеряков

Сургут - 2018

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АКРД – акустический компонент работы дыхания
- АЛТР – антилейкотриеновые препараты
- АМС – адаптированная молочная смесь
- БА – бронхиальная астма
- БДТ – бронходилатационный тест
- БОС – бронхообструктивный синдром
- ГБД – гиперреактивность бронхиального дерева
- ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды
- ИМТ – избыточная масса тела
- ИФА – иммуноферментный анализ
- КБФГ – компьютерная бронхофонография
- НП – национальная программа «Бронхиальная астма у детей: стратегия лечения и профилактика»
- ОАК – общий анализ крови
- ОБО – обратимость бронхиальной обструкции
- ООБ – острый обструктивный бронхит
- ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция
- ОРИ – острая респираторная инфекция
- ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду
- ПСВ – пиковая скорость выдоха
- ПФМ – пикфлоуметрия
- РГ ОГК – рентгенография органов грудной клетки
- РРО – Российское респираторное общество
- СГКБ – Сургутская городская клиническая больница
- СГКП – Сургутская городская клиническая поликлиника
- СГКС – системные глюкокортикостероиды
- ФВД – функции внешнего дыхания
- ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких

ФОЕ – функциональная остаточная ёмкость лёгких

GINA – Global initiative for asthma (Global Strategy for Asthma Management and Prevention)

ISSAK – «International Study of Astma and Allergy in Childhood»

β 2-АДД - β 2-агонист длительного действия

β 2-АКД - β 2-агонист короткого действия

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1.....	16
СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ, ЛЕЧЕНИЮ И ПРОФИЛАКТИКЕ	16
1.1. Эпидемиологические исследования бронхиальной астмы у детей	17
1.2. Этиологические и патогенетические характеристики бронхиальной астмы у детей.....	18
1.3. Клиника и диагностика бронхиальной астмы у детей в современном аспекте	26
1.4. Подходы к диагностике бронхиальной астмы у детей. Достижения и перспективы	30
1.4.1. Аллергологическая диагностика при бронхиальной астме у детей.....	34
1.4.2. Функциональные и другие инструментальные, лабораторные методы диагностики бронхиальной астмы у детей. Достижения и перспективы	35
1.5. Современные подходы к лечению и профилактике бронхиальной астмы у детей.....	49
ГЛАВА 2.....	56
ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	56
ГЛАВА 3.....	76
ПРЕНАТАЛЬНЫЕ, ИНТРАНАТАЛЬНЫЕ И РАННИЕ ПОСТНАТАЛЬНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ФОРМИРОВАНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ В ВОЗРАСТЕ 5-и ЛЕТ И МЛАДШЕ	76
3.1. Клиническая характеристика групп исследования	76
3.2. Выявление пре-, интра- и ранних постнатальных факторов риска формирования бронхиальной астмы на этапе до фактического установления диагноза	81
3.3. Модель прогнозирования риска формирования бронхиальной астмы у детей в возрасте 5-ти лет и младше	91
ГЛАВА 4.....	100
МЕТРОЛОГИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ КОМПЬЮТЕРНОЙ БРОНХОФОНОГРАФИИ В УСТАНОВЛЕНИИ ОБРАТИМОСТИ БРОНХИАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ	100
4.1. Клиническая характеристика пациентов третьей группы с хроническими заболеваниями бронхолегочной системы, включённых в исследование.....	100

4.2. Сопоставимость показателей обратимости бронхиальной обструкции, полученных методами спирометрии и компьютерной бронхофонографии .	105
4.3. Сопоставимость показателей ΔОФВ1 и ΔАКРД у здоровых детей.....	114
4.4. Определение порогового значения для частичной обратимости бронхиальной обструкции методом компьютерной бронхофонографии	117
ГЛАВА 5.....	127
ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ В ВОЗРАСТЕ ДО 5 ЛЕТ НА ОСНОВЕ МЕТОДА КОМПЬЮТЕРНОЙ БРОНХОФОНОГРАФИИ И ИССЛЕДОВАНИЯ ГАЗОВ ВЫДЫХАЕМОГО ВОЗДУХА	127
5.1. Клиническая характеристика пациентов пятой клинической группы с бронхиальной астмой, включённых в третий этап исследования.....	127
5.2. Разработка дифференциально-диагностических критериев бронхиальной астмы у детей 5 лет и младше на основе комплексного исследования бронхиальной проходимости и обратимости бронхиальной обструкции, методом компьютерной бронхофонографии и определения уровня метаболитов в выдыхаемом воздухе	133
5.2.1. Закономерности изменения АКРД в высокочастотном спектре в различные периоды течения бронхиальной астмы у детей	133
5.2.2. Сравнительная оценка диагностической значимости уровней NO и CO в выдыхаемом воздухе при бронхиальной астме у детей в зависимости от возраста и стадии заболевания.....	138
5.2.3. Сопоставление уровня метаболитов в выдыхаемом воздухе с показателями АКРД в высокочастотном спектре, полученных методом компьютерной бронхофонографии	141
5.2.4. Дифференциально-диагностические возможности комплексного определения показателей АКРД, ΔАКРД, уровня монооксида углерода в диагностике состояний, протекающих с БОС и /или рецидивами малопродуктивного кашля	144
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	157
ВЫВОДЫ.....	199
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	201
Приложение 1.	235
Приложение 2.	238
Приложение 3.	240
Приложение 4.	243
Приложение 5.	244

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. Бронхиальная астма (БА), в связи с увеличивающейся распространенностью, особенно среди детей, не теряет своей актуальности [9, 12, 32, 37, 75, 76, 101, 112, 181, 182, 218, 249, 270]. Эффективность терапии БА напрямую связана со своевременностью её диагностики [12, 32, 75, 76, 181, 182, 249]. Одной из наиболее сложных задач является диагностика БА у детей 5 лет и младше в связи со схожестью различных заболеваний в этом возрасте, протекающих с бронхообструктивным синдромом (БОС) [9, 37, 44, 69, 75, 76, 81, 82, 181], что нередко приводит к диагностическим ошибкам и гиподиагностике заболевания [61, 103]. Возможность дебюта БА в возрасте 5 лет и младше диктует необходимость оптимизации диагностики заболевания с учётом этого возраста как на основе совершенствования клинико-anamнестического подхода [12, 32, 75, 76, 181, 182, 218, 249], так и разработки объективных параклинических её критериев [4, 18, 24, 66, 67, 121].

Наиболее применимые зарубежные - Astma Predictive Index (API) [75, 149] и отечественные [48, 61, 69] модели прогнозирования БА у детей раннего возраста с повторными эпизодами БОС базируются в основном на особенностях клинических проявлений БОС с учетом наследственной отягощенности по БА или атопии и не учитывают ряд пре-, интра- и ранних постнатальных факторов в их совокупности, предикторная роль которых, взятых в отдельности, также недостаточно изучена.

Важная роль в диагностике БА принадлежит исследованию проходимости бронхиального дерева и обратимости бронхиальной обструкции (ОБО), являющихся патогенетической основой БА и используемых для её диагностики [21, 112]. Доказана возможность диагностики вентиляционной недостаточности по обструктивному типу методом компьютерной бронхофонографии (КБФГ), адаптированной для детей раннего возраста, в т.ч. – в периоде новорожденности, ввиду

возможности выполнения исследования при спокойном дыхании, без осуществления дыхательных манёвров [18, 20, 21, 44, 50, 54, 62, 83, 84, 117, 118]. Разработаны референсные значения показателей КБФГ на различных частотах и установлено отсутствие их возрастно-половых различий в возрасте до 7 лет [44, 50, 105]. Установлены также пороговые значения бронхиальной обструкции при использовании метода КБФГ [44, 105], показана возможность проведения функциональных проб с использованием КБФГ [44, 62, 80, 81]. Дальнейшее совершенствование КБФГ должно быть связано с расширением её возможностей в диагностике ОБО при проведении бронходилатационного теста (БДТ) у детей 5 лет и младше, не способных выполнить стандартизованный спирометрический тест по объективным причинам. Это требует разработки критерия ОБО при выполнении БДТ методом КБФГ, что позволит улучшить качество диагностики БА у детей 5 лет и младше.

Для диагностики аллергического воспаления в дыхательных путях нашёл применение метод определения оксида азота (NO) в выдыхаемом воздухе, который оказался наиболее применимым для индикации обострения эозинофильного воспаления и оценки эффективности терапии ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС) [70, 75, 76, 93, 131, 170, 181, 182, 235]. Однако, существование фенотипов БА незозинофильной природы, в т.ч. – вирус-индуцированной астмы у детей раннего возраста [170, 277], возможность повышения уровня NO при других заболеваниях с эозинофильным воспалением, нормализация NO на фоне адекватного лечения ИГКС являются далеко не полным перечнем причин ограничения возможностей этого метода в диагностике БА как таковой [131, 181, 182, 235, 277]. В настоящее время проводятся исследования диагностической значимости применяемого для установления факта курения [121] уровня монооксида углерода (CO) в выдыхаемом воздухе для диагностики не связанного с курением воспаления в дыхательных путях [194, 200, 238, 270, 284, 286]. Работы, по сравнительной оценке обоих метаболитов при БА,

особенно – в возрасте 5 лет и младше, отсутствуют.

Цель исследования:

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

Задачи исследования:

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

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

3. Провести сравнительную оценку уровней оксида азота и монооксида углерода в выдыхаемом воздухе в различные периоды течения бронхиальной астмы у детей разных возрастных групп со здоровыми и определить метаболит, наиболее значимый для диагностики заболевания в возрасте 5 лет и младше;

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

Научная новизна.

Определены наиболее значимые предикторы раннего дебюта бронхиальной астмы из числа пре-, интра- и ранних постнатальных клинико-анамнестических показателей. Разработана компьютерная программа

вероятности формирования бронхиальной астмы в возрасте до 5 лет при включении в неё установленных прогностически значимых факторов.

Установлен порог обратимости бронхиальной обструкции при проведении бронходилатационного теста используемым для детей 5 лет и младше методом компьютерной бронхофонографии. Доказана сопоставимость результатов бронходилатационного теста с использованием сальбутамола и комплексного препарата, включающего фенотерол и ипратропиума бромид.

Установлены возрастные особенности уровня метаболитов в выдыхаемом воздухе (окись азота и монооксид углерода) в динамике течения бронхиальной астмы у детей в сравнении со здоровыми и большая диагностическая значимость монооксида углерода при этом заболевании в возрасте 5 лет и младше – сохранение его повышенного уровня, в сравнении с окисью азота, в периоде клинической ремиссии заболевания.

Разработаны дополнительные к существующим критерии бронхиальной астмы у детей 5 лет и младше при проведении дифференциальной диагностики заболеваний с повторными эпизодами бронхиальной обструкции, малопродуктивным длительным и/или рецидивирующим кашлем, при сочетанном использовании метода компьютерной бронхофонографии с проведением бронходилатационного теста и определения уровня монооксида углерода в выдыхаемом воздухе в отдалённом периоде после купирования клинических проявлений заболевания.

Практическая значимость работы.

Использование прогностической модели вероятности раннего дебюта бронхиальной астмы позволяет выделить среди детей 5 лет и младше группу риска по формированию бронхиальной астмы в этом возрасте.

Доказана возможность диагностики обратимости бронхиальной обструкции и установлен пороговый её уровень методом компьютерной бронхофонографии у детей 5 лет и младше с равнозначными результатами

при использовании сальбутамола и комплексного препарата, включающего фенотерол и ипратропиума бромид.

Внедрение в практику дополнительно к известным разработанного способа дифференциальной диагностики заболеваний с повторными эпизодами бронхиальной обструкции, малопродуктивным длительным и/или рецидивирующим кашлем у детей 5 лет и младше, основанного на проведении бронходилатационного теста методом компьютерной бронхофонографии и определении уровня монооксида углерода в выдыхаемом воздухе через один месяц после купирования клинических проявлений заболевания, позволяет повысить качество диагностики бронхиальной астмы у детей указанного возраста.

Внедрение результатов исследования.

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

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

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

2. Сопоставление результатов бронходилатационного теста на основе стандартной методики спирометрии и применяемой у детей младше 5 лет компьютерной бронхофонографии позволяет установить возможность последней в диагностике обратимости бронхиальной обструкции.

3. Комплексное обследование, включающее компьютерную бронхофонографию с проведением бронходилатационного теста и

определение уровня метаболитов в выдыхаемом воздухе, позволяет осуществить дифференциальную диагностику заболеваний с повторными эпизодами бронхиальной обструкции, малопродуктивным длительным и/или рецидивирующим кашлем у детей 5 лет и младше для ранней диагностики бронхиальной астмы в этом возрасте.

Апробация работы.

Результаты исследования доложены:

1. На VII Конгрессе педиатров стран СНГ «Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания» (Сочи, 23-24 октября 2015 г.) тема устного доклада с презентацией «Предикторы ранней манифестации бронхиальной астмы у детей».

2. На II Всероссийской научно-практической конференции «Север России: стратегии и перспективы развития» (Сургут, 27 мая 2016 г.) тема устного доклада с презентацией «Возможные инструменты для ранней диагностики бронхиальной астмы».

3. На VIII Конгрессе педиатров стран СНГ «Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания» (Бишкек, 22-23 сентября 2016 г.) тема устного доклада с презентацией «Клинический подход к ранней диагностике бронхиальной астмы у детей».

4. На XXVI Национальном Конгрессе по болезням органов дыхания (конкурс молодых ученых) (Москва, 18-21 октября 2016 г.) тема устного доклада с презентацией «Клинико-функциональные критерии ранней диагностики бронхиальной астмы у детей».

5. На XV Российском Конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 25-27 октября 2016 г.) тема устного доклада с презентацией «Клинико-функциональные критерии ранней диагностики бронхиальной астмы у детей».

6. На Всероссийской научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные проблемы здоровьесбережения человека

на Севере» (Сургут, 29 октября 2016 г.) тема устного доклада с презентацией «Ранняя диагностика бронхиальной астмы у детей».

7. На Всероссийской конференции молодых ученых «Наука и инновация XXI века» (Сургут, 1-2 декабря 2016 г.) тема устного доклада с презентацией «Прогнозирование риска формирования бронхиальной астмы у детей до 5 лет».

8. На ежегодном Уральском съезде врачей респираторной медицины с международным участием (Екатеринбург, 1 апреля 2017 г.) тема устного доклада с презентацией «Бронхиальная астма у детей раннего возраста особенности диагностики и терапии».

9. На III Всероссийской научно-практической конференции «Север России: стратегии и перспективы развития» (Сургут, 26 мая 2017 г.) тема устного доклада с презентацией «Прогнозирование риска развития бронхиальной астмы у детей в возрасте до 5 лет».

10. На XXVII Национальном Конгрессе по болезням органов дыхания (Санкт-Петербург, 17-20 октября 2017 г.) тема устного доклада с презентацией «Бронхиальная астма у детей раннего возраста: особенности диагностики и базисной терапии».

11. На XVI Российском Конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 24-26 октября 2017 г.) тема устного доклада с презентацией «Комплексный подход к прогнозированию и диагностике бронхиальной астмы у детей».

12. На IV Всероссийской конференции молодых ученых «наука и инновация XXI века» (Сургут, 30 ноября 2017 г.) тема устного доклада с презентацией «Функциональная диагностика бронхолегочных заболеваний у детей дошкольного возраста».

13. На первой международной научно-практической конференции молодых ученых и специалистов «Технологии будущего нефтегазодобывающих регионов» проводимой в рамках мероприятия Первого международного молодежного научно-практического форума

«Нефтяная столица», секция биомедицина и технологии для жизни (Сургут, 8 – 9 февраля 2018 г.) тема устного доклада с презентацией «Бронхофонография в диагностике обструктивных заболеваний у детей раннего возраста».

Печатные работы по материалам настоящего исследования (* - периодические издания списка ВАК для изложения результатов докторских и кандидатских диссертаций).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Методические работы

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

Патенты на изобретения, свидетельства на программы ЭВМ

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

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

Объем и структура работы.

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

ГЛАВА 1

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ, ЛЕЧЕНИЮ И ПРОФИЛАКТИКЕ

В общей структуре хронических заболеваний органов дыхания у детей лидирующую позицию занимает БА. Увеличивающаяся распространенность заболевания по всему миру, особенно среди детей [32, 75, 76, 181, 182, 241, 249], заставляет признать БА глобальной проблемой [12, 24, 25, 32, 75, 76, 78, 101, 112, 118, 119, 121, 181, 182, 218, 249], требующей разработки новых подходов в прогнозировании, диагностике и терапии. Совершенствующееся, на протяжении многих лет, представление ученых об этиологии, клинике, диагностике и лечении данного заболевания, находят отражение в ряде согласительных документов, являющимися базовыми.

Основополагающим международным документом является GINA – Global Strategy for Asthma Management and Prevention – доклад, переведенный на многие языки, впервые изданный в 1993 году при сотрудничестве Национального института сердца, легких и крови (National Heart, Lung, and Blood Institute) со Всемирной организацией здравоохранения (World Health Organization), ежегодно переиздаваемый с 2002 года (последний пересмотр – 2017 год) [32, 181, 182]. Учитывая особенности течения и сложности диагностики БА у пациентов детского возраста, особенно у лиц до 5-и лет, с 2014 года данная информация представлена в виде отдельной главы «Диагностика и лечение бронхиальной астмы у детей в возрасте 5 лет и младше» в составе общего доклада GINA [24, 25, 32, 75, 76, 118, 181, 182].

В России группой экспертов (Российским респираторным обществом (РРО)) во главе с академиком РАМН А.Г. Чучалиным и профессором Н.А. Геппе разработаны Национальная программа «Бронхиальная астма у детей: стратегия лечения и профилактика» (НП), учитывающая основные положения GINA [75, 76]

Согласно GINA и НП, БА представляет собой заболевание, протекающее с эпизодами затрудненного дыхания, одышки и кашля вследствие обратимой бронхиальной обструкции (ОБО) с высокочастотными свистящими хрипами, слышимыми во время дыхания. С 2014 г в определении подчеркивается гетерогенность БА, что отражает мультифакториальную природу заболевания и многообразие проявлений (кашель, бронхообструктивный синдром (БОС), гиперреактивность бронхиального дерева (ГБД), одышка, чувство стеснения в груди), снижение скорости воздушного потока на выдохе, симптомы могут меняться с течением времени по интенсивности [12, 32, 75, 76, 112, 181, 182, 249]. В основе БА лежит хроническое воспаление дыхательных путей [12, 32, 75, 76, 112, 181, 182]. Существующее определение БА включает описание основных её особенностей, но ни один симптом нельзя считать уникальным или универсальным для диагностики БА.

1.1. Эпидемиологические исследования бронхиальной астмы у детей

Во всем мире распространенность астмы увеличилась более чем на 45% с конца 1970-х годов [78, 249]. Изучение эпидемиологии БА, основанной на анализе медицинской документации, не отражает истинную картину [75], что связано с гиподиагностикой БА. Заболевание имеющее первые проявления до 80% в раннем детстве [24, 32, 37, 69, 71, 75, 76, 81, 82, 181, 182], характеризуется сложностью диагностики, что приводит к задержке диагноза по сравнению с экспертной оценкой в среднем на 3 года [64, 85]. Отсутствие диагноза не исключает течение заболевания [9, 24, 26, 64, 85, 118]. Оценка распространенности БА, основанная на самоотчете симптомов астмы, дает более высокие цифры распространенности, чем статистический анализ медицинской документации [75, 217], что наглядно продемонстрировали проведенные крупномасштабные исследования в области изучения распространенности БА: Международное исследование по распространенности аллергии и астмы у детей (International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)), проведенное в Европе и англоязычных

странах в несколько этапов; и обзор Европейского сообщества респираторных заболеваний (ECRHS) у взрослого населения [32, 56, 155, 218, 219]. Показано увеличение распространенности за последние 20 лет на 0,06 % в год у детей 13 - 14 лет, что составляет 13,2 – 13,7 % и на 0,13 % в год у детей 6 – 7 лет, что соответствует 11,1 – 11,6 %. Ранее подчеркиваемые особенности более высокой распространенности среди лиц с низким уровнем жизни, определенной расовой принадлежностью и национальностью, претерпели изменения и увеличение случаев заболеваемости, регистрируемые повсеместно, отражают экологическое, эпидемиологической и социальное неблагополучие в целом [9, 60, 78, 101, 112, 243]. Аналогичные результаты получены в России на основании анализа данных ISAAC, проведенных в Москве и Новосибирске [75, 76]. Результаты ECRHS и ISAAC показали полную согласованность [75, 76, 217, 218, 243].

По данным российских ученых от 5% до 10% детей страдает БА и отмечается прогрессивный рост среди детского населения [75, 76, 101, 122]. На международном уровне распространенность астмы также резко увеличилась, особенно с высокими показателями в развитых странах, в том числе Великобритании, Новой Зеландии, Австралии, Соединенных Штатах и Канаде [32, 75, 76, 101, 155, 218, 219, 243, 270]. За последнее десятилетие XXI века распространенность БА у детей увеличивается примерно на 0,1% в год. В России и странах СНГ последние годы исследования по распространенности представляют собой единичные результаты по разным регионам, указывающие на сохраняющееся повышение заболеваемости среди детей БА [60, 75, 76, 80, 119].

1.2. Этиологические и патогенетические характеристики бронхиальной астмы у детей

БА, являясь мультифакториальным заболеванием, формируется под воздействием внутренних и внешних факторов риска [9, 12, 32, 37, 75, 76, 79, 113, 122, 181, 182, 218, 250, 270, 271]. Внутренние факторы (генетическая предрасположенность) рассматриваются с двух позиций: а)

детерминирование по атопии; б) наследование генов, ответственных за гиперреактивность бронхиального дерева (ГБД). Распространенность астмы составляет от 20% до 25% при наследственной отягощенности среди родственников первой степени родства, страдающих БА, по сравнению с общей популяцией - около 5% [218, 219]. Наибольший риск отмечен при отягощенности со стороны матери [32, 75, 76, 88, 181, 182, 270]. Наличие атопии со стороны родителей и ближайших родственников увеличивает риск развития БА у детей в 3 – 4 раза [218, 219, 270]. Однако, отсутствие в семейном анамнезе указаний на аллергическую патологию, не может в полной мере свидетельствовать об отсутствии аллергозаболеваний в действительности [32, 75, 76, 181, 182, 250]. Установлено полигенное влияние 100 – 150 генов, которые при взаимодействии между собой формируют заболевание с определенным фенотипом, тогда как в отдельности каждый из них не вызывает БА [32, 75, 76, 79, 221, 234, 243]. Также показано, что формирование БА у лиц с генетически детерминированными признаками возможно исключительно под действием факторов внешней среды (аллергены, инфекции, пассивное или активное курение, неблагоприятная экологическая обстановка и др.), воздействие которых приводит к эпигенетическим эффектам, результатом чего является модификация ДНК, без изменения транскрипции и последовательности гена [32, 88, 223, 234, 243].

Атопическая направленность со стороны самого ребенка, даже иногда без клинических проявлений, также увеличивает риск развития астмы. Накоплены данные, указывающие на то, что положительные кожные пробы и увеличение общего IgE в сыворотке крови тесно связаны с астмой [32, 75, 76, 181, 182].

Этиологические факторы оказывают свое влияние уже на этапе пренатального (антенатального) развития плода, формируя сенсibilизацию, а после рождения запускают каскад иммуно-патологических реакций [218, 219, 270]. Наиболее значимы из них - аллергены. Многочисленные

исследования, направленные на оценку характера питания женщины, показали разносторонние результаты их действия (протективное или предективное) на формирование БА [88, 100, 111, 203, 224, 254, 281]. Установлена определенная последовательность значимости тех или иных аллергенов в зависимости от возраста ребенка на формирование БА [32, 75, 76, 181, 182, 218]. Первыми по временному признаку являются пищевые аллергены, частота встречаемости которых составляет по данным разных авторов от 15% до 35% [32, 75, 76, 154, 155, 181]. На одной ступени по времени воздействия с пищевыми продуктами стоят лекарственные средства, а также продукты, содержащие пищевые добавки [154, 155]. В 6,9% случаев отмечена связь обострений БА у детей с медикаментозной аллергией [75, 76].

На втором – третьем месте причинно-значимыми факторами в развитии атопии считаются аэроаллергены, которые делятся на четыре группы: пыльца, споры грибов, эпидермис животных, и бытовые членистоногие (клещ и насекомые) [75, 76, 154, 155, 239].

Наиболее значимыми являются аллергены домашней пыли, содержащие клещевые антигены различных видов *Dermatophagoides* или антигены насекомых, таких как тараканы (60% детей, страдающих БА, обнаруживается сенсibilизация к аллергенам тараканов [32, 75, 76, 270]), еще более увеличивающих свое влияние при повышенной относительной влажности воздуха [75, 76, 127, 155, 154, 151, 181, 182, 249].

Отношение ученых к аллергенам домашних животных и птиц (эпидермальные, содержащиеся в слюне и экскрементах) неоднозначно. Некоторые исследования установили повышенный риск сенсibilизации к этим аллергенам с развитием БА [159, 270, 272], другие же напротив – снижение риска развития аллергии при контакте с животными [143, 213, 233].

Для пылевых аллергенов, характерна сезонность [158]. Значимость пылевых аллергенов в развитии БА подтверждается у 6,1% детей [75, 76, 218, 219, 270].

Атмосферные грибковые споры многих групп грибов, имеющие меньшие размеры чем пыльца, легко вызывают сенсбилизации [5, 219, 239]. В зависимости от вида спор возможна круглогодичная сенсбилизация. Отмечена большая распространенность грибковых спор (*Alternaria*, *Cladosporium*, *Aspergillus*, *Sporobolomyces* и др.) [5, 32, 46, 73, 75, 76, 181, 239]. Повсеместное распространение грибковых спор делает их потенциально опасными в отношении формирования БА [32, 181, 182, 239, 240, 252].

Ряд авторов по-прежнему отводит определённую роль бактериальной сенсбилизации в развитии обострений БА (*E. Coli*, *Proteus vulgaris*, *Stafilococcus aureus* и др.) [9, 38, 39, 152, 169, 286].

Последовательное влияния аллергенов, с формированием различной аллергопатологии, с последующим развитием БА в детском возрасте положено в основу такого явления, как «атопический марш» [9, 75, 75, 126], проявляющийся в виде атопического дерматита, крапивницы, конъюнктивита и аллергического ринита [38, 39, 75, 76, 154]. Создавая общую сенсбилизацию организма (атопию) с формированием шокового органа (ГБД) и реализацией в БА [36, 75, 87, 90, 154, 155].

Раскрытие этиологических факторов и факторов риска БА, может создать возможность своевременной оценки и нивелирования их воздействия, с профилактической целью [32, 75, 111, 154, 155, 249].

Оценка роли вредных привычек матери, показала значительное влияние курения до и во время беременности, а также употребления алкоголя, приводящие к нарушению формирования органов дыхания и внутриутробной сенсбилизации [9, 32, 75, 76, 88, 154, 155, 207, 219, 234, 268]. Воздействие табачного дыма (пассивное курение) на ребенка после рождения, рассматривается как один из значимых факторов, вызывающих сенсбилизацию и стимуляцию ГБД [32, 75, 76, 181, 182, 219, 268].

Установлено влияние материнского психологического стресса (пренатальный и постнатальный), приводящее к специфической

дезадаптаций развития гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, вегетативной нервной системы, легочной структуры и функции легких, а также иммунных реакций у детей [153, 157, 208, 250, 268, 271]. Аналогичный сценарий закладывается при рождении ребенка путем кесарева сечения, при экстренном оперативном родоразрешении [154, 155, 268]. Отечественные и ряд зарубежных ученых считают сам способ рождения ребенка оперативным путем - фактором риска БА, придерживаясь «гигиенической теории развития БА» [32, 75, 76, 271].

Факторы окружающей среды, такие как инфекции, воздействие эндотоксинов в зависимости от времени экспозиции могут оказывать как защитное, так и сенсibiliзирующее действие [154, 155, 234]. Описано влияние экологических факторов, например, воздействие полициклических ароматических углеводородов (пирена) на этапе внутриутробного развития плода и при повторном их воздействии после рождения, связывают с повышенным риском развития астмы, даже у детей не имеющих ранее аллергической сенсibiliзации [164, 197]. Изучается роль вредных экологических химических веществ в качестве причины эпигенетического перепрограммирования, влияющей на соматический рост ребенка, органов дыхания, последующее развитие хронического системного воспаления вследствие повышенной выработки адипокинов [166, 273].

Многочисленны и неоднозначны исследования о влиянии грудного вскармливания на БА [32, 75, 76, 135, 162, 181]. Часть из них отмечает протективное действие на детскую астму и атопию [234], в ходе других не установлено значимого защитного его действие [135, 162], в то же время существуют сообщения о более высоких показателях аллергии и астмы у детей, находящихся, на исключительно пролонгированном грудном вскармливании [262, 282].

Среди внешних факторов, повышающих риск развития БА, важная роль принадлежит острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) [32, 38, 39, 40, 75, 76, 138, 168, 181]. Рецидивирующие вирусные инфекции вызывают

повышенную воспалительную реакцию, сохраняющуюся даже при отсутствии симптомов, тем самым усиливая ГБД [270]. Приблизительно у 90% детей в возрасте до 3 лет в качестве этиологического фактора БОС выявлены: риновирусы, вирусы гриппа, парагриппа 1–3-го типов; аденовирусы; респираторно-синцитиальный вирус [38, 39, 40, 76, 138, 181, 239, 240, 267]. В ряде исследований показана более значимая роль количества эпизодов БОС на фоне ОРВИ в развитии БА, чем самого этиологического фактора [38, 39, 40, 71, 82, 125, 138, 239, 240, 257, 266].

В последние десятилетия изучается общее взаимодействие между двумя состояниями (расстройствами) – ожирением и БА. На сегодняшний день в 13 перспективных исследованиях изучалась связь между ожирением и началом БА: 8 у взрослых и 5 детей [271]. В 12 работах отмечено увеличение случаев БА у тучных лиц или лиц с избыточной массой тела, быстрый рост массы тела (ИМТ) в течение первых 2 - 3 лет жизни может считаться маркером неблагополучия и повышает риск БА в возрасте до 6 лет [72, 164, 175, 255, 267]. Ожирение играет роль индуктора и поддерживающего фактора в развитии БА, вызывая ограничения скорости воздушного потока с уменьшением объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ1) и форсированной жизненной емкости (ФЖЕЛ) [166]. При сочетанной патологии ожирения и БА продемонстрировано повышение циркулирующих системных воспалительных медиаторов: адипокинов (белки, продуцируемые адипоцитами); лептина и грелина; TNF- α ; интерлейкина-6 (ИЛ-6); интерлейкина-18 (ИЛ-18); трансформирующего фактора роста- β 1 и С-реактивного белка [72, 166].

Таким образом, учитывая многофакториальность и гетерогенность БА, нельзя с точностью определить долю вклада каждого из факторов в формировании БА. Требуется раскрытия взаимосвязи комбинации различных внешних факторов, действующих в определенный момент времени при созревании иммунной реакции у генетически предрасположенных лиц, что вероятнее всего сможет определить риск формирования БА.

В основе патогенеза БА у детей лежит иммунное (аллергическое) воспаление дыхательных путей, вызванное IgE-опосредованным механизмом. Воспаление в стенке бронхов характеризуется отеком и гиперемией слизистой оболочки, гиперсекрецией слизи, сужением просвета бронхов. Данный эффект реализуется при участии клеток-эффекторов (эозинофилов, тучных клеток, базофилов) их активации при контакте аллергена с IgE, фиксированном на мембране посредством FcεR1 и FcεR2-рецепторов и выделением медиаторов воспаления, с последующей миграцией клеток воспаления в стенку бронхов, инфильтрацией Т-лимфоцитами, дендритическими клетками [9, 75, 137, 154, 218, 219].

Ведущую, но не единственную роль отводят 2 типу иммунных реакций в нижних дыхательных путях и дисбалансу субпопуляций Th1 и Th2 [75, 76, 196]. 1 тип и 2 тип иммунного ответа отличаются индуцирующими агентами, типами эффекторных клеток и медиаторов, которые участвуют в них [210]. Иммунные реакции 2-го типа, как правило, возникают в ответ на внедрение гельминтов, паразитарных инфекций, аллергенов и опосредованы CD4⁺ Th2-лимфоцитами и IgE. Th2 CD4⁺ клетки характеризуются высокой экспрессией транскрипций Т-клеточного специфического фактора транскрипции GATA-3 и секрецией цитокинов 2 типа (интерлейкины: ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-9 и ИЛ-13) [75, 159, 195, 210, 211]. Избыток интерлейкинов в нижних дыхательных путях способствует IgE-опосредованной гиперчувствительности. Выделяют две фазы гиперчувствительности [75, 76, 179, 196, 218]. В подавляющем большинстве случаев имеет место реакция "поздней фазы" [75, 76, 189, 218, 219], проявляясь гиперчувствительностью дыхательных путей, бронхиальной обструкцией и гиперсекрецией слизи. Основными клетками и медиаторами, формирующими и поддерживающими аллергическое воспаление, являются: Т – лимфоциты, с превалированием Th2; тучные клетки; базофилы; макрофаги; эозинофилы; лейкотриены, а также нейтрофилы, эпителиальные клетки и фибробласты [9, 32, 75, 76, 90, 101, 154, 218]. Преобладание 2 типа

иммунной реакции, позволяет понять механизмы атопической БА, которая встречается в подавляющем большинстве в детском возрасте. Таким образом, ключевая роль в патогенезе БА отводится наличию ГБД и атопии [32, 36, 75, 76, 87, 182]. Для атопии характерна гиперреактивность не только бронхиального дерева, но и других органов и систем, что связано с развитием атопии при участии иммунных и неиммунных механизмов и нарушением равновесия между симпатической и парасимпатической вегетативной нервной системы, проявляющаяся холинореактивностью и снижением β -адренореактивностью, у лиц с наследственной предрасположенностью по БА или атопии [36]. ГБД и атопия формируют порочный круг, где атопия выступает в роли пускового механизма активации воспалительных реакций в бронхиальном дереве с привлечением воспалительных клеток, химических медиаторов, хемотаксических факторов, что способствует ГБД (сужение дыхательных путей в ответ на аллергены, раздражители, вирусные инфекции, и др.) [64, 90, 141, 234, 257]. Запущенный и повторяющийся процесс воспаления, вне зависимости от пускового механизма и фенотипа БА, сопровождается ремоделированием дыхательных путей, которое характеризуется повреждением эпителиальных клеток, утолщением ретикулярной базальной мембраны, фиброзом, гипертрофией и гиперплазией гладких мышц, и неоангиогенезом. В результате этого происходит нарушение функции легких, в том числе стойкие ограничения скорости воздушного потока и еще большее повышение гиперреактивности дыхательных путей [9, 36, 75, 76, 141, 193]. Наличие ГБД без клинических проявлений БА, не исключает риск развития астмы в будущем у предрасположенных лиц [88]. Однако, установленная гетерогенность ГБД не позволяет ее использовать как абсолютный диагностический признак БА [22, 181, 182].

Следует учитывать гетерогенную природу БА и существование лиц с низким уровнем Th2, что оставляет нераскрытыми вопросы по механизму развития БА [125, 174, 218]. Предполагается участие 1 типа иммунных реакций или ИЛ-17- опосредованных воспалительных механизмов [196, 274,

275], возникающих в ответ на воздействие вирусных (бактериальных) агентов, приводящих также к развитию ГБД, которая со временем развивается в ответ на воздействие других неспецифических триггерных факторов (физическая нагрузка, метеофакторы, смена температуры воздуха, психоэмоциональный фактор и др.) [61, 64, 218, 219].

1.3. Клиника и диагностика бронхиальной астмы у детей в современном аспекте

Основные клинические проявления БА (свистящие хрипы, кашель, одышка, развитие симптомов в ночное время или при пробуждении), их частота и степень выраженности, а также уровень ответа на терапию, положены в основу классификации БА у детей, утвержденной в Глобальной стратегии и лечении БА и на XIII Национальном Конгрессе заболеваний органов дыхания [3, 12, 32, 75, 76, 101, 112, 181, 182]. По большинству оценок, около 2/3 пациентов имеют признаки аллергии – выделяют 2 типа БА, первый, сопровождается повышенным уровнем циркулирующего иммуноглобулина Е (IgE - опосредуемая), и как правило, начинается в детском возрасте; второй тип - не IgE-опосредуемая БА [181, 182, 204, 239, 249, 253]. Неаллергическая БА может быть обусловлена вирусной и бактериальной инфекцией, химическими соединениями, гастроэзофагеальным рефлюксом, патологией со стороны носа и придаточных пазух. Общепринято деление БА по степени тяжести на легкую среднетяжелую и тяжелую, с указанием течения (интермиттирующее при легкой БА и персистирующее) (табл.1) фигурирующие в структуре диагноза заболевания, однако учитывая возможность изменения одной степени тяжести на другую с течением времени [32, 75, 76, 181, 182, 199, 219, 249], с практической точки зрения, важно деление БА в зависимости от степени контроля, подчеркивая тем самым, что степень тяжести астмы зависит не только от степени выраженности ее проявлений, но и от ответа на терапию [12, 32, 75, 76, 112, 181, 182, 219, 239, 240]. У детей до 5 лет нет четких критериев, позволяющих оценить степень контроля заболевания [76, 199]

Таблица 1.

Классификация БА у детей по степени тяжести (GINA. Global strategy for asthma management and prevention, 2017)

Характеристики тяжести	Интермиттирующее течение	Персистирующее течение		
		легкая	среднетяжелая	Тяжелая
Возраст пациента	< 5 лет / > 5 лет	< 5 лет / > 5 лет	< 5 лет / > 5 лет	< 5 лет / > 5 лет
Дневные симптомы	≤ 2 дней в неделю	> 2 дней в неделю, но не ежедневно	Каждый день	Повторно в течение дня
Ночные пробуждения из-за симптомов БА	0 / ≤ 2 раз в месяц	1-2 раза в месяц / ≤ 2 раз в месяц	3 – 4 раза в месяц / >1 раза в неделю, но не каждую ночь	>1 раза в неделю / каждую ночь (чаще 7 раз в неделю)
Потребность в препаратах β2-агонистов короткого действия	≤ 2 дней в неделю	> 2 дней в неделю, но не ежедневно	Каждый день	Несколько раз за день
Ограничение активности	Нет	Некоторые ограничения	Умеренно выраженные ограничения	Чрезвычайно выраженные ограничения
Функция легких* (функция внешнего дыхания (ФВД)) ПСВ или ОФВ1 ОФВ1 / ФЖЕЛ	> 80% Нормативы относительно роста / личный рекорд > 85%	> 80% > 80%	60-80% 75% -80%	<60% <75%
Обострения, требующие применение системных кортикостероидов	0-1 раз в год		≥ 2 раз в год	≥ 2 в год

*Функция легких (ФВД) – возможно определение показателей у детей старше 5 лет.

Уровень контроля определяется на основании объективных клинико-функциональных данных (табл. 2) [3, 12, 32, 75, 76, 112, 182, 199] и методом опроса больного ребёнка и/или его родителей по результатам АСТ-теста (Asthma Control Test) для детей 4-11 лет и вопросника по контролю симптомов астмы для детей старше 11 лет и взрослых (Asthma Control Questionnaire) [75, 76, 136, 260]. Вопросники рекомендуются для широкого

использования пациентами с целью самооценки состояния, а врачу они необходимы, как скрининг-тесты перед более детальным анализом уровня контроля над БА в каждом конкретном случае на основании объективного обследования [32, 75, 76, 182, 249].

Таблица 2.

Классификация контроля бронхиальной астмы (5-11 лет) (GINA. Global strategy for asthma management and prevention, 2017)

Компоненты контроля	Контролируемая БА (все перечисленное)	Частично контролируемая БА (мин. 2 признака из перечисленных)	Неконтролируемая БА
Дневные симптомы	Нет, или ≤ 2 эпизодов / неделю, но не больше, чем один раз в день.	> 2 эпизодов / неделю, или несколько раз менее чем за 2 дня / неделю	В течение дня
Ночные пробуждения из-за симптомов БА	Нет, или ≤ 1 / месяц	≥ 2 х / месяц	≥ 2 х / неделю
Ограничение активности	Нет	Некоторые ограничения	Чрезвычайно выраженные ограничения
Потребность в препаратах «скорой помощи» бета- агонистов короткого действия для контроля симптомов	Нет, или ≤ 2 эпизодов / неделю	> 2 эпизодов/ неделю	Несколько раз в день
Функция легких ПСВ или ОФВ1 ОФВ1 / ФЖЕЛ	$> 80\%$ Нормативы относительно роста / личный рекорд $> 80\%$	$60-80\%$ Нормативы относительно роста / личный рекорд $75\% -80\%$	$<60\%$ Нормативы относительно роста / личный рекорд $<75\%$
Обострения, требующие применение системных кортикостероидов	0-1 / год	≥ 2 / год	≥ 2 / год

В научном мире, как зарубежными, так и отечественными учеными все шире исследуются определенные подкатегории (фенотипы) БА. Деление на подкатегории выполняется на основе наблюдаемых характеристик: в

зависимости от пусковых факторов, моделей воспаления, степени тяжести, осложнений и ответа на лечение, свойственные определенной когорте пациентов с возрастными, патогенетическими и клиническими особенностями, которые необходимо учитывать при диагностике и терапии БА. В настоящее время тяжелое течение БА рассматривается как отдельный фенотип [32, 75, 124, 128, 139, 174, 176, 181, 188, 198, 229, 242, 246, 265, 274, 276, 277].

Продолжают обсуждаться факторы риска неблагоприятных исходов, влияющие на прогноз отсутствия или недостаточного контроля БА и развития обострений, к ним относятся: персистирующие симптомы астмы с частыми обострениями, частый прием β 2-агонистов короткого действия (β 2-АКД) более 2 раз в неделю, обострения, требующие назначения системных глюкокортикостероидов (СГКС), низкая приверженность лечению, воздействие табака, высокая антигенная нагрузка, эозинофилия в крови и мокроте, коморбидные заболевания [32, 75, 76, 181, 124, 214].

Согласно современным подходам выделяют следующие периоды заболевания: обострения и ремиссии [12, 32, 75, 76, 112, 181, 182, 249]. При этом обострение может протекать в виде острого приступа или затяжного состояния бронхиальной обструкции. Тяжесть приступа (легкий, среднетяжелый, тяжелый, крайне тяжелый - астматический статус) определяется при оценке следующих параметров: частоты дыхательных движений; участия вспомогательной мускулатуры; эмфизематозного вздутия грудной клетки; аускультативной картины; частоты сердечных сокращений; вынужденного положения; степени ограничения физической активности. Дифференцированный подход в определении тяжести приступа имеет большое практическое значение для решения вопроса объема неотложной помощи [32, 75, 76, 181, 182]. Для затяжного состояния характерно длительное затруднение дыхания, длящееся несколько дней (недель), протекающее в виде острых приступов различной степени тяжести, данное состояние рассматривается как персистирующий вариант течения БА. Период

ремиссии разделяют по степени контроля на полную и неполную, при том, что минимально сохраняющиеся симптомы не снижают жизнедеятельность пациентов [12, 32, 75, 76, 112, 154, 181, 182, 229].

Следует помнить о необходимости регулярной повторной оценки степени тяжести БА после достижения контролируемого состояния, это актуально с позиций оценки и пересмотра базисной терапии и при проведении медико-социальной экспертизы [12, 32, 75, 76, 112, 154, 181, 182].

Статистический учёт случаев детской астмы осуществляется согласно шифрам Международной классификации болезней (МКБ-10): J45.0 – астма с преобладанием аллергического компонента; J45.1 – неаллергическая астма; J45.9 – астма не уточнённая; J46 – астматический статус.

1.4. Подходы к диагностике бронхиальной астмы у детей. Достижения и перспективы

В GINA 2015 диагностика БА у детей разделена на две главы: «диагностические критерии БА у взрослых, подростков и детей в возрасте 6 – 11 лет» и выделена отдельно - «Характеристики, позволяющие заподозрить БА у детей в возрасте 5 лет и младше», в основу деления положен возраст пациентов [32, 181, 182]. В России единые подходы к диагностике БА, отражены в НП (последнее переиздание 2017 г.) [76] и Клинических рекомендациях по БА у детей [12, 112]. Отечественные ученые проанализировав и обобщив накопленные данные клинических особенностей течения и проявлений БА у детей, внесли еще более детальное распределение по возрастам, выделив отдельно детей в возрасте от 0 до 2-х лет и от 3-х до 5-и лет для более высокой эффективности диагностики [75, 76]. Постановка диагноза БА для отдельных возрастных групп базируется на анализе следующих данных: жалоб, клиническо-anamnestических данных, результатов физикального обследования, данных исследования ФВД, аллергологического статуса, рентгенографии органов грудной клетки (РГ ОГК), фракции оксида азота в выдыхаемом воздухе. Решающее значение в диагностике БА у детей в возрасте первых 2-х лет жизни приобретает

отягощенность по аллергическим заболеваниям [32, 75, 76, 218, 219], сопряженность начала БОС с ОРВИ, наличие отчетливого эффекта от бронхолитических препаратов [32, 75, 76, 181, 182]. Однако провести дифференциальную диагностику между БА и обструктивным бронхитом с высокой степенью достоверности не представляется возможным. Отмечено, что дети первого года жизни имеют высокую частоту рецидивирования БОС (около 50% детей в этом возрасте имеют хотя бы один эпизод БОС), но не все дети в последующем реализуют БА [69, 71, 75, 76]. Важно выделить пациентов с высоким риском развития БА при персистенции БОС, не смотря на отсутствие валидных диагностических критериев [75, 76]. Попытки исследователей сводятся к разработке эффективных прогностически значимых критериев БА у детей раннего и дошкольного возраста [32, 48, 69, 71, 75, 129, 149, 201, 205, 209, 212, 230, 237, 259, 269]. С практической точки зрения наиболее применим, и получил отражение в НП «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика, 2012, 2017» прогностический API - индекс (Asthma predictive index), разработанный Castro-Rodriguez et al. в 2000 г. [77, 149]. В основу API положена оценка больших (подтвержденный диагноз БА у одного из родителей, подтвержденный диагноз атопический дерматит, пищевая аллергия, чувствительность к аэроаллергенам) и малых критериев (аллергический ринит, чувствительность к пищевым аллергенам, эозинофилия крови $> 4\%$, БОС на фоне вирусной инфекции) у детей, перенесших БОС. При однократном эпизоде БОС в сочетании с перечисленными одним большим, или двумя малыми критериями следует предполагать умеренный риск развития БА, с увеличением количества эпизодов БОС увеличивается до 9,8 раз риск развития заболевания в возрасте 6 - 13 лет [75, 154].

У детей в возрасте до 3 лет причина БОС неоднородна и включает в себя различные фенотипы с различными прогнозами, так в 2008 г. предложены две классификации фенотипов бронхообструкции [75, 76]:

- классификация, основанная на симптомах: эпизодический фенотип - наличие симптомов БОС часто связано с ОРВИ, и характеризуется отсутствием симптомов между эпизодами; мультитриггерный фенотип – повторяющиеся эпизоды свистящего дыхания не только на фоне ОРВИ, но и при воздействии неспецифических факторов.

- по периоду возникновения симптомов БОС в зависимости от возраста: переходные хрипы (симптомы начались и закончились в возрасте до 3-х лет); стойкие хрипы (симптомы начались в возрасте до 3-х лет и продолжаются после 6 летнего возраста); с поздним началом хрипов (начало симптомов отмечается после 3-х летнего возраста).

Однако приемлемость данных фенотипов с практической целью остается предметом дискуссий ученых [218, 219].

Опорными моментами в диагностике БА у детей в возрасте от 2 до 5 лет считаются (табл. 3), следует учитывать персистирование симптомов на протяжении последнего года, роль вирусов в качестве триггеров. БА, провоцируемая физическим усилием рассматривается как отдельный фенотип [32, 75, 76, 181, 182]

Таблица 3.

Характеристики, позволяющие заподозрить БА у детей в возрасте 5 лет и младше (GINA. Global strategy for asthma management and prevention, 2017)

Признак	Характеристики, позволяющие заподозрить БА
Кашель	Рецидивирующий или стойкий непродуктивный кашель, обостряющийся в ночное время, может сопровождаться свистящими хрипами или затруднением дыхания. Кашель возникает в ответ на воздействие неспецифических факторов в отсутствие явной ОРВИ
Свистящие хрипы	Рецидивирующие свистящие хрипы, в том числе возникающие во сне или при воздействии неспецифических триггерных факторов
Затрудненное или тяжелое дыхание / одышка	Возникает при физической нагрузке, смехе или плаче

Снижение активности	Ребенок бегает, играет и смеется с меньшей интенсивностью, чем другие дети; быстро устает при прогулке (просится на руки)
Личный или семейный анамнез	Аллергические заболевания (атопический дерматит или аллергический ринит), бронхиальная астма у родственников по любой из линий
Пробное лечение низкими дозами ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) и β_2 - АКД по потребности	Клиническое улучшение в течение 2–3мес терапии, направленной на контроль заболевания, и ухудшение состояния после ее прекращения

Клиническая диагностика БА у детей базируется на выявлении характерных симптомов для БА: эпизодическая экспираторная одышка, свистящие хрипы, чувство сдавления в груди, кашель [8, 32, 75, 75, 181, 182].

Типичная картина заболевания в виде приступов удушья, отмечается у подавляющего числа больных детей [75, 76]. Однако существование атипичных проявлений астмы протекающих в виде приступов упорного кашля – «кашлевой вариант БА», требует особых усилий в диагностике. Кашлевая БА особенно распространена у детей [3, 9, 75, 76, 181]. При данном варианте БА одышка и удушье отсутствуют, а наряду с кашлем определяются симптомы ГБД, установление которой возможно с помощью бронхопровокационных тестов. Существующие бронхопровокационные тесты – медикаментозные, имеют ряд ограничений в педиатрической практике [4, 47, 53, 66, 67, 75, 76, 121], а для пробы с физической нагрузкой критерии прироста характерных показателей функции внешнего дыхания разработаны лишь для спирометрического исследования. С одной стороны, отсутствие явной бронхообструкции при кашлевом варианте БА, с другой – сложность выполнения дыхательных маневров при спирометрическом исследовании детьми в возрасте до 5 лет, ограничивает диагностические возможности данного метода (глава 1.4.2.).

1.4.1. Аллергологическая диагностика при бронхиальной астме у детей

Учитывая значение многочисленных аллергических факторов, которые могут способствовать развитию БА, оценка аллергологического статуса является существенным разделом в диагностике заболевания [9, 32, 75, 76, 181, 182, 218, 219]. Возможность установления причинно-значимого аллергена, и проведение элиминационных мероприятий с одной стороны, и определение аллергического фенотипа астмы при положительных результатах теста, с другой стороны, дает возможность принятия правильного решения относительно терапии заболевания (аллергенспецифической иммунотерапии - АСИТ) и уточнения диагноза в пользу БА при дифференциальной диагностике типичных респираторных симптомов. Аллергодиагностика складывается из подробного сбора анамнестических данных, физикального и параклинического исследования. В педиатрической практике с целью установления спектра сенсibilизации используются два метода: *in vitro* и *in vivo* (скарификационные и уколочные *prick test*).

Наличие аллергической настроенности организма за счёт наиболее часто встречающегося при БА IgE-опосредованного механизма в целом подтверждается высоким уровнем общего IgE в сыворотке крови [3, 9, 12, 32, 75, 76, 101, 155, 181, 182, 218, 219]. Благодаря методике *in vitro* при определении в сыворотке крови аллерген-специфических IgE (S-IgE) существует возможность произвести количественный результат, тем самым оценить степень сенсibilизации [3, 9, 75, 76, 155, 199, 219]. Тест S-IgE показан пациентам с проявлениями атопического дерматита, также при невозможности отмены препаратов с антигистаминной активностью. Следует помнить о коморбидных заболеваниях, например, атопическом дерматите и др. с высоким уровнем IgE более 1000 нг/мл [75, 76]. Однако отсутствие повышения общего IgE, регистрируемое в 30% случаев не исключает диагноз БА [85]. Использование кожных (скарификационных или уколочных) тестов,

обладающих высокой специфичностью и чувствительностью показано детям старше года в период ремиссии любых аллергозаболеваний [3, 9, 75, 76].

Важно провести сопоставление положительных иммунологических результатов теста у детей с БА с данными анамнеза и результатами других методов диагностики, так как они могут отражать состояние латентной сенсибилизации, быть результатами перекрестной чувствительности или ложноположительным результатом, вследствие неправильной техники проведения анализа или несоответствующего качества аллергенов [32, 75, 76, 181, 182, 249].

Ингаляционные провокационные тесты с аллергенами в педиатрии не применяются, вследствие высокого риска развития жизнеугрожающих состояний [32, 75, 76, 181, 182].

1.4.2. Функциональные и другие инструментальные, лабораторные методы диагностики бронхиальной астмы у детей. Достижения и перспективы

Установление изменений в бронхиальном дереве по бронхообструктивному типу при помощи различных методов исследования функций внешнего дыхания (ФВД) является неотъемлемым в подтверждении диагноза БА. Спирометрия, являясь «золотым стандартом» исследования легочных объемов и скоростей, позволяет определить тип и степень вентиляционной недостаточности [4, 12, 54, 75, 76, 107, 112, 113, 181]. Появившиеся различные модификации спирометра с возможностью компьютерного анализа данных, расширяют возможности обследования пациентов с БА [4, 121]. Наиболее часто используются спирометры открытого типа (пациент дышит комнатным воздухом), позволяющие определить статические и динамические объемы, основной частью данного вида спирометра является пневмотахограф. Показателями, отражающими нарушения по обструктивному типу характерному для БА, являются: ФЖЕЛ (FVC) – форсированная жизненная ёмкость лёгких; ОФВ1 (FEV1) – объём форсированного выдоха за первую его секунду; ПОСвыд (PEF) – пиковая объёмная скорость выдоха; МОС (MEF) – максимальная объёмная скорость

потока на трёх фиксированных уровнях ФЖЕЛ (FVC): МОС75% (MEF75%), МОС50% (MEF50%), МОС25% (MEF25%).

Спирометр закрытого типа обеспечивает более полное обследование с дополнительным определением: ОЕЛ (TLC) – общей емкости легких; ООЛ (RV) – остаточного объема легких; ФОЕ (FRC)– функциональной остаточной емкости [4]. В моделях оснащенных УЗ датчиками определение статических легочных объемов проводится методом бодиплетизмографии, что позволяет определить общую емкость легких и их структуру, а также величину бронхиального сопротивления и оценить диффузионную способность легких по оксиду углерода с помощью ингаляции специального тест-газа, однако данные спирографы достаточно дорогостоящие, методика исследования довольно трудоемка и применима преимущественно у детей старше 7 лет [4, 121].

При анализе спирометрических показателей, полученных в ходе записи графика поток-объем, учитывается отклонение от должных величин (диагностически значимым является снижение показателей менее 80%). ОФВ1 (FEV1) - наиболее оптимальный показатель, отражающий обструкцию, оценка его возможна при условии того, что ФЖЕЛ приближена к норме. В противном случае, рестрикция, сопровождающаяся снижением ФЖЕЛ и ЖЕЛ, маскирует обструкцию [4]. На практике используют интегральные показатели - индексы Тиффно ($\text{ОФВ1} \cdot 100\% / \text{ЖЕЛ}$) и Генслера ($\text{ОФВ1} \cdot 100\% / \text{ФЖЕЛ}$), при снижении констатируется обструкция, при повышении - рестрикция. Индекс Генслера менее чувствителен, но используется наиболее часто, т. к. его возможно оценить при проведении одной и той же пробы ФЖЕЛ, в то время как для расчета индекса Тиффно необходимо дополнительно определить ЖЕЛ. Нижней границей индекса Генслера, Тиффно принято считать 78% [4].

При проведении спирометрии требуется хорошая кооперация с пациентом для правильного выполнения дыхательных маневров, что ограничивает использование у детей младше 5-и - 6-и летнего возраста [4, 75,

76, 113, 121], имеются публикации с указанием более старшего возраста (9 лет) для адекватной оценки ФВД данным методом [112]. По мнению ряда авторов, используемые нормативные показатели для оценки ФВД [94, 96, 104, 112] требуют разработки региональных нормативов с обновлением каждые 15-20 лет [4, 218, 219].

При ведении пациентов с БА необходим мониторинг по контролю состояния, оценки эффективности назначенного лечения. С этой целью применяют портативный прибор - пикфлоуметр, определяющий пиковую скорость выдоха (ПСВ (PEF)), измеряемую л/мин. [4, 66, 67, 75, 76, 112, 121, 144, 163, 247, 248, 249]. Полученный при пикфлоуметрии (ПФМ) результат сравнивается с должным показателем и выражается в процентах от него (ПСВфакт./ПСВдолж. $\times 100\%$), при этом к нормальным относят показатели ПСВфакт. $\geq 80\%$ от ПСВдолж. [4, 32, 75, 76, 181, 182, 247, 248, 249]. Методика позволяет проводить оценку суточной, недельной вариабельности. В норме и в межприступном периоде БА колебания ПСВ составляют менее 20%. Оценка динамики осуществляется по «системе зон» или «принципу светофора» [4, 66, 121]. С практической точки зрения особый интерес представляет ПФМ методом «парных кривых» у пациентов длительно получающих лечение комбинированными ИГКС, данная методика позволяет при помощи объективной оценки провести коррекцию терапии [63, 121]. В настоящее время существуют электронные модели пикфлоуметров с встроенным мини-компьютером, контролирующим состояние пациента и сигнализирующим о необходимости расширения терапевтических вмешательств [4, 121]. Существует точка зрения относительно возможного появления ГБД в ответ на форсированное дыхание, что соответственно снижает достоверность результатов [4, 21, 22, 71, 80, 81, 121].

Ранняя манифестация БА, диктует необходимость поиска новых доступных методик исследования ФВД у детей младше 5-и летнего возраста, к ним относятся: определение сопротивления дыхательных путей методом прерывания воздушного потока (Rint); импульсная осцилометрия;

компьютерная бронхофонография (КБФГ); плетизмография (измерения сопротивления воздухоносных путей); форсированная спирометрия со специальными детским программами; оценка функционального остаточного объема техникой разведения газов; капнография [1, 18, 21, 27, 22, 75, 76, 106,а 121]. Основным преимуществом данных методов является способ регистрации исследуемых показателей при спокойном дыхании пациента [1, 18, 21, 27, 75, 76, 121].

Метод прерывания воздушного потока (Rint) позволяет определять бронхиальное сопротивление (Raw) и бронхиальную проходимость ($Gaw = 1/Raw$) [121]. Он может использоваться у детей старше 2 летнего возраста с рецидивирующим БОС и длительным кашлем, что актуально для БА [54, 96, 117, 118, 167]. Исследование сопротивления дыхательных путей проводится в разные фазы дыхательного цикла: в фазу вдоха (Rintinsp), на выдохе (Rintexp) и в период максимального потока.

Все больше появляется информации о способе оценки проходимости дыхательных путей на основе измерения бронхиального сопротивления и его компонентов на различных уровнях бронхиального дерева методом импульсной осцилометрии [6, 7, 75, 76, 121]. Метод основан на оценке соотношения между волнами давления (звуковыми), воздействующими на дыхательную систему извне, и результирующей реакцией в форме воздушного потока, при этом вентиляционная функция исследуется на основе изучения параметров осцилляторного сопротивления (Zrs - дыхательного импеданса и его составляющих – резистанса (Rrs) и реактанса (Xrs) в диапазоне частот от 5 до 35 Гц) [121]. Однако, параметры импульсной осцилометрии имеют недостаточно высокую воспроизводимость и достаточно широкий диапазон нормальных значений [75, 76].

Для определения статичных объемов и эластических свойств легочной ткани по показателям статической и динамической их растяжимости наряду с бодиплетизмографией, используемой у пациентов с 6-и летнего возраста, для маленьких пациентов разработана методика бэбиплетизмографии [75, 76, 96],

однако не нашедшая широкого применения, поскольку она предусматривает необходимость полного покоя пациента, находящегося в состоянии физиологического сна, что трудно достижимо при нахождении ребёнка в герметичной камере плетизмографа.

К неинвазивным методам диагностики бронхиальной обструкции относится и капнография, которая представляет собой графическую запись паттерна элиминации углекислого газа (CO_2) в объеме выдоха. Анализ динамики выделения CO_2 по отношению к дыхательному объему позволяет произвести интегральную оценку функционального состояния органов дыхания [2, 86, 106]. По форме регистрируемой кривой можно судить о наличии и степени бронхиальной обструкции, а также оценить степень ее обратимости после проведения функциональных проб, например, с бронхолитиком [86]. Метод позволяет сделать заключение о нарушении вентиляционной функции лёгких – появлении неравномерного распространения вентиляции к кровотоку, увеличении мёртвого пространства - зоны неэффективной вентиляции. Всё это свидетельствует о нарушении газообменной функции лёгких через капиллярно-альвеолярную мембрану и может быть расценено как лёгочная недостаточность. Вследствие этого, данный метод нашел широкое применение в реанимационно-анестезиологической практике [97]. Следует признать, что возможности данного метода наиболее широко исследуются во взрослой пульмонологической практике, оставаясь незатронутой в педиатрических слоях для диагностики бронхиальной обструкции у детей с целью выявления БА.

В отечественной и зарубежной литературе существует небольшое количество публикаций, в основном они касаются экстренной пульмонологии, о методе, позволяющему косвенно судить о ФОЕ посредством разведения инертного газа (гелий, аргон) или разведения азота [4, 95, 109, 216]. Данная методика применима в спирографах закрытого типа. Принцип действия заключается в том, что обследуемый дышит либо

специальной смесью газов, содержащую инертный газ, не участвующий в дыхании (гелий - He, аргон - Ar, метод разведения инертного газа), либо чистым кислородом (метод вымывания азота - N₂). И в том, и в другом случае ФОЕ вычисляют на основе определения начальной и конечной концентрации газа. Перспективы данного метода неоспоримы, т. к. ФОЕ является показателем, отражающим антиателектатический потенциал легочной паренхимы [95], что является характерным для течения БА, следовательно, данный метод нуждается в дополнительных исследованиях с целью мониторинга состояния пациентов с БА.

Перспективными инструментами оценки легочной функции в последнее время представляются методики, основанные на анализе респираторной акустики [44, 75, 76, 95]. Несмотря на многовековой опыт применения стетоскопа данный метод не лишен субъективной составляющей, также зависимость аускультативной картины от периода заболевания и особенностей клинических проявлений (кашлевым варианте БА) не всегда позволяют установить истинную картину в бронхиальном дереве. Применение современных цифровых акустических анализаторов и компьютерных программ для оценки звуковых колебаний в респираторном тракте расширило возможности диагностики, мониторинга и дифференциальной диагностики состояний, протекающих с эпизодами свистящих хрипов [2, 33, 41, 62, 67, 80, 81, 105]. В основу акустического феномена положен принцип регистрации частоты и продолжительности хрипов, т.к. свистящие хрипы, по определению Американского Торакального Научного Комитета по пульмонологической номенклатуре, относятся к звукам высокого уровня с преобладающей частотой от 400 Гц и достигая в ряде случаев 2 000 Гц, длительность, в типичных случаях, составляет 80–100 мс, в то время как влажные хрипы относятся к «непродолжительным» с частотой около 200 Гц [2, 118, 230, 261]. В отечественной и зарубежной научной среде проводятся исследования и сопоставления результатов с

вышеперечисленными общепринятыми стандартизованными методиками, к такому относятся:

- трахеофонография форсированного выдоха, основана на регистрации временной характеристики продолжительности выдоха (показана высокая чувствительность выявления изменений у лиц с БОС, по сравнению со спирометрией) [57, 67, 68, 80, 81]. Однако остаются недостаточно изученными акустические характеристики форсированного выдоха у здоровых детей различного возраста, существует необходимость сопоставления полученных результатов с антропометрическими и половыми особенностями испытуемых для нормирования полученных показателей;

- акустическая методика вибрационной диагностики (Vibration Response Imaging), данный метод обеспечивает количественную оценку функционального состояния легких на основе акустических сигналов, регистрируемых на основе вибрации, возникающей вследствие движения воздушного потока в легких [67, 81, 225];

- метод респиросонографии позволяет зафиксировать временную кривую акустического шума, возникающего при дыхании. Вычисляя коэффициент T_w/T_{tot} - отношение между продолжительностью выдоха и полным циклом дыхания можно судить о степени обструкции, корреляционный анализ коэффициента T_w/T_{tot} показал обратно пропорциональную связь с ОФВ1 ($r = -0,63$). Преимуществом данного метода является неинвазивность и отсутствие возрастных ограничений [41].

Особый интерес представляет способ мониторинга в ночное время, когда появление эпизодов свистящих хрипов может указывать на возможное обострение, не смотря на отсутствие субъективных симптомов [2, 134]. Высокую актуальность метод приобретает в педиатрической практике, в отделениях реанимации и интенсивной терапии, когда оценка состояния дыхательной системы больного другими способами (спирография, анализ субъективных симптомов) может быть затруднена. По мнению авторов, оценка динамики свистящих хрипов в ночные часы представляет собой

неинвазивный и удобный в применении способ мониторинга тяжести и контроля БА [2, 66, 67, 134].

В практической и научной среде открывает новые перспективы метод КБФГ. Преимуществами метода КБФГ являются неинвазивность и простота: запись паттерна дыхания производится при спокойном дыхании пациента, что позволяет его использовать у пациентов раннего и даже грудного возраста [44, 83, 84]. Метод основан на анализе амплитудно-частотных характеристик спектра дыхательных шумов в диапазоне от 200 Гц до 12600 Гц с последующей компьютерной обработкой и графическим отображением паттерна дыхания. Благодаря блоку фильтров дыхательная волна разбивается на три зоны: низкочастотный диапазон – 200 – 1200 Гц (возникающие в верхних дыхательных путях звуковые колебания), среднечастотный диапазон 1200 – 5000 Гц (средние отделы дыхательной системы), высокочастотный диапазон 5000 – 12600 Гц (нижние отделы дыхательных путей, отражает обструктивные изменения) [44, 105]. Оценивается акустический компонент работы дыхательной мускулатуры (АКРД, мкДж), совершаемой для продвижения струи воздуха по воздухоносным путям, который рассчитывается как площадь под кривой в частотно-временном диапазоне. При повышении сопротивления в дыхательных путях (сужении просвета бронхиол независимо от механизма обструкции) нарушается ламинарное движение струи воздуха и усиливается турбулентность воздушного потока, что приводит к увеличению АКРД в высокочастотном спектре. За последние годы накоплен достаточно большой опыт применения данной методики, разработаны нормативы для разного спектра частот [18, 20, 21, 22, 44, 50, 62, 71, 80, 81, 83, 105]. Перспективность данного метода не вызывает сомнений, однако существующие различные подходы в оценке результатов и вероятное расширение диагностических и мониторинговых возможностей побуждает к последующим исследованиям, в первую очередь - для определения критерия ОБО при проведении БДТ.

Важное значение в подтверждении диагноза БА в настоящее время придаётся функциональным пробам, осуществляемым с помощью выше описанных методов. Следует отметить, что полная интерпретация результатов таких проб возможна лишь для стандартизированной спирометрии, которая чаще всего применяется с этой целью [4, 45, 52, 75, 76, 96, 113, 121, 178, 181, 182]. В качестве исследуемого параметра, как правило, используется ОФВ1 (FEV1), а результат пробы оценивается по показателю Δ ОФВ1 равное разнице между ОФВ1 после и до ингаляции бронхолитика к должностующему значению ОФВ1. Физиологическое значение Δ ОФВ1 заключается в том, на сколько % улучшается (положительное значение Δ ОФВ1) или ухудшается (отрицательное значение Δ ОФВ1) бронхиальная проходимость по отношению к нормальному (или исходному) её значению в ответ на то или иное воздействие. Различают две разнонаправленные группы тестов - провокационные и бронходилатационные. Целью провокационных тестов является выявление скрытой ГБД (повышенной бронхорективности) [4, 45, 133, 134].

Наибольшее распространение в педиатрической практике получила проба с дозированной физической нагрузкой для обнаружения постнагрузочного бронхоспазма, определяемого по снижению ОФВ1 и возможным клиническим проявлениям в виде одышки и появления кашля [3, 75, 76, 121]. В качестве дозированной физической нагрузки используют велоэрометр или свободный бег на тредмиле в течение 6 мин [75, 76]. Проба с физической нагрузкой позволяет установить значимость её как триггера БА. В GINA диагностически значимым является уменьшение ОФВ1 на 12% и более от должного или ПСВ не менее 15% и относится к группе основных диагностических критериев в постановке диагноза у детей 6 -11 лет и подростков [32, 181, 182], в отечественной национальной программе проба с физической нагрузкой рекомендована как дополнительный критерий и не считается обязательным, а чаще всего используется в сомнительных случаях в подростковом возрасте [75, 76].

Остается дискуссионным вопрос относительно исследования ГБД с медикаментозными бронхоконстрикторами (метахолином, ацетилхолином, гистамином) данная методика требует особой осторожности и специально обученного персонала, кабинета оснащенного всем необходимым для оказания неотложной помощи. Ряд авторов рекомендуют при БА у детей метахолиновый или гистаминовый тесты для диагностики степени выраженности ГБД, которая, по их мнению, тесно коррелирует с тяжестью заболевания в целом и может поэтому использоваться для её объективизации [45, 53, 140, 154, 155]. Однако существует риск ложно положительной реакции вследствие повышенной бронхочувствительности [4]. Данные тесты нашли применение преимущественно в подростковой пульмонологии при сомнительном диагнозе [75, 76]. В качестве альтернативной методики в зарубежной и отечественной науке проводятся исследования по применению в качестве раствора для выявления повышенной бронхореактивности гипертонический раствор NaCl, преимуществом данного препарата является невысокая стоимость и меньшие риски возникновения бронхообструктивного синдрома, однако нет единого мнения касательно концентрации NaCl для достоверной оценки ГБД [11, 99, 142]. В то время, как в НП и Клинических рекомендациях по БА у детей провокационные тесты рекомендованы лишь как вспомогательные, то относительно бронходилатационных тестов (БДТ) мнение ученых едино - данный тест обязателен для установления ОБО [4, 75, 76, 121].

В настоящее время существует четко разработанная методика проведения БДТ со стандартизацией по сальбутамолу (вентолину), на сегодняшний день в качестве бронхолитика могут быть использованы препараты холинолитического и комбинированного действия, с поправкой на время исследования, зависящее от пути введения препарата и время достижения максимального эффекта [4, 113]. Важным условием для осуществления БДТ является предварительная отмена всех бронходилататоров минимум за 12 часов до исследования (для

продолгованных препаратов за сутки) [4, 113]. Вопрос относительно какого показателя оценивать изменение ОФВ1 после ингаляции бронхолитика продолжает оставаться дискуссионным по некоторым данным за основу при расчёте ОБО берется исходный ОФВ1 (FEV1) [4, 113, 181, 182], часть ученых в педиатрии в качестве отправной точки при расчете ΔОФВ1 считают необходимым ориентироваться на долженствующий [10, 94, 104]. Проба достаточно хорошо стандартизована и считается положительной при приросте $|\Delta\text{ОФВ1}| \geq 12\%$ при расчёте на долженствующий показатель ОФВ1 (FEV1) или увеличении его на 200 мл и более, однако ряд зарубежных и отечественных авторов предлагают, прирост $|\Delta\text{ОФВ1}| +10\%$ считать положительным, при этом у детей с уже установленным диагнозом БА прирост $|\Delta\text{ОФВ1}|$ на 6% также расценивать как положительную ОБО, на этапе диагностики при подозрении на БА пробу считать положительной при приросте $|\Delta\text{ОФВ1}|$ от +10 – 12%. Прирост на 12% при БА – «существенный», от +6 до +11% - просто «прирост», а ниже +6% - без динамики [4, 267].

ОБО является важной функционально-патогенетической характеристикой БА [28, 32, 75, 76, 161, 178]. Её исследование с помощью БДТ проводится в периоде обострения или нестойкой ремиссии БА для дифференциальной диагностики (обратимая обструкция при нетяжёлой БА ($\Delta\text{ОФВ1} \geq 12\%$), необратимая – при тяжёлой БА и различных клинических формах хронической обструктивной болезни лёгких ($\Delta\text{ОФВ1} < 12\%$)), с целью подбора наиболее эффективного бронхолитического препарата, сравнительной эффективности различных путей введения, режимов небулизации и формы выпуска бронхолитика [63, 112, 113].

Остаются не исследованными показатели ОБО для детей до 5-и летнего возраста в различные периоды заболевания с использованием вышеперечисленных альтернативных методов исследования ФВД.

В последние годы большое внимания уделяется изучению биомаркеров выдыхаемого воздуха, позволяющих уточнить характер поражения дыхательных путей, тем самым повысить точность диагностики, оценивать

их прогноз, а также эффективность проводимой терапии [121]. Преимуществом данных методик является быстрота и простота выполнения, неинвазивность, высокая чувствительность. Известно, что в основе развития и прогрессирования бронхиальной астмы и ряда других хронических заболеваний легких лежит персистирующее воспаление дыхательных путей. Для мониторинга активности воспаления наиболее широко исследован неинвазивным способом маркер - оксид азота (NO) [70, 75, 76, 93, 131, 170, 181, 182, 235], по некоторым другим, таким как монооксид углерода (CO), пероксид водорода (H₂O₂) и др. исследования только набирают обороты [121, 194, 200, 270, 284, 286].

Биомаркер выдыхаемого воздуха - оксид азота (FeNO, единица измерения ppb – parts per billion (частей на миллиард)) имеет накопленную многолетнюю историю исследования. Измерение уровня FeNO оказалось высокоинформативным для диагностики, оценки эффективности базисной терапии и степени контроля при БА, а также для дифференциальной диагностики хронических заболеваний легких аллергической и неаллергической природы [67, 70, 93, 131, 170, 235, 242], в то же время результативность напрямую зависит от степени чувствительности аппаратуры – стационарная или портативная техника использована при измерении уровня FeNO [67]. В настоящее время в согласительных документах FeNO относится к вспомогательным инструментам диагностики, отражающий эозинофильное воспаление в дыхательной системе при БА [75, 76, 93, 121, 181, 182]. Однако, существование различных фенотипов БА неэозинофильной природы уменьшает диагностическую возможность данного анализатора [170, 277]. Также не исключается возможность повышения уровня NO в выдыхаемом воздухе и при других заболеваниях, сопровождающихся эозинофилией [32]. Показано снижение показателя FeNO при адекватно подобранной терапии ИГКС, следовательно, стойкое снижение данного метаболита в выдыхаемом воздухе стоит рассматривать как показатель хорошего контроля состояния и корректировки терапии.

Однако в вышеуказанных регламентирующих документах данные относительно FeNO разнятся, так российские ученые рекомендуют использовать данный показатель у детей в возрасте с 6 – 7 лет, в то время как в GINA относительно детей с 6 – 11 лет и взрослых данный инструмент признан не достоверным [32, 75, 76]. Относительно детей младше пятилетнего возраста по данным GINA 2017 г. метод исследования уровня NO признан достаточно результативным при использовании техники спокойного дыхания, в тоже время тестирование FeNO не считается широкодоступным [32, 181, 182]. Уровень FeNO зависит от внешних и внутренних факторов - отмечается снижение уровня метаболита при курении, тем самым во время бронхоспазма может оставаться пониженным, в случае проявлений бронхиальной обструкции на фоне ОРВИ уровень NO может быть как повышенным так и пониженным [32, 181, 182], в публикациях PPO указывается зависимость уровня FeNO от возраста, особенно у пациентов младше 12 лет, в работе [276] не установлено статистически значимой разницы между возрастом и полом для пациентов от 1 – 5 лет. Многочисленные исследования демонстрируют различные результаты, касающиеся нормирования FeNO: для пациентов младше пятилетнего возраста за средние значения принято 7,1 ppb (2,8-11,5 ppb) за 95 процентиль - 22,6 ppb [190]; в работе F. Singer [270] уровень 10,5 ppb (6,6 - 17,2 ppb) признан прогностически неблагоприятным; по рекомендациям PPO, основанного на анализе большого числа исследований уровень FeNO < 20 ppb у детей не может расцениваться как показатель наличия эозинофильного воспаления в дыхательных путях и эффективность назначения ИГКС сомнительна, лишь при FeNO > 35 ppb наличие эозинофильного воспаления признано наиболее вероятным, а показатели от 20 ppb до 35 ppb – сомнительны относительно природы эозинофильного воспаления [93]. В настоящее время большое количество спорных аспектов либо уже изучены, либо находятся в стадии исследования, следовательно, это позволило предпринять попытки внедрения в практическую медицину исследование

данного метаболита, однако нельзя отрицать необходимость в новых исследованиях, в особенности популяционных, с целью разрешения спорных моментов.

Привлекает внимание статьи по изучению уровня угарного газа (монооксида углерода – CO, единица измерения ppm (частей на миллион)) в выдыхаемом воздухе. Известен тот факт, что определение данного метаболита получило широкое распространение с целью выявления активного и/или пассивного курения [68,121, 258, 268]. В последние десятилетия исследование уровня CO в выдыхаемом воздухе привлекло внимание зарубежных ученых с целью диагностики легочных заболеваний, в том числе БА [194, 200, 238, 270, 284, 286]. CO рассматривается как маркер воспаления, не зависящий от природы воспаления [270]. Однако, не исключено повышение CO в выдыхаемом воздухе при сочетании БА с другими интеркуррентными заболеваниями воспалительного характера. В первоначальных исследованиях имеются указания на повышение CO в выдыхаемом воздухе при обострении БА и снижение его при стероидной терапии [284], в противовес этому проведенный метанализ Zhang, 2010 [286] показал, отсутствие зависимости снижения монооксида углерода от терапии ИГКС, часть исследований демонстрирует изначально повышенные цифры CO, увеличивающиеся еще больше при обострении, а также интеркуррентных заболеваниях, например, аллергическом рините [194]. Противоречивость данных, небольшое количество работ, проведенных на детской популяции, а также малое количество российских исследований в области повышения монооксида углерода с целью уточнения диагноза БА повышает интерес к поиску новых решений.

Эндогенные окислительные и воспалительные процессы в дыхательных путях можно определять в конденсате выдыхаемого воздуха с помощью измерения pH, медиаторов воспаления и оксидантов (H₂O₂), метаболитов арахидоновой кислоты (простагландины, тромбоксаны, изопростаны и лейкотриены) и оксида азота (нитриты и нитраты). Показано

увеличение H_2O_2 в выдыхаемом воздухе у детей с БА, и отсутствие корреляции с функцией легких и уменьшением симптомов БА [146, 232]. Таким образом, определение и анализ этих веществ в конденсате выдыхаемого воздуха считается перспективным методом вследствие неинвазивности и достаточной информативности [121].

1.5. Современные подходы к лечению и профилактике бронхиальной астмы у детей

Новые технологии и возможности фармации позволили изменить взгляд на основные принципы терапии БА постулированные ранее. Основными положениями GINA в разделе «Оценка и лечение» являются следующие. С 2006 года главной целью терапии считается достижение и поддержание контроля над состоянием и обеспечение достаточного уровня качества жизни пациента [12, 25, 32, 75, 76, 181, 182]. Особое внимание уделяется превентивным мерам, связанным с высокой распространенностью БА, так пациентов младше 5-и лет при возникновении эпизодов свистящих хрипов необходимо лечить β_2 -АКД, независимо от того установлен диагноз БА или нет, и рекомендовано расширение терапии ИГКС «пробная терапия» при подозрении на БА, или при отсутствии уменьшения респираторных симптомов [32, 181, 182].

Медикаментозная терапия БА не может быть эффективной без соблюдения элиминационного принципа ведения пациента и достижения максимальной кооперации пациента, его родителей и медицинских работников [75, 76]. При этом отводится существенная роль обучению взрослых представителей или пациентов старшего возраста навыкам использования ингаляторов (наряду с оптимизированными дозированными аэрозольными ингаляторами под давлением и клапанным спейсером с лицевой маской или без нее, наиболее оптимальным для детей в возрасте младше 5-и лет признано использование небулайзерных устройств) [75, 76, 181, 182] и регулярному мониторингу состояния. В качестве мониторинга

используются как вышеописанные методики, так и тесты контроля состояния: АСТ-тест (от англ. Asthma Control Test) для подростков и для детей младшего возраста; опросник TRACK (Trademark of the AstraZeneca group, 2009), который предназначен для детей младше 5 лет с недостаточным контролем респираторных симптомов или БА [76]. Данный подход позволяет индивидуально за длительный период оценить состояние больного, повысить дисциплинированность пациентов в соблюдении предписанной терапии и сделать выводы о контроле над заболеванием [27, 32, 75, 76, 181, 182, 249].

Основой фармакотерапии является разработка индивидуального плана базисной противовоспалительной терапии с учетом фенотипа БА, индивидуального плана купирования обострений [8, 12, 22, 25, 32, 75, 76, 112, 181, 182]. Под базисной терапией понимают регулярное и длительное применение препаратов различного механизма действия с целью предупреждения обострений БА. К препаратам базисной терапии с противовоспалительным действием относятся глюкокортикостероиды (ИГКС и СГКС) [12, 32, 75, 76, 168, 181, 182, 218, 219, 249, 273, 283], антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛТР) [12, 32, 75, 76, 181, 182, 249], препараты кромоглициевой кислоты (кромогликат и недокромил натрия) [198] и кетотифен [75, 76]; базисными средствами с пролонгированным бронхолитическим эффектом являются ингаляционные β -2-агонисты длительного действия (β -2АДД) [25, 32, 75, 76, 181], пролонгированные метилксантины [8, 32, 75, 76, 182, 219, 249]. Особое место в патогенетическом лечении БА занимают АСИТ, применяемая у детей с 5-и лет [8, 32, 75, 76, 182, 184, 249] и препараты на основе моноклональных антител, блокирующие IgE [12, 25, 28, 32, 75, 76, 219, 249].

Наибольшей клинической эффективностью обладают ИГКС у детей независимо от возраста [25, 28, 32, 76]. Объем базисной терапии определяется степенью тяжести заболевания по клинико-функциональным показателям до начала терапии, возможными коморбидными состояниями и побочными эффектами от терапии [3, 8, 25, 28, 75, 76, 182].

Для лечения БА у детей в возрасте до 5-и лет используется четырехступенчатый подход, старше 5-и лет – пяти ступенчатый с возможностями корректировки в сторону увеличения или уменьшения, зависящий от степени тяжести заболевания, основные подходы отражены в таблицах 4 - 5 [32, 181, 182, 249], Ступенчатость базисной терапии предусматривает систематическую оценку состояния и пересмотр объема терапии [12, 32, 75, 76, 112, 181, 186, 249] ответ на терапию оценивают через 2-3 месяца или в зависимости от клинической необходимости до достижения контроля [12, 32, 75, 76, 112]. В клинической практике для оценки эффективности лечения оценивают частоту обострений и частоту госпитализаций; у детей старше шести лет критерием эффективности являются показатели функции внешнего дыхания [25, 28, 32, 75, 76, 112, 182]. В основу выбора препарата для базисной ступенчатой терапии положен алгоритм (Bacharier L.V. et al. Allergy. 2008) [75, 76], наиболее подходящий для детей старше 5-и лет. Согласно клиническим рекомендациям союза педиатров России и GINA расставлены акценты относительно терапии детей с диагнозом БА в возрасте до 5-и лет [12, 75, 76, 181, 182, 112].

Одной из наиболее сложных задач с точки зрения практической медицины является определение длительности терапии и критериев перевода на ступень ниже. В современных условиях врач чаще всего пользуется эмпирическим путем и оценивая ПСВ у лиц старше 5 - 6-и лет, для решения данного вопроса у детей младше 5-и лет необходимы новые доступные инструменты оценки ФВД.

Таблица 4.

Принципы ступенчатой терапии у детей с БА в возрасте 5 лет и младше (GINA. Global strategy for asthma management and prevention, 2017)

		Ступени базисной терапии			
		1 ступень	2 ступень	3 ступень	4 ступень
Объем терапии	Схема 1	Базисная терапия не назначается, применяют бронхолитик и по потребности	Низкие дозы ИГКС	Удвоение низкой дозы ИГКС	Средние или высокие дозы ИГКС
	Схема 2		АЛТР, интермиттирующий курс ИГКС	Низкие дозы ИГКС + АЛТР	Увеличение дозы или кратности приема ИГКС; добавление к ИГКС АЛТР, интермиттирующее применение ИГКС
Симптомы БА		Редкие эпизоды свистящего дыхания	Недостаточный контроль, 3 и более эпизодов в год, использование в качестве диагностического теста (пробное лечение 3 мес.), при рецидивах респираторных симптомов каждые 6-8 недель	Плохой контроль БА низкими дозами ИГКС	Плохой контроль БА средними дозами ИГКС

Естественное течение БА, складывающееся из периодов обострения требует своевременного распознавания состояния и быстрого купирования бронхиальной обструкции и гипоксемии. Предпочтение при этом отдаётся ингаляционному введению препаратов с использованием компрессорных небулайзеров [25, 28, 75, 76].

К средствам для быстрого купирования бронхиальной обструкции относят β_2 -АКД, М-холинолитики, реже по показаниям - метилксантины. Бронходилататоры быстрого действия назначают на фоне продолжающейся базисной терапии, которая может быть усилена путем увеличения дозы (изначально назначается терапия низкими дозами ИГКС) и/или изменением метода введения глюкокортикоидов (СГКС) [3, 8, 12, 25, 28, 75, 76]. Объём

терапии и место оказания неотложной помощи зависит от степени тяжести обострения БА [3, 12, 32, 75, 76, 181, 182].

Таблица 5.

Принципы ступенчатой терапии у детей с БА в возрасте 6-и лет и старше (GINA. Global strategy for asthma management and prevention, 2017)

		Ступени базисной терапии				
		1 ступень	2 ступень	3 ступень	4 ступень	5 ступень
Объем терапии	Схема 1	Возможен прием низких доз ИГКС	Низкие дозы ИГКС	Комбинация (низкая ИГКС с низкой дозой β2-АДД	комбинация средние дозы ИГКС с высокими дозами β2-АДД	Рассмотреть вопрос о дополнительной терапии, например, антитела против IgE
	Схема 2		АЛТР Низкая доза теofilлин а*	Средние или высокие дозы ИГКС Или Низкие дозы ИГКС + АЛТР/или теofilлин	Высокие дозы ИГКС + АЛТР/или теofilлин	Добавить низкие дозы ИГКС
Симптомы БА		Редкие эпизоды свистящего дыхания	Недостаточный контроль, 3 и более эпизодов в год	Плохой контроль БА низкими дозами ИГКС	Плохой контроль БА средними дозами ИГКС	Плохой контроль при использовании терапии 4 ступени

Профилактика БА является многоуровневой: первичная профилактика направлена на предотвращение развития аллергической сенсибилизации, все большее внимание уделяется снижению рисков на этапе внутриутробного развития плода; вторичная – на предупреждение развития БА у детей с генетически детерминированным высоким риском развития атопии, а также с проявлениями «атопического марша»; третичная - на предупреждение прогрессирования заболевания и неблагоприятного исхода путём адекватно проводимых элиминационных, лечебных и реабилитационных мероприятий [12, 25, 28, 32, 181, 182].

Таким образом, анализ литературы указывает на сохраняющуюся тенденцию к увеличению числа случаев БА среди детей. В изучении триггерных факторов получены значительные результаты, однако, учитывая

мультифакториальность БА, раскрытие пусковых механизмов в различных их сочетаниях остается не до конца изученным. Особый интерес представляет возможность прогнозирования формирования БА у детей раннего возраста, с возможностью прицельного обследования и ведения пациентов с высоким риском развития заболевания. Существующие с этой целью алгоритмы обладают прогностической способностью оценки риска манифестации БА после 6-и лет, базируются на клиническом подходе с учетом наследственной отягощенности. Однако, следует рассмотреть возможность включения в модель прогнозирования таких факторов, как – пренатальные, интранатальные и ранние постнатальные, что может расширить прогностические возможности по более раннему установлению риска формирования БА. Особые трудности в распознавании заболевания представляют случаи, связанные с ранним дебютом БА, что побуждает к новым исследованиям по оптимизации методов диагностики. Положенный в основу диагностики БА у детей в возрасте 5-и лет и младше принцип клиничко-анамнестического подхода несет в себе определенную субъективную составляющую как со стороны родителей, так и медицинского персонала [44], что создает предпосылки для несвоевременной верификации диагноза. Схожесть клинических проявлений БА (БОС, малопродуктивный кашель) в раннем возрасте с другими заболеваниями органов дыхания, провокация приступов БА ОРВИ, а также наличие «кашлевого» варианта БА у детей раннего и преддошкольного возраста требует проведения дифференциальной диагностики, в настоящее время основанную исключительно на клиничко-анамнестическом подходе.

Не окончательно решённым следует считать вопрос по исследованию функции внешнего дыхания у детей в возрасте 5-и лет и младше. Несмотря на достаточно большое количество исследований в этой области, не все методики имеют сопоставление со стандартизованными методами и нет единого подхода при работе с ними. Представляющие определенный интерес неинвазивные способы диагностики БА (такие как КБФГ, исследование

метаболитов в выдыхаемом воздухе), упрощающие процесс верификации диагноза также требуют дальнейшего совершенствования.

Для решения этих задач требуется более детальное исследование анамнестических данных с применением математических методов обработки, позволяющих выявить скрытые корреляции между различными факторами. Также, обследование пациентов с определением показателей функции внешнего дыхания и метаболитов в выдыхаемом воздухе в период стихания и полного отсутствия клинических проявлений, позволит выявить изменения, свойственные хроническому состоянию - БА. Перспективным следует считать исследование параметров, которые отражают скрытые нарушения. Одним из которых может быть ОБО, которая определяется для дифференциальной диагностики БА с другими заболеваниями органов дыхания. Использование метода КБФГ с этой целью, требует сопоставление полученных показателей ОБО с со стандартизированным методом спирометрии. Это может быть обеспечено исследованием возможностей метода КБФГ и дальнейшим сопоставлением с дополнительными способами диагностики, такими как определение метаболитов (оксида азота и монооксида углерода) в выдыхаемом воздухе.

ГЛАВА 2

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Научная работа выполнена на кафедре детских болезней (заведующий – доктор медицинских наук, профессор В.В. Мещеряков) медицинского института (директор – доктор медицинских наук, профессор Л.В. Коваленко) БУ ВО «Сургутский государственный университет» (ректор – доктор педагогических наук С.М. Косенок) под руководством доктора медицинских наук, профессора В.В. Мещерякова.

Программа настоящей работы включала несколько этапов. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

1-й этап. Задачей данного этапа стало установления ранних предикторов заболевания (пре-, интра- и ранних постнатальных факторов), положенных в основу построения модели прогнозирования риска формирования БА у детей в возрасте 5-и лет и младше. Для поставленной задачи было проведено ретроспективное когортное сравнительное исследование. В основную группу (1-я группа), сформированную методом сплошной выборки, включено 108 детей 2 – 16 лет, наблюдавшихся в детских поликлиниках г. Сургута с дебютом БА в возрасте до 5-ти лет, диагноз был установлен на основании общепринятых критериев, изложенных в НП и GINA [32, 75, 76, 181, 182].

Критериями включения в 1-ю группу стали:

- дети, состоящие на учёте с диагнозом БА в детских поликлиниках г. Сургута;
- дебют БА в возрасте до 5-и лет;
- возраст 2 – 16 лет;
- оба пола ребёнка;
- наличие добровольного информированного согласия одного из родителей на участие ребёнка в исследовании.

Критерии исключения:

- отказ законных представителей ребенка от проведения исследования;

- наличие тяжёлой сопутствующей патологии, особенно со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной системы (БА – основной диагноз);
- отсутствие достаточных для выполнения исследования сведений в амбулаторной карте;
- невозможность получения достаточного объёма сведений от законных представителей ребёнка по субъективным причинам с их стороны (например, ребёнок живёт не с родителями по разным причинам).

В группу сравнения (2-я группа) вошли дети, которые в возрасте до 5-ти лет имели рецидивы малопродуктивного затяжного кашля и/или эпизоды БОС, но к 5-ти годам указанные респираторные симптомы исчезали и на момент исследования у них отсутствовали какие-либо данные за наличие заболевания дыхательных путей, все они относились к 1-2 группам здоровья.

2-я группа сформирована выборочным методом с использованием рандомизации и включала 73 ребенка, прикрепленных к поликлиникам №№ 1, 5 г. Сургута, чьи фамилии начинались с букв от «А» до «М».

Критерии включения:

- дети с 1-2-ой группами здоровья поликлиник №№1 и 5 г. Сургута;
- возраст старше 5 лет;
- наличие рецидивов малопродуктивного затяжного кашля и/или эпизодов БОС в анамнезе в возрасте до 5 лет;
- исчезновение рецидивов респираторных симптомов к 5-ти годам жизни;
- отсутствие каких-либо респираторных симптомов на момент исследования;
- отсутствие признаков скрытой бронхиальной обструкции по данным КБФГ;
- наличие добровольного информированного согласия законных представителей ребенка.

Критериями исключения стали:

- отказ законных представителей ребенка от проведения исследования;

- отсутствие достаточных для выполнения исследования сведений в амбулаторной карте;

- невозможность получения достаточного объёма сведений от законных представителей ребёнка по субъективным причинам с их стороны (например, ребёнок живёт не с родителями по разным причинам).

Комплекс обследования включал в себя сбор анамнеза, изучение медицинской документации (амбулаторные карты, истории болезни), анализ антропометрических показателей, функциональное исследование методом КБФГ. Детям 1-й группы проведено аллергологическое обследование *in vitro* и *in vivo* (общий и специфические IgE методом ИФА, Pric-тест), по показаниям – консультации аллерголога, пульмонолога, во всех случаях проведено исследование кала трёхкратно методом обогащения (эфирно-уксусный метод) на яйца гельминтов, на цисты лямблий, взята венозная кровь на определение антител методом ИФА к описторхисам и токсокарам.

В качестве основного инструмента в определении факторов риска использован анализ медицинской документации и анамнестических данных, включающих генеалогический, биологический и социальный анамнез ребёнка, особое внимание уделялось определению факторов риска развития аллергопатологии в различные периоды как внутриутробного развития плода, так и в постнеонатальном периоде. Для уточнения анамнестических сведений у родителей по поводу развития ребенка была использована специально разработанная анкета (Приложение 1). Анкета состояла из 2-х частей: паспортной и клинико-анамнестической. Для выявления ранних предикторов заболевания в анкету включены вопросы устанавливающие наследственную отягощенность по атопии и/или БА; факторы, возникающие на различных этапах развития плода и ребенка (пре-, интра- и ранние постнатальные). Вопросы были составлены таким образом, что имелась некая градация по суммированию возможного эффекта от меньшего к большему количеству факторов.

Для прогнозирования риска развития БА у детей до 5-и лет на каждого ребенка была заведена карта наблюдения, включающая полученную от родителей анамнестическую информацию, и данные медицинской документации, а также результаты клинического и функционального обследования. Анализировались следующие факторы, возникающие на этапах развития плода: пренатальном - отягощенность на ранних сроках в виде раннего токсикоза, наличие преэклампсии, учитывалась антигенная нагрузка во время беременности (прием мультивитаминов, негормональных лекарственных препаратов, облигатных аллергенов); интранатальном – срок и способ родоразрешения (физиологичные роды или оперативные – плановые, экстренные), наличие пособий в родах, реанимационных мероприятий; раннем постнатальном - масса при рождении, факт кормления ребенка любой другой пищей кроме грудного молока (адаптированная молочная смесь (АМС) или глюкоза) в первые дни; факторы риска в раннем возрасте – вид вскармливания и срок перевода на искусственное кормление, срок введения прикорма, употребление коровьего (козьего) молока до 1 года, аллергические появления на первом и последующих годах (острые аллергические реакции, атопический дерматит, аллергический рино-конъюнктивальный синдром. Выяснялась причинно-значимая связь кашля вне ОРВИ – симптоматика, характерная для ГБД. Из амбулаторных карт детей проведена выкопировка данных по количеству, длительности респираторных заболеваний, в том числе с БОС, с какого возраста у ребенка регистрировалась высокая частота острых респираторных инфекционных заболеваний (ОРИ), проведена оценка динамики антропометрических показателей (рост, масса тела и массо-ростового коэффициента) в возрасте 1, 2 и 3 лет.

Для последующей обработки данных каждый признак был внесен в карту наблюдения и математически закодирован от x1 до x50. Для построения модели применен метод бинарной логистической регрессии [34, 49, 92].

Для оценки прогностической эффективности разработанной математической модели проведена проверка диагностической эффективности на группе пациентов во время осуществления 3-го этапа настоящей работы (7-я группа, состоящая из 48 детей в возрасте от 1 года до 5 лет, которые обращались в СГКП №5 или поступали в педиатрическое отделение №4 СГКБ г. Сургута в период с октября 2015 г. по март 2017 г.) основными жалобами у которых были длительный (рецидивирующий) малопродуктивный кашель и/или БОС не установленной природы на период обращения за медицинской помощью. Критерии включения и исключения представлены при описании 7-й группы.

В таблице 6 представлен количественный состав детей, включённых в 1-й этап исследования с учётом критериев включения и исключения.

Таблица 6.

Распределение детей по группам наблюдения с учётом отказов от участия в исследовании и выбытия из исследования в соответствии с критериями исключения и отказов со стороны законных представителей детей на 1-м этапе исследования.

Группы наблюдения	Соответствовали критериям включения	Отказались от исследования	Исключены в соответствии с критериями исключения	Включены в статистическую обработку
1	115	4	3	108
2	82	7	2	73
Вся группа	197	11	5	181

2-й этап. На данном этапе проведено исследование возможности КБФГ в диагностике наличия и степени БО у пациентов с БОС. Необходимость этого была обусловлена тем, что характерным для БА в детском возрасте является наличие БО [12, 75, 76, 181, 182]. С этой целью на отдельных группах детей с различными бронхолёгочными заболеваниями и у здоровых осуществлено последовательное выполнение следующих разделов работы: установление вентиляционных нарушения по обструктивному типу;

сопоставление показателей ОБО, полученных методами КБФГ и спирометрии; определение порогового уровня ОБО, методом КБФГ. Данный этап работы характеризовался как когортное одномоментное сравнительное исследование.

Для решения поставленной задачи были сформированы две группы сравнения (3-я и 4-я). В группу контроля (3-я группа), сформированную выборочным методом с использованием рандомизации, вошли 37 практически здоровых детей в возрасте 6-17 лет, наблюдающихся в СГКП №5 на педиатрических участках №№ 1-3 с I и II группами здоровья. Выбор указанного возрастного диапазона связан с возможностью применения спирометрии только с 5 лет [4, 37, 75, 76, 85, 181, 182].

Критерии включения:

- дети с I и II группами здоровья педиатрических участков 1-3 СГКП №5 г. Сургута с фамилией на букву «К»;
- возраст 6-17 лет;
- отсутствие каких-либо респираторных симптомов на момент исследования;
- отсутствие признаков скрытой бронхиальной обструкции по данным КБФГ и спирометрии;
- наличие добровольного информированного согласия законных представителей ребенка.

Критериями исключения стали:

- невозможность выполнения форсированного выдоха по субъективным причинам при проведении спирометрии;
- возникновение респираторного заболевания у ребенка после включения его в группу контроля.

В 4-ю группу, сформированную сплошным методом, были включены 56 детей с хронической бронхолегочной патологией, находившихся на стационарном лечении в педиатрическом отделении №4 СГКБ по поводу обострений, а также в рамках плановой противорецидивной терапии в период

с декабря 2013 г. по январь 2015 г., из них: 48 пациентов с установленным диагнозом персистирующей легкой и среднетяжёлой БА, 5 детей с муковисцидозом и 3 человека с хроническим бронхитом на фоне простой гипоплазии. При этом в 4-ю группу вошли 36 детей с БА из 1-й группы, которые соответствовали критериям включения в 4-ю группу.

Критериями включения были:

- наличие хронического бронхолегочного заболевания;
- наличие подтвержденных изменений функции внешнего дыхания;
- возраст пациентов 6-17 лет;
- наличие добровольного информированного согласия одного из родителей или законного представителя на участие ребёнка в исследовании.

Критерии исключения:

- отказ законных представителей ребенка от проведения исследования;
- невозможность выполнения форсированного выдоха по субъективным причинам при проведении спирометрии.

В таблице 7 представлен количественный состав включённых в 2-й этап исследования детей с учётом критериев включения и исключения.

Таблица 7.

Распределение детей по группам наблюдения с учётом отказов от участия в исследовании и выбытия из исследования в соответствии с критериями исключения и отказов со стороны законных представителей детей на 2-м этапе исследования.

Группы наблюдения	Соответствовали критериям включения	Отказались от исследования	Исключены в соответствии с критериями исключения	Включены в статистическую обработку
3	59	16	6	37
4	62	-	6	56
Все группы 2-о этапа	121	16	12	93

Всем пациентам осуществлена верификация диагноза в соответствии с известными их критериями, изложенными в международных и национальных

руководствах по диагностике и лечению БА [12, 32, 75, 76, 112, 181, 182, 249], а также на основании клинических рекомендаций, изложенных в Рабочей классификации основных клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей [91]. Также проведен анализ данных предыдущих обследований, представленных в медицинской документации (амбулаторные карты и выписки из историй болезни), учтены результаты обследования во время лечения в стационаре в начале настоящего исследования.

Исследование ФВД проводилось 2-я методами - КБФГ и спирометрии. Для проведения КБФГ использовался прибор бронхофонографический диагностический автоматизированный «Паттерн 01», МЭИ, Россия, (Патент РФ «Способ регистрации дыхательных шумов» регистрационный номер №5062396 [58]) с использованием загубника и исключением носового дыхания при помощи носового зажима или в зависимости от возраста и психологических особенностей ребенка использовалось зажатие носа мамой. К загубнику (лицевой маске) прикреплялся датчик, обладающий высокой чувствительностью в широкой полосе частот от 0,2 до 12,6 кГц, при помощи которого регистрировались специфические акустические феномены, возникающие при дыхании.

При регистрации паттернов дыхания соблюдались следующие условия: помещения на базе СГКБ и СГКП №5 имели площадь более 14 кв. м, источники мощных силовых электромагнитных полей и тепла были исключены, обязательным условием было – отсутствие сотовых телефонов в помещении. Во время проведения исследования соблюдалась тишина. Регистрация дыхательных шумов производилась в удобном положении (пациенты младшего возраста находились на коленях у родителей, дети старше 3-х летнего возраста в положении сидя на стуле), в течение не менее 30 минут до проведения регистрации пациент находился в состоянии покоя.

Запись паттернов дыхания осуществлялась в течение 10 секунд, проводилась не менее 3-х раз, до получения воспроизводимых регистраций, а также отсутствия наложения артефактов (в виде глотательных движений,

голосовых звуков, кашля и др.) контроль проводился при помощи наушников. Полученные паттерны дыхания обработаны с помощью пакета прикладных программ Pattern1. Для предварительной качественной оценки изменений в респираторном цикле на экране монитора визуально оценивались обзорные бронхофонограммы (наличие четко выраженных пиков, характерные для дыхательных циклов), разделённые на диагностические значимые зоны, окрашенные в разные цвета в соответствии с диапазоном частот. Так, зеленый цвет низкочастотной диапазон (0,2—1,2 кГц) соответствует поражению верхних дыхательных путей, красный — среднечастотный диапазон (1,2—5,0 кГц) – средним отделам дыхательного тракта, синий - высокочастотный диапазон (5,0—12,6 кГц) отображает изменения на уровне бронхиол. На основании расчёта площади под кривой автоматически вычислялся показатель - АКРД, мкДж - величина, пропорциональная физической работе дыхательной мускулатуры, совершаемой для продвижения струи воздуха по воздухоносным путям. При повышении сопротивления в дыхательных путях (сужении просвета бронхиол независимо от механизма обструкции) нарушается ламинарное движение струи воздуха и усиливается турбулентность воздушного потока, что приводит к увеличению АКРД в высокочастотном спектре. Оценка результатов производилась по показателю АКРД в спектре частот 5 – 12,6 кГц. За референсные значения АКРД в высокочастотном спектре приняты следующие: менее 0,2 мкДж – норма; более 0,2 мкДж – наличие скрытых вентиляционных нарушений по обструктивному типу [44, 105].

Параллельно пациентам проводилась спирометрия на аппарате лаборатории Jaeger «MasterScreen Body» при поступлении (первые 2 дня нахождения в стационаре) и перед выпиской с соблюдением всех рекомендаций по проведению и интерпретации результатов спирометрии [4, 113]. В течение 15 – 20 минут до проведения исследования пациент находился в состоянии покоя. Исследование проводилось в хорошо проветренном помещении при t – 20-25°C и относительной влажности

воздуха в помещении менее 50% в утренние часы или после дневного отдыха, сидя в вертикальном положении. Исследование включало определение следующих стандартных параметров: ОФВ1, ФЖЕЛ, ЖЕЛ, ПОСвыд, МОС – максимальная объёмная скорость потока на трёх фиксированных уровнях ФЖЕЛ: МОС75%, МОС50%, МОС25% [4, 113].

Учитывая возможность влияния форсированного дыхания при проведении спирометрии на возникновение ГБД, вначале проводилась КБФГ, затем – спирометрии, как до-, так и после ингаляции бронхолитика. БДТ проводился с 2-я препаратами: сальбутамолом (Вентолином в форме выпуска (раствор для небулайзерной терапии 2,5 мг в 2,5 мл в дозировке 200 мкг (2 мл) у пациентов старше 7 лет и 100 мкг (1 мл) – младше 7 лет; препарат Вентолин, GlaxoSmithKline, Великобритания); комбинированным бронхолитическим препаратом (холинолитик ипротропиума бромид + β 2-адреномиметик фенотерола гидробромид в форме препарата Беродуал, Берингер Ингельхайм, Австрия; раствор для ингаляций 0,1% в возрастной разовой дозе в соответствии с инструкцией к препарату). Проведение БДТ двумя препаратами связано с необходимостью сопоставления степени ОБО при применении стандартного (сальбутамол) [104], и наиболее часто применимого в педиатрической практике для купирования БОС (комбинация фенотерола с ипротропиумом бромида) [68, 69]. Оценка БДТ осуществлялась в зависимости от применяемого бронхолитика (при ингаляции сальбутамола повторные измерения проводились через 15 мин, комбинации фенотерола с ипротропиумом бромида - через 30 минут) [4, 113]. Время после последней ингаляции бронхолитика с лечебной целью перед проведением БДТ составляло не менее 12 часов. Проведено сопоставление полученных результатов БДТ обоими препаратами, для этого исследование ФВД осуществлялось с интервалом в один день. Последовательность применения того или иного препарата для осуществления БДТ больным детям (сальбутамол → комбинация фенотерола с ипротропиумом бромида или комбинация фенотерола с ипротропиумом бромида → сальбутамол)

определялась случайным образом, для этого пациенты 4-й группы были разделены на две подгруппы, рандомизация проводилась методом слепых конвертов. Таким образом, подгруппа 4А состояла из 25 детей, БДТ выполнялся с последовательным применением сальбутамола, затем комбинацией фенотерола с ипротропиумом бромида. В подгруппе 4Б 31 ребенку последовательно выполнен БДТ в обратной последовательности. Данный подход применен с целью нивелирования фактора времени, влияющего на результат БДТ в связи с проводимой терапией и уменьшением степени обструкции, следовательно, уменьшением разницы между показателями до- и после- ингаляции бронхолитика. Здоровым детям БДТ проводился в последовательности сальбутамола → комбинация фенотерола с ипротропиумом бромида.

Наличие ОБО оценивали путем визуального анализа паттернов дыхания до- и после- БДТ, а также при расчете $\Delta\text{АКРД} = \frac{\text{АКРД}_{\text{после}} - \text{АКРД}_{\text{до}}}{\text{АКРД}_{\text{до}}} * 100\%$, где АКРД_{до} - АКРД до-, АКРД_{после} - после ингаляции бронхолитика. При проведении спирометрии ОБО исследовали на основании расчёта $\Delta\text{ОФВ1} = \frac{\text{ОФВ1}_{\text{после}} - \text{ОФВ1}_{\text{до}}}{\text{ОФВ1}_{\text{до}}} * 100\%$, где ОФВ1_{до} и ОФВ1_{после} - ОФВ1 до- и после ингаляции бронхолитика, соответственно [4, 113]. В качестве порогового уровня ОБО по данным спирометрии считали его известное стандартное значение - более 12% [4, 113]. Результаты, полученные при применении двух методов исследования, были подвергнуты математическим операциям – корреляционно-регрессионному анализу. В результате соотнесения двух показателей удалось получить пороговый уровень $\Delta\text{АКРД}$, соответствующий стандартному значению $\Delta\text{ОФВ1}$.

3-й этап. Третий этап исследования характеризовался, как когортное проспективное сплошное сравнительное исследование. Осуществлено динамическое наблюдение за 72 детьми от 1 г. 8 мес. до 17 лет с установленным диагнозом БА на основании общепринятых её критериев, изложенных в НП и GINA [32, 75, 76, 181, 182, 249] с момента их

поступления в педиатрическое отделение №4 СГКБ по поводу обострения (с октября 2013 по июнь 2016) и после выписки ещё в течение 6-и недель (5-я клиническая группа). Критериями включения в группу наблюдения явились:

- верифицированный или установленный впервые диагноз БА;
- отсутствие тяжёлой сопутствующей патологии, особенно со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной системы (БА – основной диагноз);
- наличие добровольного информированного согласия одного из родителей на участие ребёнка в исследовании.

Критерии исключения:

- тяжелое течение БА;
- наличие в анамнезе факта активного или пассивного курения;
- смена места жительства;
- невозможность отмены базисной терапии у пациентов с БА на момент обследования;
- нерегулярное выполнение необходимого объема обследования;
- отказ законных представителей ребенка от проведения исследования после его начала.

Согласно этим критериям из 93 больных с БА, поступивших в указанный промежуток времени в педиатрическое отделение №4 СГКБ, исключён в соответствии с критериями исключения из исследования 21 ребенок: у 14 пациентов отмечались условия проживания, сопряженные с регулярным пассивным курением; один пациент выбыл за пределы города; двум пациентам на момент обследования не представлялось возможным отменить базисную терапию; 4 детей не регулярно наблюдались. В 5-ю клиническую группу вошли 36 детей 1-й группы, включённые также в состав 4-й клинической группы.

Всем больным проводилось общеклиническое обследование (анамнез, осмотр, перкуссия, пальпация и аускультация), лабораторное и инструментальное обследование (общий анализ крови и мочи, электрокардиография, по показаниям РГ ОГК грудной клетки, осмотр

оториноларингологом, аллержотестирование *in vitro* и *in vivo* (определение общего и специфических IgE методом иммуноферментного анализа ИФА и *prick test*, соответственно), исследование ФВД методом КБФГ, определение метаболитов оксида азота (NO) и монооксида углерода (CO).

Нами исследованы диагностические возможности КБФГ для диагностики БА (даже при отсутствии в момент исследования типичных клинических проявлений) путем регистрации паттернов дыхания в динамике - в момент развернутой клинической картины, стихания процесса, при отсутствии клинической картины БОС (отсутствие кашля, одышки, свистящих хрипов) непосредственно перед выпиской пациентов из стационара и на протяжении 6-и недель с интервалом в 1 неделю после выписки. Для достоверности результатов после выписки из стационара базисная терапия на каждый момент обследования отменялась за одни сутки до проведения исследования.

С целью оптимизации диагностики БА у детей до 5-и лет нами проведено динамическое исследование уровня метаболитов в выдыхаемом воздухе уровня NO (FeNO) и уровня CO.

Исследование уровня NO проводился при помощи портативного аппарата NO-breath (Bedfont, England). В качестве единицы измерения уровня FeNO считалась 1 ppb (part per billion) – одна частица газа на миллиард частиц воздушной смеси, выдыхаемой пациентом. Технические условия выполнения замеров соответствовали требованиям инструкции к аппарату и были следующими. Для каждого пациента использовался одноразовый мундштук, присоединяемый к адаптеру NObreathFlo. Перед непосредственным замером выставлялся режим записи «детский дыхательный тест», наличие шарика-индикатора в трубке адаптера позволял контролировать плавность выдоха пациента. Замер уровня FeNO в выдыхаемом воздухе производился до проведения БДТ. При проведении исследования пациент находился в спокойном состоянии, в вертикальном положении сидя на стуле. Для сохранения точности и чувствительности

прибора, по условиям правильной эксплуатации прибор NObreath должен ежемесячно обнуляться, данное условие выполнялось регулярно. За весь период необходимой эксплуатации прибор подвергался полной двукратной калибровки у дистрибьютеров.

Определение монооксида углерода (CO), единица измерения - 1 ppm (part per million) – 1 часть угарного газа на миллион частиц воздушной смеси, в выдыхаемом воздухе, проводилось аппаратом PiCO+Smokerlyzer (Bedfont Scientific Limited, England). Технические условия измерения CO были полностью соблюдены, а именно: для каждого пациента использовались одноразовые картонные мундштуки, после применения подвергающиеся утилизации (класс Б); общая калибровка и замена адаптера D-piece, а также обнуление на свежем воздухе производилась регулярно, согласно индикации на панели прибора. При измерении уровня CO, пациент находился в спокойном состоянии в вертикальном положении сидя на стуле или на коленях у родителей. После спокойного дыхания производился вдох и задержка дыхания на время в соответствии с выбранным режимом «профиль дети», после звукового сигнала ребенок осуществлял выдох. Согласно инструкции, при невозможности задержки дыхания на весь необходимый период времени, пациент может выдохнуть раньше положенного времени, если ему это необходимо, данный результат признан достаточным.

Замеры производились в период клинических проявлений БОС, отсутствия клинических проявлений БОС (перед выпиской) и в течение 6 недель с интервалом в одну неделю после исчезновения клинических проявлений.

Для сопоставления результатов со спирометрическими параметрами по ОБО методом КБФГ, изучения уровня метаболитов NO и CO возникла необходимость сопоставления полученных показателей у детей с БА с аналогичными у здоровых. С этой целью проведено одномоментное рандомизированное когортное исследование по определению показателей ФВД уровня FeNO и CO у 49 здоровых детей 2 - 17 лет (6-я клиническая

группа), являющихся воспитанниками МБДОУ №61 и школы № 27, прикрепленных к СГКП №5 г. Сургута. Рандомизация для формирования выборки осуществлена по принципу первой буквы фамилии: в группу вошли все дети указанного возраста, фамилии которых начинались на буквы «Д», «Н» и «К». В контрольную группу включены дети, отнесенных к I и II группам здоровья, не болевших ОРИ в течение не менее 2 месяцев.

Критерии включения:

- возраст от 2 до 17 лет;
- не относятся к группе часто и длительно болеющих детей;
- отсутствие БА как официального диагноза, отсутствие рецидивов БОС в раннем возрасте, эпизодов длительного кашля после ОРИ;
- отсутствие ОРИ в течение 2 и более месяцев, предшествующих исследованию;
- соответствие антропометрических показателей 25% – 75% процентилю;
- отсутствие верифицированных в соответствии с действующими диагностическими критериями хронических заболеваний, наследственных или врождённых заболеваний и патологических состояний;
- принадлежность к I-II группам здоровья;
- отсутствие активного и пассивного курения;
- наличие добровольного информированного согласия одного из родителей (законного представителя) на участие ребёнка в исследовании.

Критерии исключения:

- появление каких-либо респираторных симптомов после включения в исследование для исключения возможности попадания в контрольную группу детей с не диагностированным на момент исследования острыми и хроническим заболеванием респираторной системы, включая БА.

Всем детям 6-й группы проведена комплексная оценка состояния здоровья, проведена КБФГ с БДТ, определены показатели FeNO и CO в выдыхаемом воздухе. Изучение вышеописанных показателей и

сопоставление их с 5-й группой позволило разработать дополнительные клинико-функциональные критерии диагноза БА.

Оценка эффективности разработанных дополнительных критериев дифференциальной диагностики БА с другими заболеваниями, сопровождающимися БОС у детей 5 лет и младше осуществлена на отдельной группе. Для решения данной задачи проведено динамическое когортное исследование методом сплошной выборки. В качестве группы наблюдения и сопоставления полученных показателей АКРД в высокочастотном спектре в динамике, пробы на ОБО, уровня NO и CO с показателями у детей с БА сформирована группа наблюдения из 48 пациентов в возрасте 1 – 5 лет с повторяющимися эпизодами БОС и/или рецидивами малопродуктивного кашля (7-я клиническая группа). В 7-ю группу вошли дети, обратившиеся за помощью в детскую поликлинику СГКП №5 и поступивших в педиатрическое отделение №4 СГКБ №1 в период с октября 2015 г. по март 2017 г., г. Сургут.

Критериями включения пациентов стали:

- возраст пациентов младше 5-и лет;
- перенесенный БОС и/или длительный малопродуктивный кашель после ОРИ, в основу отбора детей с острым обструктивным бронхитом (ООБ) положены данные, изложенные в Классификации клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей (2009) [91];

- наличие подписанного добровольного информированного согласия.

Критерии исключения:

- наличие тяжелой сопутствующей патологии;
- отсутствие достаточных для выполнения исследования сведений в амбулаторной карте;
- невозможность получения достаточного объёма сведений от законных представителей ребёнка по субъективным причинам с их стороны (например, ребёнок живёт не с родителями по разным причинам);
- отсутствие регулярной явки для проведения исследования.

В соответствии с вышеуказанными критериями включения и исключения на 3-м этапе пациенты распределились следующим образом (табл. 8)

Наблюдение за пациентами с определением вышеуказанных параметров проведено в динамике - в момент развернутой клинической картины, стихания процесса, при отсутствии клинической картины БОС (отсутствие кашля, одышки, свистящих хрипов) непосредственно перед выпиской пациентов из стационара и на протяжении 6-и недель с интервалом в 1 неделю после выписки.

Таблица 8.

Распределение детей по группам наблюдения с учётом отказов от участия в исследовании и выбытия из исследования в соответствии с критериями исключения и отказов со стороны законных представителей детей на 3-м этапе исследования.

Группы наблюдения	Соответствовали критериям включения	Отказались от исследования	Исключены в соответствии с критериями исключения	Включены в статистическую обработку
5	93	-	21	72
6	60	8	3	49
7	54	-	6	48
Все группы 3-го этапа	207	8	30	169

Данные детей 7-й группы использованы также для оценки эффективности разработанной на 1-м этапе исследования математической модели прогноза БА (одномоментное когортное исследование).

Объём выполненных исследований на всех 3-х его этапах представлен в таблице 9.

Планирование и осуществление каждого этапа исследования проводилось в соответствии с принципами доказательной медицины [34]. Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием пакета компьютерных программ Statistica 10.0, осуществлена с использованием современных принципов математического анализа медико-

биологических исследований [34, 47, 49, 92]. Проверку на нормальность распределения всех совокупностей числовых значений осуществляли определением критерия Колмагорова – Смирнова. При нормальном распределении выборку представляли, как $M \pm \delta$, при несоответствии такому - $Me (Q1 - Q3)$. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05.

Таблица 9.

Объём выполненных исследований

Показатели	Группы наблюдения			
	1-ый этап исследования (1 группа (n = 108); 2 группа (n =73))	2-й этап - (3-я группа (n = 37), 4-я группа (n = 56, в т.ч. 36 из 1 группы с БА)	3-й этап - (5-я группа (n = 72, в т. ч. 36 детей с БА из 1 группы), 6-я группа (n = 49), 7-я группа (n = 48)	итого
Кол-во детей	181	93 (в т.ч. 36 из 1-й группы)	169 (в т.ч. 36 из 1-й группы)	371
Количество проведённых исследований				
Общий клинический осмотр	181	93	504	778
Выкопировка сведений из первичной медицинской документации	181	57	169	371
Анкетирование родителей	181	-	48	229
Общ. ан крови, мочи, кала	181	93	169	443
Риноцитограмма	108	16	51	175
Аллергологическое		-		
- Общ. IgE	108		120	228
- Специф. IgE	65		95	160
- prick test	43		25	68
КБФГ	181	93	889	1173
Спирометрия	67	93	19	179
БДТ				
- методом КБФГ	-	149	780	929
- методом спирометрии	-	149	19	168

Измерение уровня NO	-	-	780	780
Измерение уровня CO	-	-	780	780
РГ ОГК	-	39	23	62
ЭКГ	181	57	133	371
Консультация ЛОР	57	38	25	120
Консультация пульмонолога, аллерголога	108	20	84	214
	108	20	84	214

Для исследования статистической значимости различий средних величин двух независимых групп использовался критерий Манна Уитни, в одной группе наблюдения в динамике - критерий Вилкоксона; для установления взаимосвязи между признаками использованы линейная (при нормальном распределении), ранговая (при отсутствии нормального распределения) корреляция, корреляционно-регрессионный анализ и критерий хи-квадрат (χ^2) [34, 47, 92].

Для исследования статистической значимости различий доли (удельного веса) встречающегося факта, явления (качественного признака) в двух различных совокупностях использован метод углового преобразования Фишера [34, 47, 92] с определением величины ϕ , выраженной в радианах, и аргумента нормального распределения U_p .

С целью определения ранних предикторов формирования БА у детей в возрасте до 5-и лет использовался факторный анализ и метод бинарной логистической регрессии позволяющий рассчитать вероятность развития события (p) [49].

Для оценки диагностической значимости разработанного критерия ОБО при проведении КБФГ проведено определение чувствительности (Se), специфичности (Sp), прогностичности положительного (PVP) и отрицательного (PNP) результата теста, для проверки качества разработанной модели прогнозирования БА у детей 5 лет и младше с БОС и/или малопродуктивным рецидивирующим кашлем дополнительно применялась

логарифмическая функция правдоподобия и коэффициент детерминации R2
Кокса-Снелла [49, 92].

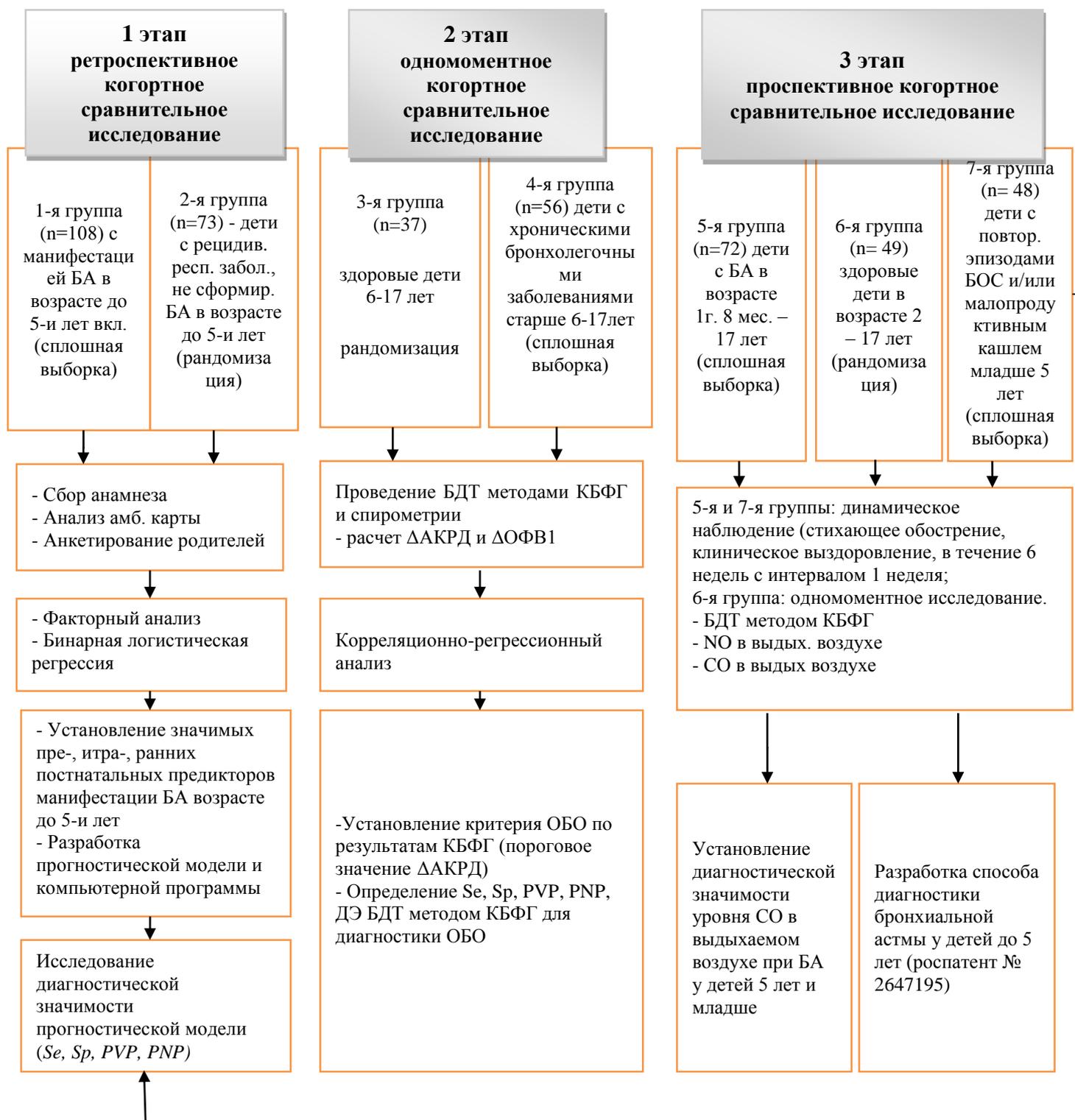


Рис. 1. Дизайн исследования

ГЛАВА 3

ПРЕНАТАЛЬНЫЕ, ИНТРАНАТАЛЬНЫЕ И РАННИЕ ПОСТНАТАЛЬНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ФОРМИРОВАНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ В ВОЗРАСТЕ 5-и ЛЕТ И МЛАДШЕ

Основной задачей этого раздела исследования явилось использование математического подхода в поиске наиболее значимых предикторов формирования БА у детей в возрасте до 5-и лет. Для достижения поставленной цели было проанализировано значительное количество анамнестических (пре-, интра-, ранних постнатальных) и клинических признаков в отдельности и различных их сочетаниях, которые регистрировались по данным из первичной медицинской документации и результатам ретроспективного анализа, проведенного по результатам анкетирования родителей и сбора анамнеза. Были проанализированы клинические и анамнестические признаки в двух группах детей: основная группа (1-я группа) - дети с верифицированным диагнозом БА (манифестация БА до 5-и лет включительно) – 108 человек и группа сравнения (2-я группа) включающая 73 ребенка в возрасте 6 – 16 лет обоего пола, которые в возрасте до 5-ти лет имели рецидивы малопродуктивного затяжного кашля и/или БОС, но к 5-и годам отмечалось отсутствие указанных выше симптомов – дети со II-й группой здоровья, длительный кашель или БОС у которых расценены как проявление или остаточные явления ОРВИ. Данный раздел работы характеризовался как одномоментное ретроспективное когортное сравнительное исследование методом сплошной выборки. Анализируемые параметры были подвергнуты математической обработке методами факторного анализа и бинарной логистической регрессии.

3.1. Клиническая характеристика групп исследования

Критерии включения и исключения для обеих групп приведены во 2-й главе. Среди 108 обследованных детей из 1-й группы с установленным диагнозом БА в возрасте до 5 лет включительно мальчиков было 61 (56,5%),

девочек – 47 (43,5%) человек; 2-ая группа: мальчиков – 38 (52,0%), девочек – 35 (48,0%), соответственно. Таким образом, обе группы были сопоставимы по полу ($p > 0,05$ методом углового преобразования Фишера). В таблице 10 представлена возрастная структура исследуемых групп пациентов.

Таблица 10

Возрастная структура пациентов в исследуемых группах

Возраст (лет)	1-я группа (абс./%)	2-я группа (абс./%)	p*
До 5 лет	16/14,8	0,00	-
5	14/12,9	0,00	-
6	11/10,2	14/19,2	< 0,05
7	19/17,6	23/31,4	< 0,05
8	12/11,1	9/12,3	> 0,05
9	8/7,4	5/6,7	> 0,05
10	3/2,8	2/2,7	> 0,05
11	7/6,4	4/5,7	> 0,05
12	6/5,5	4/5,7	> 0,05
13	3/2,8	5/6,7	> 0,05
14	2/1,9	1/1,4	> 0,05
15	4/3,8	2/2,7	> 0,05
16	3/2,7	4/5,5	> 0,05
итого	108/100,0	73/100,0	

Примечание: *- сопоставление групп методом углового преобразования Фишера

Всего обследовано 181 ребенок (99 мальчиков (54,7%), 82 девочки (45,3%). На этапе постановки диагноза БА клиническая характеристика 1-ой группы пациентов представлена следующим образом. Во всех случаях в основу верификации диагноза положены известные критерии БА, изложенные в НП, клинических рекомендациях по БА у детей пересмотра 2017 года и GINA [12, 32, 75, 76, 181, 182]. Комплекс обследования включал в себя сбор анамнестических данных, функциональное исследование методами спирометрии (у пациентов старше 5 – 6 лет), КБФГ; аллергологическое обследование *in vitro*; по показаниям - консультация аллерголога, пульмонолога.

По тяжести заболевания пациенты с БА распределялись следующим образом: лёгкая интермиттирующая – 6 (5,6%), лёгкая персистирующая – 45 (41,7%), среднетяжёлая – 48 (44,4%), тяжёлая – 9 (8,3%) человек.

Длительность диспансерного наблюдения после установления диагноза БА на момент проведения настоящего исследования варьировала от 6 месяцев до 14 лет, в среднем – 5 лет и 4 месяцев.

У всех пациентов исследован общий анализ крови. Эозинофилия (увеличение более 5%) выявлена у 76 (70,3%) больных БА. При проведении риноцитограммы эозинофилия установлена у 34 (31,4%) пациентов.

На этапе постановки диагноза всем больным проведено аллергологическое исследование *in vitro* и *in vivo*. В первую очередь определялся уровень общего IgE, который составил в среднем по величине медианы 185 Ме/мл (от 21 до 1875 Ме/мл). Повышенный уровень общего IgE отмечен у большего числа пациентов 1-й группы - 74 (68,5%). Как видно из таблицы 11, по спектру сенсibilизации преобладала бытовая сенсibilизация, несколько реже – эпидермальная и пыльцевая. Третье место по частоте в структуре типов сенсibilизации занимала пищевая. У наблюдаемых нами пациентов би- и поливалентная сенсibilизация регистрировалась чаще, чем моновалентная.

Таблица 11.

Спектр сенсibilизации пациентов 1-й группы

Вид сенсibilизации	Абс.(%)
Бытовая	49 (45,3)
Эпидермальная	34 (31,4)
Бактериальная	3 (2,7)
Пыльцевая	31 (28,7)
Грибковая	8 (7,4)
Пищевая	21 (19,4)
Причинно-значимые аллергены не установлены	7 (6,5)
Моновалентная	12 (11,1)
Бивалентная	26 (24,1)
Поливалентная	63 (58,3)

Учитывая, что на момент постановки диагноза возраст пациентов был 5 лет и менее, спирометрическое исследование в этом возрасте не проводилось. В таблице 12 представлено распределение пациентов по типу вентиляционных нарушений на начало исследования, установленное методом спирометрии у детей старше 6 лет. Исследование функции

внешнего дыхания методом КБФГ проведено всем пациентам 1-й и 2-й групп.

Таблица 12.

Распределение пациентов с БА (n = 67) по типу вентиляционной недостаточности по данным спирометрии

Показатели	Абс.	%
Тип вентиляционной недостаточности		
Обструктивный	41	61,2
Смешанный	11	16,4
Отсутствие вентиляционной недостаточности	15	22,4

По результатам КБФГ на момент начала исследования у всех детей 1-й группы зарегистрировано повышение АКРД в высокочастотном спектре 1,4 (0,9 - 1,9) мкДж, что свидетельствовало о наличии скрытого бронхоспазма. У пациентов второй группы изменений АКРД в высокочастотном спектре установлено не было, среднее значение АКРД по медиане составило – 0,09 (0,03 – 0,12) мкДж.

Анализ частоты и структуры сопутствующей патологии у пациентов с БА, представленной в таблице 13, показывает, что наиболее часто БА сочеталась с другими аллергическими заболеваниями в 55,5% случаях, патологией ЛОР-органов – в 49,1% и хронической патологией желудочно-кишечного тракта – в 39,8%, реже – с другой патологией. В целом сопутствующие заболевания зарегистрированы у 81 больных, что составило 75,0% от общего их числа.

Таблица 13.

Структура сопутствующей патологии детей 1-й и 2-й групп

Нозология	Абсолютное число (% к общему числу пациентов 1-й группы)	Абсолютное число (% к общему числу пациентов 2-й группы)
Атопический дерматит	25 (23,1)	6 (8,2)
Острые аллергические реакции в анамнезе (отек Квинке, рецидивирующая крапивница)	19 (17,5)	12 (16,4)
Аллергический ринит	5 (4,6)	8 (10,9)

Аллергический конъюнктивит	7 (6,5)	-
Аллергический риноконъюнктивит	4 (3,7)	-
Аллергические заболевания в целом	60 (55,5)	26 (35,6)
Хронический риносинусит	8 (7,4)	-
Хронический тонзиллит	17 (15,7)	-
Аденоидит	14 (12,9)	7 (9,6)
Деформация носовой перегородки	9 (8,3)	5 (6,8)
Патология ЛОР органов в целом	39 (49,1)	12 (16,4)
Вегетососудистая дистония	12 (11,1)	9 (12,3)
ВПС	1 (0,9)	-
Функциональные состояния ЖКТ	13 (12,0)	-
Гастродуоденит	9 (8,3)	-
Дискинезии желчевыводящих путей	21 (19,4)	13 (31,5)
Патология ЖКТ в целом	43 (39,8)	13 (31,5)
Зоб эутиреоидный	5 (4,6)	3 (4,1)
Избыточная масса тела, ожирение	16 (14,8)	2 (2,7)
Болезни эндокринной системы, всего	21 (19,4)	5 (6,8)
Энтеробиоз	9 (8,3)	4 (5,4)
Аскаридоз	3 (2,7)	-
Описторхоз	5 (4,6)	1 (1,4)
Лямблиоз	15 (13,9)	3 (4,1)
Токсокароз	-	-
Паразитарные заболевания, всего	32 (29,6)	8
Последствия перинатального поражения центральной нервной системы	47 (43,5)	21 (28,8)
Неврозоподобное состояние	3 (2,7)	-
Болезни нервной системы в целом	50 (46,3)	21 (28,8)
Вираз туберкулиновых проб	2 (1,8)	-

На момент настоящего исследования базисную терапию получали 102 (94,4%) ребёнка, 6 детей получали терапию β2-АКД по необходимости. У абсолютного большинства пациентов – 97 (89,8%), отмечалось контролируемое течение заболевания. В ходе проведения осмотра в поликлинике 11 пациентам изменена тактика терапии в сторону увеличения ступени в связи с неконтролируемым (2 пациента) и частично контролируемым (9 пациентов) течением БА. При этом 8-и пациентам осуществлён переход со второй на третью, 3 пациентам – с третьей на четвёртую ступень в соответствии с общепринятыми подходами [12, 32, 75, 76, 181, 182]. После коррекции терапии во всех случаях достигнуто контролируемое течение заболевания, при этом 3 пациентам коррекция терапии из-за неконтролируемого течения заболевания проводилась в педиатрическом отделении №4 СГКБ. При осуществлении терапии, соответствующей второй ступени, назначались: будесонид в виде суспензии

для ингаляций для пациентов в возрасте до 5 - 6 лет; флутиказона пропионат в виде препарата «Фликсотид» для пациентов старше 6-и лет, на третьей и четвертой ступени использовалась комбинация указанного ИГКС с сальметеролом в форме комбинированного препарата «Серетид» или будесонида с формотеролом в виде препарата "Симбикорт". Доза указанных препаратов подбиралась индивидуально в зависимости от тяжести заболевания [12, 75, 76]. Всем пациентам, включенным в исследование, осуществлялось лечение выявленных сопутствующих заболеваний.

Таким образом, на момент фактического установления диагноза больше чем у половины пациентов (52,7%) имело место персистирующее течение заболевания, наличие поливалентной сенсibilизации у 58,3%, вентиляционных изменений по обструктивному типу. Всё это демонстрирует необходимость своевременной диагностики заболевания и установления ее ранних предикторов с целью выделения пациентов с высоким риском развития БА.

3.2. Выявление пре-, интра- и ранних постнатальных факторов риска формирования бронхиальной астмы на этапе до фактического установления диагноза

Ретроспективный анализ анамнестических данных складывался из анализа информации амбулаторных карт и анкетирования родителей пациентов, включенных в группы исследования (приложение 1).

С целью профилактики БА следует проводить детальный анализ факторов риска развития БА, уже на этапе дородовых патронажей. Так, одним из значимых, по данным литературы, является наличие наследственной отягощенности аллергической направленности (табл. 14).

Сравнительная характеристика структуры наследственной
отягощенности по атопии и/или БА в 1 и 2 группах

Признак (наследственная отягощенность по аллергии/БА)	1-я группа (n = 108) абс.(%)	2-я группа (n = 73) абс. (%)	p*
По линии матери (наличие атопии в виде кожных проявлений, аллергического ринита/ конъюнктивита)	26 (20,3)	10 (13,6)	>0,05
По линии отца (наличие атопии в виде кожных проявлений, аллергического ринита/ конъюнктивита)	11 (10,2)	6 (8,2)	>0,05
По линии матери БА	23 (21,2)	5 (6,8)	<0,01
По линии отца БА	19 (17,5)	2 (1,9)	<0,01
Общая наследственная алергоотягощенность по любой из линий	69 (63,8)	19 (26,0)	<0,01

Примечание: * - сопоставление групп методом углового преобразования Фишера

У наблюдаемых пациентов неблагоприятная наследственность по атопии со стороны матери и/или отца в 1-ой группе встречалась достоверно значительно чаще, чем во 2-ой группе ($p < 0,01$). С одной стороны, анализ признаков, характеризующих неблагоприятную наследственность по атопии и/или БА показал в целом достаточно высокую их диагностическую значимость, что согласуется с другими исследованиями о высоком риске реализации БА [32, 75, 76, 88, 181, 182, 270]. С другой стороны, факт того, что при наличии неблагоприятного анамнеза по атопии не всегда развивается БА и, наоборот, формирование БА возможно у лиц без отягощенного анамнеза свидетельствует о значительной, но не определяющей роли наследственности, что указывает на необходимость оценки различных взаимосвязей причинно-значимых внешнесредовых факторов.

При оценке отягощенности в перинатальном периоде в виде раннего токсикоза и преэклампсии установлена статистически значимая разница между 1 и 2 группами по частоте встречаемости раннего токсикоза, а также сочетанного состояния раннего токсикоза и преэклампсии (табл. 15).

Сравнительная характеристика структуры отягощенности
перинатального периода в 1 и 2 группах

Отягощенность перинатального периода	1-я группа (n = 108) абс.(%)	2-я группа (n = 73) абс. (%)	p*
Ранний токсикоз	38 (35,2)	11 (15,1)	<0,01
Преэклампсия	71 (65,7)	50 (68,4)	>0,05
Сочетание раннего токсикоза и преэклампсии	18 (16,7)	4 (5,5)	0,01
Ранний токсикоз или преэклампсия	91 (84,0)	57 (78,0)	0,29
Угроза прерывания беременности	32 (29,6)	9 (12,3)	<0,05

Примечание: * - сопоставление групп методом углового преобразования Фишера

Нами проведена оценка вклада повышенной антигенной нагрузки на различных этапах формирования плода (табл. 16), которые по данным литературы носят спорный характер [75, 76, 88, 250, 270]. Оценка характера питания, проводившаяся ретроспективно, не установила статистически значимых отличий. Несмотря на незначительный вклад исключительно пищевых факторов в качестве сенсibiliзирующих агентов, отсутствие предсказуемости при возможных сочетаниях с другими аллергенами указывает на необходимость контроля употребляемых пищевых продуктов беременными с ведением пищевого дневника и своевременной корректировкой со стороны врачей. Наиболее значимыми, с точки зрения энтеральной антигенной нагрузки, оказалось влияние приема мультивитаминных комплексов, а также сочетание 2-х любых факторов (употребление облигатных аллергенов и/или комплексных витаминных препаратов, и/или любых негормональных лекарственных средств): в 1-ой группе у 74 (68,5%) и 40 (37%) женщин соответственно, против 21 (28,7%) и 17 (23,0%) матерей из 2-ой группы ($p < 0,05$ по методу углового преобразования Фишера).

Таблица 16.

Сравнительная характеристика признаков повышенной антигенной нагрузки на этапе внутриутробного развития плода в 1 и 2 группах

Фактор на этапе внутриутробного развития плода	1-я группа (n = 108) абс.(%)	2-я группа (n = 73) абс.(%)	p*
Прием мультивитаминных комплексов	74 (68,5)	21 (28,7)	<0,01
Прием лекарственных препаратов по поводу острых, обострения хронических заболеваний	45 (41,7)	22 (30,1)	<0,01
Употребление с пищей облигатных аллергенов	51 (47,2)	26 (35,6)	<0,01
Повышенная антигенная нагрузка во время беременности - сочетание любых 2 факторов (прием мультивитаминов и/или лекарственных препаратов и/или облигатные аллергены)	40 (37,0)	17 (23,0)	<0,05
Повышенная антигенная нагрузка во время беременности - сочетание любых 3 факторов (прием мультивитаминов и лекарственных препаратов и облигатных аллергенов)	37 (34,2)	5 (6,8)	<0,01
Общая антигенная нагрузка во время беременности (наличие антигенной нагрузки в виде любого сенсibilизирующего агента)	93 (86,1)	52 (71,2)	<0,01

Примечание: * - сопоставление групп методом углового преобразования Фишера

При анализе интранатальных факторов уделялось внимание следующим из них (табл. 17)

Таблица 17.

Сравнительная оценка интранатальных факторов у детей 1-й и 2-й групп

Отягощенность интранатального периода	1-я группа (n = 108) абс.(%)	2-я группа (n = 73) абс.(%)	p*
Вскрытие околоплодного пузыря и/или слабость родовой деятельности и/или длительный безводный период	47 (43,5)	29 (39,7)	>0,05
Преждевременные роды	7 (6,5)	1 (1,4)	>0,05
Запоздалые роды	3 (2,8)	4 (5,5)	>0,05
Роды оперативные (кесарево сечение) плановое	21 (19,4)	12 (16,4)	>0,05
Роды оперативные (кесарево сечение) экстренное	3 (2,8)	-	-
Роды оперативные (кесарево сечение) плановое + экстренное	24 (22,2)	12 (16,4)	>0,05

Примечание: * - сопоставление групп методом углового преобразования Фишера

Одним из пусковых механизмов в формировании БА считается нарушение естественного течения родов. Существующие на сегодняшний день две точки зрения рассматривают вклад оперативного родоразрешения с позиции «гигиенической теории» [32, 75, 76, 271] с одной стороны, с другой – с позиции активации симпатoadреналовой системы при экстренном оперативном родоразрешении [154, 155, 268]. В связи с небольшой частотой встречаемости экстренных оперативных родов в 1-ой группе наблюдения – 2,8% и отсутствие таковых во 2-ой группе, фактор оперативного родоразрешения в дальнейшем рассматривается как факт наличия данного признака. По частоте патологически протекавших родов не установлено статистически значимых различий в 1-й и 2-й группах ($p > 0,05$ во всех случаях по методу углового преобразования Фишера).

В последнее время уделяется внимание предикторам, напрямую не связанным с развитием сенсбилизации, но за счет общих механизмов формирования БА, оказывающих определенное влияние на поддержание воспаления в слизистой оболочке бронхиол. Одним из таких предикторов является ИМТ. Исследования взаимосвязи двух патологий – БА и ожирения, вызывают интерес среди ученых при этом раскрываются новые механизмы взаимодействия [72, 164, 166, 175, 255, 267, 271]. При анализе массы при рождении у детей 1-й группы со средними значениями (2700 – 4000 г) родилось 87 (80,5%), с показателями массы менее 2700 г – 13 детей (12,0%), более 4000 г – 8 (7,4%); во 2-ой группе эти цифры составили 66 (90,3%), 1(1,4%), и 6 (8,2%), соответственно. Таким образом, статистически значимых различий в структуре 1-й и 2-й групп по массе тела при рождении не установлено ($p > 0,05$ по методу углового преобразования Фишера). Оценка динамики массо-ростового показателя на первом, втором и третьем годах представлена в таблице 18.

Сравнительная характеристика динамики массо-ростового
коэффициента у детей 1-й и 2-й групп

Группа наблюдения	Показатель	Абс. (%)		
		В 1 год	В 2 года	3 года
1 группа (n = 108) абс.(%)	масса тела/рост норма (± 1 SD) (1)	72 (66,7)	77 (71,3)	87 (80,6)
	масса тела/рост пониженный ($< - 2$ SD) (2)	10 (9,3)	7 (6,5)	5 (4,6)
	масса тела/рост повышенный ($+2$ SD), в т.ч. ожирение ($> + 3$ SD) (3)	26 (24,0)	24 (22,2)	16 (14,8)
2 группа (n = 73) абс.(%)	масса тела/рост норма (± 1 SD) (4)	62 (84,9)	63 (86,3)	66 (90,4)
	масса тела/рост пониженный ($< - 2$ SD) (5)	4 (5,5)	4 (5,5)	3 (4,1)
	масса тела/рост повышенный ($+2$ SD), в т.ч. ожирение ($> + 3$ SD) (6)	7 (9,6)	6 (8,2)	4 (5,5)
	p между 1 и 4	=0,05	<0,01	>0,05
	p между 2 и 5	>0,05	>0,05	>0,05
	p между 3 и 6	<0,05	<0,05	>0,05

Примечание: * - сопоставление групп методом углового преобразования Фишера

Нами установлено статистически значимый более высокий удельный вес детей с повышенным массо-ростовым коэффициентом в 1-й группе, по сравнению со 2-й в возрасте 1-о и 2-х лет, ($p < 0,05$, в каждой возрастной группе методом углового преобразования Фишера). Таким образом, увеличенный массо-ростовой коэффициент на первом году можно считать маркером неблагоприятия в отношении реализации БА в последующем. Однако, у части детей к трем годам произошло снижение массо-ростового коэффициента до средних показателей (10 из 26-и изначально имевших повышенный массо-ростовой коэффициент в 1 год). Таким образом, мы считаем, что оценка повышенного массо-ростового коэффициента наиболее значима в возрасте 1-о и 2-х лет с точки зрения предикторной роли.

Как известно, патогенетическую основу БА в абсолютном большинстве случаев у детей составляют Ig-E опосредованные аллергические реакции,

вызванные сенсibilизацией организма к экзогенным аллергенам [75, 76, 181, 182, 218, 219, 249, 270]. В первую очередь, употребление пищевых продуктов в период грудного возраста, является пусковым механизмом в развитии череды последующих событий, определяемые как «атопический марш»: atopический дерматит; аллергический ринит, конъюнктивит, БА [64, 75, 76]. При анализе повышенной антигенной нагрузки на первом году учитывались: употребления иной пищи кроме грудного молока в раннем неонатальном периоде; срок перевода ребенка на искусственное (смешанное) вскармливание; начало употребления молочных продуктов (белка коровьего молока); срок введения прикормов (табл. 19). Установлено, что у детей 1-й группы чаще, чем у 2-й, использовались в качестве докорма в раннем неонатальном периоде АМС или раствор глюкозы, что было статистически значимым ($p < 0,01$, методом углового преобразования Фишера). Отсутствие достоверных различий между группами по продолжительности грудного вскармливания может свидетельствовать о несущественном защитном действии грудного молока от развития БА, что согласуется с литературными данными [135, 162].

Таблица 19.

Сравнительная характеристика частоты антигенной пищевой нагрузки на 1-м и 2-м годах жизни у детей 1-й и 2-й групп

Признак	1-я группа (n = 108) абс.(%)	2-я группа (n = 73) абс.(%)	p*
Употребление в родильном доме адаптированной молочной смеси/глюкозы	70 (64,8)	28 (38,3)	<0,01
Искусственное вскармливание с рождения, с 1 мес.	9 (8,3)	4 (5,5)	>0,05
Искусственное вскармливание с 3 мес.	31 (28,7)	12 (16,4)	>0,05
Искусственное вскармливание с 6 мес.	27 (25,0)	23 (31,5)	>0,05
Введение прикормов ранее 4 мес	22 (20,4)	8 (10,9)	>0,05
Введение прикормов 4-6 мес	79 (73,1)	61 (83,6)	>0,05
Введение прикормов после 6 мес.	7 (6,5)	4 (5,5)	>0,05
Употребление коровьего (козьего) молока до 1 год	19 (17,6)	5 (6,8)	<0,01
Употребление коровьего (козьего) молока после 1 года	89 (82,4)	68 (93,2)	<0,05

Примечание: * - сопоставление групп методом углового преобразования Фишера

При опросе родителей на вопрос о выборе вида смеси при искусственном или смешанном вскармливании абсолютное большинство ответило, что предпочтение отдавалось стартовым и последующим смесям не гипоаллергенного характера. Лишь 6 (75,0%) из 8-и детей 1-й группы и 17 (73,9%) детей из 23-х 2-й группы, у которых отмечались проявления атопии на первом году, на незначительный период были переведены на гипоаллергенные смеси. Что же касается употребления цельного коровьего или козьего молока, то большинство родителей ближе к 1-у году в качестве прикорма использовали выше обозначенный продукт с целью приготовления каши или употребления в цельном виде. В первой группе отмечался достоверно больший процент употребления цельного молока, чем во второй группе ($<0,01$, методом углового преобразования Фишера).

Оценка частоты встречаемости аллергических проявлений, таких как разовых острых реакций на пищевые и/или лекарственные препараты, так и проявлений заболеваний аллергической природы (табл. 20), позволила выявить значимые факторы, носящие предикторную роль. Было установлено, что проявления атопического дерматита на 2-м и последующих годах в 1-й группе встречались достоверно чаще, чем во второй ($p < 0,01$, методом углового преобразования Фишера), что расценено нами как прогностически значимым. Также аллергический конъюнктивит оказывает наиболее весомый вклад в формирование БА.

Таблица 20.

Сравнительная характеристика частоты аллергических заболеваний в различные возрастные периоды в сравниваемых группах

Признак по аллергоотягощенности	1-я группа (n = 108) абс.(%)	2-я группа (n = 73) абс.(%)	p*
Наличие острых аллергических реакций на продукты питания и/или лекарственные средства)	19 (17,6)	12 (16,4)	$>0,05$
Проявления атопического дерматита на 1-м году	8 (7,4)	23 (31,5)	$<0,01$
Проявления атопического дерматита на 2-м и последующих годах	25 (23,1)	6 (8,2)	$<0,01$
Аллергический ринит	5 (4,6)	8 (10,9)	$>0,05$
Аллергический конъюнктивит	7 (6,5)	0 (0,00)	$<0,05$

Сочетание аллергического риноконъюнктивита	4 (3,7)	0 (0,00)	>0,05
Риноконъюнктивальный синдром (наличие аллергического ринита или конъюнктивита)	16 (14,8)	8 (10,9)	>0,05

Примечание: * - сопоставление групп методом углового преобразования Фишера

Указанная в литературе [32, 38, 39, 40, 75, 76, 138, 168, 181] роль вирусной инфекции в качестве триггерного фактора прослежена нами по наличию в анамнезе диспансерного наблюдения детей как часто длительно болеющих (ЧБД) и по структуре острой патологии в различные сроки пред- и дошкольного возраста, получена достоверно значимая разница, что указывает на необходимость прицельного наблюдения детей, относящихся к группе ЧБД, как с потенциально высоким риском формирования БА (табл. 21).

Таблица 21.

Сравнительная оценка частоты и структуры респираторных заболеваний в 1-й и 2-й группах

Признак	1-я группа (n = 108) абс.(%)	2-я группа (n = 73) абс.(%)	p*
Частые респираторные заболевания (6 и более раз) на 1-2 годах**	8 (7,4)	2 (2,7)	<0,05
Частые респираторные заболевания (6 и более раз) на 2-3 годах**	74 (68,5)	5 (6,8)	<0,01
Частые респираторные заболевания (5 и более раз) на 3-4 годах**	67 (62,0)	1 (1,0)	<0,01
Частые респираторные заболеваний (5 и более раз) на 4-5 годах**	28 (25,9)	1 (1,0)	<0,01
Заболевания средних и нижних дыхательных путей	89 (82,4)	29 (39,7)	<0,01
Острый простой бронхит	71 (65,7)	18 (24,6)	<0,01
ООБ на первом году	18 (16,6)	2 (2,7)	<0,01
ООБ на втором и последующих годах	87 (80,5)	19 (26,0)	<0,01
Пневмония	52 (48,0)	13 (17,8)	<0,01

Примечание: * - сопоставление групп методом углового преобразования Фишера

** - критерии включения детей в группу ЧБД (В. Ю. Альбицкий, А. А. Баранов, 1986)

При анализе таких значимых симптомов, как наличие и частота эпизодов БОС и малопродуктивного кашля в различных взаимоотношениях с ОРВИ (наличие указанных симптомов на фоне катаральных явлений и других симптомов ОРВИ, так и вне ее), полученные результаты согласуются с литературными данными, установлена достоверно значимая разница по количеству: эпизодов БОС (среднее количество эпизодов БОС у пациентов с БА до постановки диагноза по медиане составило 3 (2 – 5), против 2 (1 – 3) случаев у пациентов из 2-й группы ($p < 0,01$, методом углового преобразования Фишера); респираторных симптомов как на фоне ОРВИ так и вне ее, а также явлений кашля в ответ на действие неспецифических раздражителей (как проявление ГБД), в 1-й группе регистрировались достоверно значительно чаще, чем во 2-й группе ($p < 0,01$, методом углового преобразования Фишера) (табл. 22)

Таблица 22.

Сравнительная оценка основных респираторных симптомов (БОС и/или эпизодов длительного малопродуктивного кашля) в течение одного года в раннем возрасте

Признак	1-я группа (n = 108) абс.(%)	2-я группа (n = 73) абс.(%)	p*
Кол-во эпизодов БОС 1	9 (8,3)	8 (10,9)	>0,05
Кол-во эпизодов БОС 2	17 (15,7)	5 (4,6)	>0,05
Кол-во эпизодов БОС 3	32 (29,6)	4 (3,7)	<0,01
Кол-во эпизодов БОС более 3	47 (43,5)	2 (2,7)	<0,01
Отсутствие БОС в раннем возрасте, но есть наличие малопродуктивного длительного кашля	3 (2,8)	54 (73,9)	<0,01
Причинная связь кашля исключительно на фоне ОРВИ (причинная связь кашля связана с проявлениями ОРВИ)	3 (2,7)	47 (64,3)	<0,01
Причинная связь кашля не только на фоне ОРВИ	89 (82,4)	7 (9,6)	<0,01
Причинная связь кашля с переменной окружающего воздуха и/ или физической нагрузкой	81 (75,0)	5 (6,8)	<0,01

Примечание: * - сопоставление групп методом углового преобразования Фишера

При оценке аллергоокружения (табл. 23) не было получено достоверных различий по частоте встречаемости в 1-й и 2-й группах ($p > 0,05$, методом углового преобразования Фишера), лишь сочетание нескольких аллергизирующих факторов характеризовалось достоверными отличиями с преобладанием в 1-й группе по сравнению со 2-й ($p < 0,01$, методом углового преобразования Фишера).

Таблица 23.

Сравнительная характеристика аллергоокружения в 1-й и 2-й группах

Признак	1-я группа (n = 108) абс.(%)	2-я группа (n = 73) абс.(%)	p*
Наличие животных, аквариумных рыбок	62 (57,4)	37 (50,7)	>0,05
Грибковое поражение стен	19 (17,5)	9 (12,3)	>0,05
Наличие ковров, открытых полок с книгами	77 (71,2)	49 (67,1)	>0,05
Повышенная влажность в помещении	22 (20,3)	13 (17,8)	>0,05
Сочетание нескольких факторов	51 (47,2)	19 (26,0)	<0,01
Наличие хотя бы одного из перечисленных факторов	93 (86,1)	67 (93,0)	>0,05

Примечание: * - сопоставление групп методом углового преобразования Фишера

Таким образом, в ходе анализа данных медицинской документации и ответов родителей, полученных в ходе анкетирования, выявлены пре-, интранатальные, ранние постнатальные факторы, клинически значимые симптомы, которые в дальнейшем были использованы для построения математической модели прогнозирования риска формирования БА в раннем возрасте.

3.3. Модель прогнозирования риска формирования бронхиальной астмы у детей в возрасте 5-ти лет и младше

Из изначально полученных вышеописанных клиничко-anamнестические признаки (далее по тексту - Переменные), было отобрано 50 и обозначены математически в виде ($x_1, x_2, x_3, \dots, x_{50}$) (приложение 2). Выделенные Переменные, были подвергнуты факторному анализу с целью выделения наиболее значимых из них, определения структуры взаимосвязей между Переменными, что позволило описать данный признаковый объект всесторонне, компактно, выявив скрытые переменные факторы, которые

имеют линейные статистически значимые корреляций между ними. Таким образом, была получена простая и наглядная структура факторов, наиболее емко отражающая все перечисленные свойства. После объединения коррелированность переменных внутри каждого фактора между собой увеличилась.

На первом шаге произведен расчет коэффициента корреляции (α) для каждой Переменной ($x_1, x_2, x_3, \dots, x_{50}$) по отдельности.

На втором шаге выделены новые факторы, включающие главные компоненты (Переменные), расчет производился по формуле (1):

$$F_1 = \alpha_1 x_1 + \alpha_2 x_2 + \dots + \alpha_{50} x_{50}$$

$$F_2 = \alpha_2 x_1 + \alpha_2 x_2 + \dots + \alpha_2 x_{50} \text{ и т.д. до}$$

$$F_{50} = \alpha_{50} x_1 + \alpha_{50} x_2 + \dots + \alpha_{50} x_{50}$$

В результате данной математической операции были получены новые факторы (модели), являющиеся линейными комбинациями 50 исходных переменных.

На третьем шаге проведено определение необходимого количества факторов, подвергшихся далее бинарному логистическому регрессионному анализу. Нами было определено (по критерию Кайзера), что для описания 76% дисперсии достаточно 18 факторов ($F_1, F_2, F_3, \dots, F_{18}$), включение большего числа факторов являлось не информативным и не изменяло прогноз. Далее проведено преобразование коэффициентов корреляции методом вращения Варимакс. Таким образом, факторный анализ позволил минимизировать количество переменных, выделить наиболее значимые факторы, отражающие предикторы формирования БА.

Методом бинарного логистического регрессионного анализа из ранее полученных 18 факторов выявлены наиболее значимые, определяющие возможное развитие БА у детей с рецидивирующим малопродуктивным кашлем в исследуемой выборке. Примененный пошаговый алгоритм включения факторов, который ранжировал признаки в соответствии с их вкладом в модель [34, 49, 92], позволил проанализировать взаимосвязь между

одним качественным признаком, выступающим в роли зависимого, результирующего показателя - возникновение или отсутствие заболевания, с подмножеством количественных и качественных факторов, которые являются независимыми предикторами.

На основе данных факторов рассчитана (p) вероятность наступления (развития) события по формуле: $p = 1 / (1 + \exp^{-\beta})$ (2), где p – вероятность развития события, β – зависимая переменная, рассчитанная по формуле: $\beta = a + a_1 \times F_1 + a_2 \times F_2 + a_3 \times F_3 + a_7 \times F_7 + a_2 \times F_9$

Перед проведением математической обработки полученных анамнестических и клинических данных был рассчитан прогностический порог развития БА у ребёнка с рецидивами длительного малопродуктивного кашля и/или БОС: высокая вероятность развития заболевания при ($0,5 < p \leq 1,0$), низкая вероятность при ($0,0 \leq p \leq 0,5$).

Для определения новой модели прогнозирования, было произведено 8 последовательных шагов включения и исключения факторов. Относительный вклад отдельных предикторов выражали величиной статистики Вальда Хи-квадрат (χ^2). В качестве критерия согласия реального распределения наблюдений по отдельным градациям признака на основе уравнения логистической регрессии использовался показатель согласия (процент корректных результатов в новой классификации) – приближение к 100%, свидетельствует о высоком качестве модели. Модель на 5-м шаге признана наиболее оптимальной, в неё вошли предикторы, соответствующие следующим факторам: F1, F2, F3, F7, F9 (приложение 3). При автоматизированном расчете производится учет всех вышеуказанных факторов.

Для описания модели прогнозирования (с целью упрощения математических расчетов в ручном режиме) в качестве примера в таблице 23 представлены 5 факторов, включающих генетические, пре-, интра- и ранние постнатальные, отражающие наиболее значимые предикторы с коэффициентом корреляции больше 0,4.

Таблица 24.

Прогностическая значимость, установленных пре-, интра- и ранних постнатальных предикторов формирования БА в возрасте до 5-ти лет

фактор	Предикторный признак	Коэффициенты корреляции	χ^2 Вальда	Достигнутый уровень значимости (p)	Коэффициенты регрессии
F1	Повышенный массо-ростовой коэффициент в 1 год	0,952	7,866	0,001	1,614
	Повышенный массо-ростовой коэффициент в 2 года	0,931			
F2	Отягощенность по БА по линии матери	0,564	14,166	0,005	2,801
	Отягощенность по аллергии и/или БА по линии отца и матери	0,779			
	Отягощенность перинатального периода (наличие преэклампсии)	0,440			
	Антигенная нагрузка во время беременности (употребление облигатных пищевых аллергенов)	0,690			
	Антигенная нагрузка во время беременности (прием мультивитаминных комплексов и/или ЛС* и/или облигатных пищевых аллергенов)	0,776			
	Употребление в раннем неонатальном периоде иной пищи кроме грудного молока (АМС, глюкоза)	0,610			
F3	Антигенная нагрузка во время беременности (прием мультивитаминных)	0,617	19,340	0,0005	4,644
	Антигенная нагрузка во время беременности (прием мультивитаминных или ЛС, или облигатных пищевых аллергенов)	0,478			
	Антигенная нагрузка во время беременности сочетание любых 2 факторов риска (прием мультивитаминных или ЛС или облигатных пищевых аллергенов)	0,563			
	Причинная связь кашля не только на фоне ОРВИ	0,767			
	Причинная связь кашля с переменной окружающего воздуха и/ или физической нагрузкой	0,674			
F7	Частые респираторные заболеваний (более 6 раз) на 2-3 годах	0,864	20,758	0,0005	4,623

	Частые респираторные заболеваний (5 и более раз) на 3-4 годах	0,832			
F9	Способ родоразрешения (кесарево сечение)	0,873	8,036	0,005	-1,588

Сокращения: * ЛС – лекарственные средства

Обобщая вышеописанное, нами были установлены предикторы формирования БА сочетание которых в ранее описанных моделях прогнозирования не встречалось. Методом бинарной логистической регрессии были выделены анте-, интра- и постнатальные предикторы, что может позволить предсказать развитие событий уже на этапе раннего развития ребенка, что особо актуально для детей с наследственной предрасположенностью по атопии. Невозможность определения пускового механизма в развитии череды событий формирования БА, указывает на необходимость учёта всех прогностически значимых предикторов в их взаимосвязи и совокупности.

Следует отметить, что анализ полученных коэффициентов корреляции в факторах: F1 – нормальное значение массо-ростового коэффициента в 1 год и в 2 года; F9 – физиологическое родоразрешение - показали протективное действие в отношении развития БА (приложение 4).

Таким образом, прогнозирование формирования БА у детей с рецидивирующим малопродуктивным кашлем и/или БОС выглядит следующим образом:

$$\beta = (1,614 \times F1) + (2,801 \times F2) + (4,644 \times F3) + (4,623 \times F7) + (-1,588 \times F9),$$
 где F1, F2, F3, F7, F9, расчет автоматизированный по формуле (1).

Разработанная программа ЭВМ позволяет произвести автоматизированный расчет вероятности развития БА, при обозначении предикторов предусмотрено две градации - «1» наличие у больного данного признака, «0» – его отсутствие. За точку разделения было выбрано значение $p = 0,5$. О вероятности высокого риска развития БА свидетельствовало значение $p > 0,5$ (принадлежность к первой группе), в случае $p < 0,5$ больной

с эпизодами малопродуктивного кашля или БОС относился ко второй группе (риск развития БА отсутствует). В результате полученной модели с вероятностью 96,1%, мы можем говорить о риске формирования БА.

Проверка качества модели, насколько полученное теоретическое распределение соответствует экспериментальному, применена логарифмическая функция правдоподобия и определен коэффициент детерминации R² Кокса-Снелла. Полученное значение коэффициента детерминации R² выше 0,6 (0,685) свидетельствует об адекватной работе модели уже на «5-ом шаге». Малое значение функции правдоподобия « $-2\text{Log}(\ell(x, \beta))$ » (35,036), говорит о высокой чувствительности и специфичности метода (Se = 90%, Sp = 90%) при проверке на исходных данных, что также подтверждает высокое качество модели.

В дальнейшем нами определена диагностическая эффективность разработанной прогностической модели путем проспективного когортного наблюдения за группой пациентов (7-я группа), включающая 48 детей в возрасте от 1-о до 5-ти лет с рецидивами малопродуктивного затяжного кашля и/или БОС, что позволило установить её высокую диагностическую эффективность (табл. 25).

Таблица 25.

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

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

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

Из 48-ми наблюдаемых детей у 23-х установлена высокая вероятность развития БА ($0,5 < p \leq 1,0$), у 25-ти – низкая ($0,0 \leq p \leq 0,5$). Все пациенты данной группы были осмотрены аллергологом и пульмонологом, проведено исследование методом КБФГ с БДТ, осуществлено аллергологическое обследование *in vitro*. В ходе углублённого обследования у 17-ти детей диагноз БА был верифицирован с высокой и у 1-о с низкой вероятностью формирования БА, установленной на основе прогностической модели. Диагноз БА не был подтвержден у 24-х с низкой и у 6-ти детей с высокой вероятностью развития БА.

Клинический пример № 1. Мальчик Б., 4 г. 3 мес. Впервые наблюдался в возрасте 3 лет 5 мес., когда был госпитализирован в педиатрическое отделение №4 СГКБ №1 с жалобами на малопродуктивный кашель в течение одного месяца после перенесенной ОРВИ. Для расчета вероятности риска развития заболевания (p) анамнестические данные были занесены в таблицу Excel от x1 до x50, по выше обозначенной градации: «1» - наличие; «0» - отсутствие клинико-анамнестического признака. Из анамнеза: ребенок от II беременности, протекавшей на фоне раннего токсикоза (x6 = 1), в 12 недель угрозы прерывания беременности, преэклампсии 2-ой половины (x7 = 1), прием комплексных витаминов мамой с 12 недели и до конца беременности (x9 = 1), роды оперативные в 40 недель (x15 = 1), масса при рождении 4050 г (x21 = 1), массо-ростовой коэффициент в 1 и 2 года соответствовал норме (x22, x25 = 1), ребенок в раннем неонатальном периоде (во время пребывания в родильном доме) получал АМС (x28 = 1), вскармливание грудное до 1 г. 2 мес. Наследственный анамнез не отягощен (x1, x2, x3, x4, x5 = 0). Ребенок с 1 г. 8 мес. посещал детское дошкольное учреждение. С 2 лет 6 мес. наблюдался как часто-длительно болеющий (x42, x43 = 1). Со слов мамы, беспокоят повторные эпизоды длительного кашля, ранее отмечалась связь кашля с перенесенной ОРВИ, при последующих эпизодах - отсутствие четкой связи с респираторной инфекцией, отмечалось усиление кашля на смену температуры окружающего воздуха (x49, x50 = 1). Далее занесенные

признаки подвергались факторному анализу автоматизированным способом, с расчётом по формуле (1) получены значения факторов: $F1 = 0,18811$, $F2 = 0,13612$, $F3 = 0,67371$, $F7 = 0,16330$, $F9 = -0,18642$, по формуле (2) установлена вероятность развития заболевания $p = 1$, т.е. с вероятностью 96,1% ребенок установлен высокий риск развития БА. Это послужило поводом для углубленного обследования у аллерголога-иммунолога, пульмонолога. В ходе динамического наблюдения установлено: по результатам КБФГ – наличие скрытой бронхообструкции (АКРД в высокочастотном спектре = 0,87 мкДж), проба с бронхолитиком положительная (частичная обратимость (Δ АКРД – 75%)); уровень общ. IgE = 315 МЕ/мл. Ребенку верифицирован диагноз - БА, atopическая, легкая интермиттирующая.

Клинический пример № 2. Девочка М., 5 лет 1 мес. В возрасте 2 лет 9 мес. обратилась в детскую поликлинику с жалобами на длительный кашель, сохраняющийся в течение 1 месяца после перенесенной ОРВИ. Из анамнеза: ребенок от I беременности, протекавшей на фоне раннего токсикоза ($x_6 = 1$), употребления матерью во время беременности облигатных аллергенов с пищей ($x_{11} = 1$), роды в 39-40 нед. срочные, без особенностей ($x_{15} = 1$), масса при рождении 3400 г ($x_{20} = 1$), массо-ростовой показатель в 1 и 2 года соответствовал средним значениям (x_{22} , $x_{25} = 1$), ребенок с 6 месяцев переведен на искусственное вскармливание ($x_{31} = 1$). Аллергоанамнез отягощен, у матери отмечается аллергический риноконъюнктивит ($x_1 = 1$). На первом году жизни у девочки отмечались проявления atopического дерматита ($x_{38} = 1$).

На основании занесенных признаков проведен факторный анализ, автоматизированным способом по формуле (1) рассчитаны и получены значения $F1 = -2,059490382$, $F2 = 2,43248069$, $F3 = 0,451988369$, $F7 = -0,199742356$, $F9 = 1,86848361$. Значения факторов подставлены в формулу (2) - вероятность развития заболевания $p = 0$, с достоверностью 96,1% ребенок не имеет риска развития БА в раннем возрасте. По результатам

дополнительного обследования: АКРД в высокочастотном спектре = 0,08 мкДж (соответствует норме), БДТ не проводился т.к. скрытый бронхоспазм не установлен, общ. IgE – 135 МЕ/мл. Динамическое наблюдение в течение 2-х лет показало, что у ребенка отмечались эпизоды ОРВИ с эпизодически сохраняющимся длительным продуктивным кашлем в период реконвалесценции без проявлений бронхообструкции и отсутствия типичной картины БА. Таким образом, несмотря на наследственную предрасположенность по атопии со стороны матери, с высокой степенью вероятности установлен минимальный риск ранней манифестации БА (до 5-и лет). Причиной полученных результатов мы считаем отсутствие влияния установленных нами наиболее значимых средовых предикторов заболевания.

Резюмируя результаты данного этапа исследования, нами были установлены ранние предикторные факторы в определенной взаимосвязи, влияющие на формирование БА; получена возможность прогнозирования вероятности формирования заболевания у детей с периодами длительного малопродуктивного кашля и/или эпизодами БОС.

ГЛАВА 4

МЕТРОЛОГИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ КОМПЬЮТЕРНОЙ БРОНХОФОНОГРАФИИ В УСТАНОВЛЕНИИ ОБРАТИМОСТИ БРОНХИАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ

Исследование диагностической возможности КБФГ с целью установления ОБО у детей при различных хронических заболеваниях осуществлено последовательным выполнением следующих этапов работы: установление вентиляционных нарушения по обструктивному типу; сопоставление показателей ОБО, полученных методами КБФГ и спирометрии; определение порогового уровня ОБО, методом КБФГ. Данный этап работы характеризовался как когортное, одномоментное исследование, выполненное методом сплошной выборки.

4.1. Клиническая характеристика пациентов третьей группы с хроническими заболеваниями бронхолегочной системы, включённых в исследование

В группу исследования были включены 56 детей с хронической бронхолегочной патологией (48 пациентов с установленным диагнозом персистирующей легкой и среднетяжёлой БА; 5 детей с муковисцидозом; 3 человека с хроническим бронхитом на фоне простой гипоплазии), находившихся на стационарном лечении в педиатрическом отделении №4 СГКБ по поводу обострений, а также в рамках плановой противорецидивной терапии в период с декабря 2013 г. по январь 2015 г. Всем пациентам осуществлена верификация диагноза в соответствии с известными их критериями, изложенными в международных и национальных руководствах по диагностике и лечению БА [12, 75, 76, 181, 182], а также на основании клинических рекомендаций изложенных в Рабочей классификации основных клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей [91]. Также проведен анализ данных предыдущих обследований, представленных в медицинской документации (амбулаторные карты и выписки из историй болезни), учтены результаты обследования во время лечения в стационаре в

начале настоящего исследования. Клиническая характеристика этой группы больных представлена следующим образом.

Среди 56 обследованных детей с хроническими заболеваниями органов дыхания мальчиков – 32 (57,0%); девочек – 24 (43,0%) в возрасте 7 (6 — 10) лет. Возрастная структура разных нозологических групп представлена в таблице 26.

Таблица 26.

Возрастная характеристика больных 4-ой клинической группы (n = 56)

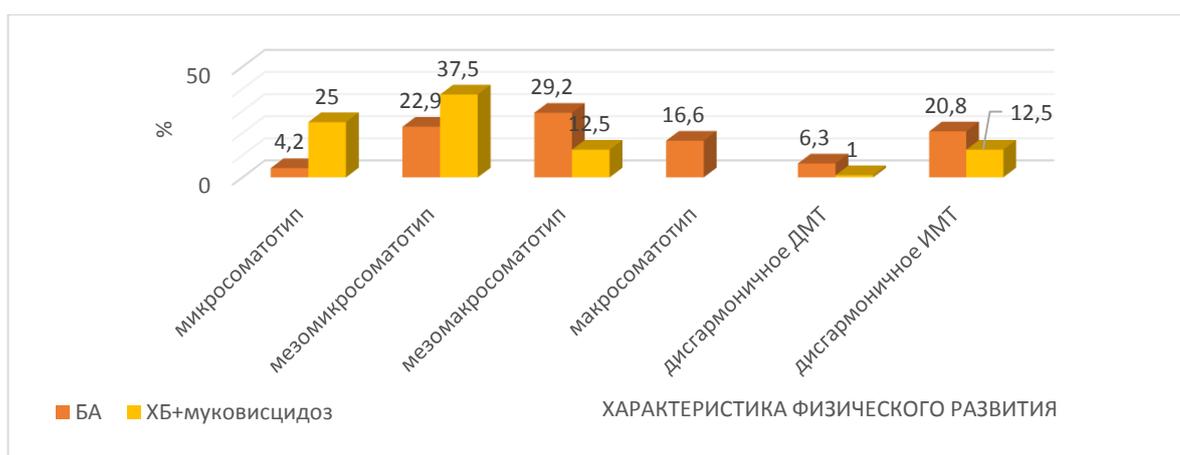
Возраст детей	Количество
Бронхиальная астма (n = 48)	
5	4 (8,3)
6	10 (20,8)
7	8 (16,8)
8	7 (14,6)
9	5 (10,4)
10	3 (6,25)
11	3 (6,25)
12	2 (4,2)
13	2 (4,2)
14	2 (4,2)
15	1 (2,0)
16	1 (2,0)
Муковисцидоз, хронический бронхит на фоне простой гипоплазии (n = 8)	
6	1 (12,5)
7	2 (25,0)
9	1 (12,5)
10	1 (12,5)
11	1 (12,5)
12	1 (12,5)
13	1 (12,5)

Примечание: абсолютные цифры (% отношение к общему числу больных по отдельной нозологии)

Всем пациентам проведено общеклиническое обследование, включающее физикальный осмотр, общий анализ крови (ОАК), общий анализ мочи, ЭКГ, консультация ЛОР – врача по показаниям.

На момент поступления в отделение клиническая картина характеризовалась следующим образом: в периоде обострения БА обратилось 39 (81,3%) из 48-ми, легкая степень тяжести приступа отмечалась у 17 (43,5%), среднетяжелая – 29 (74,3%), тяжелый приступ был у 2 детей (5,2%). Дети с муковисцидозом в основном поступали в плановом порядке, и количество жалоб со стороны дыхательной системы варьировало от минимальных (2 детей (25,0%) не предъявляли жалоб, 4-х (50,0%) беспокоил периодический кашель), до более выраженных проявлений заболевания с частым кашлем и трудноотделяемой вязкой мокротой, одышкой при физической нагрузке - у 2 пациентов (25,0%).

При осмотре проведена оценка физического развития по данным антропометрии центильным способом [108]. Гармоничное физическое развитие было у 41 ребенка (73,2%), у данных детей был определен соматотип, дисгармоничное физическое развитие отмечалось у 15 детей (26,8%). Распределение детей по уровню физического развития представлено на рис. 2.



Примечание: достоверные различия показателей уровня физического развития между детьми с БА и хроническим бронхитом, муковисцидозом по критерию χ^2 ($p < 0,01$)

Рис. 2. Распределение детей по уровню физического развития в зависимости от вида хронической патологии органов дыхания

При исследовании показателей периферической крови были получены представленные в таблице 27 результаты. При поступлении у пациентов с хронической патологией органов дыхания выявлены характерные особенности: нейтрофильный лейкоцитоз от 11×10^9 до 18×10^9 характерен для детей с врожденными неспецифическими заболеваниями легких – 5 детей (62,5%), лимфоцитоз чаще регистрировался у детей с БА – у 35 (72,9%) детей также, как и эозинофилия свойственная для данного состояния встречалась у 37 детей (77,1%). Увеличение СОЭ у 11 детей с БА 22,9% и 6 детей 75,0% с врожденными хроническими заболеваниями органов дыхания; анемия легкой степени у 7 (14,6%) и 2 (25,0%) пациентов, соответственно.

Таблица 27.

Сравнительная характеристика показателей периферической крови у пациентов 4-й группы наблюдения с БА (n = 48) и с врожденными неспецифическими заболеваниями легких (n = 8)

Показатели периферической крови	Частота изменений показателей в крови у детей с БА (n = 48)	Частота изменений показателей в крови у детей с врожденными неспецифическими заболеваниями легких (n = 8)
Уменьшение числа эритроцитов ниже $3,5 \times 10^{12}$	7 (14,6)	2 (25,0)
Гемоглобин от 110 г/л до 90 г/л	7 (14,6)	2 (25,0)
Лейкоцитоз до $11,2 \times 10^9$	11 (22,9)	2 (25,0)
Лейкоцитоз до $18,0 \times 10^9$	-	5 (62,5)
Нейтрофилез до 76%	5 (8,9)	5 (62,5)
Эозинофилия	37 (77,1)	2 (25,0)
Лимфоцитоз	35 (72,9)	1 (12,5)
Увеличение СОЭ до 20 мм/ч	11 (22,9)	6 (75,0)

Рентгенологическая картина имела описание характерное для определенной патологии. У пациентов с БА при проведении РГ ОГК отмечалась повышенная прозрачность легочной ткани, усиление легочного рисунка (27,0%), расширение и неструктурность корней, расширение межреберных промежутков и горизонтальное стояние ребер – у 19 (39,6%)

детей. Из 8 пациентов с муковисцидозом, хроническим бронхитом усиление легочного рисунка выявлено у 8 (100,0%), установленные фибринозные изменения имелись у 6 (75%) детей.

У 38 пациентов (67,8%) с хроническими заболеваниями органов дыхания отмечается сочетание с различной патологией ЛОР органов, структура сопутствующей ЛОР патологии представлена в таблице 28.

Таблица 28.

Частота встречаемости сопутствующей патологии ЛОР-органов у детей с хроническими заболеваниями органов дыхания (n = 56)

Сопутствующая патология ЛОР органов	Количество детей: абс. (%)
Острый ринофарингит	38 (67,8)
Острый ринит	11 (19,6)
Острый отит	4 (7,1)
Острый аденоидит	9 (16,0)
Хронический аденоидит	4 (7,1)
Острый риносинусит	17 (30,4)

Примечание: количество детей в абсолютных числах, (% от общего числа)

Объем терапии зависел от клинических проявлений основного заболевания. Неотложная помощь пациентам с БА в стационаре осуществлялась ингаляционной терапией с использованием компрессорных небулайзеров (фенотерол + ипратропиума бромид по 0,5 – 1,0 мл 3-4 раза в сутки в сочетании с будесонидом по 0,25 – 0,5 мг 2 раза в сутки в зависимости от тяжести обострения). На фоне проводимой терапии, купирование приступа в среднем происходило на 3 – 5 день у большего числа пациентов (29 человек), у оставшихся пациентов на 7 – 9 день пребывания в отделении.

При улучшении состояния (купирование бронхиальной обструкции, уменьшение хрипов в лёгких) пациенты переводились на базисную терапию - флутиказон 2 раза в день в суточной дозе 100-1000 мкг и сальметерол по 25-50 мкг 2 раза в сутки с использованием индивидуальных дозирующих устройств в форме комбинированного препарата СЕРЕТИД. Дозировка

препаратов соответствовала современным рекомендациям по лечению БА в зависимости от её тяжести [12, 32, 75, 76, 181, 182]. Все наблюдаемые дети занимались в отделении лечебной физкультуры.

Пациенты с муковисцидозом и хроническим бронхитом на фоне простой гипоплазии получали плановую антибактериальную (с учётом чувствительности высеваемой из мокроты микрофлоры к антибактериальным препаратам), муколитическую, при наличии БОС - бронхолитическую терапию. При муковисцидозе в качестве муколитика использовали Пульмозим в дозировке 2,5 мг/сут в виде ингаляций через компрессорный небулайзер, заместительная ферментотерапия проводилась препаратом Креон 20000 – 40000 ЕД, назначался препарат урсодезоксихолевой кислоты Урсосан – 500 мг x 1р/сут. На базе отделения работает кабинет кинезитерапии все указанные пациенты прошли курс вибромассажа (с использованием виброжилета), массажа задней поверхности грудной клетки, ЛФК.

При наличии сопутствующей патологии со стороны ЛОР органов всем пациентам проведена консультация специалиста, пациенты получали ингаляционную терапию раствором NaCl в концентрации 3% на аппарате ПАРИ-синус.

Выписка из стационара осуществлялась при условии полного купирования обострения и стабильного клинического состояния. Средняя продолжительность пребывания детей в стационаре для пациентов с БА составила 10 (7 - 14) койко/дней, для пациентов с муковисцидозом, хроническим бронхитом – 14 (12 - 21).

4.2. Сопоставимость показателей обратимости бронхиальной обструкции, полученных методами спирометрии и компьютерной бронхофонографии

Для подтверждения диагноза у пациентов с хронической бронхолегочной патологией необходимо установление вентиляционных изменений с помощью объективных методов исследования. Стандартными методами являются спирометрия и пневмотахометрия, позволяющие оценить

динамические легочные объемы: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ); объем форсированного выдоха за 1-ю сек. (ОФВ1); их процентное соотношение ОФВ1/ФЖЕЛ); максимальная вентиляция легких (МВЛ). Все исследуемые параметры выражаются в процентном отношении к должным величинам, которые рассчитываются автоматически для каждого пациента с учетом их физического развития [4]. Особую сложность в диагностике и проведении дифференциального анализа вызывают заболевания, протекающие с БОС, приходящиеся на ранний детский возраст, когда выполнение дыхательных маневров трудно осуществимо. Также течение хронических заболеваний требует постоянного мониторинга состояния с целью оценки эффективности лечения и ее коррекции. В тоже время, возможность возникновения ГБД в ответ на выполнение форсированного дыхания ограничивает применение спирометрии с этой целью [4, 44, 54]. Метод КБФГ позволяет производить регистрацию дыхания в спокойном состоянии (без активного участия пациента), что указывает на его преимущество перед спирометрией и пикфлоуметрией, особенно для детей раннего и дошкольного возраста. В большинстве работ по применению КБФГ имеются указания на достоверное повышение АКРД в различных частотных спектрах в зависимости от уровня поражения органов дыхания [18, 20, 21, 22, 44, 50, 62, 71, 80, 81, 83, 105], в том числе установлено, что для обструктивного типа вентиляционных нарушений характерно повышение АКРД в спектре частот от 5,0 – 12,6 кГц выше 0,2 мкДж [44]. Однако, при установлении у пациента обструктивного типа вентиляционной недостаточности в большинстве случаев возникает вопрос её обратимости (ОБО), что имеет значение как с точки зрения дифференциальной диагностики, так и оптимизации лечебных подходов. Что касается установление ОБО, методом КБФГ отмечается небольшое количество работ [44, 62, 82], при этом используется оценка паттернов дыхания до и после ингаляции бронхолитика методом визуальной оценки графического изображения, или путем констатации факта о снижении АКРД в

высокочастотном спектре. Для единого подхода в оценке БДТ существует необходимость разработки более точных числовых критериев ОБО. Учитывая то, что стандартизованным показателем для оценки ОБО, методом спирометрии является $\Delta \text{ОФВ1} = (\text{ОФВ1}_{\text{после}} - \text{ОФВ1}_{\text{до}}) / \text{ОФВ1}_{\text{до}} * 100\%$, где $\text{ОФВ1}_{\text{до}}$ — $\text{ОФВ1}_{\text{до-}}$, $\text{ОФВ1}_{\text{после}}$ – показатель после ингаляции бронхолитика. В связи с этим, мы считаем возможным проведение сопоставления двух показателей $\Delta \text{ОФВ1}$ и $\Delta \text{АКРД}$. Для решения данной задачи обязательным условием является одновременное выполнение КБФГ и спирометрии как до-, так и после ингаляции бронхолитика. Учитывая, возможность влияния форсированного дыхания при проведении спирометрии на возникновение ГБД [4], первоначально регистрация дыхания производилась методом КБФГ, затем выполнялось спирометрическое исследование. Аналогичный порядок сохранялся и после ингаляции бронхолитического препарата. Одновременное выполнение КБФГ и спирометрии осуществлено всем 56 пациентам.

Исходное определение показателей ОБО методами КБФГ и спирометрии проводилось в период обратного развития клинической картины (период стихания – уменьшение кашля, одышки, аускультативно – уменьшение звучности или исчезновение свистящих хрипов). Запись дыхательных паттернов проводилась на бронхофонографическом диагностическом автоматизированном аппарате «Паттерн 01» (МЭИ, Россия), полученные паттерны дыхания обработаны с помощью пакета прикладных программ Pattern1. В последующем анализ данных производился в режиме «паттерн временной», позволяющий детально оценить АКРД в высокочастотном спектре.

Для проведения БДТ в качестве бронхолитика последовательно применялись два препарата: сальбутамол (в форме выпуска - раствор для небулайзерной терапии 2,5 мг в 2,5 мл в дозировке 200 мкг (2 мл) у пациентов старше 7 лет и 100 мкг (1 мл) – младше 7 лет; препарат Вентолин, GlaxoSmithKline, Великобритания); комбинированный бронхолитический

препарат (холинолитик ипратропиума бромид + и β 2-адреномиметик фенотерола гидробромид в форме препарата Беродуал, Берингер Ингельхайм, Австрия; раствор для ингаляций 0,1% в возрастной разовой дозе в соответствии с инструкцией к препарату: для детей в возрасте до 6 лет - 0,1 мл (2 капли) на кг массы тела (на одну дозу), но не более 0,5 мл (10 капель) (на одну дозу); для пациентов в возрасте старше 6 лет - в дозе 0,5-1 мл (10-20 капель); старше 12 лет - 1 мл (20 капель)), исследование проводилось с интервалом в один день. Проведение БДТ двумя препаратами обусловлено тем, что стандартным препаратом для его осуществления является сальбутамол [104], а в педиатрической практике для купирования БОС чаще используется комбинация фенотерола с ипратропиумом бромида [68, 69]. При проведении БДТ в период клинических проявлений для достоверности результатов необходимо, чтобы время от последней ингаляции бронхолитического препарата составило не менее 12 часов (данное условие было соблюдено и исследование проводилось после ночного перерыва). Оценка БДТ осуществлялась в зависимости от применяемого бронхолитика (при ингаляции сальбутамола повторные измерения проводились через 15 мин, комбинации фенотерола с ипратропиумом бромида - через 30 минут) [4, 113]. Последовательность применения того или иного препарата для БДТ больным детям (сальбутамол → комбинация фенотерола с ипратропиумом бромида или комбинация фенотерола с ипратропиумом бромида → сальбутамол) определялась случайным образом (методом слепых конвертов), для этого пациенты четвертой группы были разделены на две подгруппы: подгруппа 4А включала 25 детей, БДТ выполнялся с последовательным применением сальбутамола, затем комбинацией фенотерола с ипратропиумом бромида; в подгруппе 4Б 31 ребенку применена обратная последовательность выполнения БДТ. Таким образом, мы достигли нивелирования фактора времени, который мог повлиять на результат БДТ в связи с проводимой терапией и уменьшением степени обструкции, следовательно, уменьшением разницы между показателями до- и после-

ингаляции бронхолитика. В качестве порогового уровня АКРД в высокочастотном спектре в диагностике БОС принято его значение 0,2 мкДж (<0,2 мкДж – норма; >0,2 мкДж – наличие скрытой бронхиальной обструкции [44].

Для возможности сопоставления показателей изменения ОФВ1 и АКРД до и после ингаляции бронхолитика использовано процентное отношение этих показателей (Δ АКРД рассчитан по аналогии с Δ ОФВ1, и определялся как Δ АКРД= АКРД_{после} — АКРД_{до} / АКРД_{до} * 100%, где АКРД_{до} – АКРД до-, АКРД_{после} – показатель после ингаляции бронхолитика).

Изначально, мы оценили эффективность и степень ОБО после ингаляции того или иного препарата, путем сравнения показателей полученных результатов: ОФВ1_{до} и ОФВ1_{после} (методом спирометрии) и АКРД_{до}, АКРД_{после} (методом КБФГ) (табл. 29)

Таблица 29.

Сравнительная характеристика результатов БДТ с применением сальбутамола и комбинации фенотерола с ипротропиумом бромида в группе пациентов с хроническими бронхолегочными заболеваниями (n = 56) методами спирометрии и КБФГ (Me (Q1-Q3))

Показатель	Подгруппы	Препарат для БДТ		p, между (С) и (К)
		Сальбутамол (С)	комбинация фенотерола с ипротропиумом бромида (К)	
ОФВ _{до} , % от долженствующего значения	4А (1)	75,0 (72,0 – 82,0)	76,0 (73,0 – 82,0)	0,5
	4Б (2)	75,9 (72,1 – 84,7)	76,6 (71,5 – 82,7)	0,4
	4А+4Б (3)	75,0 (71,9 – 84,0)	76,0 (72,0 – 82,6)	0,6
ОФВ _{после} , % от долженствующего значения	4А (4)	94,4 (85,5 – 104,4)	94,3 (85,5 – 102,3)	0,9
	4Б (5)	96,7 (84,5 – 103,4)	96,3 (83,8 – 104,3)	0,9
	4А+4Б (6)	95,5 (85,4 – 104,5)	95,6 (84,9 – 104,6)	0,9
Δ ОФВ1, %	4А (7)	14,0 (13,8 – 45,0)	15,0 (12,6 – 39,0)	0,5
	4Б (8)	15,1 (11,9 – 27,9)	14,6 (12,2 – 27,1)	0,7
	4А+4Б (9)	15,0 (13,1 – 32,4)	14,8 (12,6 – 27,4)	0,6
p, между (1) и (2)		0,5	0,6	-
p, между (4) и (5)		0,8	0,8	-
p, между (7) и (8)		0,7	0,9	-
p, между (1) и (4)		0,0007	0,0006	-

p, между (2) и (5)		0,0009	0,0008	-
p, между (3) и (6)		0,0001	0,0008	-
АКРДдо, мкДж	4А (10)	2,10 (1,40 – 3,80)	2,30 (1,25 – 3,60)	0,9
	4Б (11)	1,90 (1,20 – 2,28)	1,70 (1,18 – 2,30)	0,8
	4А+4Б (12)	1,90 (1,30 – 2,90)	1,92 (1,22 – 2,89)	0,9
АКРДпосле, мкДж	4А (13)	0,48 (0,12 – 1,35)	0,62 (0,16 – 1,40)	0,8
	4Б (14)	0,41 (0,28 – 0,90)	0,47 (0,31 – 0,86)	0,9
	4А+4Б (15)	0,45 (0,13 – 0,90)	0,58 (0,19 – 1,03)	0,8
ΔАКРД, %	4А (16)	-72,0 (-94,0 – (-59,0))	-72,0 (-90,0 – (-54,0))	0,5
	4Б (17)	-71,0 (-89 – (-52,8))	-65,8 (-90,0 – (-52,0))	0,8
	4А+4Б (18)	-71,5 (-93,7 – (-56,0))	-70,0 (-90,8 – (-52,8))	0,5
p, между (10) и (11)		0,1	0,1	-
p, между (13) и (14)		0,2	0,5	-
p, между (16) и (17)		0,3	0,6	-
p, между (10) и (13)		0,0006	0,0002	-
p, между (11) и (14)		0,0008	0,0004	-
p, между (12) и (15)		0,0001	0,0006	-

Примечание: статистическая значимость различий определялась методом Манна-Уитни

Учитывая сопоставимость результатов БДТ при применении сальбутамола и комбинации фенотерола с ипротропиумом бромидом как спирометрически, так и по данным КБФГ, позволяет заключить о возможности оценки ОБО с использованием наиболее широко применяемого в педиатрической практике для купирования БОС комбинированного бронхолитика (комбинация фенотерола с ипротропиумом бромидом) [68, 69].

Дальнейший анализ результатов БДТ с использованием комбинации фенотерола с ипротропиумом бромидом показал следующее. При определении АКРД в высокочастотном спектре у всех детей 4-ой группы получены повышенные показатели АКРД, что составляло в среднем $2,5 \pm 1,5$ мкДж. В ходе проведения БДТ у 14 пациентов из 56 (25,0%) была установлена полная ОБО, данные пациенты наблюдались с диагнозом БА, при этом снижение исходных показателей АКРД происходило до нормальных значений, также графическое изображение паттерна дыхания

в высокочастотном спектре характеризовалось снижением количества и уменьшением амплитуды высокочастотных волн.

Следует отметить, что наиболее часто применяемый способ оценки графического изображения паттерна дыхания методом КБФГ до и после ингаляции бронхолитика лишен единого подхода и однонаправленности в выводах. Учитывая, что регистрация паттерна дыхания происходит в течение 10 секунд, с записью нескольких дыхательных циклов в рамках этого временного промежутка. Детальный анализ наиболее презентабельного 4-х секундного цикла (циклов) позволяет установить наличие повышенного АКРД в высокочастотном спектре, что является достаточным для качественной характеристики вентиляционных изменений, т.е. присутствуют или отсутствуют высокочастотные волны у обследуемого ребенка. В случае интерпретации обратимости, мы считаем, недостаточно руководствоваться исключительно качественной характеристикой – уменьшение амплитуды АКРД в высокочастотном спектре, предпочтительнее количественная оценка обратимости, рассчитанная по среднеарифметическому показателю АКРД нескольких (не менее трех) последовательных дыхательных циклов до и после БДТ.

Клинический пример № 3. Пациент А., возраст 7 лет, поступил в отделение детского стационара с диагнозом, БА atopическая, персистирующая, период обострения. В периоде стихающего обострения проведена 3-кратная регистрация паттерна дыхания. Ниже приведен (рис. 3) с показателями АКРД в рамках одной 10 секундной записи (сверху-вниз АКРД – 1,00 мкДж, АКРД – 0,31 мкДж, АКРД – 1,20 мкДж), таким образом АКРД ср. (где АКРД ср. – среднеарифметическое значение) составил 0,83 мкДж. Повторная запись паттерна дыхания после ингаляции бронхолитика показала снижение АКРД ср. в высокочастотном спектре (рис. 4) с показателями АКРД в рамках одной 10 секундной записи (сверху-вниз АКРД – 0,002 мкДж, АКРД – 0,002 мкДж, АКРД – 0,016 мкДж), таким образом АКРД ср. после ингаляции бронхолитика составил 0,018 мкДж, что

соответствует полной обратимости. По визуальной оценке - АКРДдо = 0,3 мкДж, АКРДпосле - 0,018 мкДж. АКРД исход. представлена (рис. 5, паттерн 1), АКРД после БДТ (рис. 5, паттерн 2). Полученные результаты согласуются с данными спирометрии этого пациента: ОФВ1до = 74,3% от нормы, ОФВ1после = 109,5% от нормы, ΔОФВ1= 47,3%.

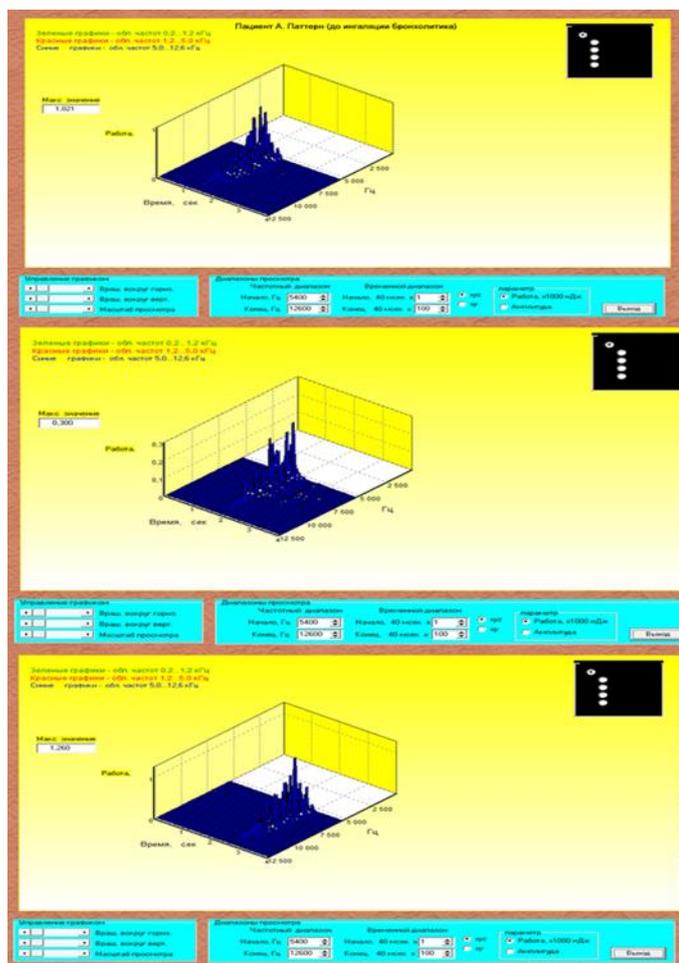


Рис. 3. Паттерны дыхания в высокочастотном спектре пациента А., 7лет в периоде стихающего обострения БА до ингаляции бронхолитика (временной режим).

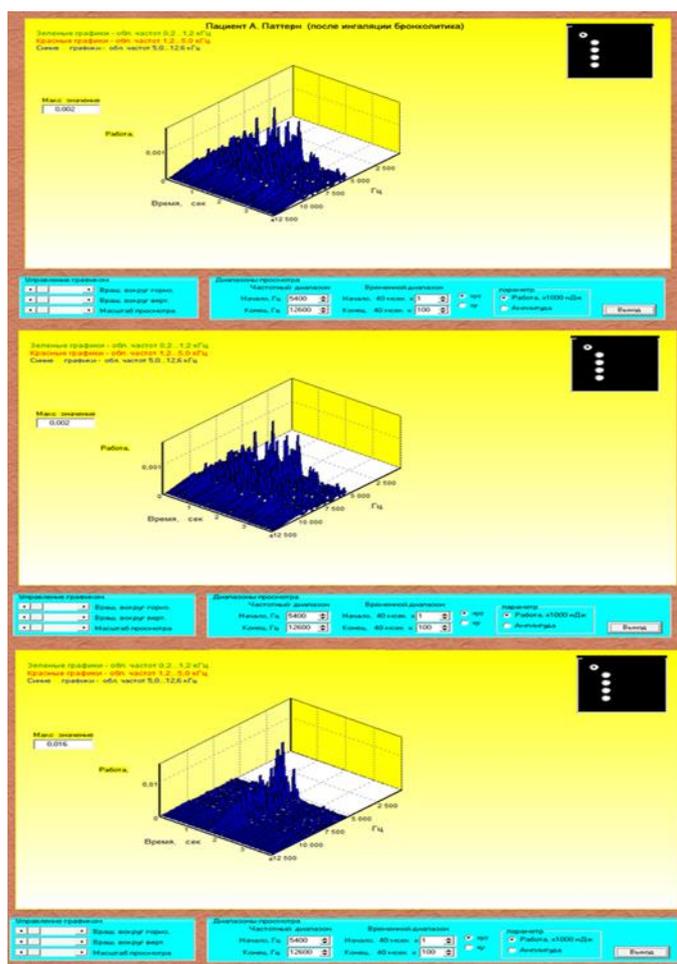


Рис. 4. Паттерны дыхания в высокочастотном спектре пациента А., 7лет в периоде стихающего обострения БА после ингаляции бронхолитика (временной режим).

С практической точки зрения важно решить вопрос о пороговом уровне снижения АКРД выраженном в % после БДТ. Последующая оценка динамики АКРДдо и АКРДпосле проведена по результатам БДТ 42 пациентов (75,0%) из 56 в 4-ой группе у которых не было зарегистрировано полной обратимости, полученную разницу между АКРДдо и АКРДпосле приняли за частичную обратимость. Показатель Δ АКРД составил $-57 \pm 19,4\%$, мин. – макс. $(-23,4 - -95)\%$, Δ ОФВ1 – $13,86 \pm 3,8\%$, $(6,2 - 27,2)\%$.

Определение взаимосвязи проведено методом корреляционного анализа Пирсона между показателями Δ АКРД, Δ ОФВ1, что позволило установить сильную обратную связь ($r = -0,773$, $p = 0,01$). Таким образом,

наличие сильной и статистически значимой связи между показателями ОБО при осуществлении БДТ полученными методами спирометрии и КБФГ свидетельствуют о сопоставимости показателей Δ АКРД и Δ ОФВ1. Это доказывает возможность применения метода КБФГ с оценкой динамики АКРД в высокочастотном спектре для установления ОБО.

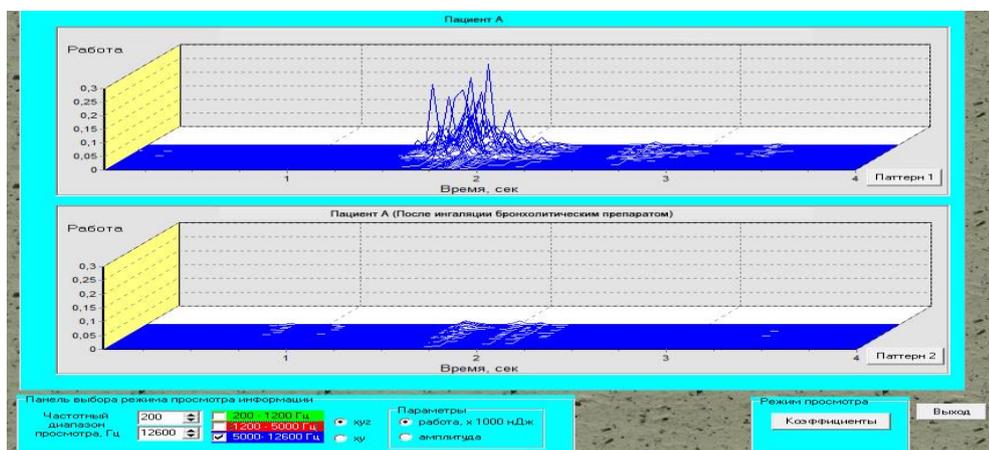


Рис. 5. Визуальная оценка паттернов дыхания в высокочастотном спектре пациента А., 7 лет в периоде стихающего обострения БА до- (паттерн 1) и после (паттерн 2) ингаляции бронхолитика (режим «сравнение пациентов»).

4.3. Сопоставимость показателей Δ ОФВ1 и Δ АКРД у здоровых детей

С целью установления корреляции между показателями Δ ОФВ1 и Δ АКРД, а также сопоставимости полученных результатов после применения препаратов сальбутамола и комбинации фенотерола с ипротропиумом бромида проведено исследование на группе здоровых детей ($n = 37$) (характеристика данной группы представлена во 2 главе). Проведение БДТ двумя бронхолитическими препаратами методами КБФГ и спирометрии в группе здоровых не выявило достоверных изменений показателей АКРД и ОФВ1 после ингаляции как сальбутамола, так и комбинации фенотерола с ипротропиумом бромида, по сравнению с исходными значениями. При этом статистически значимых различий между изучаемыми показателями при проведении БДТ тем и другим препаратами не установлено (табл. 30).

Таким образом, сравнительное исследование на группе здоровых показало сопоставимый результат БДГ обоими методами (спирометрия и КБФГ) независимо от используемого бронхолитического препарата – отсутствие значимой динамики характеризующих бронхиальную проходимость показателей при нормальных их исходных значениях, что соответствует состоянию бронхиальной проходимости здоровых.

Таблица 30.

Сравнительная характеристика результатов БДГ с применением сальбутамола и комбинации фенотерола с ипротропиумом бромидом в группе здоровых детей (n=37) методами спирометрии и КБФГ (Me (Q1-Q3))

Показатель	Препарат для БДГ		p
	сальбутамол	комбинация фенотерола с ипротропиумом бромидом	
ОФВ1до, % от должнствующего значения (1)	95,0 (93,0 – 103,7)	94,5 (89,0 -102,0)	0,7
ОФВ1после, % от должнствующего значения (2)	97,0 (94,0 – 105,0)	96,5 (90,0 – 103,7)	0,3
ΔОФВ1, %	2,8 (1,8 -4,1)	2,0 (1,0 -3,3)	0,6
p, при сравнении средних между (1) и (2)	0,2	0,2	-
АКРДдо, мкДж (3)	0,08 (0,04 – 0,10)	0,08 (0,04 – 0,12)	0,5
АКРДпосле, мкДж (4)	0,06 (0,03 – 0,09)	0,07 (0,03 – 0,09)	0,7
ΔАКРД, %	-10,00 (-16,66 – 0,00)	-14,28 (-20,00 – (-8,75))	0,09
p, при сравнении средних между (3) и (4)	0,3	0,3	-

Примечание: статистическая значимость различий определялась методом Манна-Уитни

В ходе последовательного проведения КБФГ и спирометрии в контрольной группе пациентов не было установлено повышения АКРД в высокочастотном спектре, АКРДдо (исходное) составил - $0,08 \pm 0,04$ мкДж, что соответствовало референсным значениям АКРД в высокочастотном спектре. По результатам спирометрии показатель ОФВ1до (исходный) был в пределах референсных значений и соответствовал более 80%, что составило $95,5 \pm 8,0\%$ от должнствующей нормы.

Проведение БДТ методами КБФГ и спирометрии в контрольной группе не выявило достоверных изменений показателей АКРД и ОФВ1 после ингаляции бронхолитика (табл. 31).

Таблица 31.

Сравнительная характеристика показателей, полученных при осуществлении бронходилатационного теста методами спирометрии и компьютерной бронхофонографии в группе здоровых

Метод обследования		Показатели			
		Исходные значения	Значения после бронходилатационной пробы	Δ	p
Спирометрия	ОФВ1, % от нормы, Ср.*	95,5 ± 8,0	98,4 ± 8,4	3,5 ± 1,9%	= 0,9
Компьютерная бронхофонография	АКРД, мкДж Ср.*	0,08 ± 0,04	0,06 ± 0,03	- 28,0± (-15,9)%	= 0,06

Примечание: Ср.* - средние показатели по величине Me

Как следует из таблицы 31, исходные показатели проходимости бронхиального дерева по показателям ОФВ1 и АКРД в высокочастотном спектре полученные методами спирометрии и КБФГ, по сравнению с результатами после БДТ, статистически значимых различий не имели ($p > 0,05$). Для сравнения изучаемых показателей использован критерий Манна-Уитни.

При расчете значений Δ ОФВ1 и Δ АКРД показатели в % составили: 3,5 ± 1,9% и - 28,0± (-15,9)%, соответственно.

Учитывая сопоставимость полученных результатов между показателями АКРД и ОФВ1 при применении двух препаратов (сальбутамола и комбинации фенотерола с ипротропиумом бромида) в группе здоровых, а также установленная сильная обратной статистически значимая связь между Δ ОФВ1 на Δ АКРД, мы можем говорить о полном соответствии показателей ОБО, полученных методами спирометрии и КБФГ, следовательно, возможным экстраполировать полученные данные по Δ ОФВ1 на Δ АКРД, и

использовать пороговое значение по $\Delta\text{ОФВ1} = 12\%$ для определения порогового уровня $\Delta\text{АКРД}$.

4.4. Определение порогового значения для частичной обратимости бронхиальной обструкции методом компьютерной бронхофонографии

Установленная взаимосвязь позволяет рассчитать уравнение линейной регрессии которая наилучшим способом предсказывает значение одной переменной от другой, в нашем случае демонстрируя зависимость $\Delta\text{АКРД}$ от $\Delta\text{ОФВ1}$. Согласно формуле $y = bx + a$, где y – искомая величина $\Delta\text{АКРД},\%$, a – точка пересечения прямой с осью ординат, b – задает наклон для прямой, x – значение $\Delta\text{ОФВ1},\%$. На основании поля корреляции можно выдвинуть гипотезу (для генеральной совокупности) о том, что связь между всеми возможными значениями X и Y носит линейный характер. (рис.6)

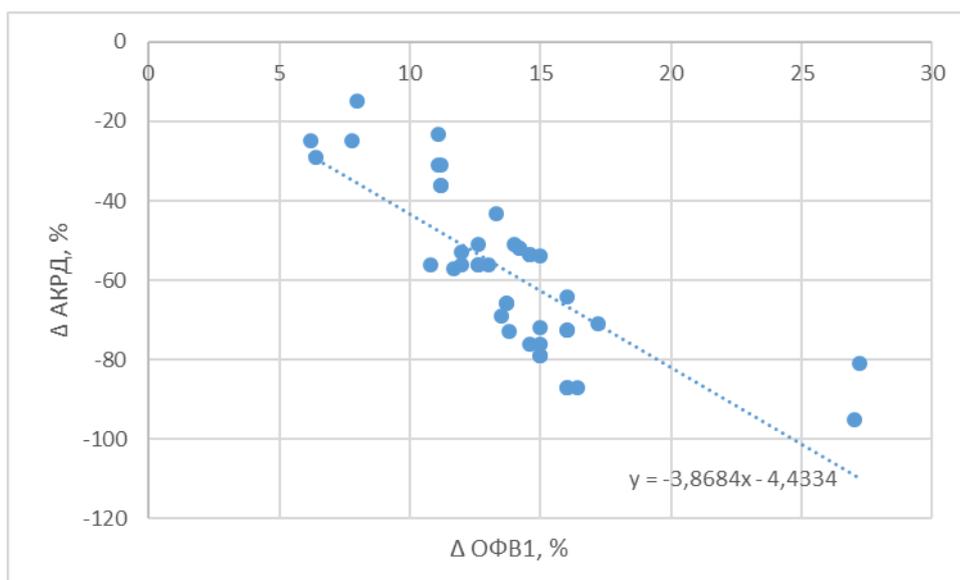


Рис. 6. Графическое отображение уравнения линейной регрессии взаимосвязи $\Delta\text{АКРД},\%$ и $\Delta\text{ОФВ1},\%$ пациентов 4-ой группы с частичной обратимостью ($n = 42$)

Путем автоматического расчета уравнение регрессии (согласно выборочным данным) будет иметь вид $y = -3,8684x - 4,4334$. Коэффициент регрессии $b = -3,8684$ показывает среднее изменение резуль­тативного показателя (в единицах измерения y) с повышением или понижением

величины фактора x на единицу его измерения. В нашем случае с увеличением на 1 единицу x - ($\Delta\text{ОФВ1}$) y - ($\Delta\text{АКРД}$) понижается в среднем на -3,8684. Подставляя общепринятое пороговое значение $\Delta\text{ОФВ1}$ ($x=12\%$), получаем значение $y = -50,9\%$. Таким образом, при условии отсутствия снижения АКРД ср. в высокочастотном спектре до опорных значений, следует говорить о частичной обратимости пороговым значением которой является $\Delta\text{АКРД}$ более 50%.

Клинический пример № 4. Пациент М., мальчик 6 лет поступил в отделение детского стационара с диагнозом: БА среднетяжёлая персистирующая, период обострения, неконтролируемая. В периоде стихающего обострения проведена 5-кратная регистрация паттерна дыхания (до получения воспроизводимых результатов), на рисунке 7 запись в высокочастотном спектре с показателями АКРД в рамках одной 10 секундной записи (сверху-вниз АКРД – 2,45 мкДж, АКРД – 2,84 мкДж, АКРД – 1,98 мкДж), таким образом АКРД ср. составил 2,42 мкДж. Повторная запись паттерна дыхания после ингаляции бронхолитика показала уменьшение не достигающих нормы показателей (рис. 8) с показателями АКРД в рамках одной 10 секундной записи (сверху-вниз АКРД – 1,53 мкДж, АКРД – 1,01 мкДж, АКРД – 0,59 мкДж), таким образом АКРД ср. после ингаляции бронхолитика составил 1,00 мкДж, $\Delta\text{АКРД} = 57,0\%$.

По визуальной оценке - АКРДдо - 2,45 мкДж, АКРДпосле – 1,01 мкДж. АКРД исход. представлена (рис. 9, паттерн 1), АКРД после бронходилатационной пробы (рис. 9, паттерн 2), $\Delta\text{АКРД} = 58,7\%$. Полученные результаты согласуются с данными спирометрии этого пациента: ОФВ1до - 734,7 мл/сек. (67,4%) от долженствующего; ОФВ1после - 856,7 мл/сек. (78,6%), $\Delta\text{ОФВ1} = 16,6\%$, в данном случае мы можем говорить о наличии частичной обратимости у данного пациента.

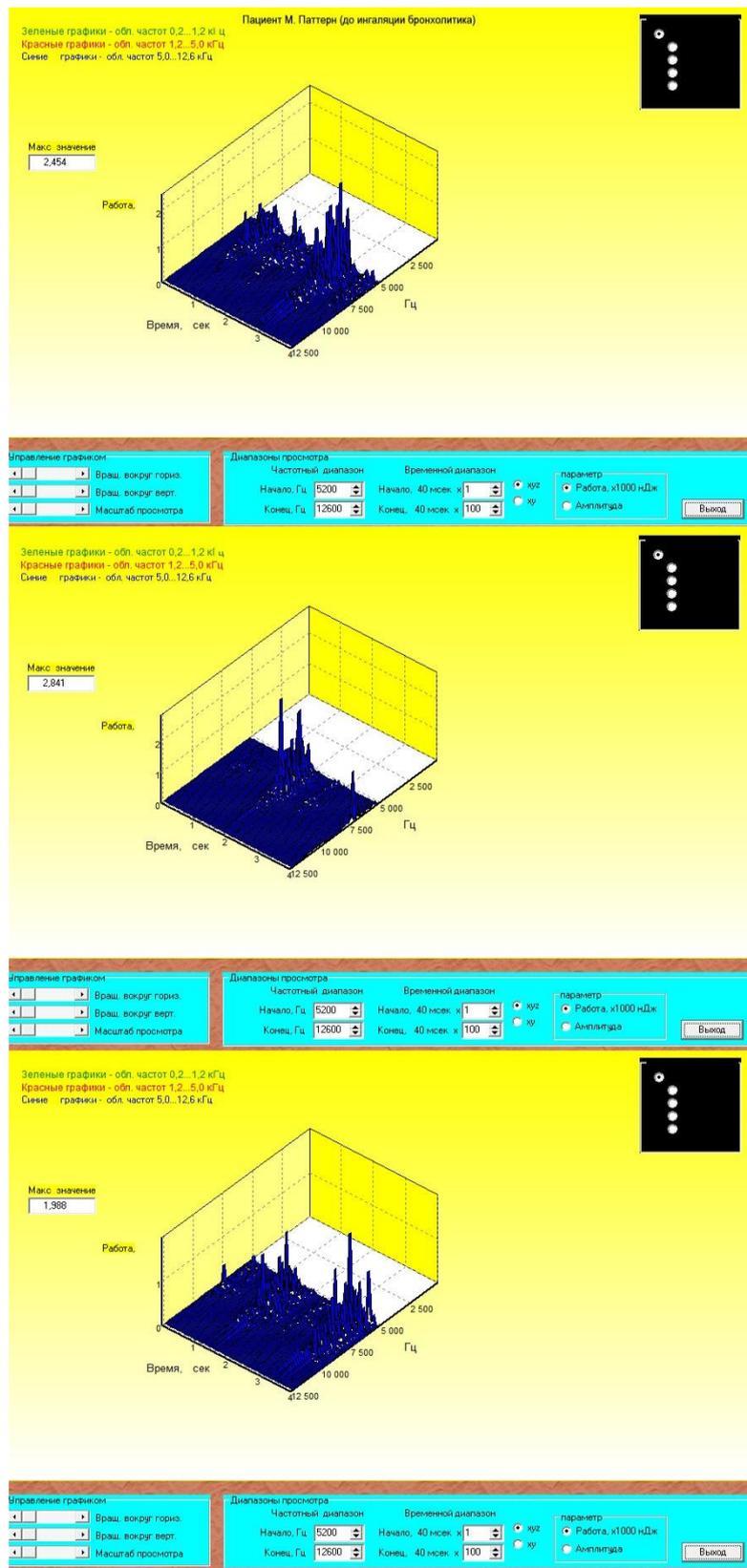


Рис. 7. Паттерны дыхания в высокочастотном спектре пациента М., 6 лет в периоде стихающего обострения БА до ингаляции бронхолитика (временной режим).

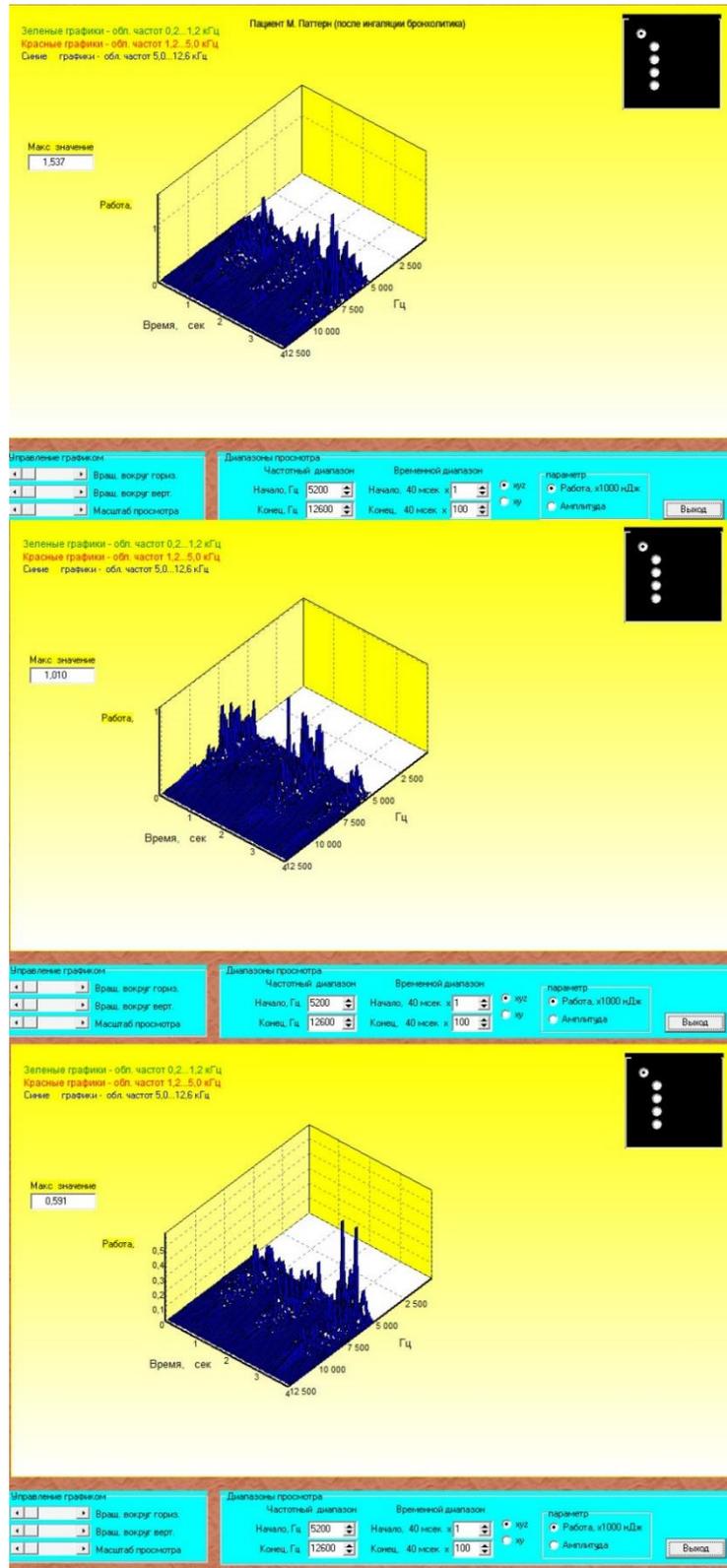


Рис. 8. Паттерны дыхания в высокочастотном спектре пациента М., 6 лет в периоде стихающего обострения БА после ингаляции бронхолитика (временной режим).

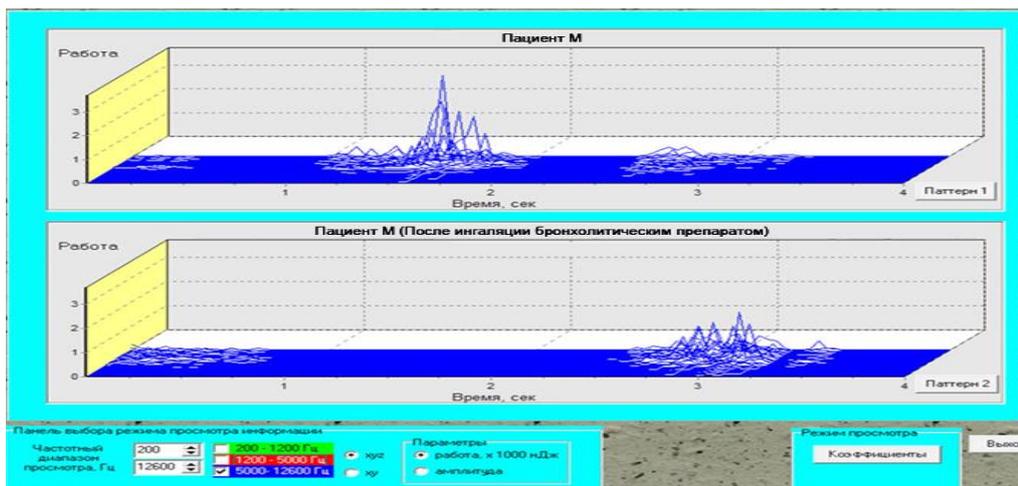


Рис. 9. Визуальная оценка паттернов дыхания в высокочастотном спектре пациента М., 6 лет в периоде стихающего обострения БА до (паттерн 1) и после (паттерн 2) ингаляции бронхолитика (режим «сравнение пациентов»).

Об отсутствии обратимости свидетельствует недостаточное снижение АКРД в высокочастотном спектре, при этом Δ АКРД составляет менее -50%. Клинический пример № 5. Пациент Н., 11 лет поступил в отделение в плановом порядке с диагнозом: муковисцидоз смешанная форма, тяжелое течение. Проведена 4-кратная регистрация паттерна дыхания, на рисунке 10 запись в высокочастотном спектре с показателями АКРД в рамках одной 10 секундной записи (сверху-вниз АКРД – 1,91 мкДж, АКРД – 1,30 мкДж, АКРД – 1,42 мкДж), таким образом АКРД ср. составил 1,54 мкДж. Повторная запись паттерна дыхания после ингаляции бронхолитика не показала достаточного уменьшения показателей АКРД в высокочастотном спектре (рис. 11) с показателями АКРД в рамках одной 10 секундной записи (сверху-вниз АКРД – 1,25 мкДж, АКРД – 0,82 мкДж, АКРД – 0,95 мкДж), таким образом АКРД ср. после ингаляции бронхолитика составил 1,00 мкДж, Δ АКРД = - 35,0%.

По визуальной оценке - АКРД_{до} - 1,30 мкДж, АКРД_{после} – 0,95 мкДж. АКРД исход. представлена (рис. 12, паттерн 1), АКРД после БДТ (рис. 12, паттерн 2), Δ АКРД = -26,9%. Полученные результаты согласуются с

данными спирометрии этого пациента: ОФВ1до - 1552,8 мл/сек. (64,7%) от должнствующего; ОФВ1после -1668,0 мл/сек. (69,5%), Δ ОФВ1 = 7,4%, что можно расценить как отсутствие обратимости.

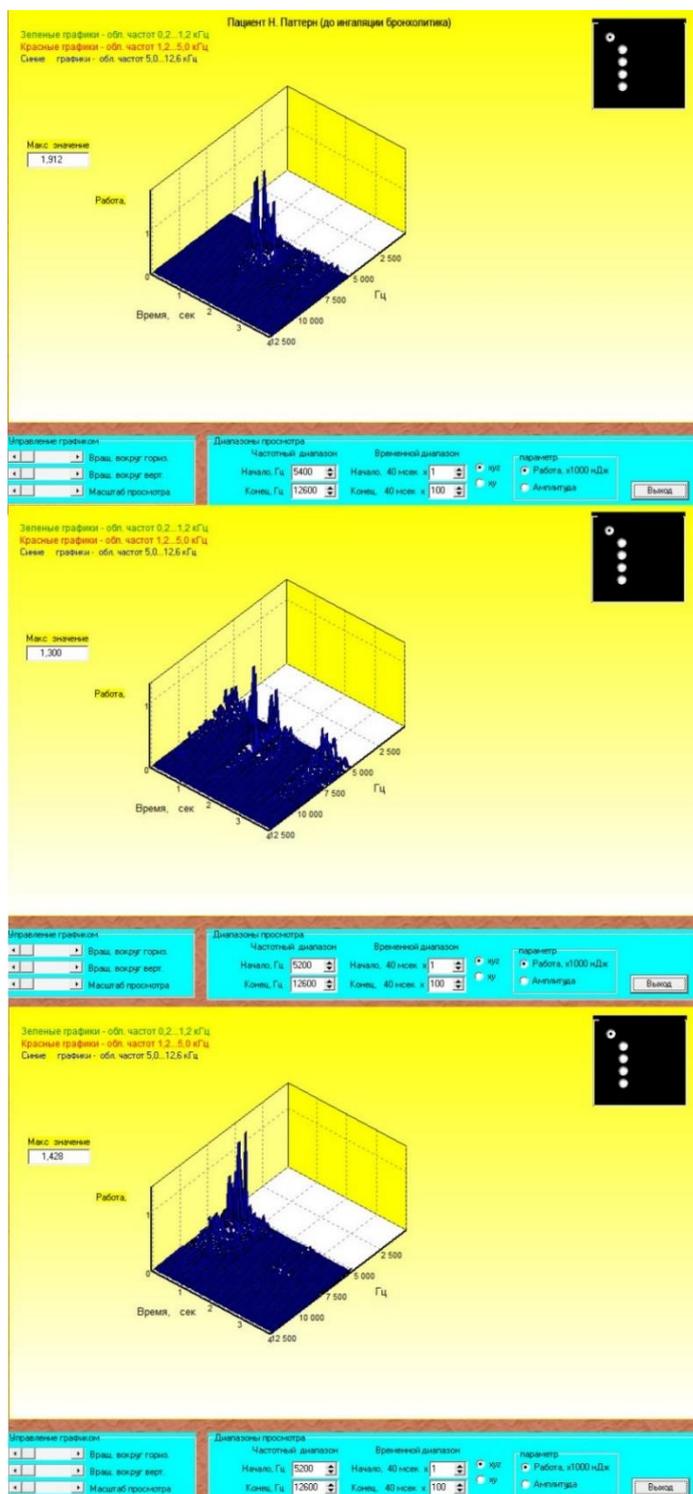


Рис. 10. Паттерны дыхания в высокочастотном спектре пациента Н., 11 лет с диагнозом муковисцидоз, смешанная форма до ингаляции бронхолитика (временной режим).

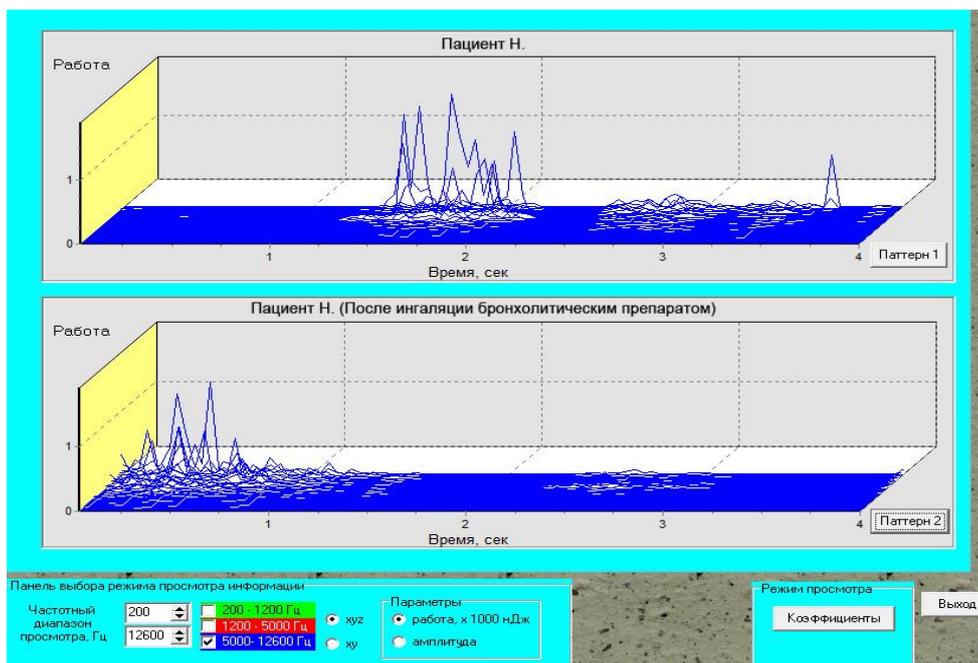


Рис. 12. Визуальная оценка паттернов дыхания в высокочастотном спектре пациента Н., 11 лет с диагнозом муковисцидоз, смешанная форма до- (паттерн 1) и после (паттерн 2) ингаляции бронхолитика (режим «сравнение пациентов»).

Учитывая полученные результаты значений: динамики АКРД до и после БДТ, снижение АКРД в высокочастотном спектре до опорных значений (характерны для полной ОБО); Δ АКРД с установленным пороговым значением более 50% (соответствующее частичной ОБО) пациенты 4-ой группы в структуре диагноза распределились следующим образом (табл. 32).

Таблица 32.

Распределение пациентов с хронической патологией бронхолегочной системы (n = 56) по результатам бронходилатационной пробы в зависимости от обратимости бронхиальной обструкции по показателю Δ АКРД, % (Ме (Q1 – Q3))

Диагноз	Δ АКРД, % (Ме (Q1 – Q3))	Распределение пациентов в зависимости от реакции на БДТ (абс.)		
		Полная ОБО	Частичная ОБО	Отсутствие ОБО
БА (n = 48)	-84,5 (-94,5 - (-71,8))%	14	32	2
Муковисцидоз, хронический бронхит на фоне простой гипоплазии (n = 8)	-30 (-66,8 - (-22,6))	0	2	6
P (для Δ АКРД – Манна-Уитни)	0,0002	-	0,01	0,01

Примечание: * получена статистически значимая разница показателей Δ АКРД по степени обратимости бронхиальной обструкции у пациентов с БА в сравнении с хроническим бронхитом и муковисцидозом (p=0,002), методом Манна-Уитни

Установлена зависимость наличия ОБО или ее отсутствия в зависимости от нозологической группировки детей (БА и группа врождённых и наследственных хронических неспецифических заболеваний), методом $\chi^2 = 0,21$; p= 0,001 при различной патологии.

Оценка качества полученного уравнения регрессии с помощью ошибки абсолютной аппроксимации свидетельствует о хорошем подборе уравнения для использования в регрессии, т.к. отклонение расчетных значений от фактических равно 0,00%.

Данные таблицы 33 наглядно демонстрируют высокую диагностическую эффективность БДТ с использованием разработанного критерия ОБО для КБФГ по показателям Se, Sp, PVP, PNP

Таблица 33.

Операционные характеристики результатов оценки ОБО методом КБФГ у детей 4-ой группы с отсутствием полной ОБО

Результаты пороговой ОБО, ΔАКРД, %	Детей 4-ой группы с отсутствием полной ОБО		Прогностичность результатов
	ΔОФВ1 ≥ 12,0% (n = 33)	ΔОФВ1 < 12,0% (n = 9)	
ΔАКРД > 50%	32	2	PVP=32:(32+2)x100%= 94,1 %
ΔАКРД ≤ 50%	1	7	PVN=7:(7+1)x100%= 87,5 %
Операционные характеристики	Se=32:(32+1)x100% =96,9%	Sp=7:(7+2)x100% 77,8 %	

Примечание : Se - чувствительность; Sp - специфичность; PVP - прогностичность положительного, PVN - отрицательного результата.

Полученные результаты позволяют сделать следующее заключение. Сопоставимые результаты сравниваемых методов исследования бронхиальной проходимости у детей - отсутствие признаков БОС, отрицательный БДТ по данным спирометрии и отсутствие динамики АКРД после ингаляции бронхолитика в группе здоровых; установленная обратная сильная статистически значимая связь между ΔОФВ1 и ΔАКРД свидетельствуют о сопоставимости результатов исследования ОБО изучаемыми методами и возможности использования КБФГ для этой цели. Для объективизации результатов БДТ методом КБФГ следует рассчитывать среднее значение АКРД в высокочастотном спектре не менее чем в трёх последовательных дыхательных циклах. Пороговым значением в диагностике наличия ОБО следует считать показатель ΔАКРД более 50%. Следует подчеркнуть, что разработанный критерий ОБО не противопоставляется общепринятым клинико-диагностическим критериям [4, 54, 113], а может служить их дополнением, особенно у пациентов в возрасте до 5 лет.

ГЛАВА 5

ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ В ВОЗРАСТЕ ДО 5 ЛЕТ НА ОСНОВЕ МЕТОДА КОМПЬЮТЕРНОЙ БРОНХОФОНОГРАФИИ И ИССЛЕДОВАНИЯ ГАЗОВ ВЫДЫХАЕМОГО ВОЗДУХА

Оптимизация диагностики БА у детей в возрасте до 5-и лет осуществлена последовательным выполнением следующих этапов работы: исследование закономерностей АКРД в различные периоды течения БА, определение ОБО, исследование газов в выдыхаемом воздухе – определение уровня оксида азота (NO) и монооксида углерода (CO). Данный этап работы характеризовался как когортное, проспективное сравнительное исследование.

5.1. Клиническая характеристика пациентов пятой клинической группы с бронхиальной астмой, включённых в третий этап исследования

В 5-ю группу наблюдения, сформированную методом сплошной выборки (см. главу 2), были включены 72 ребенка, которые поступали в педиатрическое отделение №4 СГКБ по поводу обострения БА с октября 2013 г. по июнь 2016 г., часть детей (36 человек) в возрасте 5-и лет и старше была представлена пациентами из 1-ой клинической группы. Всем пациентам осуществлена верификация диагноза в соответствии с критериями, изложенными в международных и национальных руководствах по диагностике и лечению БА [12, 32, 75, 76, 181, 182]. Также проведен анализ данных предыдущих обследований, представленных в медицинской документации (амбулаторные карты и выписки из историй болезни), учтены результаты обследования во время лечения в стационаре в начале настоящего исследования. Клиническая характеристика этой группы больных представлена следующим образом.

Среди 72 обследованных детей с диагнозом БА 41 (56,9%) мальчик, 31 (43,1%) девочка. Возрастная структура представлена в таблице 34.

Возрастная характеристика больных 5-ой клинической группы

Возраст детей	Количество
До 2-х лет	4 (5,6%)
От 2 лет – 2 года 11 мес. 29 дней	12 (16,7%)
3 года – 3 года 11 мес. 29 дней	13 (18,2%)
4 года - 4 года 11 мес. 29 дней	8 (11,1%)
5 лет - 5 лет 11 мес. 29 дней	16 (22,2%)
6 лет – 10 лет 11 мес. 29 дней	14 (19,4%)
11 лет – 17 лет	5 (6,9%)

С целью сравнительного анализа исследуемых показателей в зависимости от возраста в группу включены разновозрастные дети. При поступлении в отделение пациентов степень тяжести заболевания имела следующее распределение: интермиттирующая у 9-и (12,5%), лёгкая персистирующая у 22-х (30,6%), среднетяжёлая персистирующая в 41 (56,9%) случаев. При исследовании общего анализа крови (анализу подвергались результаты, полученные на 3-5 день после купирования приступа, т.к. в приступный период отмечается снижение доли эозинофилов в лейкоцитарной формуле) эозинофилия выявлена у 46 больных БА (63,8%). РГ ОГК выполнялась по показаниям 7 пациентам.

Всем пациентам 5-ой группы на этапе верификации диагноза проведено аллергологическое исследование *in vitro* и/или *in vivo*. Уровень IgE (общий и специфические) исследовался в иммунологической лаборатории СГКБ методом ИФА. Уровень общего IgE составил в среднем по величине медианы 292 Ме/мл (от 20,1 до 2375 Ме/мл). Повышенный уровень общего IgE отмечен у 64 пациентов (88,9%). Учитывая небольшую чувствительность исследования уколочным методом (*prik-test*) у детей младшего возраста [75, 76] кожное тестирование проведено 25 пациентам, 47

детей обследовано на уровень специфических IgE, таким образом был установлен характер сенсibilизации у каждого пациента, спектр сенсibilизации отражен в таблице 35.

Таблица 35.

Спектр сенсibilизации включённых в исследование пациентов с
бронхиальной астмой (n=72)

Вид сенсibilизации	Абс.	%
Эпидермальная	23	31,9
Бытовая	35	48,6
Бактериальная	1	1,4
Пыльцевая	18	25,0
Грибковая	4	5,6
Пищевая	19	26,3
Причинно-значимые аллергены не установлены	5	6,9
Моновалентная	9	12,5
Бивалентная	15	20,8
Поливалентная	43	59,7

Из пациентов с установленной бытовой сенсibilизацией, занимающей наибольший процент встречаемости, у 28 детей (38,8%) обусловлена клещом домашней пыли (*Dermatophagoides pteronissimus*, *Dermatophagoides farinae*), реже – продуктами жизнедеятельности тараканов – (7 человек, 9,7%). В структуре эпидермальных аллергенов преобладали шерсть кошки и собаки (11 человек, 15,2%), собаки (9 пациентов, 12,5%) соответственно, значительно реже к шерсти других животных. Среди этиологически значимых факторов третье место занимают пищевая и пыльцевая сенсibilизация примерно с одинаковой частотой. Как видно из таблицы 35, моновалентная сенсibilизация встречается редко, в то время как поливалентная регистрируется более чем в половине случаев.

С целью подтверждения диагноза БА определение вентиляционной недостаточности методом спирометрии было выполнено у 19 пациентов (26,0%) при этом изменения по обструктивному типу установлено у 8-х из них, смешанный тип имело 3-и ребенка, в то время как у 8-и детей вентиляционной недостаточности установлено не было, лишь тест с

физической нагрузкой (20 интенсивных приседаний) позволил установить у данных пациентов наличие ГБД. Всем детям, кроме этого, проведена КБФГ с БДТ.

Основопологающим методом диагностики БА во всех случаях являлся клиничко-anamнестический. В пользу диагноза БА были следующие аргументы:

- При сборе анамнеза родители предъявляли жалобы на длительный малопродуктивный кашель после перенесенной ОРИ, который отмечался у 21 ребенка (29,1%), у 23 детей (31,9%) - эпизодические БОС, возникновение которых родители чаще всего связывали с ОРИ, у 9 (12,5%) пациентов отмечалось сочетание рецидивов длительного малопродуктивного кашля и эпизодов БОС на фоне ОРИ.

- Наследственная предрасположенность по атопии установлена в следующем соотношении: со стороны матери у 25 детей (34,7%) отмечалась отягощенность по БА и/или другим аллергическим заболеваниям; со стороны отца 12 детей (16,4%) имели отягощенный анамнез; со стороны обоих родителей – 8 (11,1%); у 8 пациентов (11,1%) наследственная отягощенность не прослеживалась. В результате сбора аллергологического анамнеза со слов родителей было установлено, что у 37 детей (51,3%) имелись указания на перенесенные атопический дерматит или острую аллергическую реакцию в виде крапивницы в ответ на пищевые продукты; лекарственная аллергия отмечалась в 5,5% (4); возникновение кашля при контакте с эпидермальными аллергенами (животными) – 4,1% (3); риноконъюнктивальные проявления отмечались у 7 детей при контакте с пылью растений - 2,7% (2) и бытовыми аллергенами - 6,9% (5).

Установление спектра сопутствующей патологии осуществлялась совместно с врачами-специалистами соответствующего профиля. Для выявления коморбидных состояний всем пациентам проведено трехкратное исследование кала методом обогащения (эфирно-уксусный метод) на яйца гельминтов, цисты лямблий, определение антител в венозной крови методом

ИФА на описторхоз и токсокароз. В таблице 36 представлена структура сопутствующей патологии у пациентов с БА, анализ которой демонстрирует наибольшую частоту сочетания БА с другими аллергозаболеваниями, на втором месте коморбидность по глистной инвазии, патология ЛОР-органов на третьем месте по частоте встречаемости. В целом сопутствующие заболевания зарегистрированы у 63 пациентов (87,5%) от общего их числа.

Таблица 36.

Структура сопутствующей патологии у детей с бронхиальной астмой (n =72)

Нозология	Абсолютное число	% к общему числу пациентов
Атопический дерматит	16	22,2
Острые аллергические реакции в анамнезе (отек Квинке, рецидивирующая крапивница)	6	8,3
Аллергический ринит	7	9,7
Аллергический риноконъюнктивит	5	6,9
Аллергические заболевания в целом	34	47,2
Хронический риносинусит	5	6,9
Хронический тонзиллит	12	16,6
Аденоидит	8	11,1
Патология ЛОР органов в целом	25	34,7
Вегетососудистая дистония	4	5,5
Функциональные состояния ЖКТ	4	5,5
Гастродуоденит	3	4,1
Дискинезии желчевыводящих путей	9	12,5
Патология ЖКТ в целом	16	22,2
Зоб эутиреоидный	3	4,1
Избыточная масса тела, ожирение	7	9,7
Болезни эндокринной системы в целом	10	13,8
Энтеробиоз	4	5,5
Аскаридоз	2	2,7
Описторхоз	4	5,5
Лямблиоз	19	26,3
Токсокароз	1	1,4
Паразитарные заболевания в целом	30	41,6
Неврозоподобное состояние	2	2,7
Неврит лицевого нерва	1	1,4
Болезни нервной системы в целом	3	4,1
Тубинфицирование	1	1,4
Врожденная аномалия развития (расщелина твердого неба)	1	1,4

Всем пациентам в период пребывания в стационаре проведено исследование по определению: АКРД в высокочастотном спектре методом КБФГ с целью установления характерных изменений при БА; уровня оксида азота FeNO в выдыхаемом воздухе аппаратом NO-breath); уровень монооксида углерода (угарного газа, CO) при помощи портативного аппарата Pico+ Smokerlyzer. Определение показателей проводилось в динамике заболевания (не менее 2 – 3-х кратного обследования) - период клинических проявлений БОС, отсутствия клинических проявлений БОС (перед выпиской).

Купирование приступа в стационаре осуществлялось ингаляционной терапией с использованием компрессорных небулайзеров (фенотерол + ипратропиума бромид – для детей до 6 лет до 0,5 мл, старше 6 лет - 0,5 – 1,0 мл 3-4 раза в сутки в сочетании с будесонидом по 250 – 500 мкг 2 раза в сутки в зависимости от тяжести обострения).

После исчезновения клинических проявлений 65 пациентам была назначена базисная терапия, в том числе 2-м пациентам с интермиттирующей БА была переоценена степень контроля, и в соответствии с критериями степени тяжести, выставлена легкая персистирующая БА, что определило дальнейшую тактику. Для пациентов в возрасте до 5-ти лет (53 пациентам) назначалась терапия пульмикортом (будесонид, активное действующее вещество - будесонид микронизированный, фирмы АстраЗенека АБ, SE-151 85 Содерталье, Швеция) в дозировке 250 - 500 мкг, пациентам 6-ти лет и старше базисная терапия была представлена - флютиказоном 2 раза в день в суточной дозе 100-1000 мкг и сальметеролом по 25-50 мкг 2 раза в сутки с использованием индивидуальных дозирующих устройств, продолжительностью минимум на три месяца с последующим контролем и необходимым пересмотром объема терапии у специалиста. Дозировка препаратов соответствовала современным рекомендациям по лечению БА в зависимости от её тяжести [12, 32, 75, 76, 113, 181, 182]. Пациентам с интермиттирующей БА (7 пациентам) базисная терапия не была назначена,

что согласуется с современными представлениями о терапии [12, 32, 75, 76, 181, 182].

Выписка из стационара осуществлялась при условии полного купирования обострения и стабильного клинического состояния (отсутствие одышки, кашля, хрипов в лёгких на фоне базисной терапии).

После выписки из стационара больные подлежали мониторингу показателей (АКРД в высокочастотном спектре, уровня NO, CO) на протяжении 6 недель с интервалом в одну неделю (для достоверности результатов после выписки из стационара пациентам, получающим базисную терапию в периоды обследования, производилась отмена приема всех препаратов, влияющих на проводимость бронхов не менее чем за одни сутки).

5.2. Разработка дифференциально-диагностических критериев бронхиальной астмы у детей 5 лет и младше на основе комплексного исследования бронхиальной проходимости и обратимости бронхиальной обструкции, методом компьютерной бронхофонографии и определения уровня метаболитов в выдыхаемом воздухе

В ходе третьего этапа было решено две задачи путем последовательного их выполнения:

- во-первых, были исследованы закономерности динамики показателей АКРД и ΔАКРД в высокочастотном спектре, уровня газовых метаболитов в выдыхаемом воздухе (FeNO и CO) у пациентов 5-й клинической группы с течением времени на протяжении 6-и недель от последнего приступа БА с интервалом в 1-ую неделю; проведено сопоставление выше обозначенных показателей и установление закономерностей свойственных для БА в различные периоды течения заболевания;
- во-вторых, исследована возможность применения установленных закономерностей с целью дифференциальной диагностики состояний, протекающих с явлениями ГБД или БОС.

5.2.1. Закономерности изменения АКРД в высокочастотном спектре в различные периоды течения бронхиальной астмы у детей

Исследование динамики показателей АКРД в высокочастотном спектре и ΔАКРД (глава 3) у пациентов 5-ой клинической группы позволило установить характерные особенности БА на различных этапах течения заболевания: обострения; стихающего обострения; по достижению контролируемого состояния.

За период пребывания детей в стационаре регистрация паттернов дыхания проводилась 3-хкратно: на 1-е - 2-е сутки при поступлении во время обострения; в период стихающего обострения (исчезновении хрипов, улучшении самочувствия, уменьшении кашля); непосредственно перед выпиской при клиническом выздоровлении. При первом обследовании пациентов 5-ой группы у всех было установлено повышение АКРД в высокочастотном спектре по сравнению с пороговым уровнем этого показателя [44], что составило – 2,8 (1,83 – 3,2) мкДж.

Проба на ОБО в период развернутой клинической картины не проводилась в связи с невозможностью отмены бронхолитического препарата не менее чем на 12 часов [4, 113]. В период стихающего обострения и перед выпиской из стационара пациентам выполнялся БДТ (глава 3), по результатам которого было установлено, что в период обострения у 44 пациентов (61,1%) регистрировалась частичная обратимость и лишь у 28 (38,9%) – полная.

Таблица 37.

Удельный вес пациентов с полной и частичной обратимостью бронхиальной обструкции на фоне базисной терапии

Показатели	Период наблюдения							
	Период стихания клинических проявлений БОС	Отсутствие клинических проявлений БОС (перед выпиской)	Через 1 неделю после исчезновения клинических проявлений	Через 2 недели после исчезновения клинических проявлений	Через 3 недели после исчезновения клинических проявлений	Через 4 недели после исчезновения клинических проявлений	Через 5 недель после исчезновения клинических проявлений	Через 6 недель после исчезновения клинических проявлений
Полная ОБО абс. (%) от	28 (38,9)	28 (38,9)	29 (40,2)	32 (44,4)	41 (57,0)	45 (62,5)	47 (65,3)	47 (65,3)
Частичная ОБО абс. (%)	44 (61,1)	44 (61,1)	43 (59,8)	40 (55,6)	31 (43,0)	22 (30,6)	19 (26,4)	14 (19,4)
Проба на ОБО отрицательная* (%)						5 (6,9)	6 (8,3)	11 (15,3)

Примечание: * при нормальном показателе АКРД проба на ОБО отрицательная, что свидетельствует об отсутствии скрытых вентиляционных нарушений (глава 3)

Далее пациенты 5-ой группы после купирования БОС подлежали еженедельному проспективному наблюдению в течение 6 недель, на фоне базисной терапии была установлена положительная динамика по ОБО и увеличение пациентов с полной ОБО, а также отсутствием таковой при нормальных значениях АКРД в высокочастотном спектре, результаты пробы приведены в таблице 37.

При дальнейшем наблюдении пациентов 5-й группы перед проведением инструментального обследования проводился физикальный осмотр с уточнением степени контроля (учитывалось отсутствие увеличения

частоты респираторных симптомов, достаточная физическая активность и потребность в β_2 -АКД). За время наблюдения у пациентов клинически не отмечалось ухудшения состояния, терапия проводилась в назначенном объеме регулярно.

В тоже время, мониторинг показателей АКРД продемонстрировал повышенные значения АКРД, что указывает на наличие сохраняющихся скрытых бронхообструктивных изменений даже при отсутствии явных клинических проявлений. Так, через 6 недель наблюдения лишь у 11 пациентов (15,3%) отмечалось снижение АКРД в высокочастотном спектре до нормы - 0,15 (0,12-0,19мкДж), в то время как у 61 пациента (84,7%) показатели АКРД в высокочастотном спектре оставались повышенными и составили - 0,40 (0,23 – 0,45), мкДж, показатели динамики АКРД в высокочастотном спектре приведены в таблице 38.

Таблица 38.

Динамика показателей АКРД, мкДж Me (Q1 –Q3) пациентов с бронхиальной астмой в зависимости от периода заболевания

Показатели	Период наблюдения							
	Период стихания клин. проявлений БОС	Отсутствие кин. проявлений БОС (перед выпиской)	Через 1 неделю после исчезновения клин. проявлений	Через 2 недели после исчезновения клин. проявлений	Через 3 недели после исчезновения клин. проявлений	Через 4 недели после исчезновения клин. проявлений	Через 5 недель после исчезновения клин. проявлений	Через 6 недель после исчезновения клин. проявлений
АКРД, мкДж*	2,30 (1,50 – 2,78)	1,96 (1,45 – 2,35)	0,99 (0,75 – 1,25)	0,65 (0,50-0,74)	0,56 (0,43 – 0,67)	0,48 (0,34 – 0,63)	0,42 (0,24 – 0,46)	0,40 (0,23 – 0,45)
Удельный вес детей с повышенными показателями АКРД, абс. (%)	72 (100,0)	72 (100,0)	72 (100,0)	72 (100,0)	72 (100,0)	70 (97,0)	66 (91,6)	61 (84,7)

В том числе								
Пациенты абс. (%) на базисной терапии будесонид (n = 53)	53 (100)	53 (100)	53 (100)	53 (100)	53 (100)	53 (100)	51 (96,2)	46 (86,7)
Пациенты абс. (%) на базисной терапии флутиказон + салметерол (n = 12)	12 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)	10 (83,3)	8 (66,6)	8 (66,6)
Пациенты абс. (%) на терапии по необходимости β2-АКД (n = 7)	7 (100)	7 (100)	7 (100)	7 (100)	7 (100)	7 (100)	7 (100)	7 (100)

Регистрируемые повышенные показатели АКРД в диапазоне частот 5000 – 12600 Гц при отсутствии клинических проявлений БОС свидетельствовали о сохраняющейся скрытой бронхиальной обструкции и необходимости коррекции базисной терапии (увеличение дозы ИГКС и/или включение в состав базисной терапии регулярного приёма бронхолитика) [12, 75, 76, 181, 182]. Пациенты 5-ой группы, с сохраняющимися повышенными показателями АКРД в высокочастотном спектре (n=46) были переведены с монотерапии ИГКС на комбинированную терапию ИГКС в низких/средних дозах (будесонид в виде микронизированной суспензии 0,25 – 0,5 мкг – 2 раза в сутки) в сочетании с β2-АКД (комбинированным бронхолитическим препаратом фенотерол + ипратропия бромид в одном препарате в возрастной дозировке 10 капель на одну ингаляцию 2 раза в сутки (утром и перед сном), третья ингаляция – указанный выше бронхолитик с 2-3 мл 0,9% NaCl вместо будесонида. Данный подход согласуется с современными представлениями базисной терапии среднетяжелой БА при неэффективности монотерапии ИГКС [75, 76].

Стойкое повышение АКРД в высокочастотном спектре у 7-и пациентов изначально не получающих базисную терапию, свидетельствовало о наличии скрытого бронхоспазма, что требовало назначения базисной терапии. Данным пациентам была также назначена базисная терапия в виде монотерапии ИГКС (будесонид в виде микронизированной суспензии 0,25 – 0,5 мкг – 2 раза в сутки). Длительность терапии и критерии перевода пациента на монотерапию ИГКС определялась по достижению контролируемого течения БА в каждом конкретном случае индивидуально [12, 75, 76, 181, 182].

Таким образом, установленные закономерности (повышение АКРД в высокочастотном спектре выше порогового значения, указывающее на наличие скрытой бронхообструкции при отсутствии симптомов заболевания, положительная динамика на фоне базисной терапии, возможность проведение БДТ с установлением ОБО) позволяет использовать метод КБФГ для оценки состояния пациента, мониторинга эффективности терапии и определения показаний для её коррекции с одной стороны, а также показана возможность определения изменений в бронхиальном дереве с целью диагностики скрытого бронхоспазма, свойственного для хронически протекающего заболевания - БА.

5.2.2. Сравнительная оценка диагностической значимости уровней NO и CO в выдыхаемом воздухе при бронхиальной астме у детей в зависимости от возраста и стадии заболевания

С целью установления характера воспаления в бронхиальном дереве нами проведено исследование по определению уровня NO (ppb), по данным литературы повышение этого показателя в выдыхаемом воздухе согласуется с наличием эозинофильного воспаления [70, 75, 76, 93, 131, 170, 181, 182, 235] и CO (ppm) у пациентов 5-й группы с диагнозом БА, повышение которого, в свою очередь, отражает наличие воспаления в организме независимо от его характера [194, 200, 270, 284, 286].

Изначально, для определения референсных значений нами одномоментно исследован уровень NO и CO у практически здоровых детей, не имевших в анамнезе симптомов бронхиальной обструкции. Для этой цели была набрана группа из 49 практически здоровых детей 2 – 17 лет- 6-я клиническая группа (критерии включения и исключения приведены в главе 2). У здоровых детей получены следующие значения метаболитов в выдыхаемом воздухе: уровень FeNO составил 3,69 (2,00 – 5,00) ppb, уровень CO - 1,63 (1,00 — 2,00) ppm не зависимо от пола и возраста в обоих случаях.

Диагностически значимые параметры изменения метаболитов в выдыхаемом воздухе при БА были нами установлены в ходе динамического наблюдения с изначальной оценкой в период обострения и далее с еженедельным определением показателей FeNO и CO на протяжении 6-и недель с интервалом в 1-ую неделю.

Показатели FeNO пациентов 5-й клинической группы в период обострения были достоверно выше, по сравнению с детьми из 6-й группы, однако, в период ремиссии на фоне терапии ИГКС отмечался быстрый регресс данного метаболита, что согласуется с данными литературы [93] (табл. 39)

Таблица 39.

Сравнительная характеристика показателей NO в выдыхаемом воздухе при БА и здоровых детей (в зависимости от периода заболевания), ppb (Me (Q1 – Q3))

Группы наблюдения	Период обострения (клиническая картина)	Период ремиссии (клинически отсутствие симптомов)
Группа 5 (n = 72)	12,00 (9,00 – 18,00)	3,45 (2,00 – 4,55)*
Группа 6 (n = 49)	3,69 (2,00 – 5,00)*	

Примечание: * - отсутствие достоверных отличий методом Манна-Уйтни, p = 0,7

Нами получена статистически значимая разница ($p = 0,00$, методом Манна-Уитни) уровня NO в зависимости от возраста пациентов, пациенты старшей возрастной группы имели более высокие показатели FeNO (с 7 до 17 лет — 19,00 (12,00 — 25,25), ppb), по сравнению с детьми дошкольного возраста (от 2 до 6 лет составил 9,00 (7,00 -10,00), ppb). Данные различия у пациентов 5-й группы в период клинических проявлений, возможно связаны с наличием вирус-индуцированного обострения в качестве триггерного фактора.

Итак, полученное повышенное значение уровня FeNO в период обострения и быстрое снижение оксида азота на фоне проводимой терапии ИГКС с приближением этих показателей к пороговым значениям у здоровых, свидетельствует об актуальности определения данного метаболита в период обострения с целью констатации эозинофильного характера воспаления, а также оценки эффективности терапии ИГКС в динамике. Однако, применение уровня NO в период отсутствия клинических проявлений вследствие его гормонозависимого снижения понижает его диагностическую значимость вне обострения.

При определении уровня CO в выдыхаемом воздухе у пациентов 5-й и 6-й групп, были установлены статистически значимые различия, также отмечено, что у пациентов 5-й группы, независимо от возраста, пола и периода заболевания, несмотря на некоторое снижение CO в выдыхаемом воздухе в период ремиссии, уровень CO сохраняется стабильно повышенным, что увеличивает диагностическую ценность определения данного метаболита (табл. 40).

Таблица 40.

Сравнительная характеристика показателей СО в выдыхаемом воздухе при БА и здоровых детей (в зависимости от периода заболевания), ppm (Ме (Q1 – Q3))

Группы наблюдения	Период обострения (клиническая картина)	Период ремиссии (клинически отсутствие симптомов)
Группа 5 (n = 72)	5,7 (5,0 – 6,0)	3,6 (3,0 – 4,0)
Группа 6 (n = 49)	1,63 (1,0 — 2,0)*	

Примечание: *- статистически значимые различия по методу Манна-Уитни между абсолютными показателями уровня СО при БА и уровнем СО у здоровых детей (p = 0,002).

Резюмируя вышесказанное, следует отметить что определение метаболитов в выдыхаемом воздухе является неинвазивным, простым в применении методом диагностики воспаления в бронхиальном дереве у детей. Определенную эффективность в период отсутствия клинических проявлений показало определение уровня СО по сравнению с уровнем NO в выдыхаемом воздухе, т.к. сохраняет повышенный уровень не зависимо от терапии ИГКС. В то же время возможны некоторые ограничения по применению данного метода у пациентов с наличием пассивного курения.

5.2.3. Сопоставление уровня метаболитов в выдыхаемом воздухе с показателями АКРД в высокочастотном спектре, полученных методом компьютерной бронхофонографии

Динамическое наблюдение за больными, начиная с периода обострения при поступлении в стационар и до достижения клинико-фармакологической ремиссии перед выпиской, с последующим определением показателей АКРД, уровня метаболитов в выдыхаемом воздухе позволило установить следующие закономерности. (табл. 41).

Таблица 41.

Динамика показателей АКРД, мкДж в высокочастотном спектре, FeNO, ppb, уровня CO, ppm в выдыхаемом воздухе у пациентов 5-й клинической группы

Показатели	Период наблюдения							
	Стихающее обострение	Отсутствие клинических проявлений БОС (перед выпиской)	Через 1 неделю после выписки из стационара	Через 2 недели после выписки из стационара	Через 3 недели после выписки из стационара	Через 4 недели после выписки из стационара	Через 5 недель после выписки из стационара	Через 6 недель после исчезновения клинических
АКРД, кДж* Me(Q1-Q3)	2,30* (1,50 – 2,78)	1,96* (1,45 – 2,35)	0,99*# (0,75 – 1,25)	0,65*# (0,50 – 0,74)	0,56*# (0,43 – 0,67)	0,48*# (0,34 – 0,6)	0,42*# (0,24 – 0,46)	0,40*# (0,23 – 0,45)
Уд. вес детей с АКРД > 0,2 мкДж, абс. (%)	72 (100,0)	72 (100,0)	72 (100,0)	72 (100,0)	72 (100,0)	70 (97,0)	66 (91,6)	61 (84,7)
Уд. вес детей с ΔАКРД > 35%, абс. (%)	72 (100,0)	72 (100,0)	72 (100,0)	72 (100,0)	72 (100,0)	70 (97,0)	67 (93,0)	64 (88,8)
Уд. вес детей с ΔАКРД > 50%, абс. (%)	72 (100,0)	72 (100,0)	72 (100,0)	72 (100,0)	72 (100,0)	70 (97,0)	66 (91,6)	61 (84,7)
FeNO, ppb дети от 2 до 6 лет	9,00 (7,46 – 10,18)	5,08 (4,58 – 6,78)	4,26*# (3,63 – 5,38)	3,69*# (3,25 – 4,53)	3,69*# (3,16 – 4,51)	3,69*# (3,08 – 4,52)	3,69*# (3,24 – 4,51)	3,52*# (3,13 – 4,38)
FeNO, ppb дети от 7 до 18 лет	19,25 (12,09 – 25,25)	8,07 (6,45 – 10,24)	7,28*# (4,67 – 10,03)	5,37*# (4,06 – 6,36)	4,67*# (4,08 – 5,02)	4,54*# (4,73 – 5,03)	4,54*# (4,19 – 5,03)	4,55*# (4,08 – 5,10)
FeNO (общ.), ppb, Me(Q1-Q3)	9,00* (7,00 – 10,0)	5,08* (4,00 – 6,00)	4,26*# (3,00 – 5,00)	3,69# (3,00 – 4,50)	3,50# (3,00 – 4,55)	3,45# (2,00 – 4,55)	3,45# (2,00 – 4,50)	3,47# (2,10 – 4,57)
Уд. вес детей с повышенным и показателями FeNO, абс. (%)	72 (100,0)	42 (58,0) #	25 (35,0) #	13 (18,0) #	5 (6,90) #	2 (2,70) #	0(0,00)	0 (0,00)
CO, ppm, Me(Q1-Q3)	5,7* (5,0 – 6,0)	5,2* (4,0 – 6,0)	3,6*# (3,0 – 4,0)	3,6*# (3,00 – 4,0)	3,5*# (3,00 – 4,0)	3,5*# (3,0 – 4,0)	3,5*# (3,0 – 4,0)	3,4*# (3,0 – 4,3)
Уд. вес детей с повышенным и показателями CO, абс. (%)	72 (100)	72 (100)	72 (100)	72 (100)	72 (100)	72 (100)	72 (100)	72 (100,0)

Здоровые; FeNO, ppb; Me(Q1-Q3)	3,69 (2,00 – 5,00)
Здоровые; СО; ppm; Me(Q1-Q3)	1,63 (1,00 – 2,00)
Здоровые; АКРД, мкДж; Me(Q1-Q3)	0,1 (0,03 – 0,19)

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

Методом ранговой корреляции установлена слабая корреляционная связь между показателями уровня NO и показателями АКРД в высокочастотном спектре ($r = 0,261$, $p < 0,05$) и средней силы связь между СО и АКРД в высокочастотном спектре ($r = 0,55$, $p < 0,05$) в период ремиссии.

Таким образом, нами установлено, что у пациентов с БА (у 61 пациента (84,7%)), несмотря на получаемую базисную терапию отмечается длительно сохраняющаяся скрытая бронхообструкция, проба на ОБО положительная, наличие длительно повышенного уровня монооксида углерода по сравнению с группой здоровых, продемонстрированная средней силы связь между показателями АКРД и уровнем СО в выдыхаемом воздухе могут позволить использовать данные показатели с целью выявления изменений в бронхиальном дереве при обращении пациентов вне обострения. В тоже время зависимость FeNO от возраста, наличия эозинофильного воспаления, а также существование различных фенотипов БА, быстрое снижение уровня оксида азота на фоне терапии ИГКС уменьшает его диагностическую значимость с целью диагностики БА.

Анализ вышеописанных результатов позволил выделить следующие значимые факторы для диагностики БА у детей до 5 летнего возраста (сопоставление анамнестических, клинических и объективных методов: повышенных показателей АКРД в высокочастотном спектре, наличие ОБО,

повышенный уровень СО в выдыхаемом воздухе). Таким образом, дети 5-й и 6-й группы далее были приняты в качестве контрольных.

5.2.4. Дифференциально-диагностические возможности комплексного определения показателей АКРД, ΔАКРД, уровня монооксида углерода в диагностике состояний, протекающих с БОС и /или рецидивами малопродуктивного кашля

С целью разработки научных подходов по совершенствованию дифференциальной диагностики состояний, протекающих с БОС, что особо актуально в отношении своевременной диагностики БА, которая требует назначения длительной противовоспалительной терапии, в отличие от других заболеваний, преимущественно острого характера. В рамках 3-го этапа исследования отдельно было проведено проспективное когортное исследование пациентов методом сплошной выборки с повторяющимися эпизодами БОС и/или малопродуктивного кашля – 7-я группа. В 7-ю группу вошло 48 детей - 28 (58,3%) мальчика и 20 девочек (41,7%) в возрасте до 5-ти лет (критерии включения и исключения представлены во 2-й главе).

Всем пациентам было проведено определение АКРД в высокочастотном спектре, БДТ, измерение уровня монооксида углерода в динамике, начиная с момента развернутой клинической картины, далее на фоне стихания процесса и при купировании клинических проявлений БОС (отсутствие кашля, одышки, свистящих хрипов) и малопродуктивного кашля - непосредственно перед выпиской пациентов из стационара и на протяжении 6-и недель с интервалом в 1 неделю после выписки.

При обследовании пациентов в период клинических проявлений у всех детей были зарегистрированы повышенные значения СО в выдыхаемом воздухе - 4,0 (4,0-8,0) ppm, АКРД в высокочастотном спектре - 1,90 (1,30-2,80) мкДж, что свидетельствует о скрытых вентиляционных нарушениях. Проведенный в период стихания клинических проявлений БДТ, показал положительную ОБО у 37 детей (77,0%) - полную ОБО, у 11 пациентов (22,9%) — частичную обратимость (в период развернутой клинической

картины БДТ не был выполнен в следствие невозможности отмены бронхолитического препарата не менее чем на 12 часов). Обследование перед выпиской пациентов позволило установить следующие закономерности: у 38 пациентов (79,2%) уровень СО сохранялся повышенным, у 10 детей (20,8%) уровень СО соответствовал нормальным значениям, при этом у всех детей показатель АКРД в высокочастотном спектре оставался повышенным. Дети, имеющие нормальный уровень СО после клинического выздоровления 10 пациентов из 48, но повышенный АКРД в высокочастотном спектре, соответствующий скрытым вентиляционным нарушениям 0,51 (0,43 — 0,58) мкДж, и положительным БДТ во всех случаях, были выделены в подгруппу дальнейшего наблюдения - группа 7А.

В ходе дальнейшего еженедельного наблюдения через 1 неделю после купирования симптомов БОС было выделено еще две подгруппы наблюдения (табл. 42): группа 7Б — 20 детей (41,7%), у которых уровень АКРД и СО имел тенденцию к снижению, БДТ положительный (у 14 (70,0%) - полная обратимость, у 6 пациентов (30,0%) - частичная обратимость)); группа 7В - 18 детей (37,5%) с повышенным АКРД и СО, проба на ОБО положительная (у 10 детей (71,0%) - полная обратимость и у 4 (29,0%) - частичная обратимость).

Таблица 42.

Распределение детей с БОС и/или малопродуктивным затяжным (рецидивирующим кашлем) неустановленной этиологии (n = 48) в зависимости от динамики уровня СО (ppm), АКРД в высокочастотном спектре (мкДж) и ОБО в сравнении с пациентами с БА и здоровыми

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

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

В ходе динамического наблюдения пациентов 7-й группы было установлено 3 группы со следующими характерными чертами:

- группа 7А, у пациентов данной группы ($n = 10$) в течение исследуемого периода происходило снижение уровня СО в выдыхаемом воздухе начиная со 2 недели после выздоровления, у всех детей регистрировался нормальный уровень (среднее значение СО через 2 недели после выздоровления и в дальнейшем достоверно не отличалось от такового у здоровых ($p = 0,08$, метод Манна-Уитни)); при общей тенденции к снижению АКРД в высокочастотном спектре (статистически значимо более низкий уровень, начиная со второго исследования ($p < 0,05$, метод Вилкоксона)), однако его значения были выше референсных у всех детей в течение всего периода наблюдения (среднее значение АКРД в высокочастотном спектре статистически значимо выше этого показателя у здоровых ($p = 0,00$, метод Манна-Уитни)) при наличии во всех случаях полной или частичной ОБО. У 8-ми из 10-ти детей этой подгруппы имели место клинические симптомы ГБД (появление кашля при физической нагрузке и/или смене температуры окружающего воздуха (переход из холода в тепло или наоборот). Вышеописанные закономерности, отражающие отсутствие признаков воспаления в дыхательных путях при наличии функциональных нарушений в виде обратимой бронхиальной обструкции, могут служить дополнительными объективными критериями вторичной гиперреактивности бронхиального дерева после перенесённой ОРВИ;

- группа 7Б ($n = 20$): в течение исследуемого периода происходила нормализация АКРД в высокочастотном спектре (уже через 3 недели после выздоровления и далее до конца исследования этот показатель статистически значимо не отличался от такового у здоровых ($p = 0,7$, метод Манна-Уитни)) и уровня СО в выдыхаемом воздухе (через 4 недели после выздоровления и в дальнейшем этот параметр не имел достоверных отличий от такового у здоровых ($p = 0,09$, метод Манна-Уитни)). У всех детей данной подгруппы через 4 недели после выздоровления АКРД в высокочастотном спектре

соответствовал норме (в связи с этим проба с бронхолитиком не проводилась), уровень СО также у всех детей был в пределах нормы. Установленные закономерности на фоне отсутствия каких-либо клинических респираторных симптомов свидетельствовали о выздоровлении (отсутствии воспалительного процесса и функциональных нарушений в дыхательных путях). Поэтому пациенты группы 7В были нами отнесены к категории реконвалесцентов острого заболевания;

- группа 7В представленная 18 пациентами в течение всего периода исследования характеризовалась стабильно повышенным уровнем СО в выдыхаемом воздухе у всех детей, средний уровень этого показателя на протяжении всего исследования был достоверно выше такового здоровых ($p = 0,00$, метод Манна-Уитни). При общей тенденции к снижению АКРД в высокочастотном спектре (статистически значимая разница, начиная со 2-го исследования, по сравнению с первым ($p < 0,05$, метод Вилкоксона)), этот показатель у всех детей группы 7В в течение всего исследования оставался повышенным (средний уровень АКРД в высокочастотном спектре статистически значимо более высокий, чем у здоровых ($p = 0,01$, метод Манна-Уитни)) при наличии полной или частичной ОБО. При сопоставлении динамики изучаемых параметров с таковыми в группе детей с установленной БА (5-я группа) установлено полное соответствие: АКРД в высокочастотном спектре и уровень СО в выдыхаемом воздухе на всех этапах исследования статистически значимо не отличался при сравнении групп 5 и 7В ($p = 0,9$ для обоих показателей, метод Манна-Уитни). Стойкое сохранение вентиляционных нарушений по обструктивному типу с наличием ОБО и признаками воспалительного процесса в дыхательных путях расценены нами как критерий БА в дополнение к имеющимся клиничко-anamnestическим её признакам.

В ходе исследования установлено, что во всех группах наблюдения происходит снижение уровня СО в выдыхаемом воздухе. Однако, минимальное значение в группе 7В стабильно сохраняется на уровне 3,0 ppm

и более, в то время как в группах 7А и 7Б через 4 недели этот показатель во всех случаях был ниже 3,0 ppm. На основании этого можно заключить о том, что уровень СО в выдыхаемом воздухе 3,0 ppm и более свидетельствует о наличии сохраняющегося воспаления в бронхиальном дереве (рис. 13).

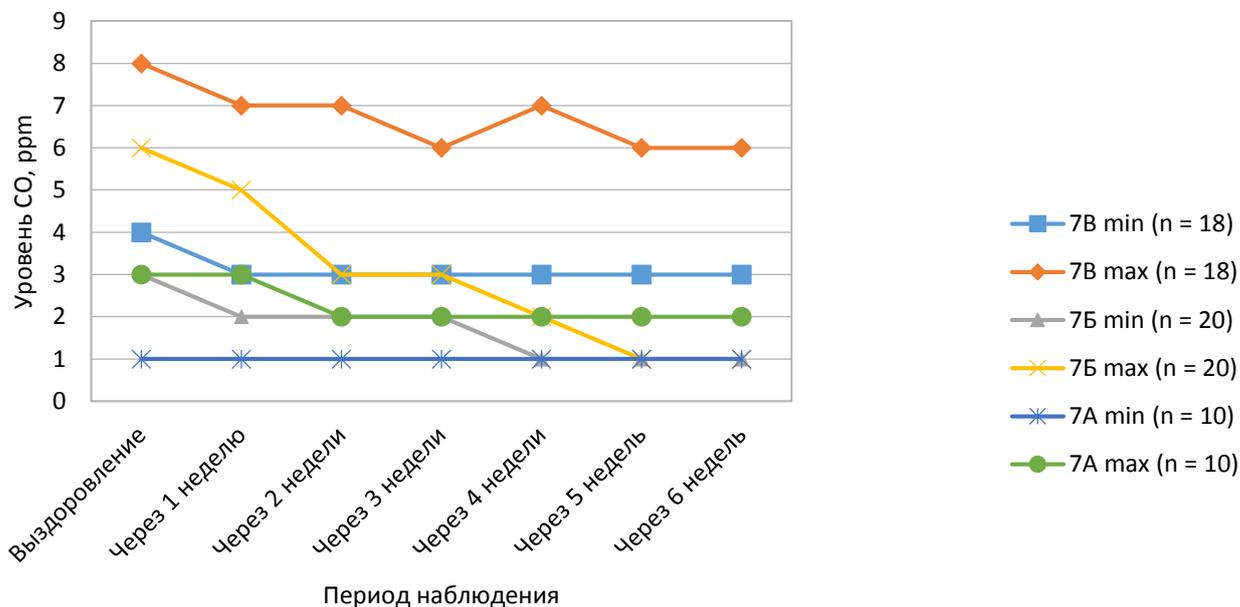


Рис.13. Уровень СО (min - max), ppm у детей из 7А, 7Б, 7В групп наблюдения в зависимости от периода наблюдения.

Вследствие того, что минимальный срок стабилизации изучаемых показателей после купирования симптомов БОС происходил не ранее чем на 4 неделе, это позволило определить оптимальные сроки для проведения обследования пациентов с БОС с целью дифференциального диагноза, таким образом, мы предлагаем оценивать показатели АКРД, БДТ, уровень СО в выдыхаемом воздухе не ранее чем через 1 месяц после купирования симптомов БОС и/или гиперреактивности (исчезновение кашля).

Таким образом, исследование изучаемых показателей в динамике после исчезновения клинических проявлений БОС (купировании кашля) позволило установить следующие закономерности (сочетание повышенного АКРД в высокочастотном спектре, положительный БДТ (частичная или полная ОБО), повышение уровня СО в выдыхаемом воздухе ≥ 3 ppm), могут позволить на основании объективных методов, дополнить клиничко-anamнестические

данные и провести дифференциальную диагностику состояний протекающих с БОС и/или явлениями малопродуктивного кашля.

Пациентам 7А и 7В групп было проведено комплексное обследование аллергологом-иммунологом и пульмонологом с определением общего и специфических IgE, в ходе которого 18-и пациентам из группы 7В впервые установлен диагноз БА, остальным 10-и детям из 7А группы была верифицирована вторичная ГБД. Среди 18-ти пациентов группы 7В 1 ребенок имел кашлевой вариант БА.

Клинический пример № 6. Девочка Б.М., 3 г. 10 мес. Из анамнеза: имеются указания на длительные периоды (до 1 месяца) малопродуктивного кашля после перенесенного вирусного заболевания. Со слов мамы, отмечалось усиление кашля при смене температуры окружающего воздуха (переход холод → тепло), клинических проявлений БОС не было. С 1 г. 8 м. ребенок посещает детский сад, за последний год перенес 7 раз ОРВИ. При длительно не купируемом кашле назначалась терапия ИГКС, на фоне чего состояние улучшалось. Аллергоанамнез отягощен (на первом году жизни проявления атопического дерматита на продукты питания), наследственность по атопии и БА не отягощена, гипоаллергенный быт не соблюдается (дома кошка). На момент обращения: жалобы на кашель сухого характера в течение 2 месяцев с ночными эпизодами, усиление кашля при смене температуры окружающего воздуха (переход из холода в тепло); аускультативно – дыхание жесткое, хрипов нет. Произведена запись и анализ паттерна дыхания. АКРД в высокочастотном спектре = 1,06 мкДж, проба на ОБО положительная: АКРД уменьшилась до 0,23 мкДж, ΔАКРД = 78,4% (частичная ОБО), уровень СО – 5,5 ppm.

Ребенку назначена терапия в виде ингаляций через небулайзер раствора комбинированного препарата β2-агониста и суспензии Будесонида в возрастной дозировке (под контролем состояния). На фоне терапии кашель купировался на 8-й день. Динамика АКРД при наблюдении за пациентом в течение 6-и недель после назначенной терапии с интервалом 1 неделю,

характеризовалась длительно сохраняющимися повышенными показателями АКРД в высокочастотном спектре в течение всего периода наблюдения, проба на ОБО – положительная, уровень СО в выдыхаемом воздухе – 5 ppm (табл. 43), что согласуется с вышеописанными результатами характерными для БА.

Таблица 43.

Динамика показателей АКРД, мкДж в высокочастотном спектре, ΔАКРД, %, уровня СО, ppm пациента Б.М. с диагнозом БА, кашлевой вариант

Показатели	Период наблюдения							
	Период стихающих клинических проявлений	Отсутствие клинич. проявлений	1 Через неделю	2 Через недели	3 Через недели	4 Через недели	5 Через недель	6 Через недель
АКРД в высокочастотном спектре до ингаляции с брнхолитиком, мкДж	1,06	0,97	0,83	0,75	0,75	0,53	0,52	0,34
АКРД высокочастотном спектре после ингаляции с брнхолитиком, мкДж	0,23	0,21	0,19	0,19	0,20	0,19	0,17	0,09
ΔАКРД, %	78,4	78,4	65,1	75,0	73,4	64,2	67,4	74,0
Уровень СО, ppm	5	5	5	4	3	4	4	3

Учитывая отягощенность аллергоанамнеза, характер клинических проявлений, повышенный АКРД в высокочастотном спектре (признаки скрытого бронхоспазма), положительную пробу на ОБО, данные аллергологического обследования (общ. IgE = 278 МЕ/мл; высокий уровень специфических IgE к клещам домашней пыли) ребенку установлен впервые диагноз: БА, атопическая, легкая интермиттирующая.

Таким образом, наблюдение за пациентами 7-ой группы, позволило установить диагностические критерии ООБ (быстрый регресс показателей АКРД до нормы) и объективно подтвердить происходящие в бронхиальном дереве изменения (наличие скрытой бронхообструкции) у пациентов с подозрением на БА, в том числе - при кашлевом её варианте.

Качество диагностической эффективности подтверждается высокими значениями чувствительности, специфичности, прогностичности положительного, отрицательного результата (табл. 44)

Таблица 44.

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

СО>3 ppm + наличие ОБО	Дети с рецидивами малопродуктивного кашля и/или БОС (n = 48)		Прогностичность результатов
	Установлена БА n = 19	БА не установлена n = 29	
есть	17	1	$PVP=17:(17+6) \times 100\%=73,9\%$
нет	2	28	$PVN=24:(24+1) \times 100\%=96,0\%$
операционные характеристики	$Se=17:(17+1) \times 100\%=94,4\%$	$Sp=24:(24+6) \times 100\%=80,0\%$	

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

Клинические примеры применения установленных дифференциально-диагностических признаков (АКРД, ΔАКРД, уровень СО):

Клинический пример № 7. Пациент С.И., 4 г. 2 мес. У пациента в анамнезе: есть указания на длительные периоды (до 1 месяца) малопродуктивного кашля, после перенесенного вирусного заболевания, при этом одышки не отмечалось. В 3 г. 5 месяцев эпизод БОС, получал лечение (ингаляционно беродуал до исчезновения клинических проявлений); аллергоанамнез - отягощен (на продукты питания проявления атопического дерматита на первом году жизни); наследственность — не отягощена;

гипоаллергенный быт не соблюдается (дома живет кошка, хотя мама не отмечает связь кашля при контакте с животным). На момент обращения: жалобы на кашель сухого характера; аускультативно на фоне жесткого дыхания, выслушиваются разнокалиберные влажные хрипы на вдохе и сухие свистящие на выдохе. Ребенку назначена терапия в виде ингаляций через небулайзер раствора беродуала, будесонид в возрастной дозировке (под контролем состояния). После исчезновения симптоматики пациенту проведено обследование: измерение уровня СО измерение АКРД и ΔАКРД при помощи КБФГ и через 1 месяц после выздоровления повторное обследование. Результаты исследований представлены в таблице 45.

Таблица 45.

Данные СО, АКРД и ΔАКРД пациента С.И., 4г. 2 мес. Диагноз:
Бронхиальная астма, персистирующая, период ремиссии

Уровень СО в выдыхаемом воздухе/АКРД в высокочастотном спектре	Период наблюдения	
	Выздоровление, отсутствие клинической картины (перед выпиской)	Через 1 месяц после выздоровления
СО, ppm	5,0	4,0
АКРД в высокочастотном спектре до ингаляции с брнхолитиком, мкДж	1,80	0,50
АКРД высокочастотном спектре после ингаляции с брнхолитиком, мкДж	0,21	0,06
ΔАКРД, %	88,9	88

Как видно из таблицы 45, стойкое повышение уровня СО (5,0 – 4,0), ppm в выдыхаемом воздухе, не зависимо от периода заболевания и клинических проявлений, с длительно сохраняющимися вентиляционными нарушениями по обструктивному типу (АКРД — 1,8 мкДж) — в период отсутствия клинических проявлений перед выпиской, скрытые вентиляционные нарушения (АКРД — 0,5 мкДж) через 1 месяц после выздоровления; положительный БДТ — полная ОБО (ΔАКРД — 88,9%; 88% соответственно). При анализе данных анамнеза, результатов, полученных в

ходе наблюдения, после комплексного обследования пульмонолога и иммунолога-аллерголога, по согласованному мнению специалистов поставлен диагноз: Бронхиальная астма, персистирующая, период ремиссии.

Клинический пример №8. С. Р., 3 г. 7 мес. Из анамнеза: Ребенок с 1 г. 10 мес. посещает детский сад, относится к группе часто длительно болеющих детей. Мама отмечает 2 эпизода БОС, связывает их возникновение с респираторными заболеваниями, получал лечение (ингаляционно беродуал, будесонид до исчезновения клинических проявлений); аллергоанамнез - отягощен, острая аллергическая реакция (о. крапивница на антибиотики флемоксина солютаб); наследственность — не отягощена. На момент обращения: жалобы на кашель малопродуктивный в течение 5 дней, температура не повышалась, слизистое отделяемое из носа. Объективно: аускультативно на фоне жесткого дыхания, выслушиваются сухие жужжащие хрипы на вдохе и сухие свистящие на выдохе. Ребенку назначена терапия в виде ингаляций через небулайзер раствора беродуала, будесонид в возрастной дозировке (под контролем состояния). Пациенту проведено обследование: измерение уровня СО и запись паттернов дыхания перед выпиской и через 4 недели после выздоровления, оценка БДТ проведена перед выпиской, проба на ОБО через 4 недели не проводилась, так как АКРД соответствовал норме. Результаты исследований представлены в таблице 46.

Таблица 46.

Данные СО, АКРД и ΔАКРД пациента С.Р., 3,7 г.

Диагноз: Острый обструктивный бронхит, ДН 0

Уровень СО в выдыхаемом воздухе/АКРД в высокочастотном спектре	Период наблюдения	
	Выздоровление, отсутствие клинической картины (перед выпиской)	Через 1 месяц после выздоровления
СО, ppm	4,0	1,0
АКРД в высокочастотном спектре до ингаляции с брнхолитиком, мкДж	0,80	0,13

АКРД высокочастотном спектре после ингаляции с брнхолитиком, мкДж	0,29	-
ΔАКРД, %	64	-

У ребенка при обследовании через 4 недели происходит нормализация уровня СО в выдыхаемом воздухе, уровень АКРД также достигает нормальных значений. На основании вышеизложенных данных верифицирован диагноз: Реконвалесцент обструктивного бронхита.

Клинический пример № 9. Девочка Е. И., 4 г. Обратились с жалобами на частый малопродуктивный кашель, температура не повышалась, слизистое отделяемой из носа. Из анамнеза: Аллергоанамнез не отягощен. Наследственный анамнез не отягощен. Ребенок с 2 лет посещает детский сад, относится к группе часто длительно болеющих детей. Объективно: аускультативно на фоне жесткого дыхания, выслушиваются влажные хрипы на вдохе и сухие свистящие на выдохе. Поставлен диагноз обструктивный бронхит. Назначена терапия в виде ингаляций через небулайзер раствора беродуала, будесонид в возрастной дозировке (под контролем состояния). Пациенту проведено обследование: измерение уровня СО и запись паттернов дыхания с бронходилатационной пробой перед выпиской и через 4 недели после выздоровления. Результаты исследований представлены в таблице 47.

Таблица 47.

Данные СО, АКРД и ΔАКРД, пациента Е.И., 4 г. Диагноз: Вторичная гиперреактивности после перенесенного ОБ на фоне ОРИ

Уровень СО в выдыхаемом воздухе/АКРД в высокочастотном спектре	Период наблюдения	
	Выздоровление, отсутствие клинической картины (перед выпиской)	Через 1 месяц после выздоровления
СО, ppm	4,0	1,0

АКРД в высокочастотном спектре до ингаляции с брнхолитиком, мкДж	1,20	0,40
АКРД высокочастотном спектре после ингаляции с брнхолитиком, мкДж	0,20	0,05
ΔАКРД, %	84,0	83,0

Анализ таблицы 47 - у ребенка при обследовании через 4 недели происходит нормализация уровня СО в выдыхаемом воздухе, уровень АКРД соответствует явлениям скрытой бронхиальной обструкции, проба на ОБО положительная. На основании вышеизложенных данных выставлен диагноз: Вторичная гиперреактивности после перенесенного ОБ как проявление ОРИ.

Таким образом, в ходе исследования были установлены закономерности, позволяющие оптимизировать диагностику заболевания у детей в возрасте до 5 лет основываясь не только на клинико-анамнестических данных, но и при помощи объективных показателей таких как - повышенный показатель АКРД в высокочастотном спектре более 0,2 мкДж, наличие полной или частичной ОБО, повышенный показатель уровня СО в выдыхаемом воздухе не менее 3,0 ppm, полученных при обследовании пациентов не ранее чем через 4 недели после купирования БОС. Получен патент РФ «Способ диагностики бронхиальной астмы у детей до 5 лет» рег. № 2647195, заявка №2016144618 от 14.11.2016.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В соответствии с целью и задачами исследование выполнено в три этапа.

Для решения поставленных задач в первую очередь возникла необходимость выявления предикторов формирования заболевания в возрасте до 5 лет, поскольку отмечается высокая частота дебюта БА в этом возрасте [21, 69, 75], при этом существующие сложности диагностики заболевания приводят к несвоевременности постановки диагноза и отсутствию терапии [24, 32, 37, 69, 71, 75, 76, 81, 82, 181, 182]. В настоящее время широко используемый метод прогнозирования БА – API, имеет ряд ограничений, а в частности, прогнозирование возможно лишь при наличии не менее 3 эпизодов БОС [77, 149], при этом механизм прогнозирования БА при кашлевом варианте БА остается не раскрытым. Существующие работы по выявлению риска заболевания, базируются на учете наследственной отягощенности и постнатальных клинических проявлениях, без включения в прогнозирование пренатальных, интранатальных и ранних постнатальных факторов, оказывающих возможное влияние на формирование сенсibilизации ребенка на этапе внутриутробного развития. В ходе выявления прогностически значимых предикторов заболевания была разработана математическая модель прогнозирования риска и на отдельной группе пациентов, вошедших в третий этап настоящего исследования (7-я группа) показана ее высокая диагностическая значимость.

На первом этапе проведено одномоментное когортное ретроспективное сравнительное исследование двух групп пациентов. В первую клиническую группу вошли дети обоего пола - 108 детей в возрасте 2 - 16 лет, наблюдающиеся в детских поликлиниках г. Сургута с дебютом БА в возрасте до 5-ти лет. Критериями включения стали –диагноз БА установленный на основании общепринятых её критериев, изложенных в Национальной программе «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» и GINA [12, 32, 75, 76, 112, 181, 182], дебют заболевания в

возрасте до 5 лет. Критериями исключения были - отказ законных представителей ребенка от проведения исследования; отсутствие достаточных для выполнения исследования сведений в амбулаторной карте; невозможность получения достаточного объема сведений от законных представителей ребёнка по субъективным причинам с их стороны (например, ребёнок живёт не с родителями по разным причинам); наличие тяжёлой сопутствующей патологии, особенно со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной системы (БА – основной диагноз). Вторая группа сформирована выборочным методом с использованием рандомизации по первой букве фамилии от «А» до «М», которые в возрасте до 5-ти лет имели рецидивы малопродуктивного затяжного кашля и/или БОС, но к 5-ти годам не имели достаточных критериев БА. Критериями включения стали: дети обоего пола, прикрепленные к поликлиникам №№1 и 5 г. Сургута с I - II-ой группами здоровья; возраст старше 5 лет (6-16 лет); наличие рецидивов малопродуктивного затяжного кашля и/или эпизодов БОС в анамнезе в возрасте до 5 лет; исчезновение рецидивов респираторных симптомов к 5-ти годам жизни; отсутствие каких-либо респираторных симптомов на момент исследования; отсутствие признаков скрытой бронхиальной обструкции по данным КБФГ; наличие добровольного информированного согласия родителей или лиц, их заменяющих, на участие ребёнка в исследовании. В качестве критериев исключения послужили: отказ законных представителей ребенка от проведения исследования; отсутствие достаточных для выполнения исследования сведений в амбулаторной карте; невозможность получения достаточного объема сведений от законных представителей ребёнка по субъективным причинам с их стороны (например, ребёнок живёт не с родителями по разным причинам). В математическую модель прогнозирования БА вошли признаки, полученные из анкеты (Приложение 1), составленной в соответствии с требованиями [102], которая включала пренатальные, интранатальные и ранние постнатальные факторы, имеющие неоднозначную трактовку ученых в отношении риска БА, или имелось

небольшое количество публикаций по их значимости [75, 76, 153, 154, 155, 157, 164, 166, 197, 208, 268, 271, 273]. Также в модель включены данные из первичной медицинской документации. С целью уточнения и дополнения информации, проведен опрос родителей и клинический осмотр обследуемых пациентов, включавший антропометрию, аллергологическое обследование *in vitro*, функциональное исследование методом КБФГ; по показаниям – консультации аллерголога, пульмонолога. В приложении 2 приведены признаки, вошедшие в математическую модель прогнозирования методом бинарной логистической регрессии.

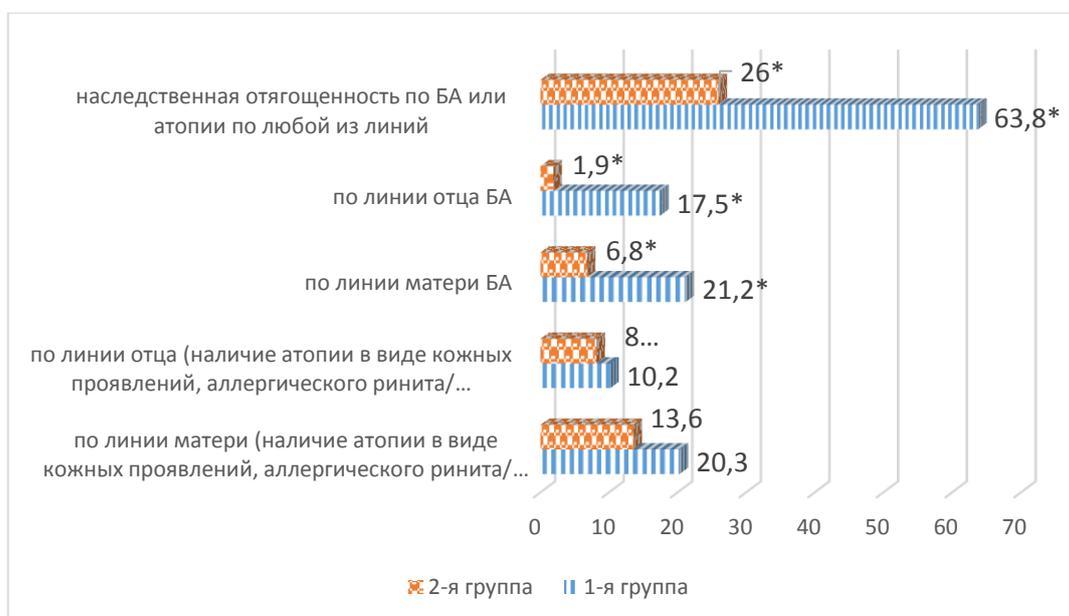
Учитывая, мультифакториальность БА определить с точной долей вероятности, что является пусковым механизмом в формировании заболевания не представляется возможным, в связи с этим необходимо рассматривать сочетанное влияние факторов и вклад данных сочетаний в развитие патологии. Для выявления наиболее значимых корреляций признаков между собой был применен метод факторного анализа. Нами установлены предикторные факторы, сочетание которых в ранее описанных моделях прогнозирования не встречались. Методом бинарной логистической регрессии с целью прогнозирования выделено сочетание 5-и наиболее значимых факторов, включающих пре-, интра- и ранние постнатальные признаки линейно коррелирующие между собой, позволяющие прогнозировать развитие событий в раннем возрасте, что особо актуально для детей с наследственной предрасположенностью по атопии.

Клиническая характеристика детей с БА была во всех случаях типичной для данного заболевания. В структуре больных преобладали мальчики (61 против 47 девочек). По тяжести заболевания пациенты распределились следующим образом: лёгкая интермиттирующая отмечалась у 6 детей (5,6%), лёгкая персистирующая – 45 (41,7%), среднетяжёлая – 48 (44,4%), тяжёлая – 9 (8,3%). Длительность диспансерного наблюдения после установления диагноза БА на момент проведения настоящего исследования варьировала от 6 месяцев до 14 лет, в среднем – 5,4 года. Всем пациентам в

динамике болезни проводились общий анализ крови и риноцитограмма. Эозинофилия (увеличение более 5%) выявлена у 76 (70,3%) больных БА. При проведении риноцитограммы эозинофилия установлена у 34 (31,4%) пациентов. Проведенное аллергологическое обследование *in vitro* (RAST-тест) и *in vivo* (кожное тестирование уколочным методом – *prick*-тест) выявило следующий спектр сенсibilизации: бытовая сенсibilизация по частоте регистрации занимала первое место и составила 45,3%, несколько реже – эпидермальная 31,4% и пыльцевая 28,7% (второе место). Третье место по частоте в структуре типов сенсibilизации занимала пищевая – 19,4%. Моновалентная сенсibilизация встречалась у 12 пациентов (11,1%), бивалентная – у 26 (24,1%), поливалентная – у 63 (58,3%). Всем детям исследование функции внешнего дыхания проводилось методами КБФГ, пациентам 5-и лет и старше ($n = 67$), дополнительно проведено спирографическое исследование. В ходе спирографии установлено у 61,2% обструктивный тип вентиляционной недостаточности, в 16,4% – смешанный с преобладанием обструкции, в 22,4% – не установлено вентиляционных изменений. Методом КБФГ у всех пациентов установлены скрытые изменения бронхообструктивного типа, с показателем АКРД = $1,43 \pm 0,77$ мкДж. Все пациенты осмотрены узкими специалистами. Установлена сочетанная патология с другими аллергическими заболеваниями в 55,5% случаев, патология ЛОР-органов встречалась у 49,1%, хроническая патология желудочно-кишечного тракта в 39,8%, сочетание с другой патологией в небольшом проценте случаев. В целом сопутствующие заболевания зарегистрированы у 81 больных, что составило 75,0% от общего их числа. Сопутствующая аллергопатология выглядит следующим образом: атопический дерматит – у 25-и детей 23,1%; острые аллергические реакции в анамнезе (отек Квинке, рецидивирующая крапивница) регистрировались у 19 пациентов 17,5%; аллергический ринит – у 5-х 4,6%; аллергический конъюнктивит – 7 детей 6,5%; аллергический риноконъюнктивит у 4-х 3,7%. Всем пациентам осуществлялась базисная терапия в соответствии с

общепринятыми подходами – ступенчатая терапия в зависимости от тяжести БА [12, 75, 76, 112, 181, 182]. Контроль терапии осуществлялся с помощью КБФГ. У подавляющего большинства пациентов - 97 (89,8%) отмечалось контролируемое течение заболевания, частично контролируемое – у 9 (8,3%), неконтролируемое – у 2 (1,9%). Пациентам с неконтролируемым и частично контролируемым течением БА осуществлена коррекция лечения в соответствии с существующими подходами ступенчатой терапии [12, 75, 76, 112, 181, 182]. Лечение сопутствующей патологии проведено всем пациентам.

Анализ полученных анамнестических данных позволил установить следующие закономерности (рис. 14). В 1-й группе пациентов наследственная предрасположенность к аллергическим заболеваниям в т.ч. отягощенность по БА со стороны родителей была значительно выше и составила 63,8% против 26,0% во 2-ой группе ($p < 0,01$), что совпадает с данными литературы [12, 32, 75, 76, 88, 112, 181, 182, 249]. Также следует отметить, что наибольший риск в формировании заболевания имеет значение отягощенность наследственного анамнеза, именно по БА, а не по другим аллергическим заболеваниям, так в 1-й и 2-й группе не было установлено статистически значимых различий по частоте встречаемости аллергических заболеваний (наличие атопии в виде кожных проявлений, аллергического ринита/ конъюнктивита) со стороны матери - 20,3% и 13,6%, соответственно ($p > 0,05$), отца - 10,2% и 8,2%, соответственно ($p > 0,05$).



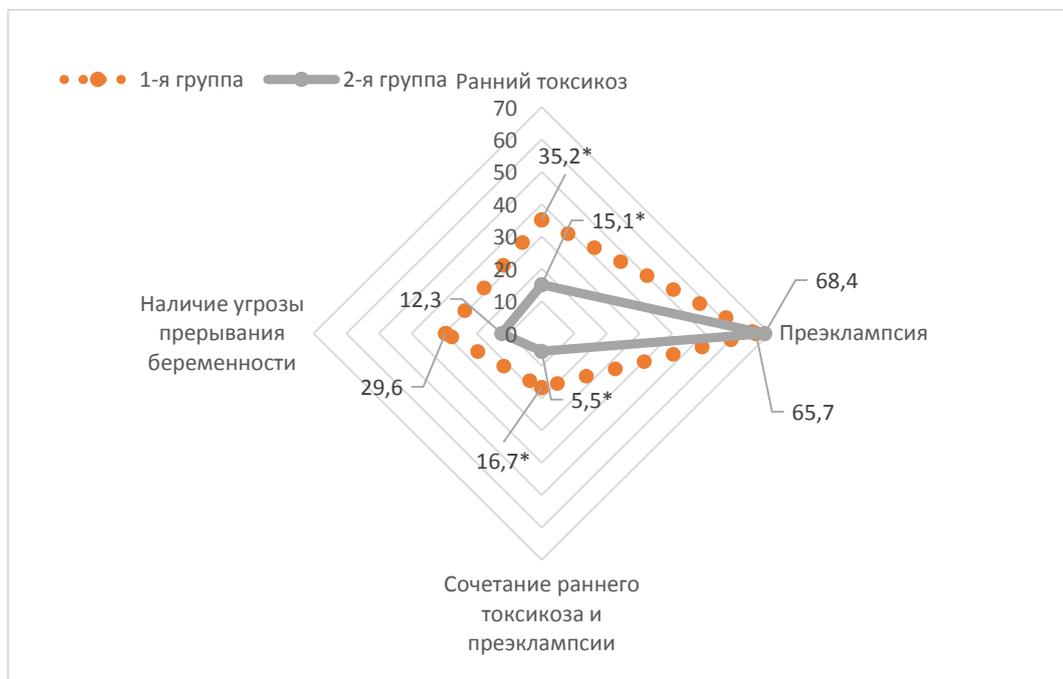
Примечание: *- $p < 0,05$ методом Манна-Уитни между 1-й и 2-й группами

Рис. 14. Сравнительная характеристика структуры наследственной отягощенности по атопии и/или БА в 1 и 2 группах

Наличие наследственной отягощенности у лиц, не сформировавших БА в раннем возрасте предполагает необходимость рассмотрения данного фактора в сочетании с другими.

По данным литературы неблагоприятное течение беременности с проявлениями раннего токсикоза и преэклампсии, в генезе которого основным звеном является генерализованный спазм периферических сосудов, как следствие приводящее к фетоплацентарной недостаточности, что оказывает негативное влияние на неродившегося ребенка, вследствие возникающих гипоксических состояний плода, возможно нарушение дифференцировки и созревания отдельных органов и систем, в т.ч. дыхательной и иммунной. Также имеются указания на непосредственное повышение риска сенсибилизации плода при возникновении ранних токсикозов и преэклампсии во время беременности [8, 218]. Установлены статистически значимые различия по наличию патологических состояний, возникающих в перинатальном периоде: в 1-й группе угроза прерывания беременности отмечалась у 29,6%, во 2-й - у 12,3% ($p < 0,01$), ранний токсикоз в 1-й группе встречался достоверно чаще, чем во 2-й - 35,2% и

15,1%, соответственно ($p < 0,01$), по частоте регистрации преэклампсии не получено достоверных отличий. Однако сочетание раннего токсикоза и преэклампсии во время беременности показало достоверные различия - 16,7% в 1-й и 5,5% - во 2-й группах ($p < 0,01$) (рис. 15).



Примечание: *- $p < 0,05$ методом Манна-Уитни между 1-й и 2-й группами

Рис. 15. Сравнительная характеристика структуры отягощенности перинатального периода в 1 и 2 группах.

До сегодняшнего дня не существует единой точки зрения относительно, факторов антигенной нагрузки во время беременности, повышающих риск сенсibilизации плода [88]. При сборе анамнестических данных возможные сенсibilизирующие агенты были разделены на три блока – пищевые, лекарственные препараты, витамины. Во всех случаях при оценке повышенной антигенной нагрузки во время беременности получены статистически значимые различия между сравниваемыми группами (рис. 16.). У абсолютного большинства детей 1-й группы в 86,1% случаев матери указывали на наличие той или иной антигенной нагрузки во время беременности, в то время как во 2-й группе у 52 женщин (71,2%) были зафиксированы факторы, оказывающие сенсibilизирующее влияние на плод ($p < 0,01$). В 1-й группе пациентов матери ответили положительно на

вопросы о приеме: мультивитаминных комплексов - 68,5%; лекарственных препаратов по поводу острых и/или обострения хронических заболеваний - 72,2%; употребления облигатных аллергенов - 58,3%, во 2-й группе: 28,7%; 30,1%; 35,6%, соответственно ($p < 0,05$). Не исключено, что сочетанное влияние антигенных факторов может оказывать более значимый вклад в развитие сенсibilизации будущего ребенка. В 1-й группе сочетание любых двух антигенных агентов (прием мультивитаминов и/или лекарственных препаратов и/или облигатных аллергенов) зафиксировано у 37,0% матерей во время беременности, во 2-й группе – 23,0% женщин указали на данный факт ($p < 0,05$).

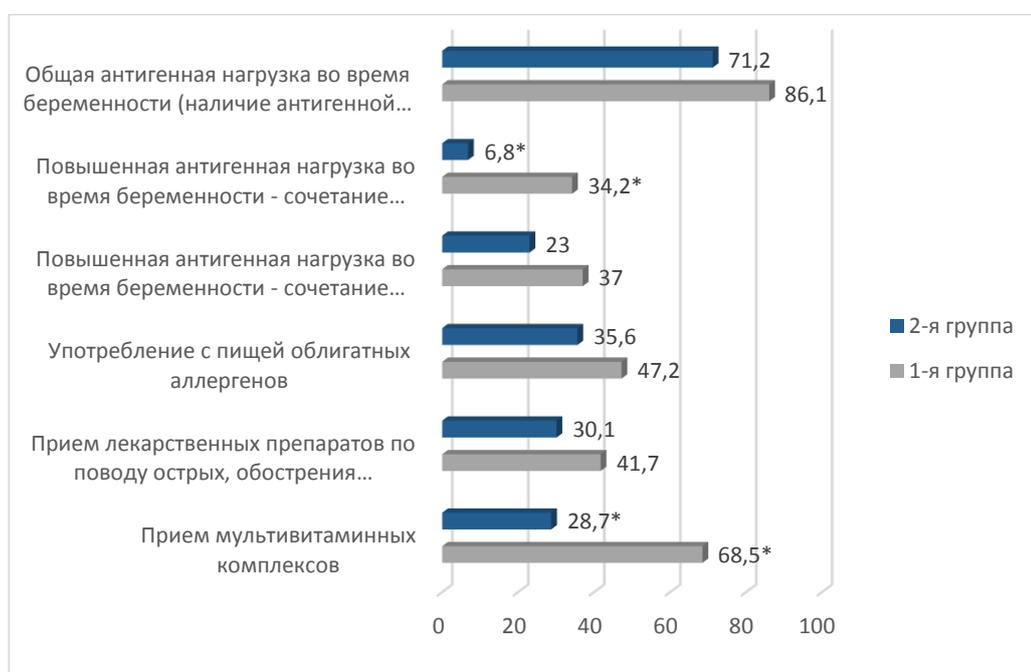


Рис. 16. Структура антигенной нагрузки во время беременности матерей пациентов 1-й и 2-й групп.

Изучению роли интранатальных факторов, по данным литературы уделяется достаточно большое внимание. Наиболее изучена и показана роль оперативного родоразрешения, хотя относительно механизма действия которого нет единой точки зрения [32, 75, 76, 154, 155, 270, 271]. В нашем исследовании статистически значимые различия в группах исследования не были установлены (рис. 17). В связи с отсутствием достоверных отличий между течением и сроком родов между детьми, сформировавшими БА и не

развившимися заболеванием к пяти годам, следует рассматривать данный факт в сочетании с другими предикторными факторами.

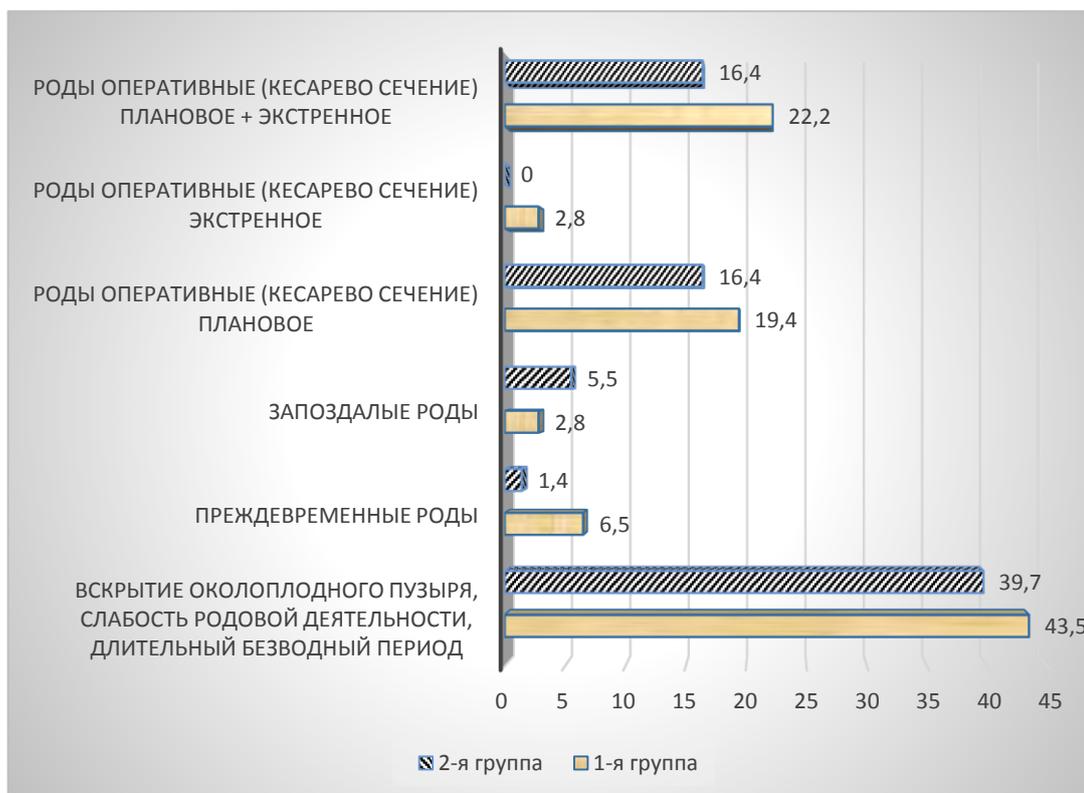


Рис. 17. Интранатальные факторы, встречающиеся в анамнезе у пациентов 1-й и 2-й групп

Оценка антропометрических данных продиктована тем, что в многочисленных работах, в том числе на детях [72, 164, 171, 175, 180, 270], продемонстрирована зависимость формирования и течения одной патологии от другой – избыточной массы тела или ожирения на БА. Выделены общие механизмы формирования БА, имеющие определенное влияние на поддержание воспаления в слизистой оболочке бронхиол. В различных исследованиях изучены наиболее значимые сроки, в которые ИМТ у детей являлась прогностически значимой [256, 270, 271]. Нами получена прямая корреляция между повышенным массо-ростовыми показателями в 1 год с повышенными значениями на втором и последующих годах ($r = 0,9$, $p < 0,01$). Таким образом, увеличенный массо-ростовой коэффициент на первом году уже должен являться маркером неблагоприятия в отношении реализации БА в последующем. При анализе антрометрических данных детей исследуемых

групп в 1 и 2 года получено следующее соотношение - 26 (24%) детей с повышенным массо-ростовым коэффициентом в 1 и 2 года в 1-ой группе, против 7 (9%) детей из 2-ой группы, ($p < 0,05$) (рис. 18). Также следует отметить, что к трем годам у 10 детей из 26-и изначально имевших повышенный массо-ростовой коэффициент в 1 год, произошло снижение данного показателя до средних значений. Таким образом, с целью оценки предикторной роли формирования БА повышенного значения массо-ростового коэффициента, следует считать значимым возраст - 1 и 2 года.

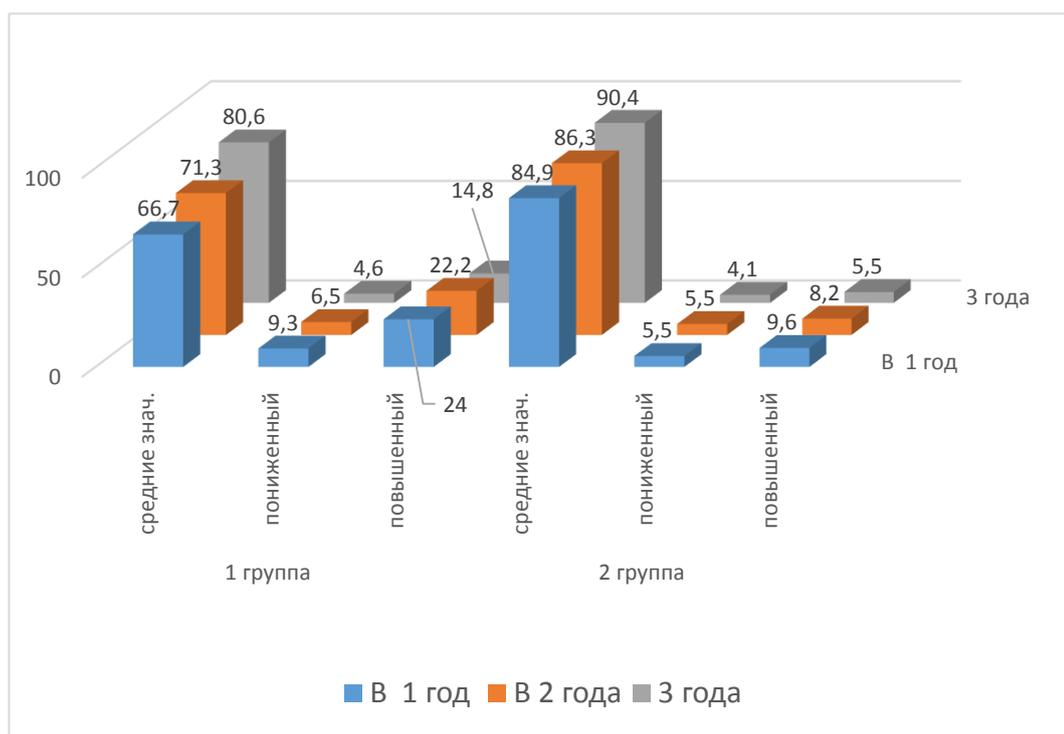


Рис. 18. Сравнительная характеристика массо-ростового коэффициента в 1, 2 и 3 года у детей 1-й и 2-й групп.

Основным пусковым механизмом в череде событий, формирующих БА, являются IgE опосредованные реакции в ответ на действие сенсibilизирующего аллергена. Учитывая роль пищевых аллергенов, как наиболее ранее действующих и приводящих к развитию atopического дерматита, являющимся первоначальным звеном в atopическом марше нами прослежена роль пищевой сенсibilизации на первом году жизни ребенка. Установлена статистически значимая разница между пациентами 1-й и 2-й

групп при употреблении в родильном доме любой иной пищи кроме грудного молока (АМС или раствор глюкозы) - 64,8% и 38,3%, а также при раннем (на первом году) употреблении молочных продуктов на 1-м и 2-м годах - 19 (17,6%) и 5 (6,8%), соответственно ($p < 0,01$). По частоте встречаемости раннего перевода детей на искусственное вскармливание не установлено достоверных отличий между исследуемыми группами, что сочетается с литературными данными по поводу незначительного протективного воздействия грудного вскармливания от развития БА [135, 162, 262, 283].

Учитывая феномен атопического марша в патогенезе БА, по анализу распространенности атопии в 1-й и 2-й группах, можно предварительно судить о наиболее значимых предикторных аллергических заболеваниях. Так, проявления атопического дерматита на втором и последующих годах показало большую прогностическую значимость, по сравнению с более ранними проявлениями, в 1-й группе кожные проявления атопии после 2-х лет регистрировались у 23,1% пациентов против 8,2%, детей 2-й группы ($p < 0,01$). Возможно, это связано с анатомо-физиологическими особенностями детей раннего возраста (пристеночное пищеварение), следовательно, на первом году жизни проявления «кожной атопии» могут носить дозозависимый характер, в то время как после формирования кишечной микробиоты и созревания ферментативной системы проявления атопии наиболее вероятно аллергической природы. Аллергический конъюнктивит и риноконъюнктивит показали наибольшую предикторную роль в связи с большей частотой встречаемости в 1-й группе (6,5% и 3,7%, соответственно), среди пациентов 2-й группы данных заболеваний зарегистрировано не было.

В раннем возрасте в качестве триггерного фактора высока роль вирусной инфекции [32, 38, 39, 40, 75, 76, 138, 168, 181]. В связи с этим оценен вклад данного предикторного фактора в развитие БА по выявлению частоты диспансерного наблюдения за детьми как часто длительно болеющих (ЧБД) а

также по структуре острой патологии в различные сроки пред- и дошкольного возраста. Так в 1-ой группе у 8 детей (7,4%) уже на первом году перенесенные ОРВИ регистрировались с большой частотой, чем во 2-ой группе – 2 (2,7%). На втором-третьем годах отмечен пик по частоте встречаемости респираторной инфекции, с достоверно большим количеством ЧБД детей в 1-й группе - 68,5% по сравнению с 6,8% во 2-й группе ($p < 0,01$), с незначительным снижением случаев регистрации ЧБД на третьем-четвертом годах – 62,0% и 1,0% ($p < 0,01$), соответственно, при межгрупповых сравнениях. Полученная статистически значимая разница, указывает на необходимость прицельного наблюдения детей, относящихся к группе ЧБД, как потенциально угрожаемых по формированию БА в возрасте до 5-и лет.

Оценка клинических проявлений в виде эпизодов БОС и длительного малопродуктивного кашля после перенесенных ОРВИ показала следующие закономерности. Установлены достоверно значимые различия по количеству эпизодов БОС в группах сравнения - среднее количество эпизодов БОС у пациентов с БА до постановки диагноза по медиане составило 3 (2 – 5), против 2 (1 – 3) случаев у пациентов 2-й группы ($p < 0,01$). Респираторные симптомы возникающие как на фоне ОРВИ так и вне проявлений инфекции, а также явления кашля в ответ на действие неспецифических раздражителей (проявление ГБД), в 1-й группе регистрируются значительно чаще - 89 (82,4%) и 81 (75,0%), соответственно, чем во 2-й группе - 7 (9,6%) и 5 (6,8%), соответственно ($p < 0,01$).

Далее при применении математического аппарата в установлении взаимосвязи вышеописанных предикторов методом факторного анализа и выявления наиболее значимых из них методом бинарной логистической регрессии, выделены 5 факторов с линейной корреляцией предикторных признаков внутри каждого фактора, которые вошли в прогностическую модель оценки риска формирования БА у детей в возрасте до 5-и лет (приложение 4). Автоматизированный расчет и разработанная программа

ЭВМ «Вероятность развития бронхиальной астмы у детей в возрасте до 5-и лет» (регистрационный № 2018610894 дата государственной регистрации в Реестре программ ЭВМ 18.01.2018, заявка от 21.11.2017 № 2017661920) позволяют учитывать вклад каждого указанного фактора в оценке риска развития заболевания. Наибольшую корреляцию показали следующие сочетания признаков, в которые вошли предикторы с коэффициентами корреляции больше - 0,4:

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

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

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

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

- F7 - частые респираторные заболеваний на 2-3 г. (коэффициент корреляции - 0,864); а также частые респираторные заболеваний на 3-4 г. (коэффициент корреляции - 0,832). Коэффициент регрессии - 4,623; $p = 0,0005$;

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

Для оценки риска развития БА у детей с эпизодами малопродуктивного длительного кашля производится расчет вероятности наступления события (p) по формуле $p = 1 / (1 + \exp^{-\beta})$, где β – зависимая переменная, рассчитанная по формуле: $\beta = a + a_1 \times F_1 + a_2 \times F_2 + a_3 \times F_3 + a_7 \times F_7 + a_9 \times F_9$, где a – коэффициент регрессии для каждого фактора, а F – показатель получаемый при автоматизированном расчете по формуле - $F_1 = \alpha_1 1 \times 1 + \alpha_1 2 \times 2 + \dots + \alpha_1 50 \times 50$; $F_2 = \alpha_2 1 \times 1 + \alpha_2 2 \times 2 + \dots + \alpha_2 50 \times 50$; $F_3 = \alpha_3 1 \times 1 + \alpha_3 2 \times 2 + \dots + \alpha_3 50 \times 50$; $F_7 = \alpha_7 1 \times 1 + \alpha_7 2 \times 2 + \dots + \alpha_7 50 \times 50$; $F_9 = \alpha_9 1 \times 1 + \alpha_9 2 \times 2 + \dots + \alpha_9 50 \times 50$, где α – коэффициент корреляции. Нами определен следующий прогностический порог развития БА у ребёнка с рецидивами длительного малопродуктивного кашля и/или БОС: высокая ($0,5 < p < 1,0$) и низкая ($0,0 < p < 0,5$) вероятность развития заболевания. Для приведенных предикторов градация «1» предполагала наличие у больного данного признака, «0» – его отсутствие. За точку разделения было выбрано значение $p = 0,5$. О вероятности принадлежности к первой группе (высокий риск развития БА) свидетельствовало значение $p > 0,5$, в противном случае больной с эпизодами малопродуктивного кашля или БОС относился ко второй группе (риск развития БА отсутствует). В результате полученной модели с вероятностью 96,1% можно говорить о риске формирования БА.

В полученной модели прогнозирования учитываются предикторные факторы в новом сочетании, которые ранее не были описаны. Методом бинарной логистической регрессии установлены значимые анте-, интра- и постнатальные предикторы, что позволяет предсказать развитие событий уже на этапе раннего развития ребенка, что особенно актуально для детей с наследственной предрасположенностью. Модель применима для расчета вероятности развития БА у детей с периодами длительного малопродуктивного кашля и/или эпизодами БОС. Простота и доступность использования модели обоснованы клинико-анамнестическим подходом и неинвазивностью, положенными в основу прогнозирования риска развития БА. Разработанная программа ЭВМ «Вероятность развития бронхиальной астмы у детей в возрасте до 5-и лет» (регистрационный № 2018610894) упрощает применение данной модели в практической деятельности врача. При установлении высокого риска манифестации БА в возрасте до 5-и лет, показано прицельное наблюдение, углублённое обследование детей с определением функциональных показателей ФВД с целью своевременной диагностики и лечения БА.

Подтверждение качества полученной модели прогнозирования было осуществлено на группе из 48 пациентов (7-я группа), в т. ч. мальчиков – 28 (58,3%), девочек – 20 (41,7%), которые обращались в СГКП №5 или поступали в педиатрическое отделение №4 СГКБ в период с ноября 2016 г. по апрель 2017 г., основным проявлением заболевания у которых был длительный (рецидивирующий) малопродуктивный кашель и/или БОС не установленной на период обращения за медицинской помощью природы, в процессе выполнения третьего этапа в рамках данного исследования. Средний возраст в Me (Q1; Q3) пациентов составил 4,3 (2,7; 5) лет. Из 48-ми у 23-х детей была установлена высокая вероятность развития БА ($0,5 < p < 1,0$), у 25-ти риск развития БА оказался низким ($0,0 < p < 0,5$). Все пациенты из группы исследования были проконсультированы аллергологом и пульмонологом, проведено исследование функции внешнего дыхания

методом КБФГ с БДТ, осуществлено аллергологическое обследование *in vitro*. По результатам проведенного дополнительного обследования 17-ти пациентам с установленной на основе прогностической модели высокой и одному ребенку с низкой вероятностью формирования БА диагноз - БА был установлен, дети взяты под диспансерное наблюдение. В то же время у 24-х с низкой и у 6-ти детей с высокой вероятностью развития БА диагноз не нашел подтверждения. Таким образом, оценка качества модели показала высокую предикторную значимость: чувствительность (Se) = 94,4%; специфичность (Sp) = 80,0%; прогностичность положительного результата (PVP) = 73,9%; прогностичность отрицательного результата (PVN) = 96,0%.

Учитывая сложность диагностики БА у детей в возрасте до 5-и лет, связанную с ограниченными возможностями функционального обследования [4, 75, 76, 113, 114, 122], нами применен метод исследования ФВД методом КБФГ, не имеющий возрастных ограничений и не требующий активного участия пациента [18, 21, 44, 50, 66, 83]. Бронхообструктивные изменения в бронхиальном дереве констатировались по повышенному показателю АКРД в высокочастотном спектре, согласно пороговых значений [44, 106]. Дополнительно для верификации диагноза БА необходимо установить наличие ОБО [75, 76], свойственной для детей с БА. Согласно дизайну исследования, определение параметров ОБО явилось задачей, решенной в ходе выполнения второго этапа. С этой целью осуществлено одномоментное когортное исследование на двух группах пациентов (3-я и 4-я группы). В группу контроля (3-я группа), сформированную выборочным методом с использованием рандомизации, были включены 37 практически здоровых ребенка в возрасте 5-16 лет, наблюдающихся в СГКП №5, не имевших в анамнезе респираторных симптомов в течение 6 месяцев, предшествующих настоящему исследованию. Критериями включения были: дети с I и II группами здоровья педиатрических участков 1-3 поликлиники СГКП №5 г. Сургута с фамилией на букву «К»; возраст 6-17 лет; отсутствие каких-либо респираторных симптомов на момент исследования; отсутствие признаков

скрытой бронхиальной обструкции по данным КБФГ и спирометрии; наличие добровольного информированного согласия законных представителей ребенка. Критерии исключения: невозможность выполнения форсированного выдоха по субъективным причинам при проведении спирометрии; возникновение респираторного заболевания у ребенка после включения его в группу контроля. Четвертая группа, сформированная сплошным методом, состояла из 56-ти пациентов в возрасте 5-16 лет с хронической бронхолегочной патологией, находившихся на стационарном лечении в педиатрическом отделении №4 СГКБ с декабря 2013 г. по январь 2015 г., из них: 48 пациентов с установленным диагнозом персистирующей легкой и среднетяжёлой БА, 5 детей с муковисцидозом и 3 человека с хроническим бронхитом на фоне простой гипоплазии. При этом в 4-ю группу вошли 36 детей с БА из 1-й группы, которые соответствовали критериям включения в 4-ю группу. Критериями включения были: наличие хронического бронхолегочного заболевания; наличие подтвержденных изменений функции внешнего дыхания; возраст пациентов 6-17 лет; наличие добровольного информированного согласия одного из родителей или законного представителя на участие ребёнка в исследовании. В качестве критериев исключения послужили: отказ законных представителей ребенка от проведения исследования; невозможность выполнения форсированного выдоха по субъективным причинам при проведении спирометрии. Возрастной диапазон в 3-й и 4-й группах обусловлен необходимостью выполнения форсированного дыхания при спирометрическом исследовании.

Клиническая характеристика четвертой группы складывалась из клинико-anamnestической картины, свойственной определенной нозологии. Четвертая группа включала: 48 детей с персистирующей легкой и среднетяжёлой бронхиальной астмой (БА) в возрасте 5 – 16 лет; 5-х с муковисцидозом и 3-х с хроническим бронхитом на фоне простой гипоплазии лёгких, возраст детей от 6 до 13 лет. Гендерная структура характеризовалась преобладанием мальчиков 57,0%, девочки составили

43,0%. Верификация диагнозов в каждом конкретном случае осуществлена в соответствии с критериями, изложенными в руководствах международного и национального уровня по диагностике и лечению БА [12, 75, 76, 112, 181, 182], а также на основании Рабочей классификации основных клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей [91]. На момент обращения пациентов за помощью в приступном периоде обратилось 39 (81,3%) из 48 детей с БА. По степени тяжести приступа отмечалось следующее распределение: легкая - у 17 (43,5%), среднетяжелая – у 29 (74,3%), тяжелый приступ был у 2 детей, что составило 5,2%. Обращение детей с неспецифическими хроническими врожденными заболеваниями легких связано с необходимостью проведения плановой терапии. При этом на момент поступления 2 детей (25,0%) не предъявляли жалоб, 4-х (50,0%) беспокоил периодический кашель, у 2 пациентов (25,0%) отмечался частый кашель с трудноотделяемой вязкой мокротой, возникновение одышки при физической нагрузке. Проведенное общеклиническое обследование включало физикальный осмотр, ОАК, общий анализ мочи, РГ ОГК, ЭКГ, консультация ЛОР – врача по показаниям. Во время осмотра проведена антропометрия в ходе которой установлено, что 41 ребенок (73,2%) имел гармоничное физическое развитие, 15 детей (26,8%) – дисгармоничное. У детей с врожденными неспецифическими заболеваниями легких полученные результаты согласуются с литературными данными - показатели физического развития преимущественно ниже среднего: у 25,0% микросоматотип; у 37,5% мезомикросоматотип, в то время как у детей с БА показатели антропометрии имели склонность к более высоким значениям – макросоматотип установлен у 16,6%, а у детей с дисгармоничным развитием связанной в подавляющем большинстве с избыточной массой тела - 20,8%, что также характерно для детей страдающих БА. Исследование периферической крови у пациентов с хронической патологией органов дыхания продемонстрировало следующие закономерности: у пациентов с врожденными хроническими неспецифическими заболеваниями легких -

нейтрофильный лейкоцитоз (от 11×10^9 до 18×10^9) у 5 детей (62,5%), увеличение СОЭ - 6 детей (75,0%), анемия легкой степени у 2-х (25,0%); 11 детей (22,9%) с БА выявлен умеренный лейкоцитоз до 11×10^9 , лимфоцитоз – у 35 (72,9%) детей, увеличение СОЭ – у 11 (22,9%), эозинофилия 37 детей (77,1%). Рентгенологическая картина отражала изменения типичные для определенной нозологии, так у 27,0% пациентов с БА отмечалась повышенная прозрачность легочной ткани, усиление легочного рисунка, у 19 (39,6%) - расширение и неструктурность корней, расширение межреберных промежутков и горизонтальное стояние ребер. Из 8 пациентов с муковисцидозом и хроническим бронхитом усиление легочного рисунка выявлено у всех детей - 100,0%, установленные фибринозные изменения имелись у 6-х - 75%. Всем пациентам проведено лечение в условиях стационара, объем терапии зависел от повода обращения и тяжести течения основного и сопутствующих заболеваний.

Определение функционального состояния органов дыхания проведено методом КБФГ на аппарате «Паттерн 01» и классической спирометрии – лаборатории Jaeger «MasterScreen Body». Помимо определения исходных показателей, позволяющих определить наличие бронхообструктивных изменений, нами поставлена задача по разработке критериев ОБО, путем сопоставления 2-х методов – одного, являющегося «золотым стандартом» и метода, позволяющего исследовать функции внешнего дыхания без активного участия пациента, что позволит расширить диагностические возможности применения КБФГ и повысить диагностику состояний, протекающих с БОС, в том числе и БА. Исследование проводилось с последовательным выполнением КБФГ затем спирометрии, после чего пациенты получали ингаляцию с бронхолитическим препаратом и по истечению определенного времени, зависящего от выбора бронхолитика (при ингаляции сальбутамола повторные измерения проводились через 15 мин, комбинации фенотерола с ипротропиумом бромидом - через 30 минут), повторной регистрацией дыхательных паттернов с сохраненной выше

обозначенной последовательностью. При соблюдении такого подхода мы достигли нивелирования возможного влияния форсированного дыхания при проведении спирометрии на возникновение гиперреактивности бронхиального дерева. Для разработки критерия ОБО методом КБФГ нами была предпринята попытка по сопоставлению общепризнанного наиболее достоверного и широко используемого показателя ОБО – $\Delta\text{ОФВ1}$ (процент изменения ОФВ за первую секунду до- и после ингаляции бронхолитика) с $\Delta\text{АКРД}$ в высокочастотном спектре. ОБО оценивалась визуально и путем расчета $\Delta\text{АКРД} = \text{АКРД}_{\text{после}} - \text{АКРД}_{\text{до}} / \text{АКРД}_{\text{до}} * 100\%$, где АКРД до - АКРД до-, АКРД после - после ингаляции бронхолитика. При проведении спирометрии ОБО определяли путем расчёта $\Delta\text{ОФВ1} = \text{ОФВ1}_{\text{после}} - \text{ОФВ1}_{\text{до}} / \text{ОФВ1}_{\text{до}} * 100\%$, где ОФВ1 до - ОФВ1 до-, ОФВ1 после - после ингаляции бронхолитика [4, 113]. Учитывая то, что в качестве стандартизованного препарата для БДТ используется сальбутамол, а в педиатрической практике преимущество отдается комбинированному препарату (фенотерол с ипротропиумом бромида – беродуал), то с целью проведения полного анализа и сопоставления полученных результатов при проведении двух методов оценки функции внешнего дыхания, была исследована обратимость при использовании двух обозначенных препаратов в возрастной дозировке, регистрация паттернов дыхания проводилась с интервалом в один день. Для устранения влияния фактора времени на результат БДТ в связи с проводимой терапией и уменьшением степени обструкции, следовательно, уменьшением разницы между показателями до- и после- ингаляции бронхолитика и достоверности результатов, пациенты 4-ой группы были разделены методом слепых конвертов на две подгруппы: подгруппа 4А состояла из 25 детей, БДТ выполнялся с последовательным применением сальбутамола, затем комбинацией фенотерола с ипротропиумом бромида; в подгруппе 4Б 31 ребенку последовательно выполнен БДТ в обратной последовательности. В группе здоровых - БДТ

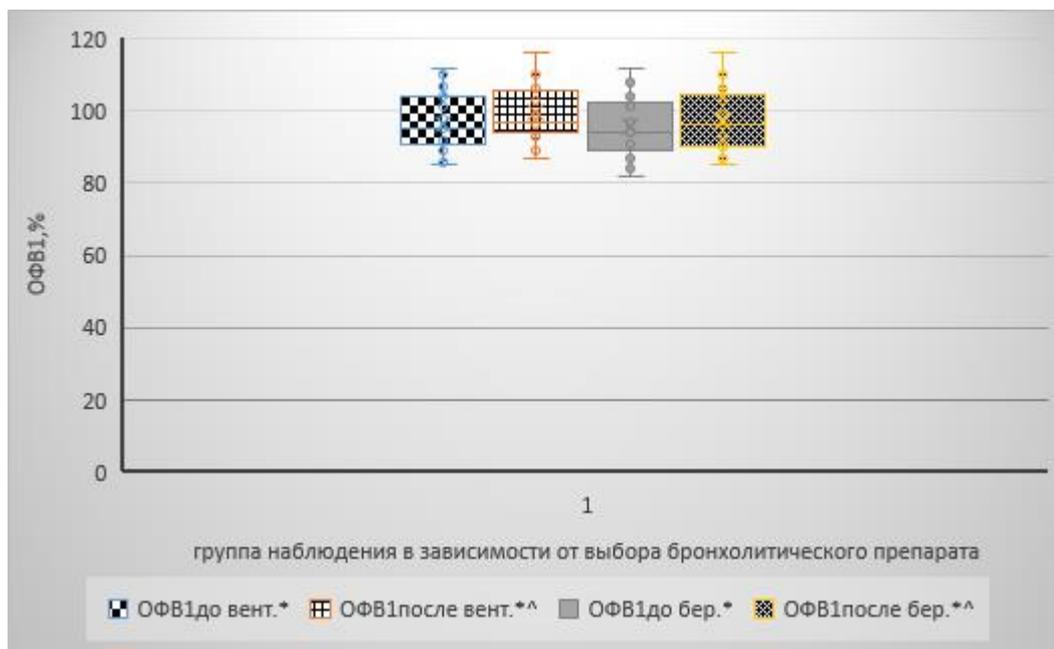
проводился в последовательности сальбутамол → комбинация фенотерола с ипротропиумом бромидом.

В ходе использования КБФГ для диагностики ОБО нами предложен алгоритм действия, позволяющий уточнить методику расчёта АКРД для этой цели. Учитывая, что для анализа паттерна выбирается один из наиболее презентабельных с точки зрения чистоты записи (отсутствие помех) четырёхсекундный промежуток с несколькими дыхательными циклами, для диагностики наличия или отсутствия БОС достаточно визуальной оценки паттерна. Для диагностики ОБО с количественной сравнительной оценкой паттерна до- и после ингаляции бронхолитика считаем необходимым определения среднего значения АКРД в высокочастотном спектре не менее чем в трёх последовательных дыхательных циклах ввиду их относительной variability по изучаемому показателю. Данный принцип (расчет среднего показателя) положен в оценку результатов методом спирометрии. Установленный алгоритм позволяет сформировать единый подход в оценке ОБО, методом КБФГ и использовать его для объективизации результатов.

Проведение БДТ двумя бронхолитическими препаратами методами КБФГ и спирометрии в группе здоровых показало отсутствие достоверно значимых отличий по показателям $ОФВ1_{до}$ и $ОФВ1_{после}$ ($p = 0,2$ в обоих случаях) при использовании препарата как сальбутамола, так и комбинации фенотерола с ипротропиумом бромидом. При ингалировании сальбутамола: $ОФВ1_{до}$ - 95,0 (93,0 - 103,7),% от долженствующего; $ОФВ1_{после}$ - 97,0 (94,0 - 105,0),% от долженствующего; $\Delta ОФВ1$ - 2,8 (1,8 - 4,1),% ($p = 0,2$). При применении комбинации фенотерола с ипротропиумом бромидом: $ОФВ1_{до}$ - 94,5 (89,0 - 102,0),% от долженствующего; $ОФВ1_{после}$ - 96,5 (90,0 - 103,7),% от долженствующего; $\Delta ОФВ1$ - 2,0 (1,0 - 3,3),% ($p = 0,2$). По показателям обратимости после применения двух препаратов также не установлено достоверных отличий ($p = 0,6$, в обоих случаях). $\Delta ОФВ1$ (сальбутамол) - 2,8 (1,8 - 4,1),% ; $\Delta ОФВ1$ (комбинация фенотерола с ипротропиумом бромидом) -

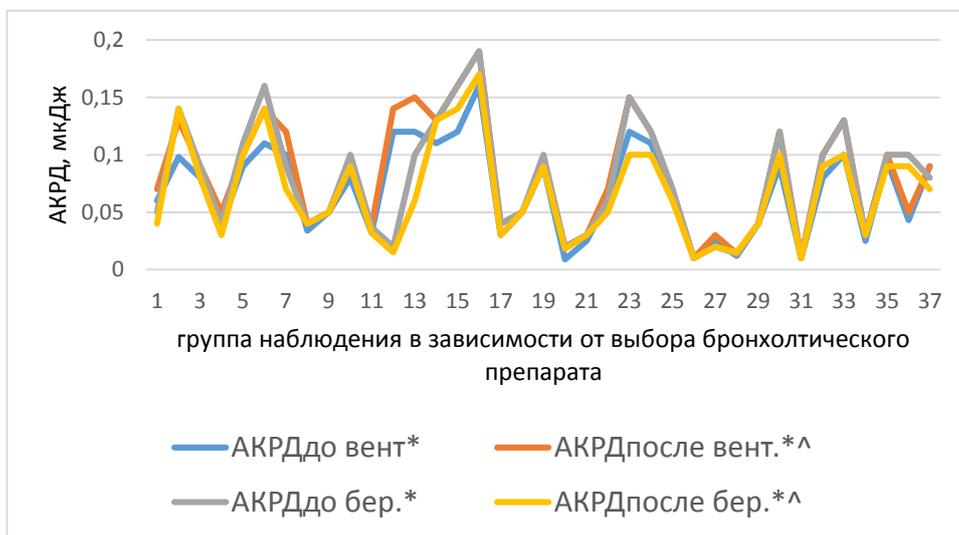
2,0 (1,0 - 3,3),% ($p = 0,6$), что свидетельствует о сопоставимости обратимости двух препаратов (рис. 19).

По показателям АКРД получены аналогично сопоставимые результаты, изначально зарегистрированные в пределах референсных значений показатели АКРДдо в высокочастотном спектре, не показали достоверных отличий с показателями АКРДпосле после проведения БДТ обоими препаратами ($p = 0,3$). : при использовании сальбутамола АКРДдо - 0,08 (0,04 - 0,10),мкДж, АКРДпосле - 0,06 (0,03 - 0,09),мкДж, Δ АКРД - (-10,00 (-16,66 - 0,00)),% ($p = 0,3$); при проведении ингаляции комбинированным препаратом фенотерола с ипротропиумом бромида АКРДдо - 0,08 (0,04 - 0,12), мкДж, АКРДпосле - 0,07 (0,03 - 0,09),мкДж, Δ АКРД - (-14,28 (-20,00 - (-8,75))),% ($p = 0,3$), что свидетельствует об отсутствии достоверных отличий (рис. 20). При сравнении Δ АКРД(сальбутамол) и Δ АКРД(комбинация фенотерола с ипротропиумом бромида), достоверно значимых отличий также не установлено $p = 0,09$. Таким образом, полученная сопоставимость по двум исследуемым показателям - Δ ОФВ1 и Δ АКРД, а также по применению вышеописанных бронхолитиков позволяет экстраполировать данную сопоставимость на группу пациентов с хроническими заболеваниями органов дыхания.



Примечание: *- $p = 0,2$, методом Манна-Уитни до и после ингаляции бронхолитика; ^ - $p = 0,6$, методом Манна-Уитни между показателями ОФВ1 после после проведения ингаляции вентолином и беродуалом с интервалом в один день

Рис. 19. Динамика показателей ОФВ1,% до и после проведения бронходилатационного теста в 3-й группе (здоровые дети) в зависимости от выбора бронхолитического препарата.



Примечание: *- $p > 0,05$, методом Манна-Уитни до и после ингаляции бронхолитика; ^ - $p > 0,05$, методом Манна-Уитни между показателями АКРД после после проведения ингаляции салбутамолом и беродуалом с интервалом в один день

Рис. 20. Динамика показателей АКРД, мкДж до и после проведения бронходилатационного теста в 3-й группе (здоровые дети) в зависимости от выбора бронхолитического препарата.

При сопоставлении полученных значений Δ АКРД с Δ ОФВ1 в группе пациентов с хроническими бронхолегочными заболеваниями, в качестве порогового уровня АКРД в высокочастотном спектре в диагностике БОС принято его значение 0,2 мкДж ($< 0,2$ мкДж – норма; $> 0,2$ мкДж, что указывает на наличие скрытой бронхиальной обструкции [44]. В качестве порогового уровня ОБО по данным спирометрии считали его известное стандартное значение - более 12% [4, 114]. Проведенный анализ сопоставимости показателей АКРДдо, АКРДпосле, Δ АКРД, ОФВ1до, ОФВ1после, Δ ОФВ1 на подгруппе 4А с подгруппой 4Б не показал достоверно значимых отличий ($p > 0,05$ по всем показателям). Что указывает на возможность применения в качестве бронхолитического препарата комбинацию фенотерола с ипротропиумом бромида с целью дальнейшей разработки критерия ОБО.

Изначально зарегистрированный уровень ОФВ1 составлял $78,2 \pm 8,4\%$, АКРД в высокочастотном спектре у всех детей 4-й группы был повышенным и составлял $2,5 \pm 1,5$ мкДж. В ходе проведения БДТ у 14 пациентов с диагнозом БА из 56 (25,0%) пациентов 4 группы было установлено снижение АКРД в высокочастотном спектре ниже порогового значения, что расценено нами как полная ОБО по данным спирометрии отмечалось увеличение ОФВ1. Наглядно динамика АКРД в высокочастотном спектре при полной ОБО представлена на рис. 21 на примере пациента К., 4 года, БА атопическая, персистирующая, период обострения, неконтролируемая. АКРДдо - 2,01 мкДж (паттерн 1). АКРДпосле - 0,09 мкДж (паттерн 2), Δ АКРД = - 95,6%. Полученные результаты согласуются с данными спирометрии этого пациента: ОФВ1до = 71,8% от нормы, ОФВ1после = 104,2% от нормы, Δ ОФВ1= 45,1%

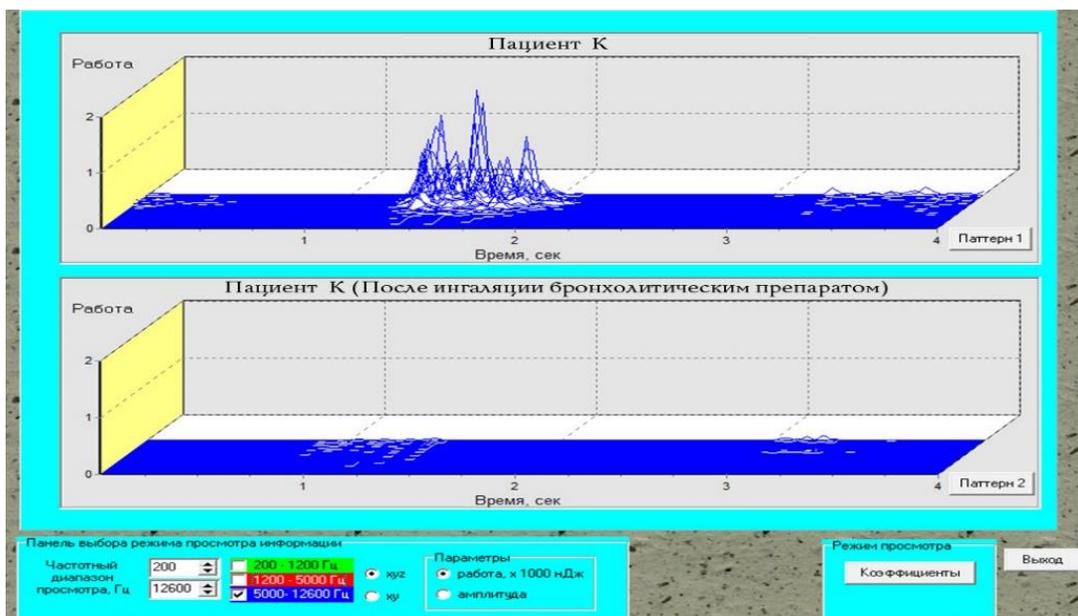


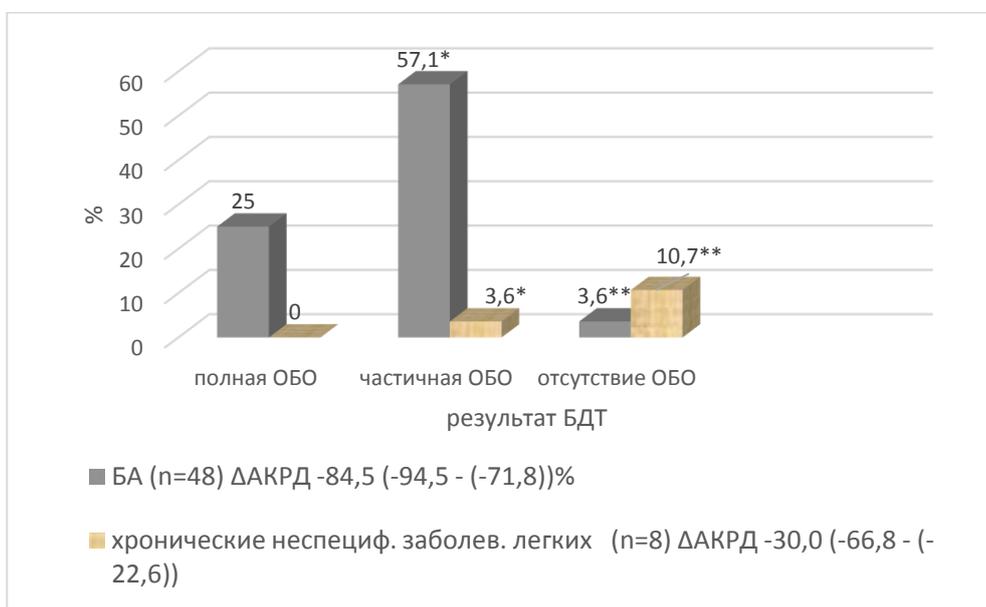
Рис. 21. Визуальная оценка паттернов дыхания в высокочастотном спектре пациента К., 4 г. в периоде стихающего обострения БА до- (паттерн 1) и после (паттерн 2) ингаляции бронхолитика (режим «сравнение пациентов»).

Дальнейшее определение порогового уровня частичной ОБО по показателю Δ АКРД по аналогии со спирометрическим параметром Δ ОФВ1 было проведено на пациентах 4-й группы с отсутствием полной ОБО по данным спирометрии ($n = 42$), методом линейной корреляции установлена сильная и статистически значимая обратная связь между Δ ОФВ1 и Δ АКРД ($r = -0,773$, $p = 0,01$), что также подтверждало возможность использования Δ АКРД для диагностики ОБО. Путем автоматического расчета уравнение регрессии (согласно выборочным данным) будет иметь вид $y = -3,8684x - 4,4334$. Показатели ОФВ1после и АКРДпосле имеют разнонаправленное действие (улучшение проводимости после БДТ и соответственно увеличение показателя ОФВ1, уменьшение АКРД в высокочастотном спектре), что означает с увеличением на 1 единицу x - (Δ ОФВ1) y - (Δ АКРД) понижается в среднем на $-3,8684$. Подставляя общепринятое пороговое значение Δ ОФВ1 ($x=12\%$), получено значение $y = -50,9\%$. Таким образом, Δ АКРД $> 50,0\%$ следует считать критерием наличия ОБО. Учитывая полученный критерий ОБО методом КБФГ пациенты 4 группы были распределены следующим

образом (рис. 22), что наглядно отражает изменения более характерные для БА – наличие обратимости БОС, чем для хронических неспецифических заболеваний лёгких, методом углового преобразования Фишера установлены статистически значимые различия более частой встречаемости полной и частичной ОБО при БА ($p = 0,01$).

Методом Манна-Уитни получена достоверная разница по средней величине Δ АКРД = -84,5 (-94,5 - (-71,8))%, что подтверждает большую ОБО при БА, в то время как у детей с муковисцидозом и хроническим бронхитом показатель Δ АКРД составил -30 (-45,8 - (-22,6)) ($p = 0,0002$).

Рассчитанная диагностическая эффективность ОБО методом КБФГ по следующим параметрам: чувствительность – 96,9%, специфичность - 77,8%, прогностичность положительного результата – 94,1%, отрицательного – 87,5% продемонстрировала высокое качество разработанного критерия ОБО методом КБФГ, соответствующая значению Δ АКРД более 50%, что может быть принято за пороговое значение наличия ОБО при оценке БДТ.



Примечание: * $p = 0,01$, методом Манна-Уитни пациенты с бронхиальной астмой и хроническими неспецифическими заболеваниями легких по наличию частичной обратимости бронхиальной обструкции,

** $p = 0,01$ методом Манна-Уитни пациенты с бронхиальной астмой и хроническими неспецифическими заболеваниями легких по отсутствию обратимости бронхиальной обструкции.

Рис. 22. Распределение пациентов с хронической патологией бронхолегочной системы ($n = 56$) по результатам БДТ в зависимости от обратимости бронхиальной обструкции по показателю Δ АКРД, %

Третий этап настоящего исследования характеризовался как проспективное когортное сравнительное исследование, для проведения которого методом сплошной выборки была набрана группа (5-я клиническая группа) пациентов ($n = 72$ ребенка, которые поступали в педиатрическое отделение №4 СГКБ по поводу обострения БА с октября 2013 г. по июнь 2016 г., часть детей (36 человек) в возрасте 5-и лет и старше была представлена пациентами из 1-ой клинической группы), в соответствии с критериями включения в 5-ю группу. Критериями включения были: верифицированный или установленный впервые диагноз БА; отсутствие тяжелой сопутствующей патологии, особенно со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной системы (БА – основной диагноз); наличие добровольного информированного согласия одного из родителей на участие ребёнка в исследовании. Критерии исключения: тяжелое течение БА; наличие в анамнезе факта активного или пассивного курения; смена места жительства; невозможность отмены базисной терапии у пациентов с БА на момент обследования; нерегулярное выполнение необходимого объема обследования; отказ законных представителей ребенка от проведения исследования после его начала. Задачей решаемой в ходе реализации данного этапа явилась оптимизация диагностики БА у детей в возрасте до 5-и лет, путем выделения дифференциально-диагностических признаков БА, при последовательном выполнении следующих разделов работы: исследование закономерностей АКРД в различные периоды течения БА, определение ОБО, исследование газов в выдыхаемом воздухе – определение уровня NO, и CO, сопоставления полученных результатов между собой.

Клиническая характеристика пациентов 5-ой клинической группы с БА, укладывалась в критерии соответствия диагноза БА, изложенных в НП, клинических рекомендациях и GINA [12, 32, 75, 76, 113, 181, 182]. По половому составу группа была представлена 41 (56,9%) мальчиком и 31 (43,1%) девочкой, в возрасте 4,90 (3,11 - 6,02) лет. Для сравнительного анализа исследуемых показателей в зависимости от возраста

в группу включены разновозрастные дети. На момент поступления интермиттирующая БА отмечалась у 9-и (12,5%), лёгкая персистирующая у 22-х (30,6%), среднетяжёлая персистирующая в 41 (56,9%) случаев. В ОАК - эозинофилия (увеличение более 5%) установлена у 46 больных БА (63,8%). Среди сопутствующей патологии наибольшая частота встречаемости БА отмечается с другими аллергозаболеваниями у 34 пациентов (47,2%), паразитарные заболевания - у 30 детей (41,6%), патология ЛОР-органов на третьем месте по частоте встречаемости – у 25 (34,7%) детей. В целом сопутствующие заболевания зарегистрированы у 63 пациентов, что составило 87,5% от общего их числа. Всем пациентам проведена консультация врачами-специалистами соответствующего профиля.

Аллергологическое исследование методами *in vitro* и/или *in vivo* установило повышенный уровень общего IgE отмечен у 64 пациентов (88,9%) и составил в среднем по величине медианы 292,0 Ме/мл (от 20,1 до 2375,0 Ме/мл). Кожное аллергологическое исследование (*prik-test*) проведено 25 пациентам, 47 детей обследовано на уровень специфических IgE, таким образом было установлено бытовая сенсibilизация на первом ранговом месте – у 35 (48,6%), на втором месте эпидермальная сенсibilизация – у 23 (31,9%) детей, третье место разделили пищевая и пыльцевая сенсibilизации – 19 (26,3%) и 18 (25,0%) пациентов, соответственно. Поливалентная сенсibilизация превалирует над моновалентной – 43 (59,7%) против 9 (12,5%), бивалентная у 15 (20,8%) у остальных детей спектр сенсibilизации установлен не был.

Вентиляционные изменения по бронхообструктивному типу методом спирометрии были установлены у 8-и детей, смешанный тип - у 3-х из 19 пациентов (26,0%), что связано с недостаточной кооперацией врач-пациент в силу возраста при этом у 8-и детей вентиляционной недостаточности установлено не было, после выполнения пробы с дозированной физической нагрузкой (20 интенсивных приседаний) было установлено наличие ГБД. Всем пациентам 5-й группы выполнена КБФГ с БДТ. При этом Ме и

интерквартильный диапазон составил 2,8 (1,83 – 3,2) мкДж на момент поступления, что объективно подтверждало наличие бронхообструкции.

После купирования приступа (лечение проводилось в полном объеме и в соответствии с НП и клиническими рекомендациями), 2-м пациентам с интермиттирующей БА была переоценена степень контроля, и в соответствии с критериями степени тяжести, выставлена легкая персистирующая БА, что определило объем базисной терапии. Выписка пациентов осуществлялась при условии полного купирования обострения и стабильного клинического состояния (отсутствие одышки, кашля, хрипов в лёгких). На момент выписки 65-и пациентам была назначена базисная терапия в соответствии с возрастом, степенью контроля и согласно НП, клиническим рекомендациям [12, 75, 76, 112].

Учитывая то, что диагностика БА у детей в возрасте до 5-и лет продолжает оставаться сложной задачей с практической точки зрения врача. С одной стороны, в основе диагностики БА лежит клиничко-anamнестический подход, без возможности подтверждения диагноза путем установления вентиляционных нарушений стандартным методом [4, 12, 32, 75, 76, 112, 181, 182], с другой - сложность дифференциальной диагностики состояний, протекающих с БОС [16, 37, 45, 69], что указывает на необходимость разработки дополнительных инструментов, позволяющих установить диагноз БА у пациентов данного возраста. Опираясь на патогенетические основы БА, такие как наличие хронического воспаления в бронхиальном дереве и вентиляционные нарушения по бронхообструктивному типу, наличие ОБО [32, 75, 76, 181, 182, 249], позволяют путем объективного подтверждения их повысить точность диагностики БА. С целью выделения дифференциально-диагностических критериев БА у детей в возрасте 5-и лет и младше, выполнено динамическое наблюдение после выписки из стационара в течение 6-и недель с интервалом в 1-ую неделю за пациентами 5-й группы. На каждом отрезке времени пациентам проводилось исследование методом КБФГ и выполнялся БДТ, с формированием представления динамики АКРД

в высокочастотном спектре в зависимости от длительности и объема терапии. Пациентам, получающим базисную терапию, для достоверности результатов, производилась отмена приема всех препаратов, влияющих на проводимость бронхов не менее чем за одни сутки).

В ходе третьего этапа были решены две задачи путем последовательного их выполнения:

- исследование закономерностей динамики показателей АКРД и ΔАКРД в высокочастотном спектре, с формированием представления течения БА; определение уровня газовых метаболитов в выдыхаемом воздухе (FeNO и CO) у пациентов 5-й клинической группы с течением времени от последнего приступа БА; сопоставление выше обозначенных показателей, с группой здоровых детей и последующим соотношением между собой – АКРД в высокочастотном спектре, показателей БДТ, значений метаболитов в выдыхаемом воздухе (NO, ppb и CO, ppm) установление закономерностей свойственных для БА в различные периоды течения заболевания;

- исследование возможности применения установленных закономерностей с целью дифференциальной диагностики состояний, протекающих с явлениями ГБД и/или БОС.

Так как применение спирометрии и пикфлоуметрии требует хорошей кооперации с пациентом, для выполнения необходимых дыхательных маневров, что имеет ряд ограничений для детей в возрасте до 5-и лет [4, 75, 76, 113, 114, 122], и вероятное возникновение ГБД в ответ на форсированного дыхания [4, 36], может снижать достоверность результата, остается актуальным поиск инструмента для мониторинга состояния БА. Оценка закономерностей изменения АКРД в высокочастотном спектре в различные периоды течения БА у детей позволило показать возможность применения метода КБФГ с целью мониторинга состояния, в том числе установления скрытой бронхиальной обструкции.

Регулярный физикальный осмотр с уточнением степени контроля (отсутствие увеличения частоты респираторных симптомов, сохранение

физической активности и учет потребности в β 2-АКК), не выявил ухудшения состояния, терапия проводилась в назначенном объеме. Однако при мониторинге показателей АКРД нами зарегистрированы повышенные значения АКРД в высокочастотном спектре, что указывает на наличие сохраняющихся скрытых бронхообструктивных изменений даже при отсутствии явных клинических проявлений. Так, через 6 недель наблюдения лишь у 11 пациентов (15,3%) отмечалось снижение АКРД в высокочастотном спектре до нормы - 0,15 (0,12-0,19 мкДж), в то время как у 61 пациента (84,7%) показатели АКРД в высокочастотном спектре оставались повышенными и составляли - 0,40 (0,23 – 0,45), мкДж. Следует отметить, что снижение АКРД в высокочастотном спектре происходило за счет пациентов, получающих базисную терапию (монотерапия ИГКС или комбинированную), в то время как среди 7-и пациентов, получающих терапию β 2-АКД по необходимости, без базисной терапии продемонстрировали сохраняющийся скрытый бронхоспазм. Удельный вес детей, показавших сохранение повышенного АКРД в высокочастотном спектре в динамике в зависимости от наличия базисной терапии и отсутствия таковой приведен на рисунке 23.

Стойкое повышение АКРД в высокочастотном спектре у 7-и пациентов с легкой интермиттирующей БА, свидетельствовало о наличии скрытого бронхоспазма, а также положительная ОБО (частичная) по БДТ, позволило пересмотреть степень контроля на основании объективной картины – сохранение скрытого бронхоспазма, данным пациентам была назначена базисная терапия (в виде монотерапии ИГКС (будесонид в виде микронизированной суспензии 0,25 – 0,5 мкг – 2 раза в сутки)). Длительность терапии и критерии перевода пациента на монотерапию ИГКС определялась по достижению контролируемого течения БА в каждом конкретном случае индивидуально [12, 32, 75, 76, 113, 181, 182].

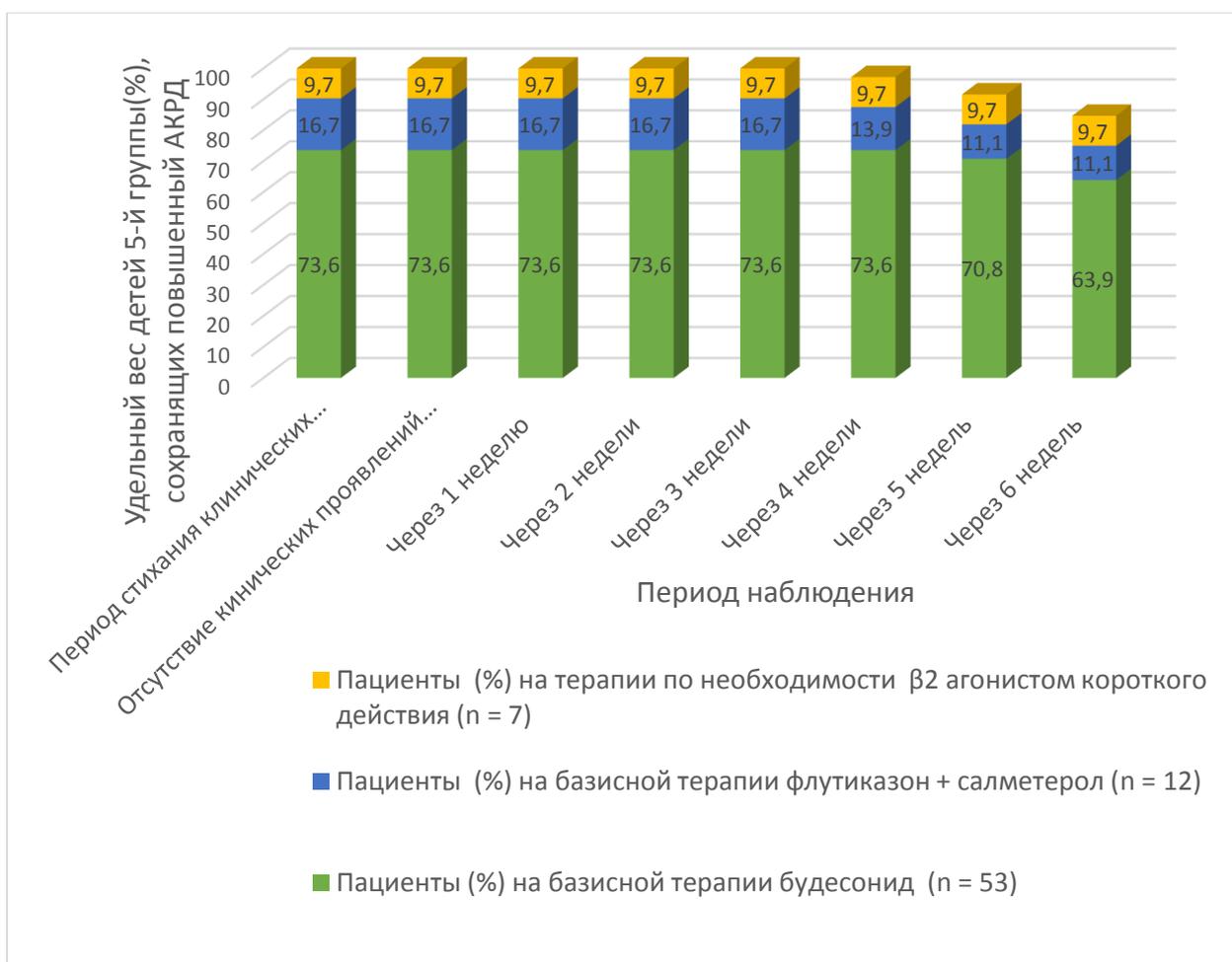
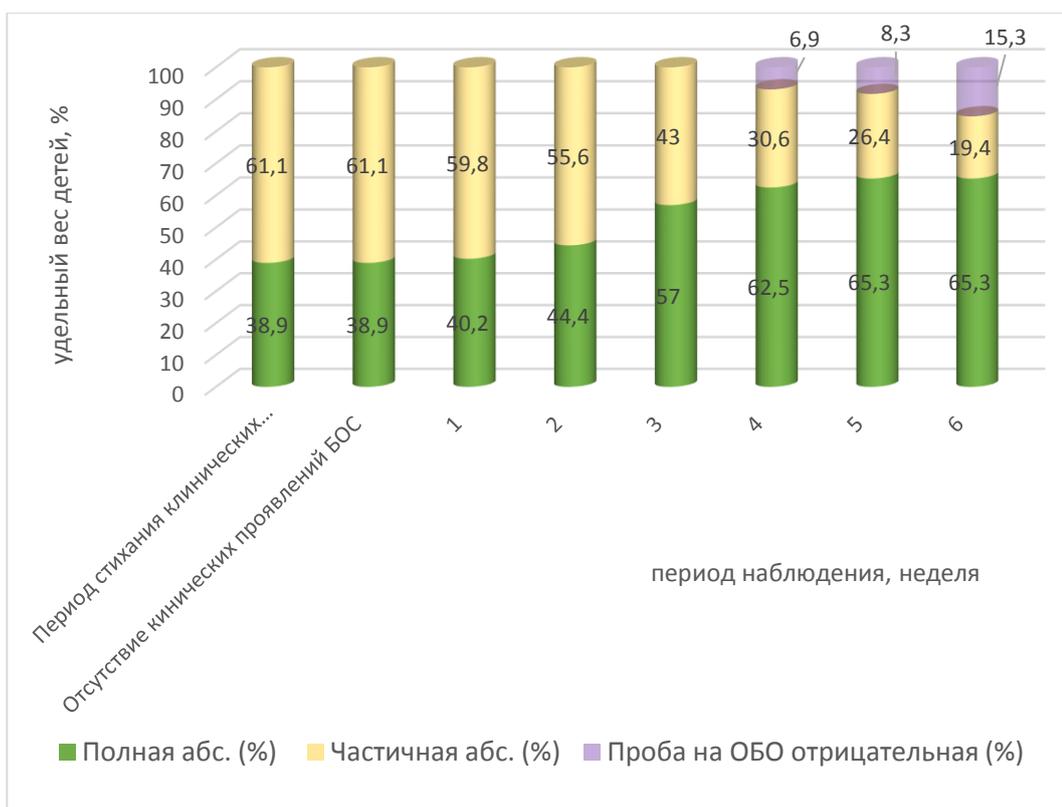


Рис. 23. Удельный вес пациентов 5-й группы (%), с повышенными показателями АКРД в зависимости от длительности наблюдения и объема терапии.

БДТ на установление степени ОБО проводился на фоне отмены бронходилатационных препаратов не менее чем на 12 часов [4, 113], вследствие невозможности соблюдения данного условия проба на ОБО в период развернутой клинической картины не проводилась. При стихании обострения по результатам БДТ было установлено - полная ОБО у 28 детей (38,9%), частичная обратимость у 44 пациентов (61,1%), дальнейшая регистрация БДТ на протяжении 6-и недель показала следующее соотношение (рис. 24).



Примечание: * при нормальном показателе АКРД проба с бронхолитиком отрицательная, что соответствует показателям нормальной проходимости бронхиального дерева

Рис. 24. Распределение пациентов 5-й группы (%), в зависимости от степени ОБО.

Анализ вышеописанных результатов свидетельствует в пользу применения метода КБФГ для установления исходного состояния пациента, мониторинга эффективности терапии и определения показаний для её коррекции, а также установленные закономерности длительно сохраняющегося повышенного АКРД в высокочастотном спектре, что отражает скрытый бронхоспазм, свойственный для хронически протекающего заболеваний, в том числе и БА.

Далее проведенная сравнительная оценка диагностической значимости уровней FeNO и CO (монооксида углерода) в выдыхаемом воздухе при БА у детей в зависимости от возраста и стадии заболевания, позволила установить наличие и характер воспаления в бронхиальном дереве по уровню выдыхаемых метаболитов. По данным литературы повышение в выдыхаемом воздухе NO (ppb) согласуется с наличием эозинофильного воспаления [70,

75, 76, 93, 131, 170, 181, 182, 235]. В свою очередь повышение уровня СО (ppm) отражает наличие воспаления в организме не зависимо от его характера [194, 200, 270, 284, 286]. С целью установления референсных значений FeNO и СО проведено одномоментное их определение на группе (6-я группа) практически здоровых детей 2 – 17 лет (n=49), не имевших в анамнезе симптомов бронхиальной обструкции. Были получены следующие значения метаболитов в выдыхаемом воздухе: уровень FeNO составил 3,69 (2,00 – 5,00), ppb, уровень СО - 1,63 (1,00 — 2,00), ppm не зависимо от пола и возраста в обоих случаях.

Установление диагностически значимых параметров изменения метаболитов в выдыхаемом воздухе при БА, было определено путем динамического измерения FeNO и СО за пациентами 5-й группы на момент обострения и на протяжении 6-и недельного мониторинга с интервалом в одну неделю, результаты приведены в таблице 48. Полученное нами повышенное значение уровня FeNO в период обострения - 12,00 (9,00 – 18,00) ppb и быстрое снижение его на фоне проводимой терапии ИГКС - 3,45 (2,00 – 4,55) ppb с приближением показателей к пороговым значениям у здоровых (отсутствие достоверно значимых отличий методом Манна-Уйтни $p=0,7$) свидетельствует об актуальности определения данного метаболита в период обострения с целью установления характера воспаления (эозинофильного), а также оценки эффективности терапии ИГКС в динамике. Однако, применение уровня FeNO в период отсутствия клинических проявлений вследствие его гормонозависимого снижения, уменьшает его диагностическую значимость вне обострения.

При сопоставлении уровня СО в выдыхаемом воздухе у пациентов 5-й и 6-й групп, были установлены статистически значимые различия методом Манна-Уйтни $p = 0,002$, независимо от возраста, пола и периода заболевания. При обострении уровень СО - 5,7 (5,0 – 6,0) ppm, в период ремиссии - 3,6 (3,0 – 4,0) ppm. Несмотря на некоторое снижение СО в выдыхаемом воздухе в период ремиссии, уровень СО сохранялся стабильно повышенным, что

указывает на диагностическую ценность определения данного метаболита вне обострения.

Резюмируя вышесказанное, следует отметить что определение метаболитов в выдыхаемом воздухе является неинвазивным, простым в применении методом диагностики воспаления в бронхиальном дереве у детей. Определенную эффективность в период отсутствия клинических проявлений показало определение уровня СО по сравнению с уровнем NO в выдыхаемом воздухе, т.к. сохраняет повышенный уровень не зависимо от терапии ИГКС. В то же время следует учитывать возможные ограничения применения данного метода у пациентов с наличием пассивного курения.

Проведение корреляционного анализа методом Спирмена по взаимосвязи повышенных значений АКРД в высокочастотном спектре с показателями FeNO и СО в период обострения показало высокую достоверно значимую корреляцию ($r = 0,8$ $p = 0,01$) ($r = 0,9$ $p = 0,01$), соответственно, в период ремиссии слабая корреляционная связь между показателями уровня NO и показателями АКРД в высокочастотном спектре ($r = 0,261$, $p = 0,008$ $0,05$) и средней силы связь между СО и АКРД в высокочастотном спектре ($r = 0,55$, $p = 0,01$).

Сопоставление полученных данных по динамике АКРД в высокочастотном спектре - длительно сохраняющаяся (у 61 пациента (84,7%)) скрытая бронхообструкция, положительная проба на ОБО и уровню СО - наличие длительно повышенного уровня монооксида углерода по сравнению с группой здоровых, продемонстрированная средней силы связь между показателями АКРД и уровнем СО в выдыхаемом воздухе могут позволить использовать данные показатели с целью выявления изменений в бронхиальном дереве при обращении пациентов вне обострения. В тоже время зависимость уровня оксида азота от возраста, наличия эозинофильного воспаления, существование различных фенотипов БА, быстрое снижение его уровня на фоне терапии ИГКС понижает диагностическую значимость определения данного метаболита в выдыхаемом воздухе с целью

диагностики БА в период отсутствия клинических проявлений. Полученные результаты положены в основу диагностических критериев БА. В рамках 3-го этапа отдельно было проведено проспективное когортное исследование пациентов методом сплошной выборки с рецидивирующим БОС и/или эпизодами малопродуктивного кашля после ОРВИ – 7-я группа, в основу отбора детей с острым обструктивным бронхитом (ООБ) положены данные, изложенные в Классификации клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей (2009) [91]. В 7-ю группу вошло 48 детей - 28 (58,3%) мальчика и 20 девочек (41,7%) в возрасте до 5-ти лет.

Таблица 48.

Динамика показателей АКРД, мкДж в высокочастотном спектре, FeNO, ppb, уровня CO, ppm в выдыхаемом воздухе у пациентов 5-й клинической группы

Показатели	Период наблюдения							
	Стихающее обострение	Отсутствие клинических проявлений БОС (перед выпиской)	Через 1 неделю после выписки из стационара	Через 2 недели после выписки из стационара	Через 3 недели после выписки из стационара	Через 4 недели после выписки из стационара	Через 5 недель после выписки из стационара	Через 6 недель после исчезновения клинических проявлений
АКРД, кДж* Me(Q1-Q3)	2,30* (1,50 – 2,78)	1,96* (1,45 – 2,35)	0,99*# (0,75 – 1,25)	0,65*# (0,50- 0,74)	0,56*# (0,43 – 0,67)	0,48*# (0,34 – 0,6)	0,42*# (0,24 – 0,46)	0,40*# (0,23 – 0,45)
FeNO (общ.), ppb, Me(Q1-Q3)	9,00* (7,00 – 10,0)	5,08* (4,00 – 6,00)	4,26*# (3,00 - 5,00)	3,69# (3,00 – 4,50)	3,50# (3,00 – 4,55)	3,45# (2,00 – 4,55)	3,45# (2,00 – 4,50)	3,47# (2,10 – 4,57)
CO, ppm, Me(Q1-Q3)	5,7* (5,0 – 6,0)	5,2* (4,0 – 6,0)	3,6*# (3,0 - 4,0)	3,6*# (3,00 - 4,0)	3,5*# (3,00 – 4,0)	3,5*# (3,0 – 4,0)	3,5*# (3,0 – 4,0)	3,4*# (3,0 – 4,3)
Здоровые; FeNO, ppb; Me(Q1-Q3)	3,69 (2,00 – 5,00)							
Здоровые; CO; ppm; Me(Q1-Q3)	1,63 (1,00 – 2,00)							
Здоровые; АКРД, мкДж; Me(Q1-Q3)	0,1 (0,03 – 0,19)							

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

Пациентам проведено определение АКРД в высокочастотном спектре, проба на ОБО, уровня монооксида углерод в динамике - в момент развернутой клинической картины, стихания процесса, при отсутствии клинической картины БОС (отсутствие кашля, одышки, свистящих хрипов) непосредственно перед выпиской пациентов из стационара и на протяжении 6-и недель с интервалом в 1 неделю после выписки.

При обследовании пациентов в период клинических проявлений у всех детей выявлен повышенный уровень СО в выдыхаемом воздухе 4,0 (4,0-8,0) ppm и регистрировались повышенные значения АКРД в высокочастотном спектре - 1,90 (1,30-2,80) мкДж, что свидетельствовало о скрытых вентиляционных нарушениях. Проведенный в период стихания клинических проявлений БДТ, показал положительную ОБО у 37 детей (77,0%) - полную ОБО, у 11 пациентов (22,9%)— частичную обратимость. Следует отметить, что при последующих проведениях БДТ на протяжении всего периода наблюдения (исключение составляли только пациенты, у которых значения АКРД были в пределах референсных – БДТ не проводился) проба на ОБО у всех пациентов была положительной. Дальнейшее наблюдение позволило разделить пациентов 7-й группы на три подгруппы. Так, уровень СО в выдыхаемом воздухе у 38 пациентов (79,2%) сохранялся повышенным и составлял 5,28 (4 – 6) ppm, у 10 детей (20,8%) уровень СО соответствовал нормальным значениям 2,0 (1,0 – 3,0) ppm, при этом у всех детей показатель АКРД в высокочастотном спектре оставался повышенным. Десять пациентов с нормальным уровнем СО были выделены в отдельную подгруппу наблюдения (группа 7А) и имели следующие характеристики – наличие скрытых вентиляционных нарушений АКРД = 0,51 (0,43 — 0,58) мкДж, и положительный БДТ во всех случаях.

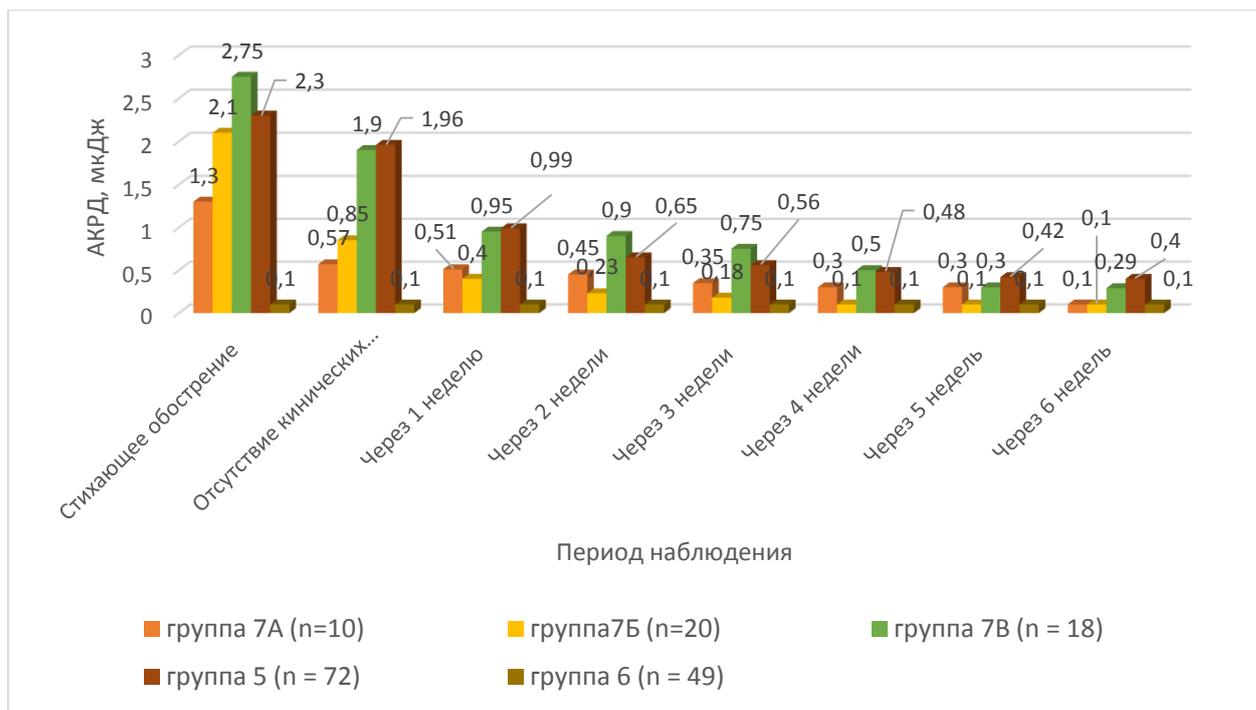


Рис. 25. Сравнительная характеристика показателя АКРД, мкДж в высокочастотном спектре пациентов групп 7А (n = 10), 7Б (n = 20), 7В (n = 18) с пациентами 5 (n = 72) и 6-й (n = 49) групп.

Приведенная на рисунках 25 и 26 динамика АКРД в высокочастотном спектре и уровня монооксида углерода пациентов 7-й группы в сравнении с пациентами 5-й и 6-й групп наглядно демонстрирует разделение пациентов после перенесенного ООБ или длительного малопродуктивного кашля после ОРВИ на подгруппы (7А, 7Б, 7В). Так, через 1 неделю после купирования клинических проявлений было выделено еще две подгруппы наблюдения: группа 7Б — 20 детей (41,7%), у которых уровень АКРД и СО имел тенденцию к снижению; группа 7В - 18 детей (37,5%) с повышенным АКРД и СО.

Таким образом, динамику исследуемых показателей можно охарактеризовать следующим образом. У пациентов из группы 7А (n = 10): в течение исследуемого периода начиная со 2 недели после выздоровления происходило снижение уровня СО в выдыхаемом воздухе и у всех детей

регистрировался нормальный его уровень, методом Манна-Уитни не установлено достоверно значимых отличий от показателей у здоровых ($p = 0,08$); несмотря на некоторое снижение АКРД в высокочастотном спектре (статистически значимо более низкий уровень, начиная со второго исследования и далее ($p < 0,05$, метод Вилкоксона)) этот показатель сохранялся на повышенном уровне у всех детей в течение всего периода наблюдения (среднее значение АКРД в высокочастотном спектре статистически значимо выше этого показателя у здоровых ($p = 0,00$, метод Манна-Уитни)). У 8-ми из 10-ти детей группы 7А имели место клинические симптомы ГБД. Установленные изменения могут быть интерпретированы следующим образом: уровень СО, соответствующий референсным значениям свидетельствует об отсутствии воспаления; а повышенный АКРД в высокочастотном спектре и положительная проба на ОБО указывают на сохраняющуюся вторичную бронхиальную гиперреактивность после перенесённой ОРВИ. Установленные закономерности могут служить дополнительными объективными критериями вторичной ГБД после перенесённой ОРВИ.

У пациентов группы 7Б ($n = 20$) в течение исследуемого периода уже через 3-и недели происходила нормализация АКРД в высокочастотном спектре и далее этот показатель статистически значимо не отличался от такового у здоровых ($p = 0,7$, метод Манна-Уитни)) снижение уровня СО в выдыхаемом воздухе отмечалось через 4 недели после выздоровления и в дальнейшем этот параметр не имел достоверных отличий от такового у здоровых ($p = 0,09$, метод Манна-Уитни)). У всех детей этой подгруппы через 4 недели после выздоровления АКРД в высокочастотном спектре соответствовал норме (БДТ не проводился в связи с нормальными значениями АКРД в высокочастотном спектре), уровень СО также у всех детей был в пределах нормы. Установленная закономерность на фоне отсутствия каких-либо клинических респираторных симптомов свидетельствовала о выздоровлении (отсутствие воспалительного процесса и

функциональных нарушений в дыхательных путях), пациенты группы 7Б были расценены нами как реконвалесценты острого заболевания.

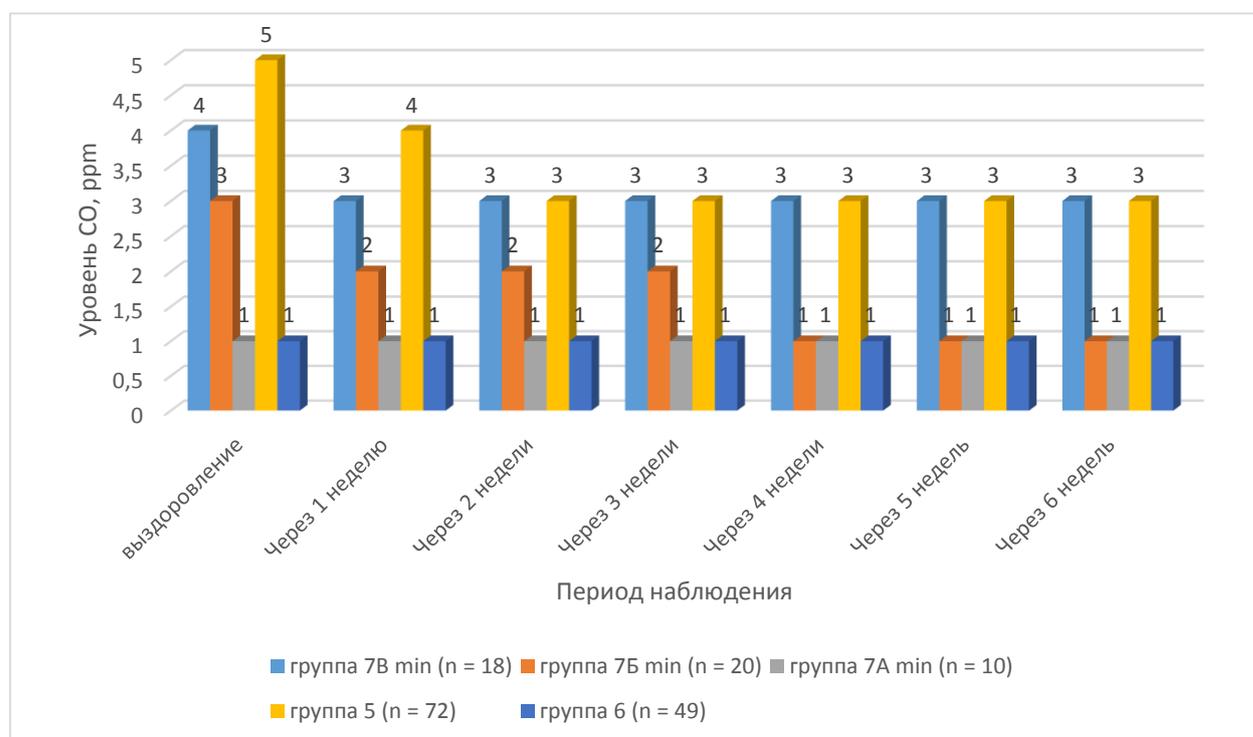


Рис. 26. Сравнительная характеристика минимального уровня монооксида углерода (СО), ppm пациентов групп 7А (n = 10), 7Б (n = 20), 7В (n = 18) с пациентами 5 (n = 72) и 6-й (n = 49) групп.

Динамика показателей у 18-и пациентов группы 7В была следующей: у всех детей на протяжении всего периода исследования уровень СО в выдыхаемом воздухе сохранялся стабильно повышенным, средний уровень этого показателя на всех этапах исследования был статистически значимо выше такового здоровых ($p = 0,00$, метод Манна-Уитни); несмотря на общую тенденцию к снижению АКРД в высокочастотном спектре (статистически значимая разница, начиная со 2-го исследования, по сравнению с первым ($p < 0,05$, метод Вилкоксона)), этот показатель у всех детей группы 7В на всём протяжении исследования оставался повышенным (средний уровень АКРД в высокочастотном спектре статистически значимо более высокий, чем у

здоровых ($p = 0,01$, метод Манна-Уитни)). Проба на ОБО - положительная. Динамика изучаемых параметров имела полное соответствие с таковыми в 5-й группе детей с установленной БА ($p = 0,9$ для обоих показателей, метод Манна-Уитни). Стойкое сохранение вентиляционных нарушений по обструктивному типу, положительный БДТ, сохраняющиеся признаки воспалительного процесса в дыхательных путях расценены нами как критерий БА в дополнение к имеющимся клиничко-anamnestическим её признакам. Пациентам 7А и 7В групп было проведено комплексное обследование аллергологом-иммунологом и пульмонологом с определением общего и специфических IgE, в ходе которого 18-и детям группы 7В впервые установлен диагноз БА, остальным 10-и детям из 7А группы - вторичная ГБД. Среди 18-ти пациентов группы 7В 1 ребенок имел кашлевой вариант БА (показатели АКРД в высокочастотном спектре, наличие ОБО, уровень СО достоверно не отличался от описанных значений этих параметров у пациента с установленным диагнозом БА ($p = 0,8$, методом Манна-Уитни)).

В ходе исследования установлено, что во всех группах наблюдения происходит снижение уровня СО в выдыхаемом воздухе. Однако, минимальное значение в группе 7В стабильно сохраняется на уровне 3,0 ppm и более, в то время как в группах 7А и 7Б через 4 недели этот показатель во всех случаях был ниже 3,0 ppm. На основании этого можно заключить о том, что уровень СО в выдыхаемом воздухе 3,0 ppm и более свидетельствует о наличии сохраняющегося воспаления в бронхиальном дереве.

Мы предлагаем учитывать установленные закономерности, позволяющие оптимизировать диагностику заболевания у детей в возрасте до 5 лет основываясь не только на клиничко-anamnestических данных, но и при помощи объективных показателей таких как - повышенный показатель АКРД в высокочастотном спектре более 0,2 мкДж, наличие полной или частичной ОБО, повышенный показатель уровня СО в выдыхаемом воздухе не менее 3,0 ppm, определяемых не ранее чем через 4 недели после купирования БОС.

Получен патент РФ «Способ диагностики бронхиальной астмы у детей до 5 лет» № 264719, заявка № 2016144618 от 14.11.2016 (приложение 6).

ВЫВОДЫ

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

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

3. Анализ динамики уровня метаболитов в выдыхаемом воздухе (NO , ppb ; CO , ppm) в различные периоды течения бронхиальной астмы у детей разных возрастных групп, в сравнении со здоровыми, позволил установить

более высокую диагностическую значимость повышенного уровня СО (> 3,0 ppm) в периоде ремиссии заболевания.

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

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. 1. В первичном звене здравоохранения (педиатр поликлиники, семейный врач) для пациентов с повторными эпизодами бронхиальной обструкции и/или малопродуктивного длительного кашля рекомендуется использовать разработанную прогностическую модель «Вероятность развития бронхиальной астмы у детей в возрасте до 5-ти лет детей» с целью выделения детей группы риска по раннему (в возрасте до 5 лет) дебюту бронхиальной астмы и дальнейшего их прицельного наблюдения и углублённого обследования.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абросимов, В.Н. Современные способы мониторинга свистящих хрипов у больных бронхиальной астмой [Текст] / Абросимов В.Н., Аронова Е.В., Глотов С.И. // Fundamental research. – 2012. - №4. – С. 420 – 424.
2. Абросимов, В.Н. Объемная капнография: возможности применения в пульмонологической практике [Текст] / Абросимов В.Н., Бяловский Ю.Ю., Субботин С.В., Пономарева И.Б. // Пульмонология. – 2017. - Т. 1. - №27 – С. 65-70.
3. Аллергология и иммунология: Клинические рекомендации [Текст] / под ред. А.А. Баранова, Р.М. Хаитова . - 2-е изд., испр. и доп. – Москва: Союз педиатров России, 2010. – 248 с.
4. Анохин, М.И. Компьютерная спирометрия у детей [Текст] / М.И. Анохин // М.: Бином. - 2012. – 104 с.
5. Антонов В.Б. Микогенные пневмоаллергозы у детей современных городов. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения [Текст] / В.Б. Антонов под ред. Ю.Л. Мизерницкого, А. Царегородцева. - Москва: медпрактика, 2009; Выпуск 9. – С. 44-54.
6. Антонова, Е.А. Оценка бронхообструктивных нарушений методом импульсной осциллометрии у детей младшего возраста, больных бронхиальной астмой [Текст] / Е.А. Антонова, Л.А. Желенина, Л.М. Ладинская и др. // Аллергология. – 2003. - №3. – С. 24-28.
7. Ахмедова, Р.В. Место импульсной осциллометрии в диагностике нарушений функции внешнего дыхания у детей [Текст] / Ахмедова Р.В. // Бюллетень медицинских интернет-конференций. - 2013. - Т. 3. № 2. - С. 326-326.
8. Ахмина, Н.И. Антенатальное формирование здоровья ребёнка [Текст] / Н.И. Ахмина. - М.: Медпресс-информ, 2005. - 207 с.

9. Балаболкин, И.И. Бронхиальная астма у детей [Текст] / И.И. Балаболкин, В.А. Булгакова // М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство». – 2015. – 144 с.
10. Белов, А.А. Оценка функции внешнего дыхания. Методические подходы и диагностическое значение [Текст] / А.А. Белов, Н.А. Лакшина - Москва: Издательский дом «Русский врач», 2006. – 67 с.
11. Березовский, А.С. Ингаляционные провокационные пробы с гипертоническим раствором NaCl в диагностике и выборе базисной терапии больным бронхиальной астмой [Электронный ресурс] / А.С. Березовский, А.С. Незабудкина // режим доступа: http://www.pediatriya-spb.ru/konkurs/konkurs_molodih_6.html. Дата обращения: 17.08.2017.
12. Бронхиальная астма у детей: клинические рекомендации [Текст]. – М.: Союз педиатров России. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, 2017. – 68 с.
13. Бронхиальная астма у детей. Медикаментозные и немедикаментозные методы лечения [Текст] / Г. А. Новик; под ред. И. М. Воронцова. - Санкт-Петербург: Фолиант, 2009. – 350 с. с ил.
14. Булгакова, В.А. Персистирующая вирусная инфекция у детей с бронхиальной астмой [Текст] / В.А. Булгакова, И.И. Балаболкин, Л.К. Катосова и др. // Аллергология и иммунология в педиатрии. 2011. – Т. 25, № 2. - С.6–11.
15. Бяловский, Ю.Ю. Капнография в общей врачебной практике [Текст] / Ю.Ю. Бяловский, В.Н. Абросимов. – LAP Lambert Academic Publishing. – 2014. – 136 с.
16. Волков, И.К. Дифференциальная диагностика бронхообструктивного синдрома у детей [Текст] / И.К. Волков // Медицина неотложных состояний — 2013. - №1. — С.125- 128.
17. Гавалов, С.М. Гиперреактивность бронхов как один из ведущих патофизиологических механизмов в возникновении «рецидивов»

бронхолегочных заболеваний у детей, перенесших пневмонию или ОРВИ / С.М. Гавалов // Детский доктор. – 1999. – №4. – С. 19–23.

18. Геппе, Н.А. Бронхофонография в комплексной диагностике бронхиальной астмы у детей [Текст] / Н.А. Геппе, В.С. Малышев, М.Н. Лисицын, Н.А. Селиверстова, Т.А. Поденова // Пульмонология. – 2002. - №5. – С.33-39.

19. Геппе, Н.А. Фармакотерапия бронхиальной астмы у детей. Комбинированная бронхолитическая терапия бронхиальной астмы у детей [Текст] / Н.А. Геппе, О.В. Батырева, В.С. Малышев // Consilium Medicum. - Педиатрия. – 2007. - №1. 38-42.

20. Геппе, Н.А. Перспективы развития и проблемы детской пульмонологии в России [Текст] / Н.А. Геппе, И.К. Волков // Пульмонология. - 2007. - № 4. - С. 5-6.

21. Геппе, Н.А. Бронхофонографическое исследование легких у больных бронхиальной астмой [Текст] / Н.А. Геппе, Н.А. Селиверстова, В.С. Малышев и др. / Пульмонология. – 2008. - № 3. – С. 38-41.

22. Геппе, Н.А. Возможности комбинированной бронхолитической терапии у детей с бронхиальной астмой [Текст] / Н.А. Геппе, Л.С. Старостина, В.С. Малышев, Т. Берая // Трудный пациент. - 2010. - №10. - С 27-33.

23. Геппе, Н.А. Причины бронхиальной обструкции у детей и направления терапии [Текст] / Н.А. Геппе, Н.А. Селиверстова, В.С. Малышев и др. //Рус. мед. журн. Педиатрия. – 2011. - №22. – С. 21–25.

24. Геппе, Н.А. Дискуссионные вопросы бронхиальной астмы у детей [Текст] / Н.А. Геппе // Современная педиатрия. - 2012. - № 8 (48). - С. 76.

25. Геппе, Н.А. Эффективность комбинированной терапии бронхиальной астмы у детей в условиях реальной амбулаторной практики [Текст] / Н.А. Геппе, Н.Г. Колосова, А.Р. Денисова, О.В. Батырева и др. // Медицинский Совет. – 2014. - №14. С. 50-56.

26. Геппе, Н.А. Актуальность проблемы бронхиальной астмы у детей [Текст] / Н.А. Геппе // Педиатрия. — 2012. — Т. 91, №3. — С. 76—82.
27. Геппе, Н.А. Бронхиальная астма у детей. Диалог с родителями [Текст] / Н.А. Геппе, В.А. Ревякина, Н.Г. Астафьева // М.: Медиа Сфера. — 2014. — 70 с.
28. Геппе, Н.А. Рациональная терапия ингаляционными кортикостероидами при бронхиальной астме у детей [Текст] / Н.А. Геппе, Н.Г. Колосова, С.И. Шаталина // Медицинский Совет. — 2016. — Т. 1, №1. — С. 63-67.
29. Геппе, Н.А., Особенности терапии бронхиальной астмы в детском возрасте [Текст] / Н.А. Геппе, Н.Г. Колосова, А.Р. Денисова.// Медицинский совет. — 2015. - №16. С. 38-41.
30. Германова, О.Н. Клинико-иммунологические особенности обструктивного бронхита у детей с инфекциями респираторного тракта: автореф. дис. ... канд. мед. наук [Текст]/ О.Н. Германова - Ставрополь, 2011. - 23 с.
31. Гирина, А.А. Острые респираторные вирусные инфекции и бронхиальная астма у детей: можно ли разорвать порочный круг? [Текст] / А.А. Гирина, А.Л. Заплатников, Е.И. Бурцева, С.М. Харит, Г.Ф. Железникова, А.А. Добровольский // РМЖ. - 2014. - №21. - С.1507.
32. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (перевод 2014 г.) [Текст] / Пер. с англ. под ред. А.С. Белевского. — Москва: Российское респираторное общество, 2015. — 148 с. ил.
33. Глотов, С.И. Мониторинг легочных звуков - способ контроля бронхиальной астмы [Текст] / С.И. Глотов, В.Н. Абросимов, Е.В. Аронова и др. // Ульяновский медико-биологический журнал. - 2016. - № 4. - С. 22-23.
34. Гринхальх, Т. Основы доказательной медицины. пер. с англ. [Текст] / Т. Гринхальх пер. с англ. под ред. И.Н. Денисова, К.И. Сай. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 240 с.

35. Гусейнов, А.А. Акустические характеристики дыхания у больных легочными заболеваниями [Текст] / А.А. Гусейнов: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. Махачкала, 2010. - 38 с. Деев, И.А. Гиперреативность дыхательных путей при БА: основы патогенеза [Текст] / И.А. Деев, Ф.И. Петровский, Л.М. Огородова и др. // Бюлл. Сиб. Мед. – 2004. - №4. – С.65 — 74.

36. Деев, И.А. Гиперреативность дыхательных путей при БА: основы патогенеза [Текст] / И.А. Деев, Ф.И. Петровский, Л.М. Огородова и др. // Бюлл. Сиб. Мед. – 2004. - №4. – С.65 — 74. 36

37. Жаков, Я.И. Ранняя диагностика аллергических заболеваний лёгких в группе часто болеющих детей [Текст] / Я.И. Жаков, Е.Е. Минина, М.С. Бабайлови др. // Пульмонология детского возраста: проблемы и решения / под ред. Ю.Л. Мизерницкого, А.Д. Царегородцева. - М., 2010. - Вып. 10. - С. 152-153.

38. Зайцева, О.В. Бронхиальная астма и респираторные инфекции у детей [Текст] / О.В. Зайцева, С.В. Зайцева // Вестник педиатрической фармакологии инутрициологии. - 2008. – Т. 5, № 1. - С.54–60.

39. Зайцева, О.В. Бронхиальная астма и респираторные инфекции у детей [Текст] / О.В. Зайцева // Медицинский Совет. – 2013. – Т.1, №1. – С.34-41.

40. Зайцева, О.В. Вирусиндуцированная бронхиальная астма у детей: значение системы интерферона [Текст] / Зайцева О.В., Локшина Э.Э., Зайцева СВ., Рычкова Т.И., Малиновская В.В. // Педиатрия. – 2017. – Т2, № 96. – С. 99–105.

41. Ильченко, С.И. Опыт применения цифровой респираторной акустики в диагностике обратимости бронхообструкции у детей [Текст] / С.И. Ильченко // Клиническая педиатрия. - 2009. - № 2(17). - С. 33-36.

42. Ингаляционная небулайзерная терапия заболеваний респираторной системы у детей: Рук-во для врачей [Текст] / под ред. Н.А. Геппе. – Москва: Колор Ит Студио, 2008. - 82 с.

43. Княжеская, Н.П. Бронхиальная астма: сложности диагностики [Текст] / Н.П. Княжеская // Атмосфера: Пульмонология и аллергология. — 2011. — №1. — С. 30—32.

44. Компьютерная бронхофонография респираторного цикла [Текст] / под. ред. Н.А. Геппе, В.С. Малышева. - Москва: Медиа Сфера, 2016. – 108 с.

45. Коростовцев, Д.С. Применение фармакологических тестов на выявление гипервосприимчивости бронхов у детей, больных бронхиальной астмой: Пособие для врачей [Текст] / Д.С. Коростовцев, О.Ф. Лукина, О.В. Трусова, Т.В. Куличенко // М.: МЗ РФ. - 2004. - 29 с.

46. Котов В.С. Особенности диагностики и дифференциальной диагностики бронхолегочного аспергиллеза у детей [Текст] / В.С. Котов // Трудный пациент. – 2007.- Спецвыпуск. – С. 20-24.

47. Кочетков, А.Г. Методы статистической обработки медицинских данных [Текст] / сост. А.Г. Кочетков, О.В. Лянг, В.П. Масенко, И.В. Жиров, С.Н. Наконечников, С.Н. Терещенко // Методические рекомендации для ординаторов и аспирантов медицинских учебных заведений, научных работников. – М.: РКНПК. – 2012. – 42 с.

48. Левашева, С.В. Прогностическая модель формирования бронхиальной астмы у детей, страдающих атопическим дерматитом [Текст] / С.В. Левашева, Э.И. Эткина, Л.Л. Гурьева, А.Р. Бикташева, С.Э. Якута, Л.Я. Данилова // Медицинский Совет. – 2016. - №7. – С.132-135.

49. Леонов, С.А. Статистические методы анализа в здравоохранении [Электронный ресурс] / С.А. Леонов, Д.Ш. Вайсман, С.В. Моравская, Ю.А. Мирсков // Краткий курс лекции. М.: Менеджер здравоохранения. - 2011. Режим доступа: <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785903834112.html>. Дата обращения 15.02.2018.

50. Лерхендорф, Ю.А. Бронхофонография у детей 2-7 лет при бронхообструктивном синдроме [Текст] / Ю.А. Лерхендорф, О.Ф. Лукина, Т.Н. Петрениц, В.М. Делягин // Практическая медицина. – 2017. – Т.103, №2. – С. 134 – 137.

51. Локшина, Э.Э. Маркеры аллергического воспаления у детей из группы высокого риска по развитию бронхиальной астмы [Текст] / Э.Э. Локшина, О.В. Зайцева // Педиатрия. – 2006. - № 4. - С. 64-69.

52. Лукина, О.Ф., Куличенко Т.В., Гончарова Н.В., Середа Е.В. Проведение и оценка бронхопровокационного теста с метахолином у детей: Метод. Рекомендации [Текст] / О.Ф. Лукина, Т.В. Куличенко, Н.В. Гончарова, Е.В. Середа. – М.: Департамент здравоохранения. - 2001. – 14 с.

53. Лукина, О.Ф. Провокационные тесты у детей с бронхиальной астмой [Текст] / О.Ф. Лукина, Т.В. Куличенко, Н.В. Гончарова // Пульмонология: Приложение. – 2002. – 96 с.

54. Лукина, О.Ф. Современные методы исследования функции легких у детей [Электронный ресурс] / О.Ф. Лукина // Лечащий врач. – 2003. - №3 Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2003/03/4530142/>. Дата обращения 22.02.2018.

55. Лукина, О.Ф. Импульсная осциллометрия в оценке нарушений дыхания у детей с хроническими заболеваниями лёгких [Текст] / О.Ф. Лукина // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2010. - №3. – С.24-28.

56. Лютина, Е. И. Эпидемиология бронхиальной астмы в детском возрасте [Текст] / Е. И. Лютина, Т.Н. Курилова, Ф.К. Манеров, И.В. Виблая, А.А. Ковылина // Педиатрия. - 2005. - № 4. - С. 111-114.

57. Малаева, В.В. Диагностическое значение трахеофонографии форсированного выхода у больных внебольничной пневмонией: автореф. дисс. канд. мед наук [Текст] / В.В. Малаева. - Владивосток, 2012. – 23 с.

58. Малышев В.С., Ардашникова С.И., Каганов С.Ю., Манюков М.Ф., Медведев В.Т. Способ регистрации дыхательных шумов. Патент РФ №5062396. Бюллетень изобретений 1995; 18.

59. Малюжинская, Н.В. Метод измерения сопротивления дыхательных путей у детей дошкольного возраста, основанный на технике кратковременного прерывания потока [Текст] / Н.В. Малюжинская, М.В.

Гарина, А.В. Шаталин и др. // Вопросы современной педиатрии. -2010. - №5. – С. 30-34.

60. Манжилеева, Т.В. Клинико-эпидемиологическая характеристика бронхиальной астмы среди населения крупных промышленных районов города Новосибирска : автореферат дис. ... канд. медицинских наук : 14.00.43 [Текст] / Т.В. Манжилеева // Алт. гос. мед. ун-т. – Барнаул. - 2006. - 24 с.

61. Маренко, Е.Ю. Эффективность диагностики бронхиальной астмы у детей на этапе первичного звена здравоохранения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук [Текст] / Е.Ю. Маренко. – Красноярск. - 2010. - 25 с.

62. Мельникова, И.М., Марушкова В.И., Мизерницкий Ю.Л., Павликов А.А., Доровская, Н.Л. Клинико-диагностическое значение бронхофонографии и функциональных тестов у детей с частыми острыми респираторными инфекциями [Текст] / И.М. Мельникова, В.И. Марушкова, Ю.Л. Мизерницкий, А.А. Павликов, Н.Л. Доровская //Актуальные вопросы современной педиатрии. /Межрегиональный сборник научных работ с международным участием. — Ярославль. - 2007. - С. 45-47.

63. Мещеряков, В.В. Роль и место комбинированных препаратов в базисной терапии среднетяжелой бронхиальной астмы у детей [Текст] / В.В. Мещеряков, Е.Л. Титова // Педиатрическая фармакология. – 2011. – Т.8. №1. – С. 40-44.

64. Мещеряков, В.В. Клинические особенности и закономерности дебюта бронхиальной астмы у детей [Текст] / В.В. Мещеряков, Е.Ю. Маренко, А.М. Маренко // Пульмонология. – 2012. - №4. – С.40 – 44.

65. Мизерницкий, Ю.Л. Опыт профилактики респираторных инфекций у детей с рецидивирующими, хроническими заболеваниями органов дыхания [Текст] / Ю.Л. Мизерницкий, И.М. Мельникова, В.И. Марушков, Н.Л. Доровская, Л.Н. Буркастова // Педагогика здоровья - 2008. - № 1. - С. 48–50.

66. Мизерницкий, Ю.Л. Оценка функционального состояния бронхолегочной системы у детей [Текст] / Мизерницкий Ю.Л., Цыпленкова

С.Э., Мельникова И.М. Учебное пособие для врачей. Москва. Изд-во: Аверс Плюс, 2013. – 120 с.

67. Мизерницкий, Ю.Л. Современные методы оценки функционального состояния бронхолегочной системы у детей [Текст] / Ю.Л. Мизерницкий, С.Э. Цыпленкова, И.М. Мельникова М: Медпрактика-М, 2012. – 176 с.

68. Мизерницкий, Ю.Л. Пульмонология детского возраста: достижения, задачи и перспективы [Текст] / Ю.Л. Мизерницкий // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2014. - №2. – С. 4-12.

69. Мизерницкий, Ю.Л. Дифференциальная диагностика и дифференцированная терапия при острой бронхиальной обструкции при ОРВИ у детей раннего возраста [Текст] / Ю.Л. Мизерницкий // Практ. Мед. – 2014. – Т. 85, №9. – С. 82–89.

70. Мизерницкий, Ю.Л. Клиническое значение и современные возможности мониторинга уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе в детской пульмонологической практике [Текст] / Ю.Л. Мизерницкий, С.Э. Цыпленкова. - Межрегиональный сборник научных трудов «Одышка и ассоциированные синдромы». Рязань, 2014. - №5. – С. 161–166.

71. Мизерницкий, Ю.Л. Клинико-функциональные критерии прогноза бронхиальной астмы в раннем детском возрасте [Текст] / Ю.Л. Мизерницкий, В.А. Павленко, И.М. Мельникова // Пульмонология. – 2015. - №4. – С. 82 – 88.

72. Минеев, В.Н. Фенотип бронхиальной астмы с ожирением [Текст] / Минеев В.Н., Лалаева Т.М., Васильева Т.С., Трофимов В.И.// Пульмонология. – 2012. - №2. – С. 102-107.

73. Миненкова, Т.А. Клинико-иммунологические особенности аллергических заболеваний легких у детей с грибковой сенсibilизацией и обоснование их антимикотической терапии Автореф. дис. ... канд. мед. наук [Текст] / Т.А. Миненкова. – Москва. - 2010. - 25 с.

74. Назарова Е.В. Фенотипирование астмы и альтернативы в терапии [Текст] / Е.В. Назарова // Медицинский совет. – 2015. - №16. - С. 42-44.
75. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» (5-ое издание, перераб. и доп.). [Текст]. - М. - 2013. – 184 с.
76. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» (5-ое издание, перераб. и доп.) [Текст]. - М. - 2017. – 159 с.
77. Ненашева, Н.М. Современное представление о фенотипах бронхиальной астмы [Текст] / Ненашева Н.М. // Фарматека. – 2013. - № 4. – С. 41–46.
78. Овсянников, Н.В. Анализ показателей заболеваемости и распространенности бронхиальной астмы среди населения Омской области [Текст] / Овсянников Н.В., Ляпин В.А., Антонов Н.С., Авдеев С.Н., Багишева Н.В. // Пульмонология. -2012. - №1. – С. 78-81.
79. Огородова, Л.М. Молекулярно-генетические аспекты различных фенотипов хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы [Текст] / Огородова Л.М., Черняк Б.А., Козина О.В. и др. // Пульмонология. – 2013. - №1. – С. 5–11.
80. Павленко, В.А. Прогностическое значение функциональных показателей дыхательной системы и вегетативной нервной системы у детей раннего возраста, перенесших острый обструктивный бронхит на фоне перинатального поражения центральной нервной системы [Текст] / В.А. Павленко, И.М. Мельникова, Ю.Л. Мизерницкий // Вопросы практической педиатрии. – 2015. – Т.1, №10. – С.7–13.
81. Павленко, В.А. Клиническое значение функциональных параметров дыхательной системы и вегетативной нервной системы для прогноза формирования бронхиальной астмы в раннем детском возрасте [Текст] / В.А. Павленко // Вопросы практической педиатрии. 2016. – Т.2, №11. – С. 8–14.

82. Павликов, А.А. Система ранней диагностики бронхиальной астмы у часто болеющих детей дошкольного возраста на основе скрининговых клинико-функциональных методов исследования [Текст] / А.А. Павликов // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Воронеж. - 2009. – 23с.

83. Павлинова, Е.Б. Бронхофонография как метод для прогнозирования исходов респираторного дистресс-синдрома у недоношенных новорожденных [Текст] / Е.Б. Павлинова, Т.В. Оксеньчук, Л.А. Кривцова // Бюллетень сибирской медицины. – 2011. - №4. – С.123- 129.

84. Павлинова, Е.Б. Обоснование системы этапной профилактики, диагностики и прогнозирования бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей [Текст] / Е.Б. Павлинова// Автореф. дис. ... доктора медицинских наук. – М., 2012. – 46 с.

85. Петровская, М.И. Часто совершаемые ошибки при диагностике и лечении бронхиальной астмы у детей [Текст] / М.И. Петровская, М.Д. Бакрадзе // Медицинский Совет. – 2014. - №14. – С.39-45.

86. Пономарева, И.Б. Возможности метода объемной капнографии в изучении легочных функций у больных ХОБЛ [Текст] / И.Б. Пономарева, С.В. Субботин // ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России. - 2016. - №1. - С.68-73.

87. Приходько, А.Г. Гиперреактивность дыхательных путей / А.Г. Приходько, Ю.М. Перельман, В.П. Колосов // Владивосток: Дальнаука. - 2011. - 204 с.

88. Профилактическая педиатрия: Руководство для врачей [Текст] / под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой. – Москва: ПедиатрЪ, 2015. – 744 с.

89. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения [Текст] /под ред. Ю.Л. Мизерницкого и А.Д. Царегородцева. – Выпуск 11. – Москва: ИД «Медпрактика-М», 2011. - 312 с.

90. Пыцкий, В.И. Аллергические заболевания. – 3-е изд., перераб. и доп. [Текст] / В.И. Пыцкий и др. // М.: Издательство «Триада-Х». – 1999. – 470 с.

91. Рабочая классификация основных клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. Клинические рекомендации. [Электронный ресурс] / Н.А. Геппе, Н.Н. Розина, И.К. Волков, Ю.Л. Мизерницкий и др. // Практическая медицина. - 2010. – Т. 6, №10. Режим доступа: <http://pmarchive.ru/rabochaya-klassifikaciya-osnovnyx-klinicheskix-form-bronxolegochnyx-zabolevanij-u-detej/>. Дата обращения 02.03.2018.

92. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA [Текст] / О.Ю. Реброва // М.: Медиа Сфера. – 2002. - 312 с.

93. Редакционная с. Измерение оксида азота в выдыхаемом воздухе для диагностики бронхолегочных заболеваний. [Текст] // Пульмонология. – 2012. - №1. – С. 11-26.

94. Рис Дж. Диагностические тесты в пульмонологии [Текст] / Дж. Рис; пер. с англ. – М.: Медицина, 1994. – 240 с.

95. Ручина, Е.В. Оценка функциональной остаточной ёмкости лёгких и показателя потребления кислорода во время настройки уровня ПДКВ [Текст] / Ручина Е.В., Шарнин А.В., Лебединский К.М., Мазурок В.А.// Анастезиология и реаниматология. - 2013. - №3. – с. 51 -54.

96. Савельев, Б.П. Функциональные параметры системы дыхания у детей и подростков: Руководство для врачей [Текст] / Б.П. Савельев, И.С. Ширяева // М.: Медицина. - 2001. - 232 с.

97. Сильвестров, В.П., Селин С.Н. Возможности капнографии в ранней диагностике обструктивных нарушений вентиляции [Текст] / В.П. Сильвестров, С.Н. Селин // Тер. архив. – 1989. – Т.61, №3. – С. 91-94.

98. Сиротко, В.В. Медико-социальные аспекты городского травматизма в современных условиях: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.33 [Текст] / Сиротко Владимир Викторович. - М., 2006. - 17 с.

99. Скороходкина, О.В. Оценка бронхиальной гиперреактивности в диагностике бронхиальной астмы у подростков и юношей-призывников [Текст] / Скороходкина О. В., Цибулькина В. Н., Лунцов А. В. // Казанский мед.ж.. – 2010. - №4. – С. 491 – 494.

100. Смолкин, Ю.С. Первичная профилактика аллергии у детей [Текст] / Ю.С. Смолкин, И.И. Балаболкин, Т.П. Маркова // Согласительный документ ассоциации детских аллергологов и иммунологов России. – М. – 2010. - 72 с.

101. Современные особенности атопического дерматита и бронхиальной астмы у детей [Текст] / Б.А. Шамов, С.Н. Денисова, под ред. А.Г. Шамовой. – Казань: Медицина. – 2010. – 328 с.

102. Соколов, Д.К. Сравнительная характеристика современных методов анкетирования [Текст] / Д.К. Соколов, М.Ю. Гедымин // Гигиена и санитария. – 1990. – №11. – С. 60–63.

103. Соколова, Л.В. Диагностические ошибки при бронхиальной астме у детей [Текст] / Л.В. Соколова // Пульмонология. — 2002. — №1. — С. 25.

104. Стандартизация лёгочных функциональных тестов [Текст] // Пульмонология: приложение. - 1993. – 92 с.

105. Старостина, Л.С. Функция внешнего дыхания у детей раннего возраста с различными заболеваниями бронхолегочной системы: автореф. дис. ... канд. мед. наук [Текст] / Л.С Старостина - Москва, 2009. - 24 с.

106. Субботин, С.В. Объемная капнография в оценке функциональных нарушений дыхания при бронхиальной астме [Текст] / С.В. Субботин, И.Б. Пономарева, Ю.Ю. Бяловский, В.Н. Абросимов // Современные технологии в медицине. – 2017. - Том 9, №3. – С. 93–101.

107. Сюракшина, М.В. Функциональная характеристика лёгких при бронхиальной астме у детей первых лет жизни [Текст] / М.В. Сюракшина, О.Ф. Лукина, И.И. Балаболкин // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. – 2008. – Т.53, №4. – С.28-34.

108. Тепляков, А.А Региональные показатели физического развития (ХМАО-Югры) и их клиническая оценка [Текст] / А.А. Тепляков, В.В. Мещеряков, Я.В. Гирш и др. Учебное пособие. Сургут, 2015. – 34 с.

109. Трифонов Е.В. Оценка функциональной остаточной ёмкости лёгких методом разведения или вымывания газа [Электронный ресурс] / Трифонов Е.В. // режим доступа: <http://www.tryphonov.ru/tryphonov2/terms2/frcdig.htm>. Дата обращения: 02.02.2018.

110. Трофимов, В.И. Возрастные особенности тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмы у детей, подростков и взрослых: необходимость объединять усилия [Текст] / В.И. Трофимов, В.Н. Минеев, Ж.А. Миронова, Л.Н. Сорокина, Д.С. Коростовцев // Медицинский совет. – 2016. - №15. С.28-32.

111. Турти, Т.В. Научное обоснование дифференцированных подходов к профилактике аллергии у детей раннего возраста. автореф. дис. ... докт. мед. наук [Текст] / Т.В. Турти. – ГУНЦЗД РАМН. М., 2012. – 53 с.

112. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы: Российское респираторное общество [Текст] / А.Г. Чучалин, З.Р. Айсанов, А.С. Белевский, А.Ю.Бушманов и др. // Пульмонология. – 2014. – №2. - С.11-32.

113. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии [Текст] / Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Чикина С.Ю., Черняк А.В., Калманова Е.Н. // Пульмонология. – 2014. - №6. – С. 11-24.

114. Федосеев, Г.Б. Психосоматические аспекты бронхиальной астмы: механизмы формирования, особенности диагностики, клиники и лечения [Текст] / Федосеев Г.Б., Трофимов В.И., Елисеева М.В. и др. // Российский аллергологический журнал. – 2009. - № 3. – С. 26–38.

115. Федосеев, Г.Б. "Многоликая" бронхиальная астма [Текст] / Федосеев Г.Б., Трофимов В.И. // Российский аллергологический журнал. – 2010. - №1. – С. 40–53.

116. Федосеев, Г.Б. В поисках истины: что такое бронхиальная астма? [Текст] / Федосеев Г.Б., Трофимов В.И., Шапорова Н.Л., Александрин В.А., Филиппова Н.А., Крякунов К.Н. // Пульмонология. – 2015. – Т. 1. - №25. – С. 5-18.

117. Фурман, Е.Г. Оценка вентиляционной функции в раннем и дошкольном возрасте с помощью определения сопротивления дыхательных путей методом прерывания воздушного потока [Текст]/ Фурман Е.Г., Пономарева М.С., Ярулина А.М., Корюкина И.П., Абдуллаев А.Р. // Пульмонология. - 2009. – N 1. - С. 55 – 58.

118. Фурман, Е.Г. Компьютерный анализ респираторных шумов при бронхиальной астме у детей [Текст] / Е.В. Яковлева, С.В. Малинин, Г. Фурман, В. Соколовский // Клиническая медицина. – 2014. - Т. 6, №1. - С.83-88.

119. Хоха, Р.Н. Эпидемиология симптомов бронхиальной астмы у детей в Республике Беларусь на примере Гродненской области по программе ISAAC (1-я фаза) [Текст] / Хоха Р.Н., Парамонова Н.С. // Пульмонология. – 2015. – Т. 1. - №25. – С. 77-81.

120. Цветкова, О.А. Целесообразность включения препарата Беродуал Н в лечение обострений бронхиальной астмы [Текст] / О.А. Цветкова // Медицинский Совет. -2014. - №16. – С.28-31.

121. Цыпленкова, С.Э. Современные возможности функциональной диагностики внешнего дыхания у детей [Текст] / С.Э. Цыпленкова, Ю.Л. Мизерницкий // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2015. - №5. - С. 14 -20.

122. Шамов, Б.А. Распространенность симптомов атопического дерматита и его взаимосвязи с симптомами бронхиальной астмы у детей

[Текст] / Б.А. Шамов // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. -2013. – №3. - С. 20 – 22.

123. Чучалин, А.Г. Роль респираторных инфекций в обострениях бронхиальной астмы [Текст] / А.Г. Чучалин, А.П. Оспельникова, Г.Л. Осипова и др. // Пульмонология. – 2007. - №5. – С. 14–18.

124. Agache, I. Untangling asthma phenotypes and endotypes [Text] / I. Agache, C. Akdis // Allergy. – 2012. - Vol. 67 №7. – P. 835–846.

125. Anderson, G.P. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease [Text] / G.P. Anderson // Lancet. – 2008. - №372. –P. 1107-1119.

126. Asher, M.I. ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phase One and Three repeat multicontry cross-sectional surveys [Text] / M.I. Asher, S. Montefort, B. Bjorksten, C.K. Lai [et al.] // Lancet. – 2006. – V. 386, №9537. – P. 733-743.

127. Azad, M.B. Probiotic supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis [Text] / M.B. Azad, J.G. Coneys, A.L. Kozyrskyj, [et al.] // BMJ. – 2013. - №347. - f6471.

128. Baines, K.J. Transcriptional phenotypes of asthma defined by gene expression profiling of induced sputum samples [Text] / K.J. Baines, J.I. Simpson, L.G. Wood [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2011. - Vol. 127 №1. – P. 153–160.

129. Balemans, W.A. Rovers Prediction of asthma in young adults using childhood characteristics: development of a prediction rule [Text] / W.A. Balemans, C.K. van der Ent, A.G. Schilder, E.A. Sanders, G.A. Zielhuis, M.M. Rovers J // Clin Epidemiol. – 2006. - №59. – P. 1207–1212.

130. Bandyopadhyay, A. Usefulness of induced sputum eosinophil count to assess severity and treatment outcome in asthma patients [Text] / A.

Bandyopadhyay, P.P. Roy, K. Saha [et al.] // Lung India. – 2013. - Vol. 30 №2. – P. 117–123.

131. Barnes, P.J. Exhaled nitric oxide in pulmonary diseases: a comprehensive review [Text] / P.J. Barnes, R.A. Dweik, A.F. Gelb, [et al] // Chest. – 2010. - №138. – P. 682–692.

132. Batisky, D. L. Toprol-XL Pediatric Hypertension Investigators. Efficacy and safety of extended release metoprolol succinate in hypertensive children 6 to 16 years of age: a clinical trial experience [Text] / Batisky D.L., Sorof J.M., Sugg J. [et al.] // J. Pediatr. – 2007. - №150. – P. 134-139.

133. Beck, R. Histamine challenge in young children using computerized lung sounds analysis [Text] /R. Beck, U. Dickson, M.D. Montgomery, I. Mitchell // Chest. -1992. -Vol.102. – P. 759-763.

134. Bentur, L. Adenosine bronchial provocation with computerized wheeze detection in young infants with prolonged cough: correlation with long-term follow-up [Text] / L. Bentur, R. Beck, D. Berkowitz, [et al] // Chest. - 2004. - V. 126. - P. 1060-1065.

135. Bergmann, R.L. Breastfeeding duration is a risk factor for atopic eczema [Text] / R.L. Bergmann, T.L. Diepgen, O. Kuss, [et al.] // Clin Exp Allergy. – 2002. - №32. – P. 205-209.

136. Bime, C. Measurement characteristics of the childhood Asthma-Control Test and a shortened, child-only version [Text] / C. Bime, J.K. Gerald, C.Y. Wei, J.T. Holbrook, W.G. Teague, R.A. Wise, L.B. Gerald. NPJ Prim Care Respir Med. – 2016. – Vol. 26. – P. 16075 – 16079.

137. Boccaccio, C. Identification of a clinical-grade maturation factor for dendritic cells [Text] / C. Boccaccio, S. Jacod, A. Kaiser [et al.] // J Immunoter. - 2002. - Vol. 25. - P. 88–96.

138. Bonnelykke, K. Association between respiratory infections in early life and later asthma is independent of virus type [Text] / K. Bonnelykke, N.H.V, Sevelsted, S.L. Johnston, H. Bisgaard // J Allergy Clin Immunol. – 2015. - №136. – P. 81-86.

139. Boudier, A. Ten year follow-up of cluster based asthma phenotypes in adults. A pool analysis of three cohorts [Text] / A. Boudier, I. Curjuris, X. Basagana [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2013. - Vol. 188 №5. – P. 550–560.

140. Boulet, L.P. Asymptomatic airway hyperresponsiveness: a curiosity or an opportunity to prevent asthma? [Text] / L.P. Boulet // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2003. – Vol. 167, №3. – P. 371-378.

141. Bousquet, J. Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling [Text] / J. Bousquet, P.K. Jeffery, W.W. Busse et al. // Am. Respir. Crit. Care. – 2000. – Vol.16, №5. – P. 1720-1745.

142. Brannan, J.P. The safety efficacy of inhaled dry powered mannitol as a bronchial provocation test for airway hyperresponsiveness: a phase 3 comparison study with hypertonic (4,5%) saline [Text] / J.P. Brannan, S.D. Anderson, C.P. Perry et al. // Respiratory research. – 2005. – №6. – P. 144.

143. Bufford, J.D. Early exposure to pets: good or bad? [Text] / Bufford J.D., Gern J.E. // Curr Allergy Asthma Rep. – 2007. -№ 7. – P. 375-382.

144. Burkhart, P.V. improved health outcomes with peak flow monitoring for children with asthma [Text] / P.V. Burkhart, M.K. Rayens, W.P. Revelette, A. Ohlmann // J. Asthma. – 2007. – Vol. 44. – P.137-142.

145. Cabana, M.D. Impact care education on patient outcomes [Text] / M.D. Cabana, K.K. Slish, D. Evans et al. // Pediatrics. – 2006. – Vol. 117. – P. 2149-2157.

146. Caffarelli, C. Hydrogen peroxide in the condensate of exhaled air in asthmatic children during the period of exacerbation and after treatment [Text] / C. Caffarelli, I. Calcinai, I. Rinaldi, C. Povesi Dascola, [et al] // Respiration. - 2012. – Vol. 84, №4. – P. 291-298.

147. Cantini, A. Pediatric Allergy, Asthma and Immunology [Text] / A. Cantini; Heidelberg: Springer-Verlag. – 2008. – 725 p.

148. Carroll, K.N. The Impact of Respiratory Viral Infection on Wheezing Illnesses and Asthma Exacerbations [Text] / K.N. Carroll, T.V. Hartert // Immunol Allergy Clin North Am. - 2008. - Vol. 28 №3. - P. 539–561.

149. Castro-Rodriguez, J.A. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing [Text] / J.A. Castro-Rodriguez, C.J. Holberg, A.L. Wright, F.D. Martinez // Am J Respir Crit Care Med. – 2000. - №162. – P. 1403–1406.

150. Caudri, D. Predicting the long-term prognosis of children with symptoms suggestive of asthma at preschool age [Text] / D. Caudri, A. Wijga, C.M. Schipper, M. Hoekstra, D.S. G.H. Postma Koppelman, [et al.] // J Allergy Clin Immunol. -2009. - №124. –P. 903–910.

151. Celedon, J.C. Exposure to dust mite allergen and endotoxin in early life and asthma and atopy in childhood [Text] / J.C. Celedon, D.K. Milton, C.D. Ramsey, [et al.] // J Allergy Clin Immunol. – 2007. – №120. – P. 144-149.

152. Chahtour, A. Direct bacteril protein PAMPs recognition by human NK cell involves TLRs and triggers α -defensin production [Text] / A. Chahtour, P. Jeannin, J.E. Gauchat [et al.] // Blood. - 2004. - Vol. 24. P. 778–783.

153. Chiu, Y.H. Pre- and postnatal maternal stress and wheeze in urban children: effect of maternal sensitization [Text] / Y.H. Chiu, B.A. Coull, S. Cohen, A. Wooley, R.J. Wright // Am J Respir Crit Care Med. – 2012. – 186. – P. 147-154.

154. Cockcroft, D. W. Allergen-induced asthma [Text] / D. W. Cockcroft // Can Respir J. -2014. – Vol. 21 №5. – P. 279–282.

155. Cockcroft, D. W. Allergens [Text] / D. W. Cockcroft // Asthma and COPD. – 2009. - Chapter 35. - P. 443-470.

156. Cockcroft, D.W. Bronchoprovocation methods: direct challenges [Text] / D.W. Cockcroft // Clin. Rev. Allergy Immunol. – 2003. – V. 24, №1. – P. 19-26.

157. Cookson, H. Mothers' anxiety during pregnancy is associated with asthma in their children [Text] / H. Cookson, R. Granell, C. Joinson, Y. Ben-Shlomo, A.J. Henderson // *J Allergy Clin Immunol.* – 2009. - №123. – P. 847-853.

158. Cosmic, L. TH17 cells: new players in asthma pathogenesis [Text] / L. Cosmic, F. Liotta, E. Maggi [et al.] // *Allergy.* – 2011. - №5. – P. 989–998.

159. Custovic, A. NAC Manchester Asthma Allergy Study Group. Effect of environmental manipulation in pregnancy and early life on respiratory symptoms and atopy during first year of life: a randomised trial [Text] / A. Custovic, B.M. Simpson, A. Simpson, P. Kissen, A. Woodcock // *Lancet.* – 2001. - №358. – P. 188-193.

160. De Nijs, S.B. Adult-onset asthma: is it really different? [Text] / S.B. De Nijs, L.N. Venekamp, E.H. Bel // *Eur. Resp. Rev.* – 2013. - Vol. 22, №127. – P. 44–52.

161. Dekker, F.W. Validity of peak expiratory flow measurement in assessing reversibility of airway obstruction [Text] / F.W. Dekker, A.C. Schrier, P.J. Sterk, J.H. Dijkman // *Thorax.* – 1992. – Vol. 47, №3. – P. 162-166.

162. Dell, S. Breastfeeding and asthma in young children: findings from a population-based study [Text] / S. Dell, T. To // *Arch Pediatr Adolesc Med.* – 2001. - №155. – P. 1261-1265.

163. Devulapalli, C.S. Severity of obstructive airways disease by age 2 years predicts asthma at 10 years of age [Text] / C.S. Devulapalli, K.C. Carlsen, G. Haland, M.C. Munthe-Kaas, M. Pettersen, P. Mowinckel, [et al.] // *Thorax.* – 2008. - №63. – P. 8–13.

164. Diane, R. Do rapid infant growth and childhood asthma have common developmental origins? [Text] / R. Diane // *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* – 2013. - Vol. 131 №6. - P. 1537-1538.

165. Dietrich, A. First Consult Asthma in children / Dietrich, A., J.L. Kreindler // Published : April 18, 2015 Copyright Elsevier BV. URL https://www.clinicalkey.com/#!/content/medical_topic/21-s2.0-1016541.169

166. Dixon, A.E. An official American Thoracic Society Workshop report: obesity and asthma [Text] / Dixon A.E., F. Holguin, A. Sood, C.M. Salome, R.E. Pratley, D.A. Beuther, [et al] // Proc Am Soc Thorac. – 2010. - №7. – P. 325-335.

167. Dubois A.B. Airway Resistace [Text] / A.B. Dubois // Am. J. Resp. Crit. Care Med. – 2000, - Vol.162, №2. – P. 345-346.

168. Ducharme, F.M. Preemptive use of high-dose fluticasone for virus-induced wheezing in young children [Text] / F.M. Ducharme, C. Lemire, F.J. Noya, [et al] // N Engl J Med. – 2009. - №360. – P. 339-353.

169. Durack, J. Features of the bronchial bacterial microbiome associated with atopy, asthma, and responsiveness to inhaled corticosteroid treatment [Text] / J. Durack, S.V. Lynch, , S. Nariya, N.R. Bhakta, [et al] // The Journal of allergy and clinical immunology. – 2017. - №1. - P. 63-75.

170. Dweik, R.A. Use of exhaled nitric oxide measurement to identify a reactive, at risk phenotype among patients with asthma [Text] / R.A. Dweik, R.L. Sorkness, S. Wenzel [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2010. – №181. – P. 1033–1041.

171. Egan, K.B. Childhood body mass index and subsequent physician-diagnosed asthma: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies [Text] / K.B. Egan, A.S. Ettinger, M.B. Bracken // BMC Pediatr. - 2013. - Vol. 13 №13. –121 p.

172. Eysink, P.E. Accuracy of specific IgE in the prediction of asthma: development of a scoring formula for general practice [Text] / P.E. Eysink, G. ter Riet, , R.C. Aalberse, W.M. van Aalderen, C.M. Roosvan, J.S. der Zee, [et al] // Br J Gen Pract. – 2005. - №55. – P. 125–131.

173. Fah, Y.V. Eosinophilic and neutrophilic inflammation in asthma insights from clinical studies [Text] / Y.V. Fah // Allergy. – 2010. - №2. – P. 10–15.

174. Fahy, J.V. Identifying clinical phenotypes of asthma: steps in the right direction [Text] / J.V. Fahy // Am J Respir Crit Care Med. – 2010. - №181. – P. 296 - 297.

175. Figueroa-Muñoz, J.I. Association between obesity and asthma in 4-11 year old children in the UK [Text] / J.I. Figueroa-Muñoz, S. Chinn, R.J. Rona // Thorax. – 2001. - Vol. 56, № 2. – P.133 - 137.

176. Fleming, L. Sputum inflammatory phenotypes re not stable in children with asthma [Text] / L. Fleming, L. Tsartsali, N. Wilson [et al.] // Thorax. – 2012. - Vol. 67, №8. – P. 675–681.

177. Fleming, L. Use of sputum eosinophil counts to guide management in children with severe asthma [Text] / L. Fleming, N. Wilson, N. Regamey, A. Bush // Thorax. – 2012. - Vol. 67, №3. – P. 193–198.

178. Frey, U. Specification for signal processing and data handling used for infant pulmonary function testing. ERS/ATS Task Force on Standards for Infant Respiratory Function Testing. European Respiratory Society [Text] / American Thoracic Society / U. Frey, J. Stocks, P. Sly, J. Bates // Eur. Respir. J. – 2000. – Vol. 16, №5. – P. 1016-1022.

179. Galli, S.J. IgE and mast cells in allergic disease [Text] / S.J. Galli, M. Tsai // Nat Med. -2012. – 18. – P. 693-704.

180. Garcia-Marcos, L. Percent body fat, skinfold thickness or body mass index for defining obesity or overweight, as a risk factor for asthma in schoolchildren: which one to use in epidemiological studies? [Text] / L. Garcia-Marcos, J. Valverde-Molina, M.L. Ortega, M. Sanchez-Solis, [et al.] // Matern Child Nutr. – 2008. - Vol. 4 №4. – P. 304-310.

181. GINA. Global strategy for asthma management and prevention. - 2016. Available from: [cited 2017 March 06] URL: <http://www.ginasthma.org>.

182. GINA. Global strategy for asthma management and prevention. - 2017. Available from: [cited 2017 March 06] URL: <http://www.ginasthma.org>.

183. Goldman, L. Goldman's Cecil Medicine, Expert Consult Premium 25th Edition [Text] / L. Goldman, A. I. Schafer // Elsevier saunders. – 2016. – Vol.1. –18 p.

184. Griendt, E.J. Applicability of evidence from previous systematic reviews on immunotherapy in current practice of childhood asthma treatment: a

GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) systematic review [Text] / E.J. Griendt, M.K. Tuut, H. Groot, Paul P.L. Brand // *BMJ Open*. – 2017. – Vol.7, №12: e016326. URL - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5770836/>

185. Guxens, M. Parental psychological distress during pregnancy and wheezing in preschool children: The Generation R Study [Text] / M. Guxens, [et al.] // . – 2014. - Vol.133, №1. - P. 59–67.

186. Haldar, P. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma [Text] / P. Haldar, C.E. Brighting, B. Hongadon [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – 360. – P. 973–984.

187. Halie, M. Assessment of wheezing frequency and viral etiology on childhood and adolescent asthma risk [Text] / M. Halie, F. Robert, D. Michael, E. Ronald, Pappas Tressa // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2016. – Vol. 16. – P. 425 -430.

188. Hancox, R.J. Asthma phenotypes: Consistency of classification using induced sputum [Text] / R.J. Hancox, D.C. Cowan, R.E. Aldridge [et al.] // *Respirology*. – 2012. - Vol. 17 №3. – P. 461–466.

189. Hargreave, F.E. Late-phase asthmatic responses and airway inflammation [Text] / F.E. Hargreave // *J Allergy Clin Immunol*. – 1989. - №83. – P. 525-527.

190. Heijden H.H., Brouwer ML, Hoekstra F, Reference values of exhaled nitric oxide in healthy children 1-5 years using off-line tidal breathing [Text] / H.H. Van Der Heijden, M.L. Brouwer, F. Hoekstra, [et al.] // *Pediatr Pulmonol*. - 2014. - №49. – 291-295.

191. Horvat, J. Chlamydial respiratory infection during allergen sensitization drives neutrophilic allergic airways disease [Text] / J. Horvat, M.R. Starkey, R.Y. Kim [et al.] // *J. Immunol*. – 2010. - №184. – P. 4159–4169.

192. Hou, X.M. Exploration of vibration response imaging in evaluating airway resistance of asthmatics [Text] / X.M. Hou, B.Q. Cai // *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. - 2009. - № 32 (5). - P. 365-368.

193. James, A. Airway remodeling in asthma [Text] / A. James // *Curr. Opin. Pulm. Med.* – 2005. – V. 11, №1. – P. 1-6.
194. Jesenak, M. Factors influencing the levels of exhaled carbon monoxide in asthmatic children [Text] / M. Jesenak, P. Banovcin, Z. Havlicekova, D. Dobrota, E. Babusikova // *J Asthma.* – 2014. – Vol. 51, № 9. – P. 900-906.
195. Jia, L. Detection of IL-9 producing T cells in the PBMCs of allergic asthmatic patients [Text] / L. Jia, Y. Wang, Li J., S. Li, Y. Zhang, J. Shen, W. Tan, C. Wu // *BMC Immunol.* – 2017. – Vol. 18 №1. –38 p.
196. Jongmans, W. Th1-polarizing capacity of clinical-grade dendritic cells triggered Ribomunil but is compromised by PGE2 [Text] / W. Jongmans, D.M. Tiemessen, I.J. van Vlodrop [et al.] // *J Immunother.* - 2005. - Vol. 28. - P. 480–487.
197. Jung, K.H. Repeated exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and asthma: effect of seroatopy [Text] / Jung KH, B. Yan, K. Moors, S.N. Chillrud, M.S. Perzanowski, R.M. Whyatt, [et al] // *Ann Allergy Asthma Immunol.* - 2012. - №109. – P. 249-254.
198. Just, J. Two novel, severe asthma phenotypes indentified during childhood using a clustering approach [Text] / J. Just, R. Gouvis Echrighi, S. Rouve [et al.] // *Eur. Resp. J.* – 2012. - Vol. 40, №1. - P. 55–60.
199. Kerckmar, C.M. Wheezing in Older Children [Text] / C.M. Kerckmar, M. Carolyn // *Kendig and Chernick's Respiratory Tract in Children.* – 2012. - 47. – P. 699-735.
200. Kong, P.M. An assessment of the role of exhaled carbon monoxide in acute asthmatic exacerbations in hospitalised patients / P.M. Kong, C.C. Chan, P. Lee, Y.T. Wang // *Singapore Med J.* - 2002. – Vol. 43, №8. – P. 399-402.
201. Korppi, M. Asthma predictive factors in infants with bronchiolitis: asthma risk at 13-20 years of age [Text] / Korppi, M.// *Eur Respir J.* – 2010. - №36. – P. 221–222.

202. Kramarz, P. Does influenza vaccination exacerbate asthma? Analysis of a large cohort of children with asthma [Text] / P. Kramarz // J Pediatr. - 2001. - Vol. 138 №3. - P. 301–303.

203. Kramer, M.S. Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy or lactation, or both, for preventing or treating atopic disease in the child [Text] / M.S. Kramer, R. Kakuma // Cochrane Database Syst Rev. - 2012. - №9. – 31 p.

204. Kumar, R. K. Allergy: Principles and Practice [Text] / R. K. Kumar, K. Peter, J. Middleton's // by Saunders, an imprint of Elsevier Inc. – 2014. - №60. – P. 986-999.

205. Kurukulaaratchy, R.J. Predicting persistent disease among children who wheeze during early life [Text] / R.J. Kurukulaaratchy, S. Matthews, S.T. Holgateand, S.H Arshad // Eur Respir J. -2003. - №22. –P. 767–771.

206. Lai, A.S.J. Asthma phenotyping, Therapy, and prevention: what can we learn from systems biology? [Text] / A.S.J. Lai, B.T. Schmeck // Pediatric. Res. – 2013. - №73. P. 543–552.

207. Lau, S. The development of childhood asthma: lessons from the German Multicentre Allergy Study (MAS) [Text] / S. Lau, R. Nickel, B. Niggemann, [et al.] // Paediatr Respir Rev. – 2002. - №3. – P. 265-272.

208. Lefevre, F. Maternal depression related to infant's wheezing [Text] / F. Lefevre, D. Moreau, E. Sémon, S. Kalaboka, I. Annesi-Maesanoand, J. Just // Pediatr Allergy Immunol. – 2011. -№22. – P. 608-613.

209. Leonardi, N.A. Validation of the Asthma Predictive Index and comparison with simpler clinical prediction rules [Text] / N.A. Leonardi, B.D. Spycher, M.P. Strippoli, U. Frey, M. Silverman, C.E. Kuehni // J Allergy Clin Immunol. – 2011. - №127. – P. 1466–1472.

210. Licona-Limon, P. TH2, allergy and group 2 innate lymphoid cells [Text] / Licona-Limon P, Kim L.K., Palm N.W., [et al] // Nat Immunol . – 2013. - №14. – P. 536-542.

211. Locksley, R.M. Asthma and allergic inflammation [Text] /Locksley R.M.// Cell - 2010. - №140. – P. 777-783.

212. Lodrup Carlsen, K.C. Asthma prediction in school children; the value of combined IgE-antibodies and obstructive airways disease severity score [Text] / K.C. Lodrup Carlsen, L. Soderstrom, P. Mowinckel, G. Haland, M. Pettersen, M.C. Munthe Kaas, [et al] // *Allergy*. – 2010. - №65. – P. 1134–1140.

213. Lodrup Carlsen, K.C. Does pet ownership in infancy lead to asthma or allergy at school age? Pooled analysis of individual participant data from 11 European birth cohorts [Text] / Lodrup Carlsen K.C., Roll S., Carlsen K.H., [et al.] // *PLoS ONE*. -2012. - №7. - e43214.

214. Lotvall, J. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome [Text] / Lotvall J, C.A. Akdis, L.B. Bacharier, [et al] // *J Allergy Clin Immunol*. – 2011. – 127. - P. 355-360.

215. Lugogo, N. Obesity's effect on asthma extends to diagnostic criteria [Text] / N. Lugogo, C.L. Green, N. Agada, S. Zhang, [et al.] // *The Journal of allergy and clinical immunology*. – 2017. - URL <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091674917309351>.

216. Maisch, S. Determination of functional residual capacity by oxygen washin-washout: a validation study [Text] / S. Maisch, S.H. Boehm, D. Weismann, H. Reissmann, [et al.] // *Intensive Care Med*. – 2007. – Vol. 33, № 5. – P. 912-916.

217. Manolio, T.A. Finding the missing heritability of complex diseases [Text] / T.A. Manolio, F.S. Collins, N.J. Cox [et al.] // *Nature*. – 2009. - №461. – P. 747–753.

218. Mason, R.J. Murray & Nadel Textbook of Respiratory Medicine, Sixth Edition [Text] / R.J. Mason, V.Courtney Broaddus, T.R. Martin, T.E. King, D.E. Schraufnagel, J.E. Murray, J.A. Nadel, 2016. – Vol. 1. – P. 1 – 1079.

219. Mason, R.J. Murray & Nadel Textbook of Respiratory Medicine, Sixth Edition [Text] / R.J. Mason, V.Courtney Broaddus, T.R. Martin, T.E. King, D.E. Schraufnagel, J.E. Murray, J.A. Nadel, 2016. – Vol. 2. – P. 1080 – 2214.

220. Matricardi, P.M. Predicting persistence of wheezing: one algorithm does not fit all [Text] / P.M. Matricardi, S. Illi, T. Keil, P. Wagner, U. Wahn, S. Lau // *Eur Respir J*. – 2010. - №35. – P. 701–703.

221. McGrath, K.W. A large subgroup of mid to moderate asthma is persistently noneosinophilic [Text] / K.W. McGrath, N. Icitovic, H.A. Boushey [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* – 2012. - Vol. 185 №6. – P. 612–619.

222. Melen, E. Influence of early and current environmental exposure factors on sensitization and outcome of asthma in pre-school children [Text] / E. Melen, M. Wickman, S.L. Nordvall, M. van Hage-Hamsten, A. Lindfors // *Allergy*. – 2001. -№56.- P. 646-652.

223. Miffatt, M.F. A large scale, Consortium based genomewide study of asthma [Text] / M.F. Miffatt, I.G. Gut, F. Demenais [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2010. - №363. - P. 1211–1221.

224. Mhrshahi, S. The association between infant feeding practices and subsequent atopy among children with a family history of asthma [Text] / S. Mhrshahi, R. Ampon, K. Webb, [et al.] // *Clin Exp Allergy*. – 2007. - №37. – P. 671-679.

225. Mineshita, M. Vibration response imaging in healthy Japanese subjects [Text] / M. Mineshita, T. Shirakawa, J. Saji et al. // *Respir Investig.* - 2014. - № 52 (1). - P. 28- 35.

226. Mohamed, N.R. Analysis of induced sputum in patients with bronchial asthma [Text] / N.R. Mohamed, E.A.A. Grany, K.M. Othman // *Egypt. J. Chest. Dis. Tub.* – 2014. - Vol.63 №1. – P. 21–27.

227. Moine, V. Inhibition of immunoglobulin E: synthesis by a membrane fraction from Int [Text] / V. Moine, N. Corvaia, C. Libon // *J Immunother.* - 2002. - Vol. 18. - P. 73–81.

228. Moore, W.C. Characterization of the severe asthma phenotype [Text]: by the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program / W.C. Moore, E.R. Bleeker, D. Curran_Everett [et al.] [Text] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2007. - №119. – P. 405–413.

229. Moore, W.C. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the severe asthma research program [Text] / W.C. Moore, D.A. Meyers,

S.E. Wenzel [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2010. - №181. – P. 315–323.

230. Mortagy A.K. Respiratory symptoms and bronchial reactivity identification of a syndrome and its relation to asthma [Text] /A.K. Mortagy, J.B.L. Howell, W.E. Waters//BMJ. -1986. -Vol. 293. -P. 525-528.

231. Nair, P. What is an "eosinophilic phenotype" of asthma? [Text] / P. Nair // J. Allergy Clin. Immunol. – 2013. - Vol. 132 №1. – P. 81–83.

232. Obaidy, A.H. Exhaled breath condensate pH and hydrogen peroxide as non-invasive markers for asthma [Text] / A.H. Al-Obaidy, A.G. Al-Samaray // Saudi Med J. - 2007. – Vol. 28, №12. – P. 1860-1863.

233. Ownby, D.R. Exposure to dogs and cats in the first year of life and risk of allergic sensitization at 6 to 7 years of age [Text] / Ownby D.R., Johnson C.C., Peterson E.L. // JAMA. – 2002. - № 288. – P. 963-972.

234. Padmaja, Subbarao Asthma: epidemiology, etiology and risk factors [Text] / Subbarao Padmaja, J. Piush Mandhane, R. Malcolm // Canadian Medical Association J. - 2009. - Vol. 181 №9. - P. E181-E190.

235. Perez-de- Llano, L.A. Exhaled nitric oxide predicts control in patients with difficult to treat asthma [Text] / L.A. Perez-de- Llano, F. Carballada, O. Castro Anon, [et al] // Eur. Respir. J. – 2010. - №35. – P. 1221–1227.

236. Perzanowski, M.S. Cat ownership is a risk factor for the development of anti-cat IgE but not current wheeze at age 5 years in an inner-city cohort [Text] / M.S. Perzanowski, G.L. Chew, A. Divjan, [et al.] // J Allergy Clin Immunol. - 2008. –№121. –P. 1047-1052.

237. Pescatore, A. M. A simple asthma prediction tool for preschool children with wheeze or cough [Text] / A. M. Pescatore, C. M. Dogaru, L. Duembgen, M. Silverman // The journal of allergy and clinical Immunology. – 2014. –Vol.133 №1. – P. 111–118.

238. Piacentini, G.L. Diffusion lung capacity of carbon monoxide: A novel marker of airways remodeling in asthmatic children? [Text] / G.L. Piacentini, G.

Tezza, E. Cattazzo, A. Kantar, [et al.] // Allergy Rhinol (Providence). - 2012. – Vol. 3, №2; P. 66-73.

239. Platts-Mills, T.A. Aerobiology and inhalant allergens: Allergy Principles and Practice [Text] / T.A. Platts-Mills, W.R.Solomon, E. Middleton, C.E. Reed, [et al.] // 4th edn. St. Louis, MO: Mosby YearBook Inc., 1993. - p. 469-528.

240. Platts-Mills, T. A. Asthma [Text] / T. A. Platts-Mills, M. Adachi , W. W. Busse, S.T. Holgate // Allergy . – 2012. – №9. – P. 181-202.

241. Platts-Mills, T.A. The allergy epidemics: 1870-2010 [Text] / T.A. Platts-Mills // The Journal of allergy and clinical immunology. – 2015. - Vol. 136, №1. – P. 3-13.

242. Porsbjerg, C. Inflammatory subtypes in asthma are related to airway hyperresponsiveness to mannitol and exhaled NO [Text] / C. Porsbjerg, T.K. Lund, L. Pedersen, V. Backer // J. Asthma. – 2009. - №46. – P. 606–612.

243. Postma, D.S. Genetics of asthma: where are we and where do we go [Text] / D.S. Postma, G.H. Koppelman // Proc. Am. Thorac. Soc. – 2009. - №6. – P. 283–287.

244. Quansah, R. Residential dampness and molds and the risk of developing asthma: a systematic review and meta-analysis [Text] / R. Quansah, M.S. Jaakkola, T.T. Hugg, S.A. Heikkinen, J.J. Jaakkola // PLoS ONE [Electronic Resource]. - 2012. - №7. -e47526.

245. Ramirez, M. Relationship between exhaled carbon monoxide and airway hyperresponsiveness in asthmatic patients [Text] / M. Ramirez, F. García-Río, A. Viñas, C. Prados, [et al] // J Asthma. - 2004. – Vol. 41, №1. – P. 109-16.248

246. Ravindran, C. Asthma phenotypes [Text] / C. Ravindran // Medicine.- 2012. - №22. - P. 367–369.

247. Reddel, H.K. When can personal best peak flow be determined for asthma action plans? [Text] / H.K. Reddel, G.B. Marks, C.R. Jenkins // Thorax. – 2004. – V. 59, №11. – P.922-924.

248. Reddel, H.K. The need for standardization of pick flow charts [Text] / H.K. Reddel, S.D. Vincent, J. Civitico // *Thorax*. – 2005. – V. 60, №2. – P. 164-167.

249. Reddel, H.K. A summary of the new GINA strategy: a roadmap to asthma control [Text] / H.K. Reddel, E.D. Bateman, A. Becker, LP Boulet, A.A. Cruz, J.M. Drazen, T. Haahtela, S.S. Hurd, H. Inoue, J.C. de Jongste, R.F. Lemanske, [et al] // *Eur Respir J*. – 2015. – Vol. 46, №3. – P. – 622 – 639.

250. Reyes, M. Relationship between maternal demoralization, wheeze, and immunoglobulin E among inner-city children [Text] / Reyes, M., M.S. Perzanowski, R.M. Whyatt, E.A. Kelvin, A.G. Rundle, D.M. Diaz, [et al] // *Ann Allergy Asthma Immunol*. – 2011. - №107. – P. 42-49.

251. Richard, B. Risk factors for asthma: is prevention possible? [Text] / B. Richard, S. Alex, A. Edwin // *Lancet* . – 2015. - Vol., 386 №9998. - P. 1075-1085.

252. Robinson, C.L. Effect of urbanisation on asthma, allergy and airways inflammation in a developing country setting [Text] / C.L. Robinson, L.M. Baumann, K. Romero, [et al,] // *Thorax*. – 2011. - № 66. –P. 1051-1057.

253. Romanet-Manent, S. Allergic vs nonallergic asthma: what makes the difference? [Text] / Romanet-Manent S., D. Charpin, A. Magnan, [et al] // *Allergy*. – 2002. - №57. – P. 607-613.

254. Romieu, I. Maternal fish intake during pregnancy and atopy and asthma in infancy [Text] / I. Romieu, M. Torrent, R. Garcia-Esteban, [et al.] // *Clin Exp Allergy*. – 2007. - №37. – P. 518-525.

255. Rzehak, Body mass index trajectory classes and incident asthma in childhood: Results from 8 European Birth Cohorts—a Global Allergy and Asthma European Network initiative [Text] / Rzehak [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2013. - Vol. 131 №6.- P. 1528-1536.

256. Saarinen, K.M. Supplementary feeding in maternity hospitals and the risk of cow's milk allergy: A prospective study of 6209 infants [Text] / K.M. Saarinen, K. Juntunen-Backman, A.L. Järvenpää et al. // *J Allergy Clin Immunol*. – 1999. – Vol. 104 № 2. - P. 457- 461.

257. Saglani, S. Airway remodeling and inflammation in symptomatic infants with reversible airway obstruction [Text] / S. Saglani, K. Malmström, A.S. Pelkonen et al. // *Amer. J. Resp. Crit. Care Med.* – 2005. – №171. – P. 722-727.

258. Sato, S. Optimal cutoff level of breath carbon monoxide for assessing smoking status in patients with asthma and COPD [Text] / S. Sato, K. Nishimura, H. Koyama, M. Tsukino // *Chest.* - 2003. – Vol.124, №5. – P. 1749-1754.

259. Savenije, O.E. Predicting who will have asthma at school age among preschool children [Text] / Savenije, O.E., M. Kerckhof, G.H., Koppelman, D.S. Postma // *J Allergy Clin Immunol.* – 2012. - №130. – P. 325–331.

260. Schatz, M. The minimally important difference of the Asthma Control Test [Text] / M. Schatz, M. Kosinski, A.S. Yarlas, J. Hanlon, M.E. Watson, P. Jhingran // *N Engl J Med.* – 2009. – Vol.124 №4, P. 719–723.

261. Schreur, H.J. Lung sounds during allergen-induced asthmatic responses in patients with asthma [Text] / H.J. Schreur, Z. Diamant, J. Vanderschoot, A.H. Zwinderman, J.H. Dijkman, P.J. Sterk // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* -1996. -Vol. 153. - P. 1474-1480.

262. Sears, M.R. Long-term relation between breastfeeding and development of atopy and asthma in children and young adults: a longitudinal study [Text] / M.R. Sears, J.M. Greene, A.R. Willan, [et al.] *Lancet.* – 2002. - №360. – P. 901-907.

263. Shaw, D.E. The use of exhaled nitric oxide to guide asthma management: a randomized controlled trial [Text] / D.E. Shaw, M.A. Berry, M. Thomas [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2007. - №176. – P. 231–237.

264. Singer, F. Exhaled nitric oxide in symptomatic children at preschoolage predicts later asthma [Text] / F. Singer, I. Luchsinger, D. Inci, N. Knauer, [et al] // *Allergy.* – 2013. - №68. – P. 531–538.

265. Siroux, V. Identifying adult asthma phenotypes using a clustering approach [Text] / V. Siroux, X. Basagada, A. Boudier [et al.] // *Eur. Resp. J.* – 2011. - Vol.38 №2. – P. 310–317.

266. Skytt, N. “To wheeze or not to wheeze”: That is not the question [Text] / N. Skytt, K. Bønnelykke, H. Bisgaard // American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. – 2012. – Vol. 130 №2. - P. 403-407.

267. Staton, G.W. Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Text] / G.W. Staton // Medscape Internal Medicine. – 2009. - №9. – P. 243 – 249.

268. Stein, R.T. Influence of parental smoking on respiratory symptoms during the first decade of life: the Tucson Children's Respiratory Study [Text] / R.T. Stein, C.J. Holberg, D. Sherrill, [et al] // Am J Epidemiol. – 1999. – №149. – P. 1030-1037.

269. Steyerberg, E. Clinical prediction models: a practical approach to development, validation, and updating [Text] / E. Steyerberg // Springer-Verlag, Berlin . – 2009. - №4. – P. 437 – 441.

270. Szefer, S.J. Asthma across the ages: Knowledge gaps in childhood [Text] / S.J. Szefer, J.F. Chmiel, A.M. Fitzpatrick, G. Giacoia, et al. // Journal of Allergy and Clinical Immunology.- 2014. -Vol. 133. № 1. - P. 3 - 13.

271. Szefer, S. J. Advances in pediatric asthma in 2013: Coordinating asthma care [Text] / S. J. Szefer // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2014. – Vol. 133 №3. - P. 654-661.

272. Takkouche, B. Exposure to furry pets and the risk of asthma and allergic rhinitis: a meta-analysis [Text] / B. Takkouche, F.J. Gonzalez-Barcala, M. Etminan, M. Fitzgerald // Allergy. – 2008. - №63. – P. 857-864.

273. Vandewalker, M. Efficacy and safety of beclomethasone dipropionate breath-actuated or metered-dose inhaler in pediatric patients with asthma [Text] / M. Vandewalker, L. Hickey, C.J. Small // Allergy Asthma Proc. – 2017. – Vol.38 №5. – P. 354-364.

274. Veenendaal, M. Transgenerational effects of prenatal exposure to the 1944-45 [Text] / M. Veenendaal R. Painter, S. de Rooij, P. Bossuyt, J. van der Post, P. Gluckman, [et al] // Dutch famine BJOG. – 2013. - №120. – P. 548-554.

275. Wang, F. Different inflammatory phenotypes in adult and children with acute asthma [Text] / F. Wang, X.J. He, K.J. Baines [et al.] // Eur. Resp. J. – 2011. - Vol.38 №3. – P. 567–574.

276. Wang, Y.H. The potential role of interleukin-17 in severe asthma [Text] / Y.H. Wang, M. Wills-Karp // Curr Allergy Asthma Rep. – 2011. - №11. – P. 388-394.

277. Weatherall, M. Use of analysis to define COPD phenotypes [Text] / M. Weatherall, P. Shirtcliffe, J. Travers, R. Beasey // Eur. Resp. J. – 2010. - Vol. 36 №3. P. 472–474.

278. Wenzel, S. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches [Text] / S. Wenzel // Nat. Med. – 2012. - Vol. 18 №5. – P. 716–725.

279. Wenzel, S. Severe asthma: from characteristics to phenotypes [Text] / S. Wenzel // Clin. Immunol. – 2014. - Vol.133 №5. - P. 1474–1477.

280. Willeboordse, M. Sex differences in the relationship between asthma and overweight in Dutch children: a survey study [Text] / M. Willeboordse, D.L. Bersselaar, K.D. Kant, J.W. Muris, O.C. Schayck, E. Dompeling // PLoS One. – 2013. - Vol. 8 №10. P. 508 – 514.

281. Willers, S.M. Maternal food consumption during pregnancy and asthma, respiratory and atopic symptoms in 5-year-old children [Text] / S.M. Willers, G. Devereux, L.C. Craig, [et al.] // Thorax. – 2007. - №62. - P. 773-779.

282. Woodruff, P.G. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma [Text] / P.G. Woodruff, B. Modrek, D.F. Choy [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2009. - Vol. 180 №5. – P. 388–395.

283. Wright, A.L. Maternal asthma status alters relation of infant feeding to asthma in childhood [Text] / A.L. Wright, C.J. Holberg, L.M. Taussig, [et al.] // Adv Exp Med Biol. – 2000. №478. – P. 131-137.

284. Zayasu, K. Increased carbon monoxide in exhaled air of asthmatic patients [Text] / K. Zayasu, K. Sekizawa, S. Okinaga, M. Yamaya, T. Ohru, H.

Sasaki // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1997. – Vol. 156, Issue 4 Pt 1. – P. 1140-3.

285. Zeiger, R.S. Daily or intermittent budesonide in preschool children with recurrent wheezing [Text] / R.S. Zeiger, D. Mauger, L.B. Bacharier, [et al] // N Engl J Med/ - 2011/ - №365. – P.1990-2001.

286. Zhang, J. Exhaled carbon monoxide in asthmatics: a meta-analysis [Text] / J. Zhang, X. Yao, R. Yu, J. Bai, [et al] // Respir. Res. - 2010. – Vol. 11, №3. – P. 50 -56.

287. Zhang, Q. Bacteria in sputum of stable severe asthma and increased airway wall thickness [Text] / Q. Zhang, R. Illing, Ch.K. Hui [et al.] // Respir. Res. – 2012. - №13. – P. 35–42.

Уважаемые родители!

В рамках проводимого нами исследования, касающегося вопросов диагностики, прогнозирования и профилактики бронхиальной астмы у детей, просим Вас, принять участие в данном анкетировании и ответить на ряд вопросов, касающихся анамнестических данных вашего ребенка. Целью которого является установление факторов риска формирования бронхиальной астмы. От полноты ваших ответов зависит ход дальнейших исследований, в связи с этим просим Вас отнестись достаточно ответственно при заполнении анкеты.

Ф.И.О. ребенка: _____

Дата рождения и количество полных лет _____

АНКЕТА

Признак	Да	Нет	Примечания
Наследственный анамнез			
Есть ли аллергические заболевания в вашей семье по линии матери ребенка (кожные проявления, аллергический ринит, аллергический конъюнктивит)?			
Есть ли аллергические заболевания (кожные проявления, аллергический ринит, аллергический конъюнктивит) в вашей семье по линии отца ребенка?			
Есть ли у ваших родственников диагноз бронхиальная астма по линии матери (у кого указать)			
Есть ли у ваших родственников диагноз бронхиальная астма по линии отца (у кого указать)			
Информация о беременности и родах:			
Ребенок от беременности:			
Первой			
Повторной			
Ранний токсикоз			
Преэклампсия (отеки, гипертензия, протеинурия – наличие белка в моче):			
Заболевания во время беременности:			
ОРВИ			
Обострения хронических (заболевания легких, желудочно-кишечного тракта, мочевой системы, др.)			
Было ли медикаментозное лечение вышеперечисленных заболеваний (написать примерные препараты)			

	Была ли угроза прерывания беременности			
	Проводилось ли медикаментозное лечение			
Антигенная нагрузка во время беременности				
	Прием витаминов во время беременности:			
	Мультивитаминные комплексы			
	Выборочные витамины и микроэлементы (например, фолиевая кислота, йодомарин или йодбаланс (калия йодид) и др.):			
	Характер питания во время беременности:			
	В рационе присутствовали облигатные аллергены (шоколад, кофе более 2 - 3-х чашек в день, цитрусовые и др.)			
Интранатальные факторы				
	Роды физиологичные (самостоятельные)			
	Кесарево сечение (плановое)			
	Кесарево сечение (экстренное)			
	Роды (указать сколько полных недель)			
	Асфиксия в родах			
	Ребенок переведен в отделение патологии новорожденных			
	ИВЛ (искусственная вентиляция легких)			
	Масса ребенка при рождении (указать)			
Характер питания на первом году				
	Было ли в род доме дополнительное питание ребенка в виде молочной смеси и/или глюкозы			
	С первого месяца искусственное, смешанное			
	Грудное до 3 месяцев			
	Грудное до 6 месяцев			
	Смешанное с какого возраста			
	Искусственное с какого возраста			
	При смешанном или искусственном вскармливании использовали:			
	Коровье молоко (с какого возраста)			
	Козье молоко (с какого возраста)			
	Адаптированные молочные смеси			
	Адаптированные молочные смеси (гипоаллергенные)			
	Введение прикормов:			
	до 4 месяцев (хотя бы разово)			
	после 4 месяцев			
	после 6 месяцев			
Аллергоanamнез				
	Были ли кожные проявления аллергического характера у ребенка на первом году жизни: покраснение щек; наличие зудящихся мокнующих элементов; «гнейсы» (желтые корочки на волосистой части головы, бровях); сухость кожных покровов			
	Были ли кожные проявления аллергического характера на 2 и последующих годах			

	Были ли проявления аллергического ринита, конъюнктивита при цветении трав, контакте с животными			
	Отмечались ли острые аллергические реакции на пищевые продукты, лекарственные препараты			
Гипоаллергенный быт				
	Наличие животных, аквариумных рыбок			
	Грибковое поражение стен			
	Наличие ковров, открытых полок с книгами			
	Повышенная влажность в помещении			
	Неблагоприятное аллергоокружение в доме			

Клинико-anamнестические признаки, вошедшие в факторный анализ

Порядковый номер признака (X)	Признак
	Наследственная отягощенность
X1	Аллергоотягощенность по линии мамы
X2	Отягощенность по БА по линии мамы
X3	Аллергоотягощенность по линии папы
X4	Отягощенность по БА по линии папы
X5	Отягощенность по аллергии и/или БА по линии папы или мамы
	Отягощенность перинатального периода
X6	Ранний токсикоз
X7	Преэклампсия
X8	Сочетание раннего токсикоза и преэклампсии
	Антигенная нагрузка во время беременности
X9	Прием мультивитаминных комплексов
X10	Прием ЛС*(любые негормональные препараты)
X11	Употребление облигатных аллергенов
X12	Любая антигенная нагрузка во время беременности (прием мультивитаминных, или ЛС, или облигатных аллергенов)
X13	Сочетание любых 2-х сенсibilизирующих факторов (прием: мультивитаминных + ЛС; мультивитаминных + облигатных аллергенов; ЛС + облигатные аллергены)
X14	Общая антигенная нагрузка во время беременности (прием мультивитаминных и ЛС и облигатных аллергенов)
	Способ родоразрешения
X15	Физиологические
X16	Оперативные роды - кесарево сечение
	Срок родов
X17	Преждевременные
X18	Запоздалые
	Масса при рождении
X19	Менее 2700 г
X20	2700-4000 г
X21	Более 4000 г
	Массо-ростовой коэффициент
X22	В 1 год средние значения

Порядковый номер признака (X)	Признак
X23	В 1 год пониженный
X24	В 1 год повышенный
X25	В 2 года средние значения
X26	В 2 года пониженный
X27	В 2 года повышенный
	Вид вскармливания на первом году, сроки введения прикормов
X28	Употребление в родильном доме в качестве докорма иной пищи кроме грудного молока – АМС** (глюкоза)
X29	Искусственное, смешанное - с рождения, с 1 мес.
X30	Искусственное, смешанное - с 3 мес.
X31	Искусственное, смешанное - с 6 мес.
X32	Введение прикормов ранее 4 мес
X33	Введение прикормов 4-6 мес
X34	Введение прикормов после 6 мес.
X35	Употребление коровьего (козьего) молока до 1 года
X36	Употребление коровьего (козьего) молока после 1 года
	Отягощенный аллергоанамнез
X37	Острые аллергические реакции на продукты питания и/или ЛС
X38	Проявления атопического дерматита до 1 года
X39	Проявления атопического дерматита после 1 года
X40	Риноконъюнктивальный синдром
	Клинические проявления
X41	Частые респираторные заболевания (6 и более раз) на 1-2 годах
X42	Частые респираторные заболеваний (6 и более раз) на 2-3 годах
X43	Частые респираторные заболеваний (5 и более раз) на 3-4 годах
X44	Количество эпизодов БОС в раннем возрасте - 1
X45	Количество эпизодов БОС в раннем возрасте - 2
X46	Количество эпизодов БОС в раннем возрасте - 3
X47	Количество эпизодов БОС в раннем возрасте – более 3
X48	Причинная связь кашля - исключительно на фоне ОРВИ
X49	Причинная связь кашля не только на фоне ОРВИ
X50	Причинная связь кашля с переменной окружающей воздуха и/ или физической нагрузкой

Факторы, вошедшие в модель прогнозирования риска формирования
бронхиальной астмы у детей до 5-и лет

	F1	F2	F3	F7	F9
x1 отягощенность по аллергии по линии мамы	-,106	,400	-,004	,098	,320
x2 отягощенность по БА по линии мамы	,051	,564	,083	,168	,006
x3 отягощенность по аллергии по линии папы	-,067	,017	,087	-,008	,141
x4 отягощенность по БА по линии папы	,096	,277	,116	-,103	-,114
x5 отягощенность по аллергии и/или БА по линии папы и мамы	-,003	,779	,174	,078	,244
x6 отягощенность перинатального периода (ранний тох)	,027	,203	-,080	,200	,016
x7 отягощенность перинатального периода (преэклампсия)	,031	-,440	,005	,077	-,111
x8 отягощенность перинатального периода (ранний тох + преэклампсия)	,015	-,083	-,031	,213	-,074
x9 антигенная нагрузка во время беременности (прием мультивитаминов)	-,065	,385	,617	,073	,156
x10 антигенная нагрузка во время беременности (прием ЛС (любые негормональные препараты)	,011	,290	,240	,329	-,007
x11 антигенная нагрузка во время беременности (облигатные аллергены)	-,065	,690	,275	-,032	,287
x12 антигенная нагрузка во время беременности (прием мультивитаминов, или ЛС, или облигатные аллергены)	-,044	,342	,478	,054	,211
x13 антигенная нагрузка во время беременности сочетание любых 2 (прием мультивитаминов или ЛС или облигатные аллергены)	,064	-,274	,563	-,041	,251
x14 антигенная нагрузка во время беременности (прием мультивитаминов и ЛС и облигатные аллергены)	-,077	,776	,109	,212	-,004
x15 способ родоразрешения (ф/з)	,127	,154	-,014	-,079	,817
x16 способ родоразрешения (кесарево сечение)	-,083	-,120	,006	,045	-,873

	F1	F2	F3	F7	F9
x17 роды преждевременные	-,101	-,019	-,026	,110	-,081
x18 роды запоздалые	-,018	-,062	,005	,015	,008
x19 масса при рождении менее 2700 г	,094	,003	,125	-,041	,027
x20 масса при рождении 2700-4000 г	-,220	,043	-,090	-,027	,071
x21 масса при рождении более 4000 г	,177	-,100	-,061	,100	-,153
x22 массо-ростовой коэффициент в 1 год средние значения	-,873	,012	-,049	-,067	-,033
x23 массо-ростовой коэффициент в 1 год пониженный	,072	,027	,059	,021	-,001
x24 массо-ростовой коэффициент в 1 год повышенный	,952	-,032	,014	,062	,039
x25 массо-ростовой коэффициент 2 года средние значения	-,877	,032	-,076	-,032	-,076
x26 массо-ростовой коэффициент в 2 года пониженный	,079	,028	,047	-,037	,037
x 27 массо-ростовой коэффициент в 2 года повышенный	,931	-,013	,062	,034	,046
x 28 вид вскармливания на первом году (в родильном доме грудное молоко + АМС (глюкоза))	,029	,610	,000	,034	-,161
x29 вид вскармливания на первом году (искусственное с рождения, с 1 мес.)	-,016	-,153	,057	-,023	,044
x30 вид вскармливания на первом году (искусственное с 3 мес.)	-,079	-,117	,087	,068	-,062
x31 вид вскармливания на первом году (искусственное с 6 мес.)	,017	,011	,117	-,091	,004
x 32 введение прикормов ранее 4 мес	-,018	,010	,114	,035	-,022
x33 введение прикормов 4-6 мес	,002	-,057	-,034	-,072	,078
x 34 введение прикормов после 6 мес.	-,035	,133	-,129	,129	-,073
x 35 употребление коровьего (козьего)молока до 1 года	-,066	-,002	,064	-,014	,049
x36 употребление коровьего (козьего) молока после 1 года	,066	,002	-,064	,014	-,049
x37 аллергоотягощенность (острые аллергические реакции на продукты питания, ЛС	-,049	,027	,021	,033	,058

	F1	F2	F3	F7	F9
х38 аллергоотягощенность (проявления атопического дерматита до 1 года)	-,111	-,180	-,182	-,242	-,021
х 39 аллергоотягощенность (атопический дерматит после 1 года)	,079	,125	,143	,229	-,037
х40 аллергоотягощенность - риноконъюнктивальный синдром	-,079	-,011	-,013	,243	,185
х41 частые респираторные заболевания (6 и более раз) на 1-2 годах	,034	,059	,142	,070	,118
х42 частые респираторные заболева (6 и более раз) на 2-3 годах	,136	,099	,222	,864	-,063
х 43 частые респираторные заболева (5 и более раз) на 3-4 г.	,027	,082	,217	,832	-,062
х44 кол-во эпизодов ООБ 1	,064	-,050	,116	-,058	-,142
х 45 кол-во эпизодов ООБ 2	,037	-,033	,123	,040	,022
х46 кол-во эпизодов ООБ 3	,145	,068	,240	,134	-,190
х 47 кол-во эпизодов ООБ более 3	,086	,285	,184	,412	,077
х48 причинная связь кашля исключительно на фоне ОРВИ	,009	-,112	-,583	-,277	-,056
х49 причинная связь кашля не только на фоне ОРВИ	,112	,124	,767	,167	-,136
х50 причин связь кашля с переменной окружающего воздуха и/ или физической нагрузкой	,188	,136	,674	,163	-,186

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации программы для ЭВМ

№ 2018610894

**Вероятность развития бронхиальной астмы у детей в
возрасте до 5-ти лет**

Правообладатель: *Бюджетное учреждение высшего образования
Ханты-Мансийского автономного округа - Югры «Сургутский
государственный университет» (RU)*

Авторы: *Добрынина Олеся Дмитриевна (RU), Мецзяков Виталий
Витальевич (RU), Павлов Сергей Игоревич (RU)*

Заявка № **2017661920**

Дата поступления **21 ноября 2017 г.**

Дата государственной регистрации

в Реестре программ для ЭВМ **18 января 2018 г.**



Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г.П. Ивлиев Г.П. Ивлиев

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2647195

Способ диагностики бронхиальной астмы у детей до 5 лет

Патентообладатель: *Бюджетное учреждение высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа - Югры "Сургутский государственный университет" (RU)*

Авторы: *Добрынина Олеся Дмитриевна (RU), Мещеряков Виталий Витальевич (RU)*

Заявка № 2016144618

Приоритет изобретения 14 ноября 2016 г.

Дата государственной регистрации в

Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 14 марта 2018 г.

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает 14 ноября 2036 г.



Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г.П. Ивлиев Г.П. Ивлиев