

В.А. ПАВЛЕНКО¹, И.М. МЕЛЬНИКОВА¹, д.м.н., профессор, Ю.Л. МИЗЕРНИЦКИЙ², д.м.н., профессор

¹ Ярославский государственный медицинский университет Минздрава России

² Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОГНОЗА БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Особый интерес в практике педиатра, детского пульмонолога представляет диагностика бронхиальной астмы (БА) у детей первых лет жизни, поскольку в настоящее время нет достоверных диагностических, в том числе функциональных критериев, позволяющих верифицировать заболевание в этом возрасте. Целью исследования явился поиск дополнительных клинико-функциональных критериев прогноза формирования БА у детей раннего возраста. В результате данного исследования выявлено, что у детей, перенесших острый обструктивный бронхит (ООБ) на фоне перинатального поражения ЦНС (ППЦНС), и, соответственно, имеющих паторецепторные нарушения и отклонения variability сердечного ритма, имело место более длительное и более тяжелое течение ООБ. Показано, что наличие ППЦНС является неблагоприятным фактором в прогнозе повторных эпизодов ООБ и формирования БА. В результате катмнестического исследования и ROC-анализа были определены дополнительные критерии прогноза формирования БА у детей раннего возраста, учитывающие функциональное состояние дыхательной и вегетативной нервной системы. Разработанные дополнительные критерии прогноза БА у детей раннего возраста в совокупности с клинико-anamnestическими данными могут способствовать ранней диагностике БА, что имеет важное клиническое значение для своевременного проведения лечебно-профилактических мероприятий.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, компьютерная бронхофонография, variability сердечного ритма.

V.A. PAVLENKO¹, I.M. MELNIKOVA¹, MD, Prof., Y.L. MIZERNITSKY², MD, Prof.

¹ Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of Russia

² Veltischev Research Clinical Institute for Paediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Moscow

CLINICAL AND DIAGNOSTIC ASPECTS OF PREDICTION OF BRONCHIAL ASTHMA IN EARLY CHILDHOOD

Diagnosis of bronchial asthma (BA) for babies in the first years of life is of particular interest in the practice of paediatric pulmonologist, as there is currently no reliable diagnostics, including functional criteria, to verify the disease at this age. The purpose of the study was to find additional clinical and functional criteria to forecast the formation of BA in early childhood. The study found that children who had undergone acute obstructive bronchitis (AOB) against the background of the perinatal CNS involvement (PCNSI), and consequently having pathoreceptor disorders and variability of the heart rate, had a longer and heavier period of AOB. It has been shown that the presence of PCNSI is an unfavourable factor in the prediction of repeat episodes of AOB and development of BA. As a result of the follow-up study and the ROC analysis, additional criteria for the projection of BA in early childhood were identified, taking into account the functional state of the respiratory and vegetative nervous system. The additional criteria developed for the projection of BA in young children, together with the clinical and disease history data can contribute to early diagnosis of the BA, which has an important clinical significance for the timely delivery of curative and preventive measures.

Keywords: Children, bronchial asthma, computer bronchophonography, variability of the heart rhythm.

В структуре заболеваний респираторного тракта в детском возрасте высока распространенность острых обструктивных бронхитов (ООБ). Согласно данным исследований, более 80% всех случаев бронхиальной астмы (БА) имеют истоки в раннем возрасте, проявляясь повторными эпизодами бронхообструктивного синдрома на фоне острых респираторных вирусных инфекций [1–3]. Взаимодействие генетических, экологических и организменных факторов может способствовать развитию БА у детей и определяет степень прогрессирования заболевания, включая персистенцию симптомов, их тяжесть [4–8]. В мире существует целый ряд национальных клинических рекомендаций и программ по диагностике и лечению БА, однако до сих пор своевременная диагностика нередко существенно запаздывает [9–13]. Это обусловлено однотипностью клинических проявлений нарушения бронхиальной проходимости, что затрудняет раннюю верификацию диагноза.

В связи с этим особый интерес в практике педиатра, детского пульмонолога представляет диагностика бронхиальной астмы (БА) у детей первых лет жизни, поскольку в настоящее время нет достоверных диагностических, в том числе функциональных критериев, позволяющих верифицировать заболевание в раннем возрасте [14, 15]. Наряду со спирографией и другими традиционными методами функционального исследования легких, в клинической практике применяются новые методы, базирующиеся на применении компьютерных технологий респираторной акустики [12, 14, 16–19]. В частности, одним из новых способов акустической оценки функционального состояния органов дыхания является компьютерная бронхофонография (КБФГ). При помощи данного метода осуществляется визуальная и количественная характеристика дыхательных шумов в целом и дифференцированно в различных частотных диапазонах от 0,2 до 12,6 кГц [4, 10, 15, 20–22]. Доказано, что данные КБФГ коррелируют с показателями

спирометрии. Метод КБФГ особенно удобен для применения у детей младшей возрастной группы (с первого месяца жизни) [23–25]. Хотя, безусловно, в этом актуальном как с научной, так и с практической точки зрения направлении еще необходимы дальнейшие исследования.

Многообразный патогенез БА, имеющей в основе хроническое аллергическое воспаление бронхов, включает в себя дисбаланс нейрогенных механизмов, в том числе нарушения функционального состояния вегетативной нервной системы, однако эти данные требуют уточнения [26–30].

Недостаточная изученность особенностей формирования БА в раннем возрасте, факторов, определяющих индивидуальный прогноз болезни, малочисленность долгосрочных наблюдений за пациентами, предрасположенными к болезни, являются обоснованием дальнейших исследований в этих направлениях.

Цель исследования: выявить и обосновать дополнительные клинико-функциональные критерии прогноза формирования бронхиальной астмы (БА) у детей раннего возраста.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

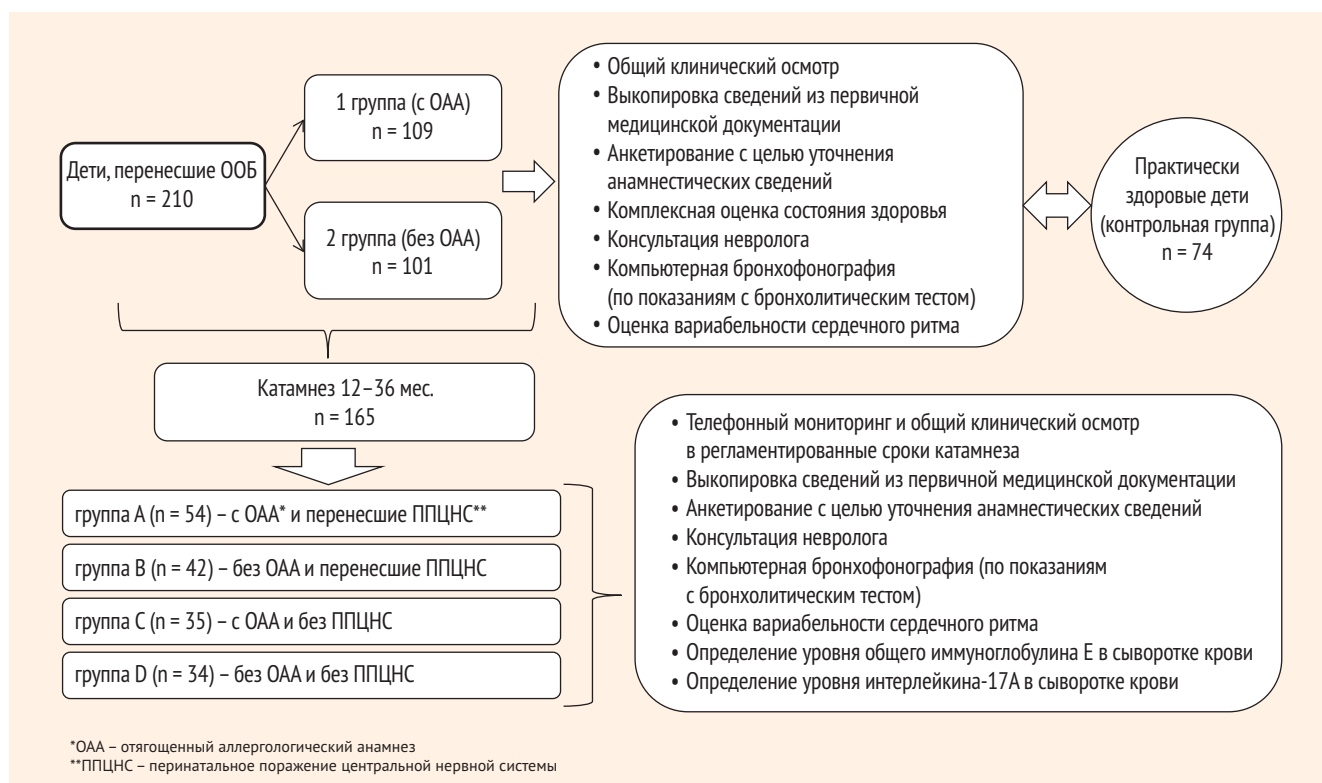
Дизайн исследования – сравнительное в рандомизированных группах, контролируемое, проспективное (с катмнезом до 36 мес.). В исследование включено 210 детей в возрасте 2–36 месяцев, перенесших эпизоды ООБ, которые на 1 этапе были распределены и рандомизированы в 2 группы: 1 (n = 109) – с отягощенным аллер-

гоанамнезом в виде положительной наследственности по аллергическим заболеваниям (бронхиальная астма, поллиноз, атопический дерматит), собственного положительного аллергоанамнеза у ребенка (наличие в анамнезе атопического дерматита, аллергических реакций в виде острой крапивницы, отека Квинке) и 2 (n = 101) – без отягощенного аллергоанамнеза. Дети в обследуемых группах были сопоставимы по возрасту, полу, клиническим проявлениям ($p > 0,05$). В контрольную группу включено 74 практически здоровых ребенка без отягощенного аллергоанамнеза и без перинатального поражения ЦНС (ППЦНС), не болевших ОРИ в течение 1 месяца и более.

В катмнезе в течение 12–36 месяцев обследовано 165 пациентов. Длительность катмнестического наблюдения определялась тем временем, когда становилось возможным достоверно диагностировать БА, либо с высокой вероятностью убедиться в ее отсутствии.

На втором этапе исследования для оценки роли ППЦНС в прогнозе формирования БА все пациенты (n = 165) в зависимости от отягощенности аллергоанамнеза и перенесенного ППЦНС гипоксического генеза – церебральной ишемии 1-й степени тяжести, были распределены на 4 группы: группа А (n = 54) – с отягощенным аллергоанамнезом, перенесшие ППЦНС; группа В (n = 42) – без отягощенного аллергоанамнеза, перенесшие ППЦНС; группа С (n = 35) – с отягощенным аллергоанамнезом и без ППЦНС; группа D (n = 34) – без отягощенного аллергоанамнеза и без ППЦНС. Дети во всех обследуемых группах (А, В, С, D) были сопоставимы по возрасту и полу ($p > 0,05$). Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Рисунок 1. Дизайн исследования



Наряду с общеклиническими методами исследования (сбор анамнеза, осмотр пациентов, анкетирование родителей, общий клинический анализ крови, динамическое наблюдение неврологом, при необходимости консультации специалистов: пульмонолога, аллерголога и др.), проводилось функциональное исследование дыхательной системы методом компьютерной бронхофонографии (КБФГ) (прибор бронхофонографический диагностический автоматизированный «ПАТТЕРН-01», МЭИ, Россия) с использованием лицевой маски [25]. Оценивались показатели акустического компонента работы дыхания в полном частотном диапазоне (общего) (АКРДобщ) и АКРД в низкочастотном (0,2-1,2 кГц) (АКРД1), среднечастотном (1,2-5,0 кГц) (АКРД2), высокочастотном (5,0-12,6 кГц) (АКРД3) диапазонах. Дополнительно для дифференцированной оценки АКРД в каждом частотном диапазоне в структуре общего АКРД во всех диапазонах (АКРДобщ.) вычисляли коэффициенты: φ_1 – отношение АКРД1 в низкочастотном диапазоне (от 0,2 до 1,2 кГц) к общему АКРД во всех диапазонах; φ_2 – аналогичное отношение АКРД2 в среднечастотном диапазоне (от 1,2 до 5,0 кГц); φ_3 – аналогичное отношение АКРД3 в высокочастотном диапазоне (от 5,0 до 12,6 кГц). Соответственно: $\varphi_1 + \varphi_2 + \varphi_3 = 1,0$ [15]. Для определения функционального состояния вегетативной нервной системы осуществлялась оценка вариабельности сердечного ритма (ВСР) с использованием кардиоритмографического комплекса «Кардиовизор-6С» (ООО «Медицинские Компьютерные Системы», Россия).

При оценке функционального состояния органов дыхания методом КБФГ доказано, что у детей, перенесших ООБ, в периоде реконвалесценции сохранялись изменения акустических параметров, особенно в высокочастотном спектре

Иммунологическое обследование включало определение в сыворотке крови методом ИФА уровня общего иммуноглобулина Е (IgE) (ЗАО «Алкор Био», Россия), интерлейкина 17А (IL-17А) (Bender MedSystems, Австрия).

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием пакета компьютерных программ Statistica v.7.0, Med Calc 12.5.0.0. Нормальность распределения проверяли с использованием критерия Шапиро – Уилка. Для анализа нормально распределенных количественных признаков использовались параметрические методы с вычислением средних значений: среднего арифметического (М) и средней ошибки (m). Для анализа количественных признаков, характеризующихся ненормальным распределением, а также для анализа качественных признаков использовались непараметрические методы: вычисление медиан (Ме) и интерквартильных интервалов между 25 и 75 процентилями. Для сравнения двух зависимых групп использовался критерий Вилкоксона. Для сравнения двух независимых групп использовался критерий Манна – Уитни, χ^2 . Анализ

взаимосвязи между признаками проводили при помощи метода ранговой корреляции по Спирмену. Достоверными считали различия при $p < 0,05$. Для характеристики вариации использовался доверительный интервал (ДИ) с вероятностью 99%. Был проведен ROC-анализ с применением логистической регрессии. Чувствительность метода составила 97,4%. Специфичность метода составила 87,0%.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При сравнительной оценке клинико-анамнестических данных у большинства детей с ООБ в раннем возрасте были определены отягощающие факторы биологического, генеалогического и социального анамнеза. Выявлено, что у детей 1 группы чаще, чем во 2 группе, отмечалось неблагоприятное течение перинатального периода развития ($p < 0,05$). В результате обследования отмечено, что в 1 группе детей чаще встречались в анамнезе последствия ППЦНС гипоксического генеза 1-й степени тяжести ($p < 0,05$). У детей, перенесших ППЦНС, выявлено более длительное купирование бронхообструктивного синдрома (БОС) ($p < 0,05$). ООБ при наличии ППЦНС чаще сопровождался дыхательной недостаточностью 1–2 степени ($p < 0,05$). Повторные ООБ также чаще отмечались у детей, перенесших ППЦНС (соответственно, у 70,2 против 35,6%; $p < 0,05$).

При оценке функционального состояния органов дыхания методом КБФГ доказано, что у детей, перенесших ООБ, в периоде реконвалесценции сохранялись изменения акустических параметров, особенно в высокочастотном спектре. Для этих пациентов была характерна высокая частота встречаемости положительного бронходилатационного теста с сальбутамолом, что свидетельствовало о наличии скрытой (при отсутствии клинических проявлений) бронхиальной обструкции, сохраняющейся в периоде реконвалесценции ООБ. Данные изменения преобладали у детей, имеющих отягощенный аллергоанамнез и ППЦНС.

В результате определения ВСР у пациентов, перенесших ООБ, особенно на фоне отягощенного аллергоанамнеза и ППЦНС, выявлены неспецифические изменения в регуляции сердечного ритма, свидетельствующие о склонности к ваготонии.

При сравнительной оценке клинического течения БОС выявлено, что почти у половины детей с отягощенным аллергоанамнезом, перенесших ППЦНС (группа А) (у 40,7%), эпизоды ООБ имели более тяжелое течение и чаще сопровождалась дыхательной недостаточностью 1–2 степени в отличие от групп В, С и D (соответственно, у 11,1, у 22,2 и у 4,3%; $p_{A-B, A-D, A-C} < 0,05$). Обструкция легче купировалась у пациентов без отягощенного аллергоанамнеза и без ППЦНС (группа D) (соответственно, быстрее на $5,4 \pm 0,09$; $3,0 \pm 0,1$; $2,1 \pm 0,1$; $1,9 \pm 0,08$ сут.; $p_{A-B, A-D, B-D, A-C} < 0,05$).

В анамнезе почти у половины детей, перенесших ППЦНС (группы А и В), наблюдались повторные эпизоды острой бронхообструкции (соответственно, у 44,4 и у 51,8% пациентов), что существенно чаще, чем в группах С и D (без ППЦНС) (соответственно, у 22,2 и у 20,8%; $p_{A-D; B-D, A-C, B-C} < 0,05$).

БА была диагностирована в анамнезе у 40 пациентов, и только у детей групп А, В и С (соответственно, у 37,0, у 18,5 и у 33,3%). У детей с отягощенным аллергоанамнезом, перенесших ППЦНС (группа А), сформировалась БА легкой степени интермиттирующего (у 75%) или персистирующего (у 25%) течения. У всех пациентов без отягощенного аллергоанамнеза, перенесших ППЦНС (группа В), сформировалась БА легкой степени интермиттирующего течения. У детей с отягощенным аллергоанамнезом и без ППЦНС (группа С) сформировалась БА легкой степени интермиттирующего (у 66%) или персистирующего (у 33%) течения. При этом выявлено, что у детей, перенесших ППЦНС, имели место более частые обострения БА ($p < 0,05$), что согласуется с данными исследований других авторов [31, 32].

При сравнительном анализе иммунологических показателей отмечено, что у детей со сформировавшейся БА прослеживалась тенденция к более высокому содержанию общего IgE и IL-17A в сыворотке крови, чем у пациентов, у которых БА не сформировалась

Сравнительный анализ функционального состояния респираторного тракта сразу после купирования бронхиальной обструкции у детей, перенесших ППЦНС, особенно с отягощенным аллергоанамнезом (группа А), выявил изменения акустических показателей (по данным КБФГ) в виде высокого уровня АКРДобщ (соответственно, $9,70 \pm 4,02$; $5,74 \pm 2,29$; $5,11 \pm 1,65$; $3,28 \pm 0,78$ мкДж; $p_{A-B, A-C, B-C, A-D} < 0,05$); АКРД3 (соответственно, $0,26 \pm 0,11$; $0,19 \pm 0,10$; $0,13 \pm 0,03$; $0,10 \pm 0,02$ мкДж; $p_{A-B, A-C, A-D} < 0,05$); коэффициента АКРД в высокочастотном диапазоне ($\phi 3$) (соответственно, $0,034 \pm 0,004$; $0,032 \pm 0,006$; $0,032 \pm 0,011$; $0,024 \pm 0,005$; $p_{A-D} < 0,05$). Помимо этого, у пациентов, перенесших ППЦНС, были зарегистрированы изменения акустических показателей в виде повышения уровня амплитуды высокочастотных осцилляций ($p_{A-C, A-D} < 0,05$) и более высокая частота встречаемости положительного бронходилатационного теста ($p_{A-C, A-D} < 0,05$). Эти данные свидетельствуют о наличии скрытой (в отсутствие клинических проявлений) бронхиальной обструкции.

У детей с установленным в анамнезе диагнозом БА уже исходно определялись изменения параметров КБФГ, проявлявшиеся высоким уровнем АКРДобщ, АКРД3, $\phi 3$, амплитуды высокочастотных осцилляций ($p < 0,05$), причем величина АКРДобщ в динамике наблюдения у них нарастала ($p < 0,05$) (табл.).

Следует отметить, что после проведения теста с бронхолитиком у пациентов с БА сохранялось снижение величины коэффициента АКРД в высокочастотном диапазоне ($\phi 3$) как исходно (у 84,6% детей), так и в анамнезе (у 80%) (соответственно, на $30,8 \pm 4,9$ и $39,4 \pm 6,8\%$; $p > 0,05$), что подтверждает обратимость бронхиальной обструкции и может служить дополнительным критерием диагностики БА.

По результатам исследования ВСР в анамнезе у детей, перенесших ООБ, в группах А, В и С определялась более

выраженная ваготония, характеризующаяся повышением уровня SDNN ($p_{A-B, A-D} < 0,05$), RMSSD ($p_{A-B, B-C, C-D, A-D} < 0,05$), rNNS50 ($p_{A-D, C-D} < 0,05$); снижением уровня Амо ($p_{A-D, C-D} < 0,05$) по сравнению с группой D (без отягощенного аллергоанамнеза и без ППЦНС). При этом у детей, перенесших ППЦНС, особенно в группе А, наблюдалось более значимое повышение показателя HF ($p_{A-C, A-D} < 0,05$). У пациентов, перенесших ООБ на фоне ППЦНС, особенно с отягощенным аллергоанамнезом (группа А), прослеживались неспецифические изменения в регуляции сердечного ритма с преобладанием ваготонии, характеризующиеся снижением уровня LF/HF ($p_{A-D, B-D} < 0,05$). Данные изменения свидетельствуют о сохраняющихся нарушениях вегетативного гомеостаза у детей, перенесших ООБ, более значимых на фоне отягощенного аллергоанамнеза и наличия ППЦНС гипоксического генеза 1-й степени тяжести.

По результатам анализа исходных показателей ВСР у большинства детей с установленным в анамнезе диагнозом БА (у 89,6%) выявлено значительное преобладание парасимпатического тонуса, что отражает потенциально высокую реактивность вегетативных регуляторных механизмов. Причем в динамике наблюдения сохранялись изменения всех параметров ВСР (у 94,2% детей), что свидетельствует о стабильных нарушениях вегетативного гомеостаза у этих пациентов.

При сравнительном анализе иммунологических показателей отмечено, что у детей со сформировавшейся БА прослеживалась тенденция к более высокому содержанию общего IgE и IL-17A в сыворотке крови, чем у пациентов, у которых БА не сформировалась (общий IgE составил, соответственно, 50,1 [8,1; 51,9] и 20,6 [8,0; 51,9] МЕ/мл ($p > 0,05$) и IL-17A, соответственно, 6,3 [2,8; 17,1] и 5,2 [1,8;

Таблица. Параметры КБФГ у детей раннего возраста с установленным в анамнезе диагнозом БА в сравнении с контрольной группой

Показатель	Исходно	В анамнезе	Контрольная группа
АКРДобщ, мкДж	$8,59 \pm 1,64^{* \#}$	$12,51 \pm 4,82^{* \#}$	$3,22 \pm 0,32^{\#}$
АКРД1, мкДж	$5,44 \pm 1,14^{* \#}$	$9,63 \pm 4,04^{* \#}$	$2,42 \pm 0,20^{\#}$
АКРД2, мкДж	$2,15 \pm 0,50^{\#}$	$2,62 \pm 1,02^{\#}$	$0,54 \pm 0,06^{\#}$
АКРД3, мкДж	$0,22 \pm 0,06^{\#}$	$0,20 \pm 0,15^{\#}$	$0,02 \pm 0,002^{\#}$
Относительный уровень амплитуды высокочастотных осцилляций	$0,06 \pm 0,01^{\#}$	$0,05 \pm 0,01^{\#}$	$0,03 \pm 0,004^{\#}$
$\phi 1$	$0,66 \pm 0,03^{\#}$	$0,61 \pm 0,09$	$0,80 \pm 0,01^{\#}$
$\phi 2$	$0,30 \pm 0,03^{\#}$	$0,37 \pm 0,09^{\#}$	$0,18 \pm 0,01^{\#}$
$\phi 3$	$0,03 \pm 0,00^{\#}$	$0,01 \pm 0,0$	$0,009 \pm 0,001^{\#}$

Достоверность различия показателей:
 $p < 0,05$ (по критерию Вилкоксона) * – между исходными и анамнестическими данными у больных с БА;
 $p < 0,05$ (по критерию Манна – Уитни) # – между показателями пациентов с БА и практически здоровых детей.

9,0] пг/мл ($p > 0,05$). Также отмечалась тенденция к повышению IL-17A у детей с ППЦНС (группы А и В) (соответственно, 5,2 [1,6; 10,8] и 10,0 [4,1; 40,0] пг/мл) по сравнению с пациентами без ППЦНС (группы С и D) (соответственно, 4,1 [1,1; 5,2] и 3,3 [1,1; 10,1] пг/мл) ($p > 0,05$).

У пациентов с БА выявлены достоверные положительные корреляции между величиной коэффициента АКРД в низкочастотном диапазоне (ϕ_1) и уровнем IL-17A ($r = 0,60$; $p < 0,05$); между относительным снижением величины ϕ_3 после теста с бронхолитиком и уровнем общего IgE ($r = 0,50$; $p < 0,05$) и отрицательные корреляции между величиной ϕ_3 и уровнем IL-17A ($r = -0,44$; $p < 0,05$), величиной ϕ_2 и уровнем IL-17A ($r = -0,47$; $p < 0,05$). Таким образом, для детей, перенесших ООБ на фоне ППЦНС, и, соответственно, имеющих паторецепторные нарушения и отклонения ВСП, характерна большая длительность и более тяжелое течение БОС. Наличие перинатального поражения ЦНС гипоксического генеза 1-й степени тяжести является неблагоприятным фактором в прогнозе повторных эпизодов ООБ и формирования БА.

У пациентов с БА, перенесших ППЦНС, уже исходно отмечались изменения акустических параметров в виде повышения АКРДобщ; АКРД3; коэффициента АКРД в высокочастотном диапазоне (ϕ_3); уровня амплитуды высокочастотных акустических осцилляций; высокой частоты встречаемости положительного теста с бронхолитиком, что могло служить целям дифференциальной диагностики.

При оценке вариабельности сердечного ритма в катмнезе выявлено, что у детей, перенесших ООБ, сохранялся

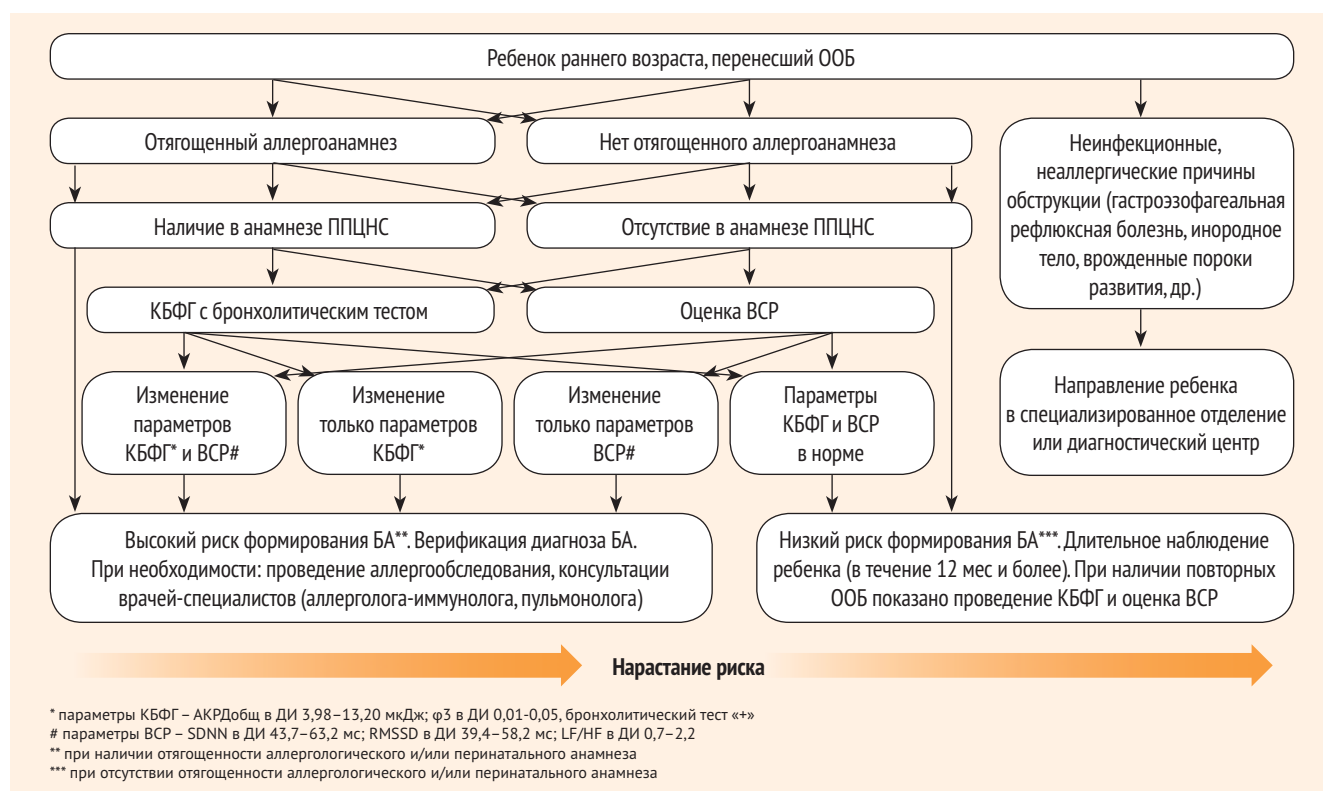
вегетативный дисбаланс в виде значимой ваготонии, проявляющейся повышением уровня SDNN, RMSSD, pNN50, HF и снижением величины LF/HF. Эти изменения были более выражены у детей с БА, что можно использовать для дифференциальной диагностики и оценки прогноза.

Полученные результаты катмнестического наблюдения свидетельствуют об информативности выявления у детей, перенесших ООБ, функциональных отклонений дыхательной и вегетативной нервной системы для оценки прогноза, своевременной диагностики БА, проведения целенаправленных профилактических мероприятий.

На основании оценки клинико-функциональных показателей дыхательной и вегетативной нервной системы для определения дополнительных, наиболее информативных функциональных параметров прогноза формирования БА у детей раннего возраста, перенесших ООБ, был проведен двухэтапный ROC-анализ с определением доверительных интервалов (ДИ) исследованных параметров.

На 1-м этапе данный анализ осуществлен в группе из 74 детей, у 20 из которых в катмнезе была диагностирована БА. В результате были выявлены следующие прогностически значимые функциональные параметры: АКРДобщ; ϕ_3 , SDNN, RMSSD, LF/HF. Для них определены соответствующие ДИ: для АКРДобщ – [2,10–13,91 мкДж]; ϕ_3 – [0,01–0,05]; SDNN – [42,2–72,6 мс]; RMSSD – [37,1–65,3 мс]; LF/HF – [0,7–1,6]. Нахождение в ДИ 2 показателей КБФГ в сочетании с 2 и более параметрами ВСП указывало на формирование БА. Эффективность данных критериев и ДИ была подтверждена при катмнестиче-

Рисунок 2. Алгоритм прогноза формирования бронхиальной астмы у детей раннего возраста, перенесших ООБ



ском наблюдении другой, независимой группы детей ($n = 20$), не включенных в этот анализ. У $85 \pm 5,9\%$ пациентов этой группы все установленные показатели функционального состояния органов дыхания и вегетативной нервной системы попали в пределы ДИ $\pm 99\%$.

Полученные результаты катamnестического наблюдения свидетельствуют об информативности выявления у детей, перенесших ООБ, функциональных отклонений дыхательной и вегетативной нервной системы для оценки прогноза, своевременной диагностики БА, проведения целенаправленных профилактических мероприятий

Совпадение полученных данных позволило нам на следующем этапе для увеличения статистической мощности и уменьшения ошибки повторно провести ROC-анализ и определение ДИ в объединенной группе пациентов ($n = 40$). Итоговая чувствительность метода составила $97,4\%$ с ДИ $86,2-99,9$. Специфичность метода

составила $87,0\%$ с ДИ $66,4-97,2$. В результате нами были сформулированы уточненные дополнительные критерии прогноза формирования БА у детей раннего возраста, перенесших ООБ, а именно: нахождение значений параметров в соответствующих диапазонах ДИ: АКРДобщ – $[3,98-13,20 \text{ мкДж}]$; $\phi 3 - [0,01-0,05]$; SDNN – $[43,7-63,2 \text{ мс}]$; RMSSD – $[39,4-58,2 \text{ мс}]$; LF/HF – $[0,7-2,2]$. Нахождение в пределах ДИ 2 показателей КБФГ в сочетании с 2 и более параметрами ВСР свидетельствовало о формировании у ребенка БА.

На основании выявленных клинических и функциональных особенностей у детей, перенесших ООБ, был разработан и научно обоснован алгоритм прогноза формирования бронхиальной астмы у детей раннего возраста (рис. 2) [33].

Таким образом, разработанные дополнительные функциональные критерии прогноза формирования БА у детей раннего возраста в совокупности с клинико-анамнестическими данными, могут способствовать ранней диагностике БА, что имеет важное клиническое значение для своевременного проведения лечебно-профилактических мероприятий.



ЛИТЕРАТУРА

- Мизерницкий Ю.Л. Дифференциальная диагностика и дифференцированная терапия при острой бронхиальной обструкции при ОРВИ у детей раннего возраста. *Практическая медицина*, 2014, 9(85): 82-89.
- Жаков Я.И., Минина Е.Е., Медведева Л.В. Ретроспективный анализ ведения бронхообструктивного синдрома у детей с впервые выявленной бронхиальной астмой. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*, 2015, 60(4): 228-229.
- Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen K-H, Custovic A, Gern J, Lemanske R et al. International Consensus On (ICON) Pediatric Asthma. *Allergy*, 2012, 67(8): 976-997.
- Геппе Н.А. Актуальность проблемы бронхиальной астмы у детей. *Педиатрия*, 2012, 91(3): 76-82.
- Castro-Rodriguez JA, Custovic A, Ducharme FM. Treatment of asthma in young children: evidence-based recommendations. *Asthma Res Pract*, 2016, 2(2): 5.
- Gupta RS, Singh AM, Walkner M, Caruso D, Bryce PJ, Wang X et al. Hygiene factors associated with childhood food allergy and asthma. *Allergy Asthma Proc*, 2016, 37(6): 140-146.
- Duijts L. Fetal and infant origins of asthma. *Eur J Epidemiol*, 2012, 27(1): 5-14.
- Reddel HK, Bateman ED, Becker A, Boulet LP, Cruz AA, Drazzen JM. A summary of the new GINA strategy: a roadmap to asthma control. *Eur Respir J*, 2015, 46(3): 622-639.
- Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики». (4-е изд.). М.: Оригинал-макет, 2012: 184 с.
- Геппе Н.А., Колосова Н.Г., Денисова А.Р. Особенности терапии бронхиальной астмы в детском возрасте. *Медицинский совет*, 2015, 16: 38-41.
- Чучалин А.Г. Клинические рекомендации. Бронхиальная астма. М.: Атмосфера, 2008, 108 с.
- Фурман Е.Г., Яковлева Е.В., Малинин С.В., Фурман Г., Соколовский В. Компьютерный анализ респираторных шумов при бронхиальной астме у детей. *Современные технологии в медицине*, 2014, 6(1): 83-88.
- Backer V, Lykkegaard J, Bødtger U, Agertoft L, Korshøj L, Brauner EV. The Danish National Database for Asthma. *Clin Epidemiol*, 2016, 25(8): 601-606.
- Мизерницкий Ю.Л., Цыпленкова С.Э., Мельникова И.М. Современные методы оценки функционального состояния бронхолегочной системы у детей М.: Медпрактика, 2012, 176 с.
- Мельникова И.М., Мизерницкий Ю.Л., Павликов А.А. Дифференциально-диагностическое значение бронхофонографии при частых респираторных заболеваниях у детей. *Вопросы практической педиатрии*, 2008, 3(3): 11-14.
- Yu C, Tsai TH, Huang SI, Lin CW. Soft Stethoscope for Detecting Asthma Wheeze in Young Children. *Sensors (Basel)*, 2013, 13(6): 7399-7413.
- Miller KE, Avila PC, Khan YW, Word CR, Pelz BJ, Papadopoulos NG et al. Wheezing exacerbations in early childhood: evaluation, treatment, and recent advances relevant to the genesis of asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2014, 2(5): 537-543.
- Luo G, Nkoy FL, Stone DL, Schmick D, Johnson MD. A systematic review of predictive models for asthma development in children. *BMC Med Inform Decis Mak*, 2015, 15: 99.
- Pasterkamp H, Brand PL, Everard M, Garcia-Marcos L, Melbye H, Priftis KN. Towards the standardisation of lung sound nomenclature. *Eur Respir J*, 2016, 47(3): 724-732.
- Балаболкин И.И. Современные проблемы терапии бронхиальной астмы у детей. *Педиатрия*, 2009, 87(2): 6-11.
- Селиверстова Н.А., Геппе Н.А., Малышев В.С. Применение бронхофонографического исследования легких для оценки эффективности терапии бронхиальной астмы и обструктивного бронхита у детей раннего возраста. *Педиатрия*, 2009, 87(2): 51-55.
- Балаболкин И.И., Лукина О.Ф., Сюракшина М.В., Ларькова И.А. Бронхиальная астма у детей первых лет жизни. *Российский педиатрический журнал*, 2013, 1: 24-28.
- Геппе Н.А., Малышев В.С., Лисицын М.Н. Бронхофонография в комплексной диагностике бронхиальной астмы у детей. *Пульмонология*, 2002, 5: 33-39.
- Удальцова Е.В., Мельникова И.М., Мизерницкий Ю.Л. Современные аспекты патогенеза и диагностики кашлевого синдрома у детей. *Пульмонология детского возраста: проблемы и решения*, 2015, 15: 41-57.
- Компьютерная бронхофонография респираторного цикла. Под ред. Геппе Н.А., Малышева В.С. М.: Медиасфера, 2016, 108 с.
- Wright RJ. Stress-related programming of autonomic imbalance: role in allergy and asthma. *Chem Immunol Allergy*, 2012, 98: 32-34.
- Kumar S, Babbar R, Varshney VP, Daga MK, Dalvi VS. A study of autonomic nervous system status in children of asthmatic parents. *Indian J Physiol Pharmacol*, 2012, 56(1): 74-79.
- Lutfi MF. Patterns of heart rate variability and cardiac autonomic modulations in controlled and uncontrolled asthmatic patients. *BMC Pulm Med*, 2015, 12(15): 119.
- de Freitas Dantas Gomes EL, Costa D. Evaluation of functional, autonomic and inflammatory outcomes in children with asthma. *World J Clin Cases*, 2015, 3(3): 301-309.
- Garcia-Araujo AS, Pires Di Lorenzo VA, Labadessa IG, Jørgensen SP, Di Thommazzo-Luporini L, Garbim CL et al. Increased sympathetic modulation and decreased response of the heart rate variability in controlled asthma. *J Asthma*, 2015, 52(3): 246-253.
- Мизерницкий Ю.Л., Косенкова Т.В., Маринич В.В., Васильева И.А. Влияние перинатального повреждения центральной нервной системы на формирование и течение бронхиальной астмы у детей. *Аллергология*, 2004; 3: 27-31.
- Израелян Ю.А. Особенности формирования и клинического течения бронхообструктивного синдрома у детей раннего возраста с перинатальным повреждением нервной системы. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Нижний Новгород. 2008. 29 с.
- Мизерницкий Ю.Л., Павленко В.А., Мельникова И.М. Клинико-функциональные критерии прогноза бронхиальной астмы в раннем детском возрасте. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*, 2015, 60 (4): 82-88.