На правах рукописи

Павленко Василиса Александровна

КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ КРИТЕРИИ ПРОГНОЗА БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

14.01.08 - Педиатрия

14.01.25 - Пульмонология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Воронеж – 2016

Работа выполнена в государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ГБОУ ВПО ЯГМУ Минздрава России)

Научные руководители: доктор медицинских наук, доцент
Мельникова Ирина Михайловна
доктор медицинских наук, профессор
Мизерницкий Юрий Леонидович

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор
Малахов Александр Борисович
государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры детских болезней

доктор медицинских наук, профессор
Желенина Людмила Александровна
государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой педиатрии, неонатологии и эндокринологии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования

Ведущая организация: государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится 22 марта 2016 года в 11.30 час. на заседании диссертационного совета Д 208.009.02 при государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ГБОУ ВПО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России) по адресу: 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ВПО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России по адресу: 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10 и на сайте университета www.vsmaburdenko.ru
Автореферат разослан «_____»_____2016г.

Ученый секретарь
диссертационного совета А.Я. Кравченко

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Синдром острой бронхиальной обструкции продолжает оставаться актуальной проблемой педиатрии и детской пульмонологии, что обусловлено высокой его распространенностью у детей раннего возраста, сложностью дифференциальной диагностики, неоднозначным прогнозом [Геппе Н.А., 2012; Мизерницкий Ю.Л., 2014; Новик Г.А., 2015; Огородова Л.М., 2014; Садовничая Л.Г., 2007; Таточенко В.К., 2000]. Диагностика бронхиальной астмы (БА) у детей первых лет жизни затруднена, поскольку не существует патогномоничных симптомов, позволяющих диагностировать заболевание в этом возрасте, а многие функциональные методы исследования у них недоступны.

Компьютерная бронхофонография позволяет расширить возможности оценки функционального состояния органов дыхания в раннем возрасте [Селиверстова Н.А., Малышев В.С., 2000; Мизерницкий Ю.Л., Цыпленкова С.Э., Мельникова И.М., 2012]. Однако, работы в этом перспективном направлении пока ещё единичны.

Важное значение в патогенезе острой бронхиальной обструкции, развитии неспецифической гиперреактивности бронхов принадлежит механизмам нейрогенного воспаления [Barnes P., 2001; Лев Н.С., 2000; Исраелян Ю.А., 2008]. Имеющиеся данные о роли функционального состояния вегетативной нервной системы при бронхообструктивном синдроме немногочисленны и достаточно противоречивы, что требует дальнейших исследований, в том числе в плане выбора методов реабилитации.

Поэтому поиск алгоритмов прогноза БА у детей раннего возраста представляет актуальную задачу, т.к. своевременное осуществление комплекса лечебно-профилактических мероприятий во многом определяет прогноз.

Цель исследования: обосновать объективные дополнительные критерии прогноза формирования бронхиальной астмы в раннем возрасте на основе

оценки функциональных показателей дыхательной и вегетативной нервной системы у детей, перенесших острый обструктивный бронхит.

Задачи исследования

1. Дать клиническую характеристику детей, перенесших острый обструктивный бронхит в раннем возрасте, с учетом наличия у них в анамнезе перинатального поражения центральной нервной системы гипоксического генеза.
2. Определить показатели компьютерной бронхофонографии у детей, перенесших в раннем возрасте острый обструктивный бронхит, с учётом наличия у них в анамнезе перинатального поражения центральной нервной системы гипоксического генеза в виде церебральной ишемии 1 степени.
3. Проанализировать катамнез детей, перенесших острый обструктивный бронхит в раннем возрасте, в сопоставлении с функциональными характеристиками состояния дыхательной и вегетативной нервной системы.
4. Определить клиническую эффективность назначения сверхмалых доз аффинно-очищенных антител к белку S-100 у детей раннего возраста, перенесших острый обструктивный бронхит, в зависимости от наличия у них вегетативных нарушений.
5. Определить дополнительные функциональные критерии и алгоритм прогноза бронхиальной астмы у детей раннего возраста, перенесших острый обструктивный бронхит.

Научная новизна

Определено значение перинатального поражения центральной нервной системы гипоксического генеза легкой степени тяжести в прогнозе формирования бронхиальной астмы у детей с отягощенным аллергологическим анамнезом.

У пациентов со сформировавшейся в раннем возрасте бронхиальной астмой, выявлена взаимосвязь функциональных акустических изменений дыхательной системы с дебютом и длительностью бронхообструктивного

синдрома, выраженностью дыхательной недостаточности в остром периоде, вегетативным дисбалансом, уровнем интерлейкина-17А.

Доказано, что дополнительное включение в комплексное восстановительное лечение детей, перенесших острый обструктивный бронхит и имеющих функциональные вегетативные нарушения, вегетотропных средств (сверхмалые дозы аффинно-очищенных антител к белку S-100), способствует положительным изменениям в эмоциональной сфере, улучшению сна, снижению частоты и продолжительности острых респираторных заболеваний, уменьшению продолжительности повторных эпизодов острой бронхиальной обструкции и кашлевого синдрома, нормализации вегетативного гомеостаза, смещению парасимпатического тонуса в сторону нормотонии, восстановлению баланса между центральным и автономным контурами регуляции сердечного ритма.

Предложен научно обоснованный алгоритм прогноза формирования бронхиальной астмы у детей раннего возраста, перенесших острый обструктивный бронхит, учитывающий совокупность клинических данных и параметров функционального состояния дыхательной и вегетативной нервной системы, определяемых, соответственно, методами компьютерной бронхофонографии и оценки вариабельности ритма сердца.

Практическая значимость

Показана высокая информативность метода компьютерной бронхофонографии и оценки вариабельности ритма сердца для определения прогноза формирования бронхиальной астмы у детей, перенесших в раннем возрасте острый обструктивный бронхит. Разработан алгоритм прогноза у них БА на основе клинических и функциональных параметров дыхательной и вегетативной нервной системы, включающий, в том числе оценку доверительных интервалов (ДИ) ряда определяемых показателей: АРД общ – [3,98-13,20 нДж]; φ3 – [0,01-0,05]; SDNN – [43,7-63,2 мс]; RMSSD – [39,4-58,2 мс]; LF/HF – [0,7-2,2].

Определены нормативные показатели вариабельности сердечного ритма у практически здоровых детей раннего возраста.

Установлено, что детям раннего возраста, перенесшим острый обструктивный бронхит, при наличии в анамнезе перинатального поражения центральной нервной системы гипоксического генеза в виде церебральной ишемии 1 степени тяжести, а также имеющим функциональные вегетативные нарушения, показано включение в комплекс восстановительного лечения вегетотропной терапии в виде сверхмалых доз аффинно-очищенных антител к белку S-100 курсом 1-3 мес.

Достоверность и обоснованность результатов исследования

Подтверждалась представительностью выборки, обширным первичным материалом, его тщательным количественным и качественным анализом, системностью исследовательских процедур, использованием современных методов математической, статистической обработки данных.

Положения, выносимые на защиту

1. У детей, перенесших острый обструктивный бронхит в возрасте до 3 лет, при наличии в анамнезе перинатального поражения центральной нервной системы гипоксического генеза в виде церебральной ишемии 1 степени, отмечается более высокая респираторная заболеваемость, длительное купирование острого бронхообструктивного синдрома; острая бронхиальная обструкция чаще сопровождается дыхательной недостаточностью 2 степени.

2. Для детей, перенесших острый обструктивный бронхит в раннем возрасте, особенно на фоне перинатального поражения центральной нервной системы, характерны выраженные акустические респираторные нарушения в высокочастотном диапазоне; существенные вегетативные изменения, сопровождающиеся выраженным преобладанием парасимпатического тонуса, реактивной напряженностью регуляторных механизмов вегетативной нервной системы.

3. В катамнезе у детей, перенесших острый обструктивный бронхит, имевших в перинатальном анамнезе церебральную ишемию 1 степени, более

чем в 2 раза чаще формируется бронхиальная астма, отмечаются повторные эпизоды бронхообструкции. При этом у них сохраняются стойкие выраженные функциональные нарушения дыхательной и вегетативной нервной системы.

4. Выявление дополнительных функциональных параметров дыхательной и вегетативной нервной системы в соответствующих доверительных интервалах (ДИ): АРД общ – [3,98-13,20 нДж]; φ3 – [0,01-0,05]; SDNN – [43,7-63,2 мс]; RMSSD – [39,4-58,2 мс]; LF/HF – [0,7-2,2] в сочетании с клинико-анамнестическими данными (отягощенный аллергологический анамнез, перинатальное поражение центральной нервной системы гипоксического генеза - церебральная ишемия 1 степени, частая заболеваемость ОРИ, ранний дебют бронхиальной обструкции, тяжелое течение и длительное купирование бронхообструктивного синдрома) повышают достоверность прогноза формирования бронхиальной астмы у детей, перенесших острый обструктивный бронхит в раннем возрасте.

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль в моделировании и реализации исследования. Им проанализированы отечественные и зарубежные источники по теме диссертации, оценены результаты исследования. Автором самостоятельно проведены: разработка дизайна исследования, набор больных, распределение их на группы, осуществление клинического наблюдения, статистическая обработка результатов, подготовка и публикация статей по теме диссертации. В работах, выполненных в соавторстве, использованы результаты исследований с долей личного участия автора 90%.

Внедрение результатов исследования. Исследование проведено в рамках программы Детского научно-практического пульмонологического центра Министерства здравоохранения РФ (руководитель - д.м.н., профессор Ю.Л. Мизерницкий) по совершенствованию медицинской помощи детям с заболеваниями органов дыхания.

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность стационара и поликлиники ГУЗ ЯО детской клинической больницы №1

г.Ярославля, используются в учебном процессе на кафедре госпитальной педиатрии Ярославского государственного медицинского университета, в работе Детского научно-практического пульмонологического центра Министерства здравоохранения РФ.

Апробация работы. Результаты исследования доложены и обсуждены на Всероссийской научно-практической конференция студентов и молодых учёных (Ярославль, 2012); Российских научно-практических конференциях «Актуальные проблемы заболеваний органов дыхания у детей и подростков» (Сургут, 2013, Пермь, 2014, Ярославль, 2015); IX Международной конференции «Микроциркуляция и гемореология (от ангиогенеза до центрального кровообращения)» (Ярославль, 2013); областной научно-практической пульмонологической конференции «Актуальные проблемы детской пульмонологии», посвященной 70-летию Ярославской государственной медицинской академии (Ярославль, 2014); XXIV Национальном Конгрессе по болезням органов дыхания (Москва, 2014); XIII Национальном Конгрессе «Инновационные технологии педиатрии и детской хирургии» (участник Конкурса молодых ученых; Москва, 2014); XVI Национальной болгарской конференции врачей общей практики и педиатров с международным участием (г. Правец, Болгария, 2015).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 39 научных работ, в том числе 3 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертационных исследований. Получен патент №2570165 «Способ прогнозирования формирования бронхиальной астмы у детей раннего возраста, перенесших обструктивный бронхит на фоне перинатального поражения центральной нервной системы постгипоксического генеза легкой степени тяжести» (Заявка №2014125509/14 (041552) от 25.06.2014).

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 176 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических

рекомендаций, списка литературы, включающего 283 источника, в том числе 195 отечественных и 88 иностранных авторов. Диссертация иллюстрирована 24 таблицами, 28 рисунками, 3 клиническими примерами, содержит 1 приложение.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ДИССЕРТАЦИИ

Состав обследованных больных и методы исследования

В исследование включено 125 детей в возрасте 2-36 месяцев, перенесших острый обструктивный бронхит (ООБ) (группа наблюдения). На 1 этапе исследования пациенты были распределены на 2 группы: 1 (n=73) - с отягощенным аллергоанамнезом в виде отягощенной наследственности по аллергическим заболеваниям (бронхиальная астма, поллиноз, атопический дерматит) и 2 (n=52) - без отягощенного аллергоанамнеза. В контрольную группу включено 74 практически здоровых ребенка без отягощенного аллергоанамнеза и без перинатального поражения ЦНС, не болевших ОРИ в течение 1 месяца и более. Группы детей были сопоставимы по возрасту. В катамнезе в течение 12-36 месяцев обследовано 123 пациента.

На втором этапе исследования для оценки роли перинатального поражения ЦНС в прогнозе формирования БА, пациенты в зависимости от отягощенности аллергоанамнеза и наличия в анамнезе ППЦНС гипоксического генеза - церебральной ишемии 1 степени тяжести были распределены на 4 группы: группа А (n=54) - с отягощенным аллергоанамнезом и имеющие в анамнезе ППЦНС; группа В (n=27) - без отягощенного аллергоанамнеза и имеющие в анамнезе ППЦНС; группа С (n=18) - с отягощенным аллергоанамнезом и не имеющие в анамнезе ППЦНС; группа D (n=24) - без отягощенного аллергоанамнеза и не имеющие в анамнезе ППЦНС.

Наряду с общеклиническими методами исследования (анализ данных анамнеза, осмотр, анкетирование родителей, общий клинический анализ крови, наблюдение в динамике неврологом, при необходимости консультации специалистов: пульмонолога, аллерголога и др.) проводилось функциональное исследование дыхательной системы методом компьютерной

бронхофонографии (БФГ) (прибор бронхофонографический диагностический автоматизированный «Паттерн 01», МЭИ, Россия) с использованием лицевой маски. Для определения функционального состояния вегетативной нервной системы осуществлялась оценка вариабельности сердечного ритма (ВСР) с использованием кардиоритмографического комплекса «Кардиовизор-6С» (ООО «Медицинские Компьютерные Системы», Россия).

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

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием пакета компьютерных программ Statistica v.7.0, Med Calc 12.5.0.0. По результатам исследования был проведен ROC-анализ (Receiver Operator Characteristic).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате обследования отмечено, что детей 1 группы, имевших в анамнезе последствия перинатального поражения ЦНС (ППЦНС) гипоксического генеза 1 степени, наблюдалась более частая заболеваемость ОРИ, чем у детей без ППЦНС ($p<0,05$). У этих пациентов выявлено более длительное купирование бронхообструктивного синдрома (БОС) по сравнению с детьми без ППЦНС ($p<0,05$). ООБ при наличии ППЦНС более часто сопровождался дыхательной недостаточностью 2 степени ($p<0,05$). Кроме того, у детей с ППЦНС в катамнезе чаще отмечались повторные обструктивные бронхиты (2-3 эпизода) ($p<0,05$).

При оценке функционального состояния органов дыхания доказано, что у детей, перенесших ООБ, в периоде реконвалесценции имелись существенные акустические респираторные нарушения, особенно в высокочастотном диапазоне. Для этих пациентов была характерна высокая частота встречаемости положительного теста с бронхолитиком (сальбутамол), что свидетельствовало о существенных изменениях аэродинамики дыхательных

путей, сохраняющихся и в периоде реконвалесценции ООБ. Данные изменения преобладали у детей, имеющих отягощенный аллергоанамнез и ППЦНС.

При определении ВСР у пациентов, перенесших ООБ, особенно на фоне отягощенного аллергоанамнеза и ППЦНС, отмечалось выраженное преобладание парасимпатического тонуса вегетативной нервной системы и существенная напряженность вегетативных регуляторных механизмов.

При сравнительной оценке показателей острой респираторной заболеваемости отмечено, что пациенты группы А чаще начинали болеть ОРИ на первом году жизни по сравнению с остальными группами (соответственно, 94,3%, 88,9%, 88,8%, 87,1%; $p_{A\text{-}D}<0,05$). В группе А наблюдалась более высокая частота заболеваемости ОРИ верхних и нижних дыхательных путей (соответственно, 5,3±0,3; 3,9±0,3; 3,6±0,4; 1,8±0,1 раз в год; $p_{A\text{-}B,\ A\text{-}D,\ B\text{-}D,\ A\text{-}C,\ C\text{-}D}<0,05$).

Отмечено, что почти у половины детей группы А (у 40,3%) ООБ имел более тяжелое течение и сопровождался дыхательной недостаточностью 2 степени в отличие от групп В, С и D (соответственно, у 11,1%, у 22,2, у 4,3%; $p_{A\text{-}B,\ A\text{-}D,\ B\text{-}D,\ A\text{-}C,\ C\text{-}D,\ B\text{-}C}<0,05$). Обструкция быстрее купировалась у пациентов группы D (соответственно, 5,4±0,09; 3,0±0,1; 2,1±0,1; 1,9±0,08 сут.; $p_{A\text{-}B,\ A\text{-}D,\ B\text{-}D,\ A\text{-}C}<0,05$), что обусловлено более легким течением у них ООБ.

Выявлено, что развитие ООБ на фоне ППЦНС гипоксического генеза 1 степени тяжести прогностически неблагоприятно. Так, в катамнезе почти у половины детей групп А и В наблюдались повторные эпизоды бронхообструкции (соответственно, у 42,5% и 51,8% пациентов) по сравнению с группами D и С (соответственно, у 20,8% и у 22,2%; $p_{A\text{-}D,\ B\text{-}D,\ A\text{-}C,\ B\text{-}C}<0,05$). БА была диагностирована только у детей групп А, В и С (соответственно, у 35,1%, у 18,5% и у 33,3%). При этом выявлено, что у детей, имевших в анамнезе ППЦНС, имели место более частые обострения БА ($p<0,05$), что согласуется с данными исследований других авторов [Исраелян Ю.А., 2008; Лев Н.С., 2000].

Сравнительный анализ акустических параметров респираторного тракта сразу после купирования бронхиальной обструкции у детей, имеющих в

анамнезе ППЦНС, особенно в группе А, выявил более выраженные акустические нарушения в виде высокого уровня общей акустической работы дыхания (АРД общ) (соответственно, 9,70±4,02; 5,74±2,29; 5,11±1,65; 3,28±0,78; $p_{A-B,\ A-C,\ B-C,\ A-D}<0,05$); АРД 3 (соответственно, 0,26±0,11; 0,19±0,10; 0,13±0,03; 0,10±0,02; $p_{A-B,\ A-C,\ A-D}<0,05$); коэффициента АРД (φ3) (соответственно, 0,034±0,004; 0,032±0,006; 0,032±0,011; 0,024±0,005; $p_{A-D}<0,05$). Помимо этого у пациентов с ППЦНС были зарегистрированы существенные изменения аэродинамики нижних дыхательных путей в виде повышения уровня амплитуды высокочастотных колебаний ($p_{A-C,\ A-D}<0,05$) и более высокой частоты встречаемости положительного фармакологического теста с бронхолитиком ($p_{A-B,\ A-C,\ A-D}<0,05$).

По данным БФГ у детей, с установленным в катамнезе диагнозом БА, исходно определялись выраженные акустические нарушения, проявляющиеся высоким уровнем АРД общ, АРД 3, φ3, амплитуды высокочастотных колебаний (p<0,05) (табл.1). Однако следует отметить, что в катамнезе у детей с БА выявлено значимое ухудшение акустических показателей в виде повышения АРД общ (p>0,05).

Таблица 1

Параметры БФГ у детей раннего возраста с установленным в катамнезе диагнозом БА

Показатель	**Исходные данные (n=26)**	**Данные в катамнезе (n=10)**	**Контрольная группа (n=54)**
АРД общ, нДж	8,59±1,64*,#	12,51±4,82*,#	3,22±0,32#
АРД 1, нДж	5,44±1,14*,#	9,63±4,04*,#	2,42±0,20#
АРД 2, нДж	2,15±0,50#	2,62±1,02#	0,54±0,06#
АРД 3, нДж	0,22±0,06#	0,20±0,15#	0,02±0,002#
Уровень амплитуды высокочастотных колебаний, нДж	0,06±0,01*,#	0,05± 0,01#	0,03±0,004#
φ1, усл.ед.	0,66±0,03*,#	0,61±0,09#	0,80±0,01#
φ2, усл.ед.	0,30±0,03*,#	0,37±0,09#	0,18±0,01#
φ3, усл.ед.	0,03±0,006*,#	0,01±0,06#	0,009±0,001#
Достоверность различия показателей по критерию Манна-Уитни: * - между исходными и катамнестическими данными у больных с БА; # - между показателями пациентов с БА и практически здоровыми детьми контрольной группы; p<0,05			

Кроме того, после проведения фармакологического теста с бронхолитиком у пациентов с БА наблюдалось стойкое существенное снижение показателя φ3, как исходно, так и в катамнезе, что подтверждает обратимость бронхиальной обструкции и служит дополнительным критерием диагностики БА.

При определении показателей ВСР в ходе катамнестического обследования выявлено, что у пациентов, перенесших ООБ, сохранялись изменения всех показателей вегетативного гомеостаза (табл.2), более значимо выраженные у детей с отягощенным аллергоанамнезом и имевших ППЦНС. На фоне ППЦНС и сопутствующих ему паторецепторных нарушений, особенно у детей в группе А, сохранялась более выраженная ваготония, характеризующаяся повышением уровня SDNN ($p_{A-B,\ A-D}<0,05$), RMSSD ($p_{A-B,\ B-C,\ C-D}<0,05$), pNN50 ($p_{A-D,\ C-D}<0,05$), HF ($p_{A-C,\ A-D}<0,05$); снижением значения Амо ($p_{A-D,\ C-D}<0,05$) по сравнению с детьми без ППЦНС. У пациентов, перенесших ООБ на фоне ППЦНС, особенно в группе А, имелась стойкая существенная реактивная напряженность вегетативных регуляторных механизмов, характеризующаяся снижением уровня SI ($p_{A-B,\ B-D}<0,05$) и соотношения LF/HF ($p_{A-D,\ B-D,\ C-D}<0,05$). Данные изменения свидетельствуют о стабильно стойких нарушениях вегетативного гомеостаза у детей, перенесших бронхиальную обструкцию, особенно на фоне отягощенного аллергоанамнеза и наличия ППЦНС гипоксического генеза 1 степени.

По результатам анализа исходных показателей ВСР у детей с установленным в катамнезе диагнозом БА выявлено значительное преобладание парасимпатического тонуса; существенная реактивная напряженность вегетативных регуляторных механизмов и выраженная несостоятельность автономной регуляции. Причем в динамике наблюдения у них сохранялись существенные изменения всех параметров ВСР, что свидетельствует о стабильно выраженных нарушениях вегетативного гомеостаза.

Таблица 2

Показатели ВСР у детей раннего возраста, перенесших ООБ в катамнезе

Показатель / Группа	SDNN, мс	RMSSD, мс	SI, усл.ед.	IC, усл.ед.	HF, %	LF, %	LF/HF, усл.ед.	pNN50, %	Амо, %
1 группа									
исходно (n=73)	50,4±2,2 #	43,9±2,0#	169,8±22,6#	6,8±0,7#	35,7±1,7#	43,6±1,4#	1,6±0,1#	18,2±1,5#	49,6±1,4#
в катамнезе (n=36)	48,5±3,1#	45,4±3,4#	177,9±20,1#	7,7±1,5#	39,9±2,4#	37,3±2,1#	1,4±0,1#	21,4±2,9#	50,7±2,2#
2 группа									
исходно (n=52)	37,4±2,0#	31,7±1,9#	274,6±28,0#	5,5±0,7#	30,1±2,1#	45,8±1,8#	2,9±0,5*	10,1±1,3#	58,6±1,8
в катамнезе (n=21)	39,1±2,9#	33,6±2,4#	187,5±15,7#	5,2±0,9#	34,0±3,4#	41,5±3,4#	2,0±0,1	11,5±1,6#	51,6±2,1#
Контрольная группа (n=74)	28,9±0,7#	23,7±0,8#	304,4±20,9#	4,7±0,4#	26,3±1,5#	49,3±1,4#	2,7±0,2#	4,1±0,3#	61,9±1,4#

Достоверность различия показателей в группах пациентов по сравнению с контрольной группой по критерию Манна-Уитни: # - $p<0,05$.

При сравнительной оценке иммунологических показателей отмечено, что у детей группы А содержание общего IgE в сыворотке крови было выше по сравнению с пациентами других групп ($p_{A-C}<0,05$), особенно высоким оно было у детей со сформировавшейся БА (табл.3). Содержание IL-17A в сыворотке крови имело тенденцию к повышению у детей с ППЦНС (группы А и В), а также у пациентов с БА ($p>0,05$) (табл.3).

Таблица 3

Сравнительная характеристика показателей общего IgE и IL-17A у детей при катамнестическом исследовании

Группа / Показатель	Группа A n=32	Группа B n=13	Группа C n=5	Группа D n=7	БА n=20
Общий IgE, МЕ/мл	101,0±24,5*	30,0±10,3	84,5±26,4	18,3±10,9*,**	108,2**±31,1
IL-17A, пг/мл	13,5±5,9	22,8±7,8	3,5±1,3	5,8±2,1	22,6±10,1
Достоверность различия показателей по критерию Манна-Уитни: * - между группами А и D; ** - между группой D и группой детей с БА; $p<0,05$					

С учетом выявленных клинико-функциональных нарушений у детей, перенесших ООБ, таких как гиперактивное поведение, гипервозбудимость, расстройство вегетативной автономной нервной системы, что проявлялось выраженным преобладанием парасимпатического тонуса ВНС (при уровне SDNN выше 40,3 мс; RMSSD выше 34,5 мс), высокой напряженностью вегетативных регуляторных механизмов (при уровне SI ниже 189,0 усл.ед.) с целью коррекции вегетативного гомеостаза, 52 детям в возрасте 28-36 месяцев был проведен комплекс восстановительного лечения базисного (гипоаллергенные быт и диета, массаж, общий оздоровительный комплекс ЛФК) и с включением сверхмалых доз аффинно-очищенных антител к мозгоспецифическому белку S-100 (S-100) (тенотен детский, ООО «НПФ «Материа Медика Холдинг», Россия). При этом пациенты методом «копи-пара» (попарного отбора) были распределены на две сходные по клинике и возрасту группы: 1А группа - 26 детей, получавших базисную реабилитацию (по показаниям гипоаллергенные быт и диета, массаж, общий оздоровительный комплекс лечебной физкультуры); 1Б группа – 26 детей, наряду с базисным

оздоровлением получавших S-100 (по 1 таблетке 3 раза в день в течение 1 месяца).

В катамнезе, через 12 мес., у детей, получавших S-100, отмечалась более значимая положительная клиническая динамика в виде достоверного снижения частоты и продолжительности ОРИ, продолжительности бронхообструкции и кашля. При этом улучшение общего состояния детей, выражающееся в уменьшении отрицательных эмоций, плаксивости, нормализации засыпания и сна, по данным анкетирования родителей отмечено у 87% детей 1Б и только у 24% 1А подгруппы ($p<0,05$). Наряду с этим наблюдалась нормализация показателей ВСР в виде снижения уровня SDNN и RMSSD ($p<0,05$); восстановление баланса между центральным и автономным контуром регуляции сердечного ритма, о чем свидетельствовало увеличение уровня SI и снижения величины IC ($p<0,05$). В то же время развитие повторных эпизодов ООБ одинаково часто наблюдалось в обеих группах.

На основе определения клинико-функциональных показателей дыхательной и вегетативной нервной системы у детей, перенесших ООБ, был проведен ROC-анализ. Итоговая чувствительность метода составила 97,37% с доверительным интервалом (ДИ 86,2-99,9). Специфичность метода составила 86,96% с ДИ 66,4-97,2. В результате данного анализа были выявлены дополнительные критерии прогноза для детей, угрожаемых по формированию БА, а именно: попадание значений АРД общ в ДИ 3,98-13,20 нДж; φ3 – в ДИ 0,01-0,05; SDNN – в ДИ 43,7-63,2 мс; RMSSD – в ДИ 39,4-58,2 мс; LF/HF – в ДИ 0,7-2,2. Попадание в ДИ 2-х показателей БФГ в сочетании с попаданием 2-х и более параметров ВСР свидетельствовало о высоком риске формирования у ребенка БА.

Таким образом, 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.1).

* параметры БФГ - АРД общ в ДИ 3,98-13,20 нДж; φ3 в ДИ 0,01-0,05 усл.ед., ФТ «+»

\# параметры ВСР - SDNN в ДИ 43,7-63,2 мс; RMSSD в ДИ 39,4-58,2 мс; LF/HF в ДИ 0,7-2,2 усл.ед.

** при наличии отягощенности аллергологического и/или перинатального анамнеза

*** при отсутствии отягощенности аллергологического и/или перинатального анамнеза

Рис. 1. Алгоритм прогноза формирования бронхиальной астмы у детей раннего возраста, перенесших ООБ.

ВЫВОДЫ

1. У детей, перенесших острый обструктивный бронхит в раннем возрасте и имевших в анамнезе перинатальное поражение центральной нервной системы гипоксического генеза 1 степени тяжести, в отличие от детей без перинатального поражения центральной нервной системы, отмечается более частая заболеваемость ОРИ; более тяжелое течение и длительное купирование бронхообструктивного синдрома. У них более чем в 2 раза чаще формируется бронхиальная астма, отмечаются повторные эпизоды острой бронхообструкции.
2. Для детей, имевших перинатальное поражение центральной нервной системы и перенесших острый обструктивный бронхит в возрасте до 3 лет, характерны выраженные акустические респираторные нарушения, проявляющиеся высоким уровнем общей акустической работы дыхания; коэффициента акустической работы дыхания в высокочастотном диапазоне, сочетающиеся с существенным преобладанием парасимпатического тонуса вегетативной нервной системы; выраженной реактивной напряженностью вегетативных регуляторных механизмов; повышением степени централизации в управлении сердечным ритмом и несостоятельностью автономной регуляции.
3. Параметры функциональных акустических изменений дыхательной системы у детей, перенесших острый обструктивный бронхит в раннем возрасте, коррелируют с длительностью и степенью тяжести бронхообструктивного синдрома; а также с выраженностью вегетативной дисрегуляции, иммунологическими показателями (общий IgE, IL-17A).
4. Отличительной чертой пациентов с бронхиальной астмой, развившейся в возрасте до 3 лет, является наличие стойких выраженных функциональных нарушений дыхательной и вегетативной нервной системы.
5. Дополнительными прогностическими критериями формирования бронхиальной астмы у детей, перенесших острый обструктивный бронхит в раннем возрасте, в совокупности с клинико-анамнестическими данными, являются параметры, характеризующие функциональное состояние

дыхательной и вегетативной нервной системы, а именно, попадание значений параметров в соответствующие доверительные интервалы: АРД общ – [3,98-13,20 нДж]; φ3 – [0,01-0,05]; SDNN – [43,7-63,2 мс]; RMSSD – [39,4-58,2 мс]; LF/HF – [0,7-2,2].

6. Включение сверхмалых доз аффинно-очищенных антител к белку S-100 в комплекс восстановительного лечения пациентов, перенесших ООБ на фоне ППЦНС гипоксического генеза 1 степени тяжести, способствует положительным изменениям в эмоциональной сфере, улучшению сна, уменьшению частоты и продолжительности респираторных заболеваний, продолжительности кашлевого синдрома, повторных эпизодов острой бронхиальной обструкции; нормализации вегетативного гомеостаза, смещению парасимпатического тонуса в сторону нормотонии, восстановлению баланса между центральным и автономным контуром регуляции сердечного ритма.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для повышения достоверности прогноза формирования бронхиальной астмы у детей раннего возраста в качестве дополнительных критериев рекомендуется определение параметров функционального состояния дыхательной и вегетативной нервной системы: оценка попадания их значений в доверительные интервалы АРД общ – [3,98-13,20 нДж]; φ3 – [0,01-0,05]; SDNN – [43,7-63,2 мс]; RMSSD – [39,4-58,2 мс]; LF/HF – [0,7-2,2].

2. Разработанный алгоритм диагностики бронхиальной астмы у детей, перенесших острый обструктивный бронхит в раннем возрасте, дополнительно включающий оценку у них параметров компьютерной бронхофонографии и вариабельности ритма сердца, может быть рекомендован для практического использования в амбулаторных условиях в качестве скринингового.

3. Детям, перенесшим острый обструктивный бронхит, особенно на фоне отягощенного аллергоанамнеза и имевшим в анамнезе перинатальное поражение центральной нервной системы гипоксического генеза 1 степени тяжести в сочетании с изменениями параметров функционального состояния дыхательной и вегетативной нервной системы, показан комплекс лечебно-

профилактических мероприятий, направленных на вторичную профилактику бронхиальной астмы (профилактика острых респираторных инфекций, ограничение аллергенной нагрузки, назначение курсами нейротропной терапии в виде сверхмалых доз аффинно-очищенных антител к белку S-100).

4. Разработанные нормативные показатели компьютерной бронхофонографии и вариабельности сердечного ритма у практически здоровых детей раннего возраста могут быть использованы для сравнительных оценок в условиях поликлиник и стационаров.

СПИСОК ОСНОВНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Григорьева (Павленко) В.А. Современные представления о роли нейроиммунных звеньев в патогенезе заболеваний органов дыхания / В.А. Григорьева (Павленко), И.М. Мельникова, Ю.Л. Мизерницкий // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2011. - Т. 56. - № 4. - С.36-41.**

2. Pavlenko V. Acoustic analysis of respiratory sounds in infants with wheezing / I. Melnikova, V. Pavlenko, Y. Mizernitskiy // Eur. Respir. J. - 2012. Suppl. - P. 1136. (англ.яз.). Павленко В. Акустический анализ респираторных шумов у детей с обструктивным синдромом / И. Мельникова, В. Павленко, Ю. Мизерницкий // Европейский респираторный журнал – 2012, прил. – С.1136.

3. Клинико-функциональные особенности детей раннего возраста, перенесших острый обструктивный бронхит / В.А. Павленко, И.М. Мельникова, Ю.Л. Мизерницкий, П.В. Бережанский // Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. - 2013. - Вып.13. - С. 91-103.

4. Параметры вегетативной регуляции у практически здоровых детей раннего возраста / В.А. Павленко, П.В. Бережанский, И.М. Мельникова, Ю.Л. Мизерницкий // Материалы XII Российского Конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии». - М. - 2013. - С. 73-74.

5. Клиническое значение показателей вегетативной регуляции у детей раннего возраста, перенесших острый обструктивный бронхит // В.А. Павленко, П.В. Бережанский, И.М. Мельникова, Ю.Л. Мизерницкий // Материалы XII

Российского конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии». - М. - 2013. - С. 187.

6. Катамнестические особенности детей, перенесших в раннем возрасте острый обструктивный бронхит / В.А. Павленко, И.М. Мельникова, Ю.Л. Мизерницкий, В.И. Марушков, О.В. Серкова, О.П. Федотова, Е.А. Андреева // Межрегиональный сборник научных работ с международным участием «Актуальные вопросы современной педиатрии». – Ярославль, 2014. - С. 145-148.

7. Павленко В.А. Клинические и функциональные параметры дыхательной, вегетативной нервной системы в катамнезе у детей, перенесших в раннем возрасте острый обструктивный бронхит / В.А. Павленко, И.М. Мельникова, Ю.Л. Мизерницкий // Материалы VII научно-практической конференции с международным участием. «Воронцовские чтения. Санкт-Петербург -2014». - СПб., 2014. - С.98-100.

8. Павленко В.А. Функциональные и иммунологические особенности у детей, перенесших обструктивный бронхит на фоне перинатального поражения центральной нервной системы / В.А. Павленко, И.М. Мельникова, Ю.Л. Мизерницкий // Материалы XI Российской конференции «Педиатрия и детская хирургия в Приволжском федеральном округе». – Казань, 2014. - С. 47-48.

9. Павленко В.А. Клиническое значение функциональных параметров дыхательной и вегетативной нервной системы у детей раннего возраста, перенесших острый обструктивный бронхит, для оценки прогноза бронхиальной астмы / В.А. Павленко, И.М. Мельникова, Ю.Л. Мизерницкий // Материалы XIII Российского конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии». - М., 2014. - С. 141.

10. Павленко В.А. Опыт применения сверхмалых доз аффинно-очищенных антител к белку S-100 для коррекции вегетативного дисбаланса у детей, перенесших острый обструктивный бронхит // В.А. Павленко, И.М. Мельникова, Ю.Л. Мизерницкий // В кн.: Одышка и ассоциированные синдромы. – Рязань, 2014. - Вып.5. - С. 166-173.

11. Павленко В.А. Способ прогнозирования формирования бронхиальной астмы у детей раннего возраста, перенесших обструктивный бронхит на фоне перинатального поражения центральной нервной системы постгипоксического генеза легкой степени тяжести / В.А. Павленко, И.М. Мельникова, Ю.Л. Мизерницкий // Заявка №2014125509/14(041552) от 25.06.2014. Решение о выдаче патента №2570165 от 02.10.2015.

12. Павленко В.А. Прогностическое значение функциональных показателей дыхательной и вегетативной нервной системы у детей раннего возраста, перенесших острый обструктивный бронхит на фоне перинатального поражения центральной нервной системы / В.А. Павленко, И.М. Мельникова, Ю.Л. Мизерницкий // Вопросы практической педиатрии. - 2015. - Т. 10. - № 1. - С. 7-13.

13. Павленко В.А. Диагностичен алгоритъм за бронхиална астма в ранна детска възраст / Ю.Л. Мизерницкий, В.А. Павленко, И.М. Мельникова // Материалы XVI-та Национална конференция за ОПЛ и педиатри с международно участие. - 2015. - С. 9-10. (болг.яз.) Павленко В.А. Диагностический алгоритм бронхиальной астмы в раннем детском возрасте // Ю.Л. Мизерницкий, В.А. Павленко, И.М. Мельникова // Материалы 16 Национальной конференции врачей общей практики и педиатров с международным участием. – 2015. – С. 9-10.

14. Павленко В.А. Клинико-функциональные критерии прогноза бронхиальной астмы в раннем детском возрасте /Ю.Л. Мизерницкий, В.А. Павленко, И.М. Мельникова //Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2015. - 60(4). - С. 82-88.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Амо	-	число значений интервалов, соответствующих наиболее часто встречающимся значениям
HF	-	мощность спектра высокочастотного компонента вариабельности в % от суммарной мощности колебаний
IC	-	индекс централизации
LF	-	мощность спектра низкочастотного компонента вариабельности в % от суммарной мощности колебаний
LF/HF	-	отношение значений низкочастотного и высокочастотного компонента вариабельности ритма сердца
pNN50	-	среднее квадратичное отклонение длительности кардиоинтервалов
RMSSD	-	квадратный корень из суммы квадратов разности последовательных пар интервалов
SI	-	индекс Баевского, индекс напряжения регуляторных систем
SDNN	-	стандартное отклонение от средней величины кардиоинтервалов
φ1	-	коэффициент акустической работы дыхания в низкочастотном диапазоне
φ2	-	коэффициент акустической работы дыхания в среднечастотном диапазоне
φ3	-	коэффициент акустической работы дыхания в высокочастотном диапазоне
АРД общ	-	общая акустическая работа дыхания
АРД 1	-	акустическая работа дыхания в низкочастотном диапазоне
АРД 2	-	акустическая работа дыхания в среднечастотном диапазоне
АРД 3	-	акустическая работа дыхания в высокочастотном диапазоне
БА	-	бронхиальная астма
БФГ	-	компьютерная бронхофонография
ВСР	-	вариабельность сердечного ритма
ООБ	-	острый обструктивный бронхит
ППЦНС	-	перинатальное поражение центральной нервной системы