

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ВОЛГОГРАДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ЛАРИНА Татьяна Юрьевна

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА
ПРИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЯХ У ДЕТЕЙ

3.1.21 – Педиатрия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Крамарь Любовь Васильевна

Волгоград – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1. Проблема бронхообструктивных состояний у детей: этиология, патогенез, клиника и диагностика	13
1.2. Факторы риска развития бронхообструктивного синдрома у детей	21
1.3. Оценка уровня загрязнения атмосферного воздуха и экологическое ранжирование территории города Волгограда.....	26
ГЛАВА 2. ОБЪЕМ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	32
2.1. Планирование и проведение исследования.....	32
2.2. Статистическая обработка данных.....	38
2.3. Разработка и оценка математической модели.....	41
2.4. Создание программы для ЭВМ.....	45
ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ И ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА ПРИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЯХ У ДЕТЕЙ.....	46
3.1. Оценка уровня заболеваемости болезнями органов дыхания детского населения города Волгограда	46
3.2. Клиническая характеристика бронхообструктивного синдрома при острых респираторных вирусных инфекциях у детей в зависимости от тяжести течения.....	51
3.3. Особенности лабораторных показателей у детей с бронхообструктивным синдромом при острых респираторных вирусных инфекциях.....	57
3.4. Этиологическая структура бронхообструктивного синдрома у детей.....	66
ГЛАВА 4. ОЦЕНКА ЧАСТОТЫ И ТЯЖЕСТИ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ОБСТРУКТИВНЫХ СОСТОЯНИЙ ПРИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЯХ У ДЕТЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ ТЕХНОГЕННОЙ НАГРУЗКИ	75
4.1. Частота возникновения и тяжесть течения обструктивных состояний дыхательных путей у детей, проживающих в различных модельных зонах города Волгограда.....	75
4.2. Изучение тяжести течения БОС у детей, проживающих в различных модельных зонах города Волгограда.....	79
ГЛАВА 5. ИЗУЧЕНИЕ АНАМНЕСТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РИСКА И ОЦЕНКА ИХ ВЛИЯНИЯ НА ТЯЖЕСТЬ ТЕЧЕНИЯ БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА ПРИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЯХ У ДЕТЕЙ.....	82
5.1. Изучение анамнестических факторов риска, влияющих на тяжесть течения бронхообструктивного синдрома у детей....	83

5.2. Построение математической модели прогнозирования тяжести течения бронхообструктивного синдрома при острых респираторных вирусных инфекциях у детей.....	91
5.3. Разработка и внедрение в клиническую практику полученных результатов исследования.....	98
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	101
ВЫВОДЫ.....	111
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	113
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	114
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	115

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Острые респираторные вирусные инфекции и грипп относятся к X классу МКБ-10 «Болезни органов дыхания» и в настоящее время являются наиболее частой патологией детского возраста. Они не имеют тенденции к снижению и ежегодно показывают высокие цифры заболеваемости, составляя в период эпидемического подъема до 80% в общей структуре обращений к врачу. Одним из наиболее частых специфических осложнений ОРВИ у детей первых лет жизни является бронхообструктивный синдром (БОС).

Наиболее часто бронхообструктивный синдром развивается до трехлетнего возраста, реже у более старших детей. Это связано с анатомо-физиологическими особенностями строения дыхательных путей в этой возрастной группе.

Дети с БОС, протекающим на фоне ОРВИ, подлежат госпитализации в профильные стационары. Так среднее число детей, поступающих ежегодно в ГБУЗ «Волгоградская областная детская клиническая больница» (ГБУЗ ВОДКБ) с заболеваниями дыхательных путей, варьирует от 3500 до 4500, из них около 1500 госпитализируются с диагнозом ОРВИ, при этом 25–35% имеют клинические проявления обструкции дыхательных путей.

Течение заболевания во многом определяется своевременностью и адекватностью оказания медицинской помощи. БОС – быстро прогрессирующее состояние, приводящее в ряде случаев к развитию дыхательной недостаточности, вплоть до перевода ребенка в отделение интенсивной терапии и реанимации. Так в ГБУЗ ВОДКБ ежегодно 30–40 детей с БОС переводятся из респираторных отделений больницы в реанимационное отделение, из них до 50% по тяжести состояния нуждаются в искусственной вентиляции легких.

Все перечисленное диктует необходимость раннего выявления детей, имеющих высокий риск развития тяжелой бронхообструктивной дыхательной недостаточности при ОРВИ, как на амбулаторном этапе, так и на этапе

госпитализации, а также интенсификации терапии пациентов с момента поступления больного в стационар с проведением круглосуточного непрерывного мониторинга за их состоянием.

В настоящее время эффективные методики оценки риска развития тяжелого течения БОС у детей раннего возраста на этапе первичного осмотра ребенка врачом-педиатром и врачом-инфекционистом отсутствуют. Вместе с тем наличие простого информативного алгоритма прогнозирования возможности развития тяжелой бронхообструкции, созданного на основе математической модели с необходимым уровнем чувствительности и специфичности, доступной для широкого в практическом здравоохранении, будет способствовать повышению качества лечения больных за счет своевременной интенсификации терапии у детей группы высокого риска как на амбулаторном, так и госпитальном этапах оказания медицинской помощи.

Тема утверждена на заседании Ученого Совета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России) (протокол № 7 от 16.03.2016).

Степень разработанности темы исследования

Острая бронхиальная обструкция является весьма актуальной темой, изучаемой как врачами-инфекционистами, так и специалистами педиатрического профиля. Значимость БОС у детей возрастает в связи с его возможной трансформацией в бронхиальную астму, что связано, в первую очередь, с ограничением применения у них методов инструментальной диагностики, и переходом в хроническую обструктивную болезнь легких у взрослых [77; 88]. Большинство научных исследований последних лет посвящено изучению данной проблемы. В доступной литературе есть немало работ, раскрывающих роль эндо- и экзогенных факторов в развитии острого БОС у детей, разработаны шкалы и

алгоритмы диагностики бронхиальной астмы [16; 61; 64; 86]. Однако публикаций, посвященных оценке риска развития тяжелых форм БОС у детей на фоне ОРВИ, в доступных источниках найдено не было.

Цель исследования

Научное обоснование прогнозирования тяжести течения бронхообструктивного синдрома при ОРВИ у детей; оптимизация оказания медицинской помощи детям с синдромом острой бронхиальной обструкции.

Задачи исследования

1. Изучить частоту встречаемости бронхообструктивного синдрома среди детей, госпитализируемых в детский инфекционный стационар г. Волгограда с направительным диагнозом ОРВИ, и проанализировать клинико-лабораторные особенности в зависимости от тяжести заболевания и возраста пациентов.
2. Изучить этиологическую структуру респираторных вирусных инфекций, осложняющихся бронхообструктивным синдромом, и выявить наиболее значимые патогены тяжелого течения БОС.
3. Установить влияние преморбидного фона и особенностей течения перинатального периода на тяжесть острого бронхообструктивного синдрома при вирусных инфекциях у детей.
4. Оценить частоту возникновения обструктивных состояний при ОРВИ у детей, проживающих в неравнозначных по уровню техногенной нагрузки районах г. Волгограда.
5. Выявить статистически значимые факторы риска тяжелого течения БОС и разработать математическую модель прогнозирования течения заболевания.

Научная новизна исследования

Установлена частота регистрации БОС при ОРВИ у детей, госпитализированных в детский инфекционный стационар г. Волгограда за период 2013–2018 гг.; выявлены особенности течения БОС в зависимости от пола и возраста пациентов.

Изучена этиологическая роль респираторных вирусов в развитии БОС у детей, проживающих в г. Волгограде, а также выявлены наиболее значимые причинные патогены развития тяжелого БОС в различных возрастных группах.

Проведено комплексное изучение клинических, лабораторных показателей у детей, переносящих БОС на фоне ОРВИ, и установлены наиболее значимые критерии тяжелого течения заболевания.

Проведено изучение частоты госпитализаций в инфекционный стационар детей первых лет жизни с ОРВИ, осложненными обструкцией дыхательных путей в зависимости от места постоянного проживания и показано, что дети, проживающие в районах города с высокой техногенной нагрузкой, чаще развивают обструктивный синдром, требующий лечения в стационаре.

Проведен комплексный анализ и систематизация предикторов развития тяжелого БОС, в том числе генеалогических, социальных и биологических факторов, выделены прогностические критерии тяжелого течения БОС.

На основании полученных данных впервые разработана и предложена диагностическая шкала «Прогнозирование тяжести течения БОС при ОРВИ у детей», имеющая высокие показатели чувствительности и специфичности, позволяющая совершенствовать диагностику БОС у детей на догоспитальном и госпитальном этапах, своевременно выявлять группу детей с высоким риском развития тяжелого течения, обеспечить преемственность между первичным и специализированным видами медицинской помощи детям с данной патологией.

Теоретическая и практическая значимость работы

Проведенное автором исследование показало, что особенности преморбидного фона, наследственный аллергологический анамнез, течение перинатального периода, тип вскармливания ребенка на первом году жизни имеют статистически значимую корреляцию с тяжестью бронхообструктивного синдрома у детей. Автором получены убедительные данные о том, что дети, проживающие в районах с высоким уровнем техногенной нагрузки, чаще госпитализируются и тяжелее переносят обструктивные состояния дыхательных путей, чем их сверстники из модельных чистых районов.

Выявленные автором данные позволили установить прогностические факторы, связанные с высоким риском развития тяжелой бронхообструкции у детей. С использованием метода многофакторной логистической регрессии и анализа А. Вальда определены наиболее значимые из них, на основе которых разработана математическая модель, позволяющая с высокой степенью точности прогнозировать тяжесть течения бронхообструктивного синдрома у детей с ОРВИ. Данная модель преобразована в компьютерную программу для автоматизированного расчета рисков развития тяжелого БОС, которая может быть использована на всех этапах оказания медицинской помощи детям с острыми респираторными вирусными инфекциями.

Разработанная математическая модель «Прогнозирование тяжести течения бронхообструктивного синдрома при острых респираторных вирусных инфекциях у детей» легла в основу созданной авторами компьютерной программы «Прогнозирование БОС», внедренной в практическое здравоохранение.

Полученные автором данные используются при преподавании дисциплины «Инфекционные болезни у детей» на кафедре детских инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Теоретические и практические результаты, установленные в работе, легли в основу информационно-методического письма «Острый бронхит и бронхиальная обструкция у детей: клиника, диагностика, лечение».

Методология и методы исследования

Методической основой диссертационного исследования стало использование метода математического моделирования для научного обоснования системы мероприятий по улучшению диагностики бронхообструктивного синдрома при ОРВИ у детей на основе комплексного многофакторного анализа клинических, анамнестических и лабораторных данных.

Положения, выносимые на защиту

1. Среди пациентов первых 5 лет жизни, проживающих в г. Волгограде и госпитализированных в инфекционный стационар с диагнозом ОРВИ, синдром бронхообструкции регистрируется с частотой $31,46 \pm 0,59\%$, при этом в $3,87 \pm 0,1\%$ случаев он принимает тяжелое течение.
2. ОРВИ, вызванные респираторно-синцитиальными вирусами, наиболее часто ассоциируются с тяжелой бронхообструкцией, тогда как вирусы парагриппа чаще выделяются у пациентов со среднетяжелым течением.
3. Тяжелое течение БОС статистически чаще регистрируется среди пациентов, проживающих в районах с высоким уровнем техногенного неблагополучия.
4. Основными предикторами риска развития тяжелого БОС являются отягощенный аллергологический анамнез, патология беременности и родов, искусственное вскармливание, проживание в районе с высоким уровнем техногенного неблагополучия.

5. Разработана математическая модель, имеющая высокие показатели диагностической способности прогнозирования риска развития тяжелого БОС при ОРВИ у детей.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов подтверждается достаточным объемом выполненных исследований с использованием современных методов, оборудования и общепринятых методов статистической обработки. Материалы диссертации были представлены и обсуждены на многих научно-практических конференциях: 73-й открытой научно-практической конференции молодых ученых и студентов ВолгГМУ с международным участием, посвященной 80-летию ВолгГМУ «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины» (Волгоград, 2015); 74-й открытой научно-практической конференции молодых ученых и студентов ВолгГМУ с международным участием «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины» (Волгоград, 2016); Международной научно-практической конференции «Фундаментальные и практические вопросы иммунологии и инфектологии» (Уфа, 2019); XVIII конгрессе детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики» (Москва, 2019); 77-й международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины» (Волгоград, 2019); Международной научно-практической конференции 4th Computational methods in systems and software" Software engineering perspectives in intelligent systems" (Чехия, 2020); Международной научно-практической конференции ТГМУ им. Абу али Ибни Сино (68-ая годовщина) «Достижения и проблемы фундаментальной науки и клинической медицины», посвященной «Годам развития села, туризма и народных ремёсел (2019-2021)» (Душанбе, 2020).

По материалам диссертации опубликовано 20 печатных работ, из них 8 статей в журналах, рекомендуемых ВАК при Министерстве науки и образования

Российской Федерации для изложения основных результатов кандидатских и докторских диссертаций, 1 статья в журнале, индексируемом в международной базе SCOPUS, и 1 учебно-методическое пособие.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования активно используются в учебном процессе (лекции и занятия семинарского типа) дисциплины «Инфекционные болезни у детей» для студентов лечебного и педиатрического факультетов ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, а также опубликованы в учебно-методическом пособии «Острые респираторные вирусные инфекции у детей», изданном коллективом авторов (Крамарь Л.В., Невинский А.Б., Хлынина Ю.О., Ларина Т.Ю., 2016).

На основании полученных данных разработана и внедрена в лечебные учреждения г. Волгограда (ГБУЗ «Волгоградская областная детская клиническая больница», ГУЗ «Детская поликлиника №3» г. Волгограда) программа для электронно-вычислительных машин (ЭВМ) «Прогнозирование БОС», позволяющая с высокой степенью достоверности прогнозировать течение БОС у детей. Предложенная авторами программа зарегистрирована Федеральной службой по интеллектуальной собственности Российской Федерации (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2021613927 от 16 марта 2021 г.).

Авторами составлено и внедрено в лечебные учреждения г. Волгограда (ГБУЗ «Волгоградская областная детская клиническая больница», ГУЗ «Детская поликлиника №3» г. Волгограда) информационно-методическое письмо «Острый бронхит и бронхиальная обструкция у детей: клиника, диагностика, лечение», в котором представлены особенности диагностики бронхообструктивного синдрома у детей, критерии тяжести, алгоритмы оказания неотложной помощи в зависимости от возраста пациентов и тяжести бронхообструкции. Данное информационно-методическое письмо размещено в открытом доступе на

официальном сайте ГБУЗ «Волгоградская областная детская клиническая больница» в разделе «Методические указания специалистам» (URL: <http://водкб34.рф/методические-указания/>).

Личный вклад автора

Автором самостоятельно был проведен анализ научной литературы по теме диссертации. Автор принимал непосредственное участие в планировании исследования, разработке его методических основ, сборе данных и их статистической обработке, а также интерпретации результатов.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 134 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов работы, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 136 источников, из них 83 – отечественных и 53 – зарубежных авторов. Работа содержит 20 таблиц и 25 рисунков.

Связь с планом научных исследований

Диссертационное исследование осуществлено в соответствии с планом НИОКТР ФГБОУ ВО Волгоградский ГМУ Минздрава РФ на тему «Клинико-эпидемиологические особенности инфекций дыхательных путей у детей в возрастном аспекте». Номер государственной регистрации 121060100079-9.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Проблема бронхообструктивных состояний у детей: этиология, патогенез, клиника и диагностика

Болезни органов дыхания занимают лидирующее положение в структуре впервые установленной заболеваемости детского населения. По данным информационных бюллетеней Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Волгоградской области «Оценка влияния факторов среды обитания на здоровье населения г. Волгограда по показателям социально-гигиенического мониторинга» в 2019 году они составили 71,1%. Также отмечен ежегодный рост заболеваемости органов дыхания. Так в 2019 г. его прирост составил 2,5% по сравнению с 2018 г. [59; 60].

Среди заболеваний органов дыхания у детей важную роль играют острые респираторные инфекции, причинно-значимыми факторами которых являются различные возбудители, в первую очередь – вирусы, тропные к эпителию респираторного тракта. Ежегодно от 15 до 75% детской популяции страдают от частых респираторных заболеваний, поэтому они являются актуальной проблемой в педиатрической практике, т.к. не имеют тенденции к снижению заболеваемости [23; 27; 65; 68; 72].

В возрастной структуре заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) преобладают дети дошкольного и школьного возрастов. Вероятнее всего, данный факт можно объяснить большим количеством новых контактов среди детей, связанных с началом посещения детских дошкольных учреждений и школ. Повторные ОРВИ оказывают влияние на иммунную систему ребенка, приводя к снижению резистентности организма к инфекционным заболеваниям, вплоть до формирования вторичных иммунодефицитных состояний. У таких детей инфекционные заболевания часто

осложняются вторичными бактериальными инфекциями с развитием хронических воспалительных процессов в бронхах и легких [23; 68].

Нередко ОРВИ сопровождаются развитием заболеваний с клинической симптоматикой бронхообструктивных состояний, к которым относят острый обструктивный бронхит, рецидивирующий обструктивный бронхит и бронхиальную астму (БА). Уровень заболеваемости острым обструктивным бронхитом ежегодно растет во всем мире, поражая до 10–15% детского населения. При наличии 2–3 и более эпизодов бронхообструкции в течение года можно говорить о рецидивирующем обструктивном бронхите. Согласно литературным данным, рецидивирующее течение БОС при острых респираторных вирусных инфекциях встречается в 30–50%, а БА формируется у данных детей приблизительно в 15–30% случаев. Данное состояние требует повышенного внимания со стороны педиатра, поскольку необходимо вовремя определить причину рецидивов [13; 22; 25].

Согласно литературным данным, каждый третий ребенок раннего возраста в анамнезе имеет перенесенный случай острого обструктивного бронхита. БОС рассматривается как клинический симптомокомплекс, объединяющий различные острые, рецидивирующие, а также хронические заболевания нижних отделов респираторного тракта (бронхов и бронхиол), сопровождающиеся нарушением их проходимости [13].

Известно, что большинство обострений обструкций дыхательных путей у детей спровоцированы респираторными вирусными инфекциями [4; 34; 89; 108]. Рядом ученых подтверждена значительная роль микст-инфекций вирусной этиологии в развитии БОС [13; 89; 132]. Так в ранних исследованиях, основанных на немолекулярных способах выявления, вирусные инфекции были обнаружены менее чем в 25% случаев обострений БОС. Результаты последних работ, основанных на методе ПЦР диагностики, подтвердили возрастающую роль вирусных инфекций дыхательных путей в развитии бронхообструкций и БА [79; 80; 94; 119; 125].

В многочисленных исследованиях установлено, что респираторно-синцитиальные вирусы чаще поражают нижние дыхательные пути с развитием бронхоолитов, тогда как вирусы парагриппа – как верхние, так и нижние дыхательные пути (ларинготрахеиты). Выявлено, что дети младенческого возраста, госпитализированные в инфекционные стационары по поводу бронхоолита респираторно-синцитиальной этиологии, имели в анамнезе повторные эпизоды бронхообструкции, а также чаще развивали БА в течение первого десятилетия жизни по сравнению с детьми без инфекции, вызванной данным вирусом, в анамнезе [13; 21; 72; 90; 91; 134]. Также установлено, что эти возбудители утяжеляют течение БОС у младенцев, в отличие от риновирусов [100; 107; 112].

Однако, по другим данным, спорным остается вопрос о том, является ли респираторно-синцитиальная инфекция в раннем возрасте прямой причиной БА или просто определяется у детей, генетически предрасположенных к развитию впоследствии данного заболевания. Проведенное исследование показало, что эти два факта не являются взаимоисключающими и, вероятно, оба играют важную роль в развитии БА [101].

Риновирусы также относят к одним из наиболее частых возбудителей, поражающих дыхательные пути у младенцев и детей младшего возраста, причем клиническими вариантами развития заболевания могут быть как иннаппарантное течение инфекции, так и тяжелые формы респираторных заболеваний, требующих госпитализации. Также не исключена их роль в развитии рецидивирующего БОС и формировании БА [106; 110; 121; 135].

Существует ряд анатомо-физиологических особенностей строения бронхолегочной системы у детей раннего возраста, которые, в отличие от взрослых, способствуют более быстрому развитию у них БОС при ОРВИ. Так бронхи и бронхиолы имеют относительно небольшой диаметр, что приводит к более высокому периферическому сопротивлению в дыхательных путях. Также отмечается слабое развитие мышечной и эластической ткани легких и сниженное количество коллатеральных дыхательных путей, что усугубляет непроходимость

бронхов и бронхиол, а также увеличивает риск развития ателектазов. Грудная клетка, трахея и бронхи податливы у младенцев и детей раннего возраста, диафрагма располагается горизонтально, а не наклонно, как у взрослых, что повышает вероятность возникновения одышки и респираторных нарушений. В возрасте до 4 лет происходит интенсивное созревание адаптивного иммунитета, а также значительный рост легких с более быстрым увеличением объема легких, нежели диаметра бронхов и бронхиол [48; 67; 82; 93].

В патогенезе острой бронхообструкции у детей на первый план выходят отек слизистой оболочки бронхов и бронхиол, гиперсекреция слизи и в меньшей степени развитие бронхоспазма. Длительное воздействие на органы дыхания провоцирующего фактора и связанное с ним воспаление приводит к гиперплазии слизистой оболочки. Гиперсекреция слизи и десквамации реснитчатого эпителия в свою очередь приводит к нарушению мукоцилиарного клиренса. Усугубляет данное состояние также несовершенная коллатеральная вентиляция дыхательной системы ребенка [8; 35; 46; 52; 83]. Также важную роль в патогенезе БОС играет адаптивная иммунная система, которая управляется как иммунологическими, так и неиммунологическими механизмами. При воздействии инфекционного антигена либо аллергена на дыхательные пути сначала развивается лимфоцитарная инфильтрация подслизистой оболочки, за которой следует повреждение эпителиальных клеток, некроз и изъязвление слизистой оболочки. Результатом является пролиферация фибробластов, миофибробластов, эпителиальных клеток, гладкомышечных клеток и мезенхимальных клеток-предшественников, что приводит к субтотальной или полной облитерации просвета дыхательных путей [75].

Затруднение в установлении причин развития БОС заключается, прежде всего, в полиморфности этиологических факторов формирования заболевания, а также одновременном сочетании нескольких звеньев патогенеза. Для проведения адекватной терапии необходимо стремиться к определению роли БОС в конкретном патологическом процессе как основного клинического синдрома либо осложнения другого заболевания [18; 74].

В клинической картине БОС у детей на первый план выходит развитие такого тревожного субъективного симптома, как одышка. Дети раннего возраста не могут предъявлять жалоб, поэтому стоит обращать внимание на косвенные признаки, свидетельствующие о диспноэ, такие, как беспокойство либо, наоборот, заторможенность, растерянность, вынужденное положение, необоснованное снижение аппетита. Для оценки степени тяжести одышки применяют различные медицинские инструментальные приборы, хотя их использование у детей раннего возраста ограничено [33; 87].

Частота сердечных сокращений и частота дыхания являются ключевыми жизненно важными показателями, используемыми для оценки физиологического статуса детей. Нет единой системы оценки тахипноэ у детей, поэтому существующие референсные значения, которые применяются к слишком широкому возрастному диапазону, могут привести к неправильной оценке состояния детей в этих возрастных группах. Ряд исследователей установили, что физиологически средняя частота дыхания снижается на 40% за первые два года жизни ребенка (с 44 вдохов в минуту при рождении до 26 вдохов в минуту к двухлетнему возрасту) [113]. Полученные во многих исследованиях центильные таблицы, содержащие сведения о частоте сердечных сокращений и частоте дыхательных движений в зависимости от возраста должны были помочь врачам-педиатрам быстро ориентироваться в каждом клиническом случае, однако широкий диапазон данных показателей ставит под сомнение достоверность результатов и, соответственно, ограничивает возможность их практического применения [96; 113; 123].

Для определения характерных для БОС хрипов неотъемлемым методом диагностики является аускультация органов грудной клетки. Однако результаты данного исследования являются субъективными. Стоит отметить, что существуют современные акустические методы с использованием компьютерных технологий, которые позволяют получить достоверную диагностическую информацию [1; 26]. Другим важным симптомом БОС является ретракция дыхательной мускулатуры, которая считается спорным диагностическим критерием. Согласно исследованию,

проведенному D.H. Arnold с соавторами (2012), при средней степени тяжести бронхообструкции у детей наиболее часто встречается сокращение грудино-ключично-сосцевидных – в 55,0% случаях, реже – межреберных (в 17,0%), подреберных – в 17,0% и лестничных мышц (в 0,3%) [115]. В то же время в других работах показано, что при определении степени тяжести БОС при бронхиолитах у детей раннего возраста, наоборот, на первый план выходит оценка ретракции подреберных мышц, что связано с большей чувствительностью данной группы мышц к обструкции нижних дыхательных путей [122; 131].

Следующим не менее важным признаком, с помощью которого оценивают степень тяжести БОС, является сатурация кислорода в крови человека. Это один из немногих объективных методов диагностики. Однако единой классификации, устанавливающей зависимость тяжести заболевания от уровня насыщения крови, до сих пор не разработано, соответственно, не существует точных рекомендаций по госпитализации детей и проведения им кислородотерапии при данных состояниях. Также существуют разногласия по методам оценки насыщения кислородом крови. Так в России предпочтительным является неинвазивный метод – пульсоксиметрия, основанный на использовании портативного прибора – пульсоксиметра, измеряющего ЧСС (пульс) и уровень содержания кислорода (SpO_2) крови [76]. В то время как зарубежные ученые считают более информативным инвазивный метод диагностики, заключающийся в лабораторном исследовании газов крови для определения процента содержания оксигемоглобина (SaO_2). По мнению специалистов Американской академии педиатрии, врачи могут отказаться от проведения кислородотерапии, если показатели сатурация SaO_2 превышает 90% у детей с диагнозом бронхиолит. Проведенные рандомизированные британские исследования свидетельствуют о том, что уже при уровне SaO_2 ниже 92% необходимо госпитализировать пациентов и решать вопрос о назначении дополнительного кислорода [5; 85; 95; 124; 136].

Таким образом, при обследовании детей с бронхообструктивными состояниями основной задачей врача является выделение ведущих клинических

симптомов и синдромов заболевания, определение причинно-следственных связей их появления, выявление присутствия других аллергических состояний у ребенка, оценка адекватности проводимого лечения и назначение необходимых диагностических мероприятий.

Выявление причин развития БОС у младенцев и детей раннего возраста вызывает определенные трудности. Так это связано, в первую очередь, с высокой частотой встречаемости эпизодов свистящих хрипов. Также немаловажную роль играет ограниченная возможность или вовсе ее отсутствие для проведения оценки состояния функции легких. Поэтому диагностика БОС основывается только на жалобах, данных анамнеза и осмотра, часто на субъективных данных третьего лица (родителей, родственников, опекунов) [14; 49; 71].

Отсутствие типичных клинических проявлений вне острого состояния при бронхообструкции затрудняет проведение диагностических мероприятий или, наоборот, может приводить к гипердиагностике.

Различные лабораторные и функциональные методы исследования, результаты объективного осмотра (аускультативная картина в легких) обладают малой информативностью для выявления этиологических причин БОС у детей. Возникает необходимость не только в оценке диагностических показателей, но в формировании комплексного представления о конкретном пациенте с учетом подробного изучения анамнеза его жизни [63].

Так наиболее информативным неинвазивным методом оценки функции внешнего дыхания считается спирометрия, которая должна проводиться исключительно по строгим правилам для получения достоверных данных. Однако применение данной процедуры у детей до пятилетнего возраста затруднено в связи со сложностью выполнения форсированных маневров и требуемых команд [37].

Еще одним методом инструментальной диагностики является метод кратковременного прерывания потока воздуха (RINT). При проведении исследования у детей в возрасте от 2 до 6 лет выявлено, что данная методика обладает высокой специфичностью (100,0%) и чувствительностью (83,3%).

Полученные данные говорят о том, что данный метод диагностики бронхообструктивных состояний по результатам не уступает классической спирометрии. Также стоит отметить, что этот метод можно применять для проведения бронхолитического теста [33; 53]. Единственным недостатком применения RINT у детей в возрасте от 2 до 5 лет является недостаточное внедрение его в практическое здравоохранение и, следовательно, доступность только в научных целях. Следовательно, применение существующих на настоящее время объективных методов исследования функции легких возможно только у детей старше двухлетнего возраста. У младенцев данные методики не могут быть использованы.

Среди лабораторных методов диагностики определение содержания общего IgE считается на настоящее время практически скрининговым методом выявления атопических состояний у больных, в том числе бронхообструкций и БА. Однако в ряде исследований установлено, что около трети больных с аллергическими заболеваниями имеют нормальный уровень общего IgE, т.е. уровень общего IgE сыворотки крови в пределах нормы не исключает возможность развития бронхообструктивных состояний у детей и, следовательно, не является критерием их диагностики [101].

Таким образом, проблема часто болеющих детей, ежегодный рост числа ОРВИ, их влияние на развитие БОС (в том числе и на рецидивирование обструктивных состояний), возможная манифестация бронхиальной астмы, изменения в работе иммунной системы (как следствие перенесенных ОРВИ, так и рецидивирующих обструктивных бронхитов) определяют актуальность выявления факторов риска развития бронхообструктивного синдрома на фоне ОРВИ у детей. Важность изучения данной проблемы обусловлена высокой распространенностью БОС, ранним возрастом начала заболевания, затруднением в проведении диагностических манипуляций, а также отсутствием алгоритма определения степени тяжести заболевания и тактики терапии в зависимости от возраста и состояния больного. Прогнозирование риска развития тяжелого течения БОС у детей будет иметь большое значение, способствуя раннему

выявлению пациентов групп высокого риска, интенсификации терапии у них в случае манифестации заболевания и разработке мер первичной профилактики.

1.2. Факторы риска развития бронхообструктивного синдрома у детей

К ведущим факторам риска БОС у детей наиболее часто относят генетические факторы, факторы окружающей среды и преморбидный фон ребенка [10]. Для выявления риска развития БОС у конкретного ребенка стоит оценивать все имеющиеся предикторы в совокупности, а не по отдельности, т.к. достаточно часто они перекрещиваются между собой и усиливают влияние друг друга [83].

Среди генетических факторов изучен полиморфизм в локусе 17q21, который связывают с риском развития БОС, а также дебютом БА у детей. Особенно данное явление выражено у детей, которые в младенчестве переносят вирусиндуцированный БОС. Это связано с генетической предрасположенностью нижних дыхательных путей данных пациентов реагировать развитием острой бронхообструкции в ответ на ОРВИ [84; 124]. Еще одним из генетических факторов, приводящих к формированию рецидивирующего течения бронхообструктивного синдрома и БА, является наличие генотипа AA и GG гена CC16 [3].

Немаловажную роль в развитии БОС у детей оказывает влияние факторов преморбидного фона. К ним относят особенности течения беременности (гестоз беременных, угроза прерывания беременности, многоплодие, пренатальная гипотрофия или крупный плод, гипоксия в родах, недоношенность), отягощенный аллергологический анамнез родителей, перинатальное поражение ЦНС, анемия, ранний перевод ребенка на искусственное или смешанное вскармливание и т.д. [10; 19; 35; 109].

В патогенезе острой бронхиальной обструкции и развитии неспецифической гиперреактивности бронхов особая роль принадлежит

механизмам нейтрогенного воспаления, особенно у пациентов с перинатальным повреждением ЦНС [92; 107; 109].

Атопическая сенсibilизация традиционно считается фактором риска развития БОС и БА. Аллергический марш (или атопический марш) – это термин, который использовался в течение многих лет для описания гипотезы о прогрессировании от экземы и бронхообструкции в младенчестве до ринита и БА у детей старшего возраста. К наиболее распространенным аллергенам относят пыльцу растений и деревьев, домашнюю пыль, перхоть и шерсть животных, лекарственные препараты (ацетилсалициловую кислоту и метамизол) и т.д. Также немаловажную роль в возникновении приступов играют неспецифические факторы, такие как физическая нагрузка, воздействие паров химических веществ (в том числе табачного дыма), охлаждение, психоэмоциональное напряжение и др. Воздействие данных факторов на органы дыхания с провокацией приступов обструкции связано с нарушением деятельности вегетативной нервной системы (изменением в работе адренергических и холинергических рецепторов), что приводит к гиперэргической реакции со стороны органов дыхания [11; 127].

Авторами не исключается и сочетанное воздействие аллергических и инфекционных факторов в развитии БОС. Согласно литературным данным, ОРВИ является ведущей причиной обострений БА у детей дошкольного возраста [7; 72]. Вероятной причиной этого является как непосредственное повреждающее воздействие вирусов на слизистую дыхательных путей, так и их опосредованное влияние на иммунную систему. Вследствие этого снижается защитная и газообменная функция слизистых оболочек органов дыхания, повышается риск развития обструкции нижних дыхательных путей с возможным прогрессированием дыхательной недостаточности. В качестве аллергенов могут выступать не только сами респираторные вирусы, но и продукты их распада. Таким образом, ОРВИ можно считать фактором риска развития аллергических заболеваний органов дыхания, в том числе и БА [130].

Критический период для сенсibilизации аллергена – первые 2–3 года жизни ребенка. Установлено, что природоохранные мероприятия, начатые в

третьем триместре беременности для беременных женщин с аллергией или БА в личном или семейном анамнезе, могут снизить аллергическую сенсibilизацию и развитие БОС и БА у детей. Большинство людей с аллергией и почти три четверти людей с астмой чувствительны к пылевым клещам. Воздействие клещей домашней пыли в раннем детстве является важным фактором, определяющим дальнейшее развитие бронхообструкции. Снижение содержания аллергена пылевого клеща в месте проживания ребенка до очень низкого уровня может предотвратить сенсibilизацию пылевого клеща и уменьшить частоту бронхообструкций у детей. Сенсibilизация аллергенов домашних животных (кошек и собак) также тесно связана с формированием БОС и развитием БА [127].

Среди факторов окружающей среды загрязнение воздуха индустриальными газами, органической и неорганической пылью вызывает особый интерес, т.к. они носят повсеместный характер, и существует возможность превентивных стратегий посредством уменьшения негативного воздействия. Негативное воздействие поллютантов коррелирует с тяжестью БОС у детей [104; 116; 127]. В одном из крупнейших популяционных когортных исследований с участием населения для изучения контрастов загрязнения воздуха внутри сообщества обнаружено увеличение на 25% вероятности возникновения БОС у детей, рожденных от матерей, которые во время беременности проживали в непосредственной близости к магистральной трассе [98].

Пренатальные риски развития БОС у детей считаются многофакторным, включая курение матери (как активное, так и пассивное), стресс матери и воздействие различных веществ, таких как антибиотики, нарушение диеты во время беременности, а также роды путем кесарева сечения [114; 117].

По оценкам, 40% детей во всем мире дышат воздухом, загрязненным табачным дымом, что оказывает пагубное воздействие на их здоровье [133]. Воздействие может начаться уже в утробе матери из-за пассивного и активного курения матери, что влияет на ряд органов и систем плода [126]. Пренатальная фаза жизни является критическим периодом для развития человека, в течение которого материнское активное или пассивное курение может изменять

физиологические механизмы посредством различных биохимических или метаболических путей [129]. Поскольку развитие и созревание легких является сложным процессом от эмбриогенеза до раннего подросткового возраста, возможно, что воздействие табачного дыма в различные периоды может по-разному влиять на развивающееся легкое. Таким образом, связь между сроками каждого воздействия и его влиянием на здоровье человека является важной проблемой.

Курение матери, в первую очередь, влияет на течение беременности, увеличивая риск фетоплацентарной недостаточности, отслойки плаценты и преждевременных родов. Все это, в свою очередь, повышает риск развития бронхообструкции у данных детей. Также курение матери во время беременности и непосредственное постнатальное воздействие табачного дыма на ребенка увеличивает риск поведенческих проблем, способствует формированию синдрома дефицита внимания и даже синдрома внезапной детской смерти [103; 120].

Известно, что беременность является критическим периодом программирования развития ребенка, при котором курение матери может влиять на иммунное развитие плода, приводя к генетическим мутациям, влияя на рост и дифференциацию легких и предрасполагая детей к БОС. Воздействие пассивного курения во время беременности также связано с теми же последствиями, и, благодаря генетическим изменениям, определенная доля населения оказалась особенно уязвимой к такому воздействию [114; 117].

Табачный дым негативно воздействует на слизистую оболочку бронхиального дерева, приводя к гипертрофии желез, гиперпродукции вязкой слизи и замедлению ее продвижения, нарушению мукоцилиарного клиренса. Также пассивное курение может провоцировать деструкцию эпителия бронхов и бронхиол [105].

Существует всего несколько исследований о связи между различными типами курения родителей, особенно курением у родителей во время беременности и развитием впоследствии БОС у их детей. Так в работе S. E. Nånberg с соавторами (2007) был выявлен повышенный риск бронхообструкций в

семьях с постнатальным воздействием отцовского курения независимо от материнского курения во время беременности [99]. В тоже время в исследовании, проведенном Н. Burke с соавторами (2012), установлено, что воздействие курения матери, в частности, в предродовой или ранний послеродовой период, имело непосредственную связь с повышенным риском возникновения БОС у их детей [118]. Еще в одном исследовании был выявлен кумулятивный характер влияния пассивного курения родителей на риск развития БОС у их детей. Так только курение матери увеличивало риск обструкции детей в 1,7 раза по сравнению с другими некурящими матерями; курение отца увеличивало его в 2,9 раза; в случае, если курили оба родителя, риск возрастал в 3,7 раза. Интересно, что отцовское курение представляло еще более значительный риск развития БОС у потомства, чем материнское курение [114].

Существует ряд исследований, демонстрирующих, что антибиотики, принимаемые детьми в раннем возрасте либо матерью на поздних сроках беременности, повышали риск возникновения бронхообструктивных состояний у детей дошкольного возраста. Причем частота их использования имела прямую связь с риском развития БА у детей [12; 111; 128].

В ряде проспективных исследований рассматривается влияние типа вскармливания ребенка на первом году жизни на развитие БОС и БА в младенчестве и раннем детстве. Так было установлено, что исключительно грудное вскармливание снижает вероятность возникновения бронхообструктивных состояний у детей в возрасте до 6 лет [92; 97].

Таким образом, большинство авторов сходятся во мнении, что развитие БОС тесно связано с теми или иными экзогенными и эндогенными триггерами, при этом только их комплексная оценка будет способствовать повышению качества диагностики заболевания, а также назначению адекватной терапии.

1.3. Оценка уровня загрязнения атмосферного воздуха и экологическое ранжирование территории города Волгограда

Загрязнение атмосферы является важнейшей проблемой для крупных промышленных городов, в том числе и г. Волгограда, при этом понимание экологической ситуации в целом невозможно без объективной и всесторонней научной оценки состояния среды обитания человека и ее влияния на здоровье.

Город Волгоград расположен на правом берегу реки Волги и имеет протяженность с севера на юг более 80 км. С учетом того, что промышленные предприятия расположены неравномерно, вся городская территория разделена на три неравнозначные модельные зоны – северную, южную и центральную. В южном промышленном районе сосредоточены заводы химической и нефтеперерабатывающей промышленности, на севере – металлургические и машиностроительные комплексы, тогда как центр города свободен от крупных промышленных предприятий. Согласно территориальному ранжированию, проведенному экологами города, к условно чистой центральной зоне относятся Центральный и Ворошиловский районы, к северной зоне – Тракторозаводский, Краснооктябрьский и Дзержинский районы, а к южной – Советский, Кировский и Красноармейский районы [24; 29; 30].

Согласно литературным данным, наиболее часто встречаемыми загрязнителями воздуха промышленных городов являются взвешенные частицы, формальдегид, фенол, хлористый водород, фтористый водород, сероводород, оксид углерода. Для практически всех перечисленных поллютантов основной мишенью негативного воздействия являются органы дыхания. Их присутствие в атмосферном воздухе оказывает раздражающее действие на органы дыхания, угнетает иммунитет и может способствовать росту заболеваемости населения фарингитами, ринитами, повторными ОРВИ, острыми и хроническими бронхитами, обструктивными заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей, бронхиальной астмой [17; 32].

По данным, предоставленным Управлением Федеральной службы по надзору в сфере природопользования по Волгоградской области в докладах «О состоянии окружающей среды Волгоградской области» за 2013–2018 гг., источниками регистрируемых превышений являются выбросы промышленных предприятий, на долю которых ежегодно приходилось более 80% всех выбрасываемых веществ [39; 40; 41; 42; 43; 44]. На рисунке 1.1 представлены показатели валовых выбросов загрязняющих веществ в атмосферу города за период с 2013 по 2018 гг.

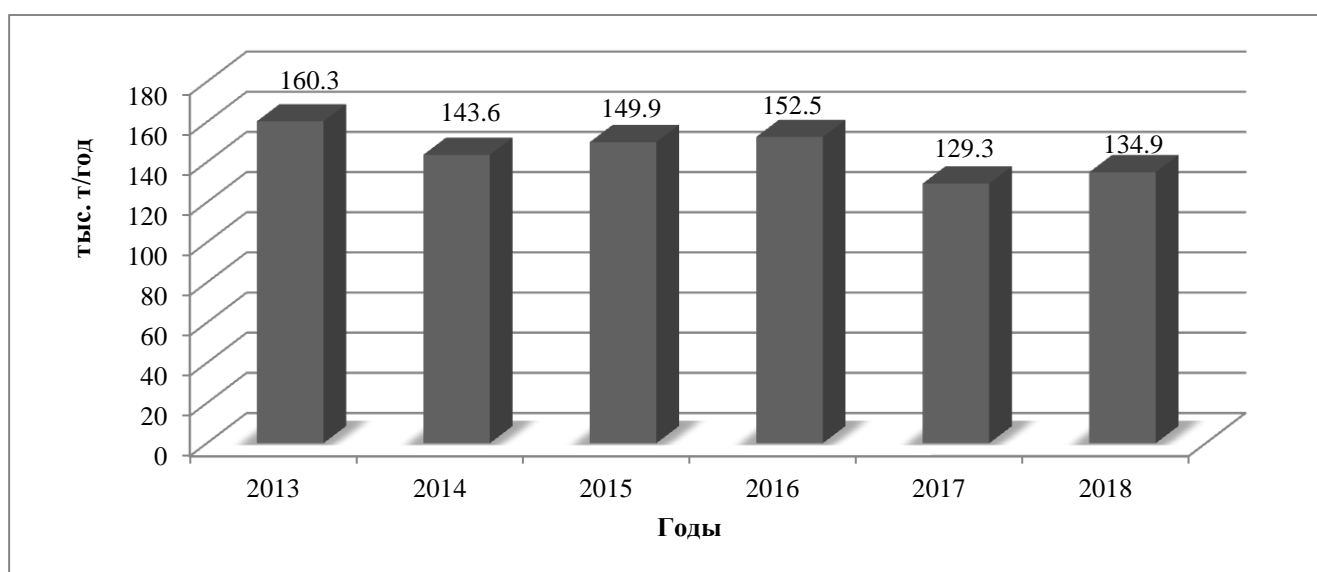


Рисунок 1.1 – Динамика валовых выбросов газообразных и жидких загрязняющих веществ в атмосферный воздух г. Волгограда от стационарных источников за период с 2013 по 2018 гг. (тыс. т/год)

Из данных рисунка 1.1 видно, что наибольшее количество поллютантов было зарегистрировано в 2013 г. и в 2016 г. (160,3 и 152,5 тыс. тонн соответственно), а наименьшее – в 2017 г. (129,3 тыс. тонн).

Анализ территориального распределения источников загрязнения окружающей среды, проведенный Г.К. Лобачевой с соавторами (2008), показал, что наибольший вклад в загрязнение атмосферного воздуха (около 65% общего объема стационарных источников загрязнения) вносят крупные промышленные предприятия, располагающиеся на территории южной модельной зоны. К ним

относятся АО «Каустик», филиал АО «Каустик» «Волгоградская ТЭЦ-3», ООО «ЛУКОЙЛ-Волгограднефтепереработка» («ЛУКОЙЛ-ВНФ»), ООО «ЛУКОЙЛ-Волгоградэнерго» Волгоградская ТЭЦ-2. Далее по уровню загрязнения следуют предприятия северной зоны – филиал АО «РУСАЛ Урал» и АО «ВМК «Красный Октябрь», выбросы которых составляют около 35% от общего объема. Центральная модельная зона свободна от крупных промышленных предприятий, поэтому ее можно считать условно чистой [32].

На рисунке 1.2 представлено распределение промышленных выбросов предприятий г. Волгограда по зонам наблюдения, из которого наглядно видна неравномерность загрязнения воздушной среды по основным поллютантам.

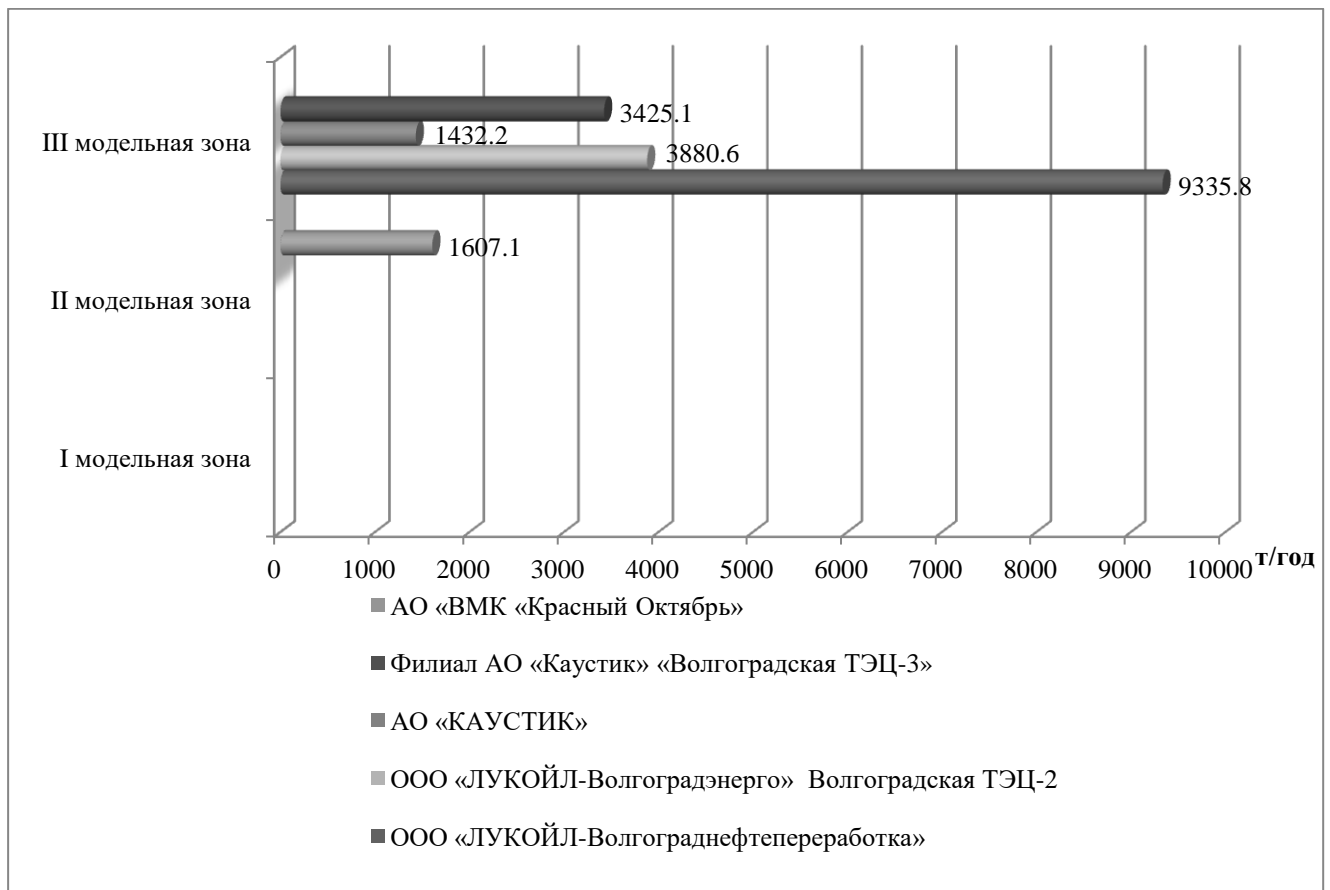


Рисунок 1.2 – Усредненные показатели выбросов крупных промышленных предприятий г. Волгограда за период 2013–2018 гг. (т/год)

Помимо выброса загрязняющих веществ в атмосферу от стационарных источников, немаловажным является воздействие на органы дыхания жителей

города выбросов от автотранспортного транспорта, количество которого ежегодно увеличивается. По проведенным расчетам Л.Е. Сытник (2016) состояние экологической безопасности в г. Волгограде можно отнести к IV классу опасности по показателю биосферной совместимости урбанизированной территории, при котором работа автотранспорта обеспечивает значительное техногенное воздействие на окружающую среду и на его устранение потребуются значительные ресурсы [73].

Любое крупное поселение, в том числе город Волгоград, формирует вокруг себя свой особый метеорологический режим, отличный от окружающего его ландшафта. Поэтому крупный город можно рассматривать как техногенную природно-климатическую аномалию. При этом в зависимости от направления господствующих ветров эта аномальная зона может распространяться на расстояние от 10 до 30 км вокруг городских поселений [81]. Сложность структуры воздушных потоков в условиях городской застройки, многочисленность источников и многокомпонентность выбросов в атмосферу делает их трудноучитываемыми [9; 70].

По данным Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав, опубликованным в докладе «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Волгоградской области в 2019 году», благодаря комплексу проводимых мероприятий отмечается общая тенденция к улучшению качества атмосферного воздуха в г. Волгограде. Однако стоит отметить, что в отдельных районах экологическая обстановка остается тревожной. Так на территории южной модельной зоны зафиксированы превышения нормативов фенола и гидрохлорида, что вызвано выбросами промышленных предприятий в сочетании с неблагоприятными метеорологическими условиями (приземные инверсии, штиль, высокие положительные температуры атмосферного воздуха, направление ветра в сторону зон жилой застройки). В то время как на территории северной модельной зоны загрязнения атмосферного воздуха связаны с окислами азота и оксидом углерода, содержащихся в выхлопных газах автотранспорта [45].

Проведенные ранее исследования, оценивающие влияния загрязнения атмосферного воздуха на заболеваемость населения, показали, что его вклад в суммарную заболеваемость колеблется от 10 до 28 %, а наиболее подверженным контингентом являются дети. В этих же исследованиях было показано, что уровень заболеваемости взрослого населения не имеет зависимости от уровня загрязнения атмосферного воздуха. Однако при анализе показателей для детского населения таковая была установлена для аллергологических заболеваний, острых и хронических болезней верхних дыхательных путей (Н. И. Латышевская с соавторами, 2013; В.О. Крамарь с соавторами, 2009; Г.А. Сигора с соавторами, 2013) [20; 28; 69]. Вместе с тем улучшение экологической ситуации в городе сказывается и на заболеваемости детского населения. Так в работе В.В. Коломина с соавторами (2020), в Волгоградской области за период с 2011 по 2018 гг. отмечается выраженная тенденция к снижению заболеваемости детей аллергическим ринитом, являющимся маркером экологического неблагополучия [50].

Существует множество исследований, подтверждающих негативное воздействие загрязнения окружающей среды на состояние здоровья населения. Степень загрязнения атмосферного воздуха определялась, как правило, на основе подсчета комплексного индекса загрязнения атмосферы (КИЗА), неканцерогенных рисков по критериям коэффициента опасности и индекса опасности. Так в работе В.И. Осадшей (2013) было показано, что в экологически неблагоприятных северных и южных модельных зонах г. Волгограда чаще встречалось осложненное течение беременности и родов у беременных женщин (гестоз, токсикоз, гипоксия плода и др.), что в дальнейшем негативно сказывалось на состоянии здоровья новорожденных детей. Тогда как лучшие показатели были зарегистрированы в центральном районе города [51]. По данным В.О. Крамарь и Н.И. Латышевской (2009) болезни органов дыхания чаще регистрируются у детей, проживающих в северных и южных модельных районах города, тогда как в центральной части города зафиксированы минимальные цифры заболеваемости [28].

Таким образом, полученные данные говорят о том, что на территории южной и северной модельных зон располагаются предприятия, активно загрязняющие атмосферный воздух и оказывающие негативное влияние на органы дыхания жителей данных районов. Тогда как центральную зону, свободную от стационарных источников загрязнения, можно считать относительно экологически благоприятной для жизни.

Объединяя все вышесказанное можно сделать вывод о том, что проблема бронхообструктивных состояний у детей до сих пор остается достаточно актуальной, поскольку данная патология имеет мультифакториальный генез. Учитывая особенности детского организма и несовершенства существующих диагностических методик, применяемых у них, определение степени тяжести БОС затруднено. Поэтому на первый план выносятся возможность прогнозирования течения заболевания, способствующая своевременной оценке состояния ребенка на до- и госпитальном этапах.

ГЛАВА 2. ОБЪЕМ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Планирование и проведение исследования

Для решения поставленной цели было проведено исследование на базе кафедры детских инфекционных болезней (заведующий кафедрой – д.м.н., профессор Л.В. Крамарь) Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Волгоградская областная детская клиническая больница», инфекционный стационар (ГБУЗ ВОДКБ) (главный врач – С.А. Емельянова) в период с 2016 по 2020 гг.

Положительное заключение о проведении исследования принято на заседании Комиссии по экспертизе диссертационных исследований Регионального Исследовательского Этического комитета Волгоградской области государственного учреждения «Волгоградский медицинский научный центр» (протокол № 241-2016 от 22 января 2016 г.).

В соответствии с целью и задачами было проведено простое открытое клиническое сравнительное проспективное исследование в параллельных группах по типу поперечного среза. Метод выборки – сплошной (по мере поступления в стационар). Объект исследования – пациенты, поступавшие на обследование и лечение в ГБУЗ ВОДКБ.

До начала работы был определен размер выборки. С учетом доверительного интервала в 95% и возможной 5% погрешности размер необходимой выборки составил 384 человека. Фактически для решения поставленных задач было обследовано 386 детей. Дизайн исследования представлен на рисунке 2.1.



Рисунок 2.1 – Дизайн исследования

На I этапе был проведен скрининг детей для включения в исследование при помощи сопоставления данных пациентов с критериями включения/исключения/невключения. Была сформирована выборка из 386 пациентов.

Критерии включения детей в исследование:

1. возраст детей от 1 месяца до 5 лет жизни с клинико-лабораторными признаками БОС среднетяжелой и тяжелой степени при ОРВИ;
2. отсутствие подтвержденного диагноза: «Бронхиальная астма» в анамнезе;
3. отрицательные тесты на *Mycoplasma spp.* и/или *Chlamidia spp.*;
4. подписанное законными представителями ребенка информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования:

1. возраст детей младше 1 месяца и старше 5 лет;
2. наличие клинико-лабораторных признаков БОС легкой степени тяжести при ОРВИ;
3. наличие верифицированного диагноза «Бронхиальная астма»;
4. дети, имеющие врожденные дефекты иммунитета, анатомические дефекты развития бронхолегочной системы, врожденные нарушения элиминирующих функций слизистых оболочек (например, муковисцедоз, дефицит альфа-1 антитрипсина и др.);
5. положительные тесты на *Mycoplasma spp.* и/или *Chlamidia spp.*;
6. дети, имеющие высокий индекс предрасположенности к астме (API – Asthma Predictive Index);
7. пациенты, у которых бронхообструкция развивалась на фоне первичных пневмоний (в виду сложности диагностики типа дыхательной недостаточности);
8. отказ от включения в исследование (отсутствие информированного согласия законных представителей пациента).

Критерии неключения в исследования:

1. дети социальные сироты;
2. дети, участвующие в других исследованиях.

Дети, перенесшие 4 и более эпизодов БОС за последний год и имеющие хотя бы 1 большой критерий (подтвержденный диагноз бронхиальной астмы у одного из родителей или выставленный диагноз атопического дерматита у ребенка, или наличие сенсibilизации к аэроаллергенам) либо 2 малых критерия (пищевая аллергия у ребенка и/или эозинофилия, и/или БОС вне связи с ОРВИ), рассматривались как имеющие высокий индекс предрасположенности к астме API и не включались в исследование.

Далее, в зависимости от тяжести течения БОС, нами были сформированы 2 группы наблюдения. Основную группу (I) составили 94 ребенка с клиникой тяжелого течения БОС, а группу сравнения (II) – 292 пациента с БОС средней степени тяжести. Тяжесть БОС определяли согласно критериям, установленным А.А. Барановым с соавторами и представленным в таблице 2.1 [76]. Пациенты с тяжелым течением госпитализировались в отделение интенсивной терапии.

Таблица 2.1 – Критерии определения тяжести БОС [76]

По степени стеноза БОС	Критерии диагностики
1	2
I степень (компенсации)	Признаки дыхательной недостаточности (одышка, раздувание крыльев носа) выражены только при физической нагрузке. ЧДД – в покое возрастная норма. SpO ₂ – 96–100%.
II степень (субкомпенсации)	Признаки дыхательной недостаточности в покое: одышка, небольшой цианоз губ, периоральный цианоз, акроцианоз. Раздувание крыльев носа, втяжение межреберий и/или подреберий. ЧДД – больше 70 для детей первого года жизни. ЧДД – больше 60 для детей старше года. SpO ₂ – 90–95%.

Продолжение таблицы 2.1 – Критерии определения тяжести БОС [76]

1	2
III степень (декомпенсации)	<p>Ярко выраженные признаки дыхательной недостаточности: выраженная одышка в покое, дыхание поверхностное, разлитой цианоз кожи, слизистых оболочек. Участие в акте дыхания всей вспомогательной мускулатуры.</p> <p>Ребенок вялый адинамичный, или наоборот беспокоен, возбужден.</p> <p>Возможны признаки энцефалопатии (нарушение сознания, судороги).</p> <p>ЧДД – больше 70 для детей первого года жизни.</p> <p>ЧДД – больше 60 для детей старше года</p> <p>SpO₂ – 80–90%.</p>
IV степень (асфиксия)	<p>Акроцианоз, парадоксальный пульс, нарушение ритма дыхания, холодный липкий пот.</p> <p>ЧДД – брадиаритмия.</p> <p>SpO₂ – ниже 80%.</p>

Для оценки частоты встречаемости бронхообструктивного синдрома среди детей, госпитализированных в детский инфекционный стационар, нами было проведено ретроспективное изучение сведений о деятельности подразделений медицинской организации, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях (ГБУЗ ВОДКБ) за период 2013–2019 гг. (форма №14). Кроме того были проанализированы ежегодные информационные бюллетени Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Волгоградской области «Оценка влияния факторов среды обитания на здоровье населения г. Волгограда по показателям социально-гигиенического мониторинга» за тот же период [54; 55; 56; 57; 58; 59; 60].

Определение наиболее значимых факторов риска развития тяжелого БОС у детей проводилось путем сбора анамнеза жизни пациентов групп наблюдения на

основе устного опроса их родителей, а также анализа карт историй развития ребенка (форма № 112/у). При изучении социального анамнеза обращали внимание на возраст матери, наличие в семье вредных привычек (курение). Выявление особенностей генеалогического анамнеза включало определение наличия или отсутствия у близких родственников наследственных и соматических заболеваний (заболеваний бронхолегочной, сердечнососудистой системы, мочевыводящих путей и т.д.).

Был проанализирован биологический анамнез пациента, начиная с внутриутробного развития: особенности течения ante-, интранатального периода, характеризующихся осложненным течением беременности и родов, манифестацией острых либо обострением хронических заболеваний матери.

Дети, рожденные в срок менее 37 недель, относились к группе недоношенных. В дальнейшем степень недоношенности нами не учитывалась.

Изучение особенностей постнатального периода включало определение характера вскармливания ребенка на первом году жизни, а также наличия или отсутствия аллергических реакций на продукты питания и непищевые аллергены.

При осмотре регистрировались следующие параметры: жалобы ребенка и его родителей/опекунов, результаты проведенного физикального обследования (осмотра, перкуссии, аускультации), измерения температуры тела, подсчета частоты дыхания, частоты сердечных сокращений, сатурации кислорода, определенной при помощи пульсоксиметра. Измерение возраста ребенка проводилось с точностью до месяца.

Было подсчитано количество койко-дней, проведенных больными в стационаре, а также оценена эффективность проводимой бронхолитической терапии с учетом длительности курса, необходимой для полного и устойчивого купирования БОС. Также были выявлены и проанализированы осложнения, развившиеся на фоне основного заболевания.

Всем наблюдаемым пациентам проводились общеклинические исследования, включающие общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимические тесты, а при наличии показаний назначалась рентгенография

органов грудной клетки и консультация узких специалистов (оториноларинголога, пульмонолога). Этиологическую диагностику ОРВИ осуществляли методом мультиплексной ПЦР, позволяющей обнаружить геном вирусов гриппа А (H_1N_1 , H_3N_2 , H_1N_{1pdm09}), гриппа В, парагриппа (1, 2, 3, 4 типов), аденовирусов, респираторно-синцитиальных вирусов, метапневмовирусов, сезонных коронавирусов и бокавирусов в мазках из носа, ротоглотки, смывов из ротоглотки больных. Для исключения микоплазменной или хламидийной этиологии заболевания всем пациентам проводилось определение титра антител класса IgM и IgG методом иммуноферментного анализа сыворотки крови (вирусологическая лаборатория Федерального бюджетного учреждения здравоохранения «Центр гигиены и эпидемиологии Волгоградской области»).

Для решения четвертой задачи был проведен ретроспективный анализ 2318 медицинских карт стационарного больного (форма № 003/у) детей, проходивших лечение в ГБУЗ ВОДКБ с клиникой обструктивной дыхательной недостаточности в течение 2016–2018 гг. С этой целью нами была сформирована выборка, включающая 736 медицинских карт детей в возрасте от 1 месяца до 5 лет, постоянно (в течение всей жизни) проживающих на территории одного из модельных зон города. Разбивку территории г. Волгограда по модельным зонам осуществляли в соответствии с рекомендациями экологов Волгоградской области. Согласно этим рекомендациям в г. Волгограде выделяют три модельные зоны – северную, южную и центральную [24; 29].

Все полученные данные вносились в электронную базу данных.

2.2. Статистическая обработка данных

На II этапе была произведена обработка полученных результатов опроса и объективного обследования с последующим статистическим анализом данных.

В работе были использованы современные статистические принципы математического анализа медико-биологических исследований. Статистическая обработка результатов проводилась общепринятыми методами с использованием

пакета статистических программ: Microsoft Office Excel 2010 (Microsoft, США), «STATISTICA 10.0» (StatSoft Inc., США) и IBM SPSS Statistics 22.0. За статистически значимый уровень вероятности принимали $p < 0,05$.

Среди методов дескриптивной статистики для описания полученных результатов нами были использованы такие показатели, как определение средних величин – среднего арифметического, стандартной ошибки среднего, медианы, разбивающей выборку на две равные части (50-й перцентиль), а также доверительного интервала, в пределах которого с вероятностью 95% будет находиться истинное среднее значение.

До проведения статистического анализа, учитывая отсутствие сведений о средних значениях показателей в изучаемых группах, для проверки гипотезы о нормальном распределении в малых и средних группах ($n < 50$) использовался критерий Шапиро-Уилка, а в больших группах ($n > 50$) – модифицированный критерий Шапиро-Уилка.

Параметрическую оценку полученных данных проводили с использованием t-критерия Стьюдента для независимых выборок с нормальным распределением (для оценки различий между полученными данными).

В случае если распределение изучаемых признаков отклонялось от нормального, то применялись методы непараметрической статистики. Так для оценки категориальных различий между изучаемым фактором риска и исходом в независимых средних и больших группах использовался критерий χ^2 Пирсона, для выборок малого размера – двусторонний вариант точного критерия Фишера. Также применялся U-критерий Манна-Уитни, показывающий статистически значимые различия между двумя независимыми группами по уровню какого-либо признака, количественно измеренного. Непараметрический дисперсионный анализ (критерий Краскелла-Уоллиса) использовался для сравнения трех и более групп. Для изучения связи между отдельными факторами проводилось определение коэффициента ранговой корреляции Спирмена с помощью корреляционного анализа.

Для сравнения частоты воздействия факторов риска в нашем исследовании был вычислен статистический показатель – отношение шансов (ОШ) по формуле:

$$\text{ОШ} = \frac{A \times D}{B \times C} \quad (2.1),$$

где ОШ – отношение шансов;

A – число исследуемых в основной группе, имеющих данный признак;

B – число исследуемых в группе сравнения, имеющих данный признак;

C – число исследуемых в основной группе, у которых данный признак отсутствует;

D – число исследуемых в группе сравнения, у которых данный признак отсутствует.

Для оценки статистической значимости выявленной связи между исходом и фактором риска были рассчитаны верхний и нижний пределы 95% доверительного интервала по формуле:

$$\text{Нижний предел} = e^{\ln(\text{ОШ}) - 1,96 \times \sqrt{\frac{1}{A} + \frac{1}{B} + \frac{1}{C} + \frac{1}{D}}} \quad (2.2),$$

$$\text{Верхний предел} = e^{\ln(\text{ОШ}) + 1,96 \times \sqrt{\frac{1}{A} + \frac{1}{B} + \frac{1}{C} + \frac{1}{D}}} \quad (2.3),$$

где e – основание натурального логарифма (так называемое число Эйлера, e = 2,718);

ln – натуральный логарифм;

ОШ - отношение шансов;

1,96 – коэффициент, использующийся при расчете 95% доверительного интервала;

A – число исследуемых в основной группе, имеющих данный признак;

В – число исследуемых в группе сравнения, имеющих данный признак;

С – число исследуемых в основной группе, у которых данный признак отсутствует;

Д – число исследуемых в группе сравнения, у которых данный признак отсутствует.

2.3. Разработка и оценка математической модели

Принцип создания математической модели базировался на способе, использованном З.К. Трушинским и соавторами, которые применяли метод последовательного анализа А. Вальда для прогнозирования исходов острой пневмонии [38]. Для оценки прогноза риска развития тяжелого течения БОС у детей нами была использована модификация данного метода – метод неоднородного последовательного анализа.

Для начала нами были выделены потенциальные анамнестические факторы риска развития тяжелого течения БОС у детей. Подбор факторов осуществлялся эмпирически. Каждый критерий подвергался статистической обработке между двумя группами исследования для выявления различий между ними. Для оценки категориальных различий независимых выборок применяли критерий согласия Пирсона (χ^2). За статистически значимый уровень вероятности принимали $p < 0,05$. Ряд полученных результатов не подвергались статистической обработке в случае, если данный признак встречался в обеих группах наблюдения очень редко или очень часто.

На следующем этапе в соответствии с методом А. Вальда проводилось вычисление диагностических коэффициентов (ДК) для каждого из полученных нами статистически значимых анамнестических факторов риска. Для этого использовалась формула расчета:

$$ДК = 10 \times \lg \frac{P_1}{P_2} \quad (2.4),$$

где ДК – диагностический коэффициент;

lg – десятичный логарифм;

P_1 – частота признака в основной группе (в долях от единицы);

P_2 – частота признака в группе сравнения (в долях от единицы).

Информативность каждого исследуемого признака рассчитывалась по формуле Кульбака:

$$J = 0,5 \times ДК \times (P_1 - P_2) \quad (2.5),$$

где J – информативность признака;

ДК – диагностический коэффициент;

P_1 – частота признака в основной группе (в долях от единицы);

P_2 – частота признака в группе сравнения (в долях от единицы).

При получении $ДК < 0,25$ соответствующие анамнестические факторы риска отсекались, а оставшиеся с достаточной прогностической силой – были включены в математическую модель прогнозирования течения БОС при ОРВИ у детей. Однако каждые установленные ДК необходимо было конвертировать в балльную оценку по методу З.К. Трушинского. Для этого применяли следующее правило: значение в диапазоне $0,25 \leq ДК \leq 0,75$ округлялись до 0,5, значения $ДК > 0,75$ округлялись до единицы.

Для определения необходимого порогового значения полученных результатов математической модели с вероятностью 95% использовались следующие формулы:

$$A = lg \frac{1-\alpha}{\beta} = lg \frac{1-0,05}{0,05} = +13 \quad (2.6),$$

$$B = lg \frac{\alpha}{1-\beta} = lg \frac{0,05}{1-0,05} = -13 \quad (2.7),$$

где A – необходимая минимальная сумма баллов, необходимая для прогнозирования тяжелого течения БОС у детей с вероятностью 95%;

B – необходимая сумма баллов, необходимая для отрицания развития тяжелого течения БОС с вероятностью 95%;

α – допустимая вероятность ошибки первого рода (ложная гипердиагностика БОС средней степени тяжести), была принята равной 5% ($\alpha = 1,0 - 0,95 = 0,05$);

β – допустимая вероятность ошибки второго рода (ложная диагностика отсутствия тяжелого БОС у детей со среднетяжелым течением заболевания), была принята равной 5% ($\beta = 1,0 - 0,95 = 0,05$) [15].

Таким образом, нами была представлена шкала, в которой указаны прогностические показатели и их значимость, выраженная в баллах. Использование полученной математической модели прогнозирования течения БОС подразумевало суммирование баллов в зависимости наличия или отсутствия признака, указанного в итоговой таблице. При сумме баллов + 13 и более можно с 95% вероятностью прогнозировать тяжелое течение БОС у конкретного ребенка. Тогда как при сумме – 13 и менее прогнозируется низкий (с 95% вероятностью) риск развития тяжелого течения БОС, а при сумме от – 13 до + 13 прогноз течения заболевания затруднен. В подобных случаях необходимо обеспечить динамическое наблюдение за такими детьми с последующим повторным подсчетом баллов по таблице прогноза.

На III этапе для оценки качества и надежности полученной математической модели было проведено наблюдение за 84 пациентами в возрасте до 5 лет, проходившими лечение в инфекционном стационаре ГБУЗ ВОДКБ с БОС при ОРВИ за период с 2018 по 2020 гг. Для каждого пациента произведен подсчет баллов по шкале «Прогнозирование тяжести течения бронхообструктивного синдрома при острых респираторных вирусных инфекциях у детей» на основании устного опроса родителей, а также изучения карт истории развития ребенка (форма № 112/у). При помощи метода логистической регрессии были определены правильно спрогнозированные, а также ложноположительные и

ложноотрицательные результаты теста. Далее была вычислена чувствительность и специфичность диагностического теста по формулам:

$$\text{Чувствительность (\%)} = \frac{a}{a+c} * 100 \text{ (2.8),}$$

$$\text{Специфичность (\%)} = \frac{b}{b+d} * 100 \text{ (2.9),}$$

Также нами были рассчитаны значения отношения правдоподобия для положительного результата теста (+LR) полученной модели, показывающее отношение шанса положительного результата у пациентов с тяжелым течением БОС к шансу положительного результату у пациентов с благоприятным прогнозом, с помощью формулы:

$$+LR = \frac{\text{чувствительность}}{1-\text{специфичность}} \text{ (2.10).}$$

Для визуализации и оценки качества полученной математической модели нами был проведен ROC-анализ (Receiver Operator Characteristic – операционная характеристика приемника) с построением ROC-кривой и определением площади под ней AUC (Area Under the Curve), выполненные с помощью пакета по статистической обработке данных IBM SPSS Statistics 22.0.

Кривая операционной характеристики диагностического теста (ROC-кривая) демонстрирует зависимость доли истинно положительных случаев (чувствительность) от доли истинно отрицательных случаев (1-специфичность). Площадь под ROC-кривой AUC позволяет оценить прогностическую силу диагностической модели в численном выражении в диапазоне от 0 до 1,0, где результат от 0,5 до 0,6 расценивается как неудовлетворительное качество модели, от 0,6 до 0,7 – как среднее, от 0,7 до 0,8 – как хорошее, от 0,8 до 0,9 – как очень хорошее и от 0,9 до 1 определяется как отличное [63; 102].

2.4. Создание программы для ЭВМ

Полученная нами математическая модель легла в основу разработки программы для электронно-вычислительных машин (ЭВМ) «Прогнозирование БОС», которая позволяет упростить процесс подсчета баллов с получением результата, а также прогнозировать течение БОС у детей с высокой степенью достоверности. Предложенная авторами программа зарегистрирована Федеральной службой по интеллектуальной собственности Российской Федерации (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ «Прогнозирование БОС» № 2021613927 от 16 марта 2021 г.).

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ И ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА ПРИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЯХ У ДЕТЕЙ

3.1. Оценка уровня заболеваемости болезнями органов дыхания детского населения города Волгограда

В структуре заболеваемости детского населения Российской Федерации лидируют болезни органов дыхания (БОД), составляя около 60% общей заболеваемости. Ежегодно во всех административных округах отмечается рост числа случаев ОРВИ, рецидивирующих бронхитов, аллергических болезней легких, т.е. болезней, объединяемых в X класс МКБ-10 «Болезни органов дыхания» [36].

Для решения поставленных задач нами были проанализированы ежегодные информационные бюллетени Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Волгоградской области «Оценка влияния факторов среды обитания на здоровье населения г. Волгограда по показателям социально-гигиенического мониторинга» [54; 55; 56; 57; 58; 59; 60] за период 2013–2019 гг., а также изучены сведения о деятельности подразделений медицинской организации, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях (ГБУЗ ВОДКБ) за тот же период (форма №14).

Анализ данных информационных бюллетеней показал, что среди впервые выявленных заболеваний на протяжении всего изучаемого периода стойко преобладали БОД, составляя в структуре патологии 66,8% в 2013 г., 68,6% в 2014 г., 70,0% в 2015 г., 72,1% в 2016 г., 68,2% в 2017 г., 68,7% в 2018 г., 71,1% в 2019 г.

На рисунке 3.1 представлены данные по динамике выявления болезней органов дыхания у детей в возрасте до 14 лет в г. Волгограде по обращаемости за медицинской помощью.

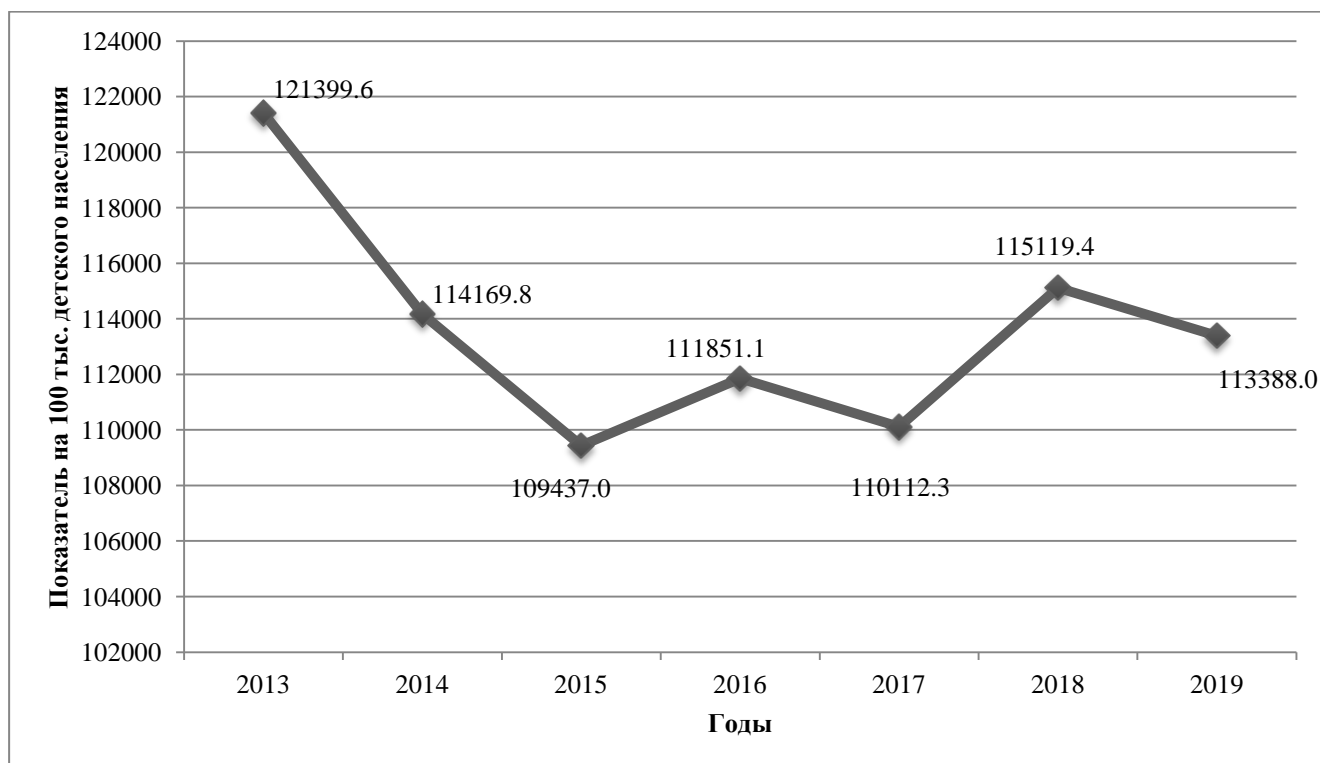


Рисунок 3.1 – Динамика впервые установленной заболеваемости органов дыхания у детей, проживающих в г. Волгограде, с рождения до 14 лет за 2013–2019 гг. (на 100 тыс. населения)

Установлено, что максимальный показатель был зарегистрирован в 2013 г. – 121,4 тыс. на 100 тыс. детского населения. В последующие 2014–2015 гг. отмечалось его снижение в 1,06 и 1,04 раз по сравнению с предыдущими годами (114,2 тыс. и 109,4 тыс. на 100 тыс. детского населения соответственно). В 2018 г. выявлен рост данных показателей в 1,05 раз по сравнению с 2017 г. (115,1 тыс. и 110,1 тыс. на 100 тыс. детского населения соответственно).

Таким образом, установлено, что БОД, на долю которых приходилось в среднем $69,78 \pm 0,64\%$ впервые установленной патологии, занимали лидирующее положение в общей структуре.

Далее нами была изучена динамика госпитализации детей с БОД в г. Волгограде за период с 2013 по 2019 гг. Базой для исследования выбран стационар ГБУЗ ВОДКБ, который является специализированным лечебно-противоэпидемическим учреждением, оказывающим стационарную

квалифицированную и лечебно-диагностическую помощь детям с различными инфекционными заболеваниями. Полученные данные представлены на рисунке 3.2.

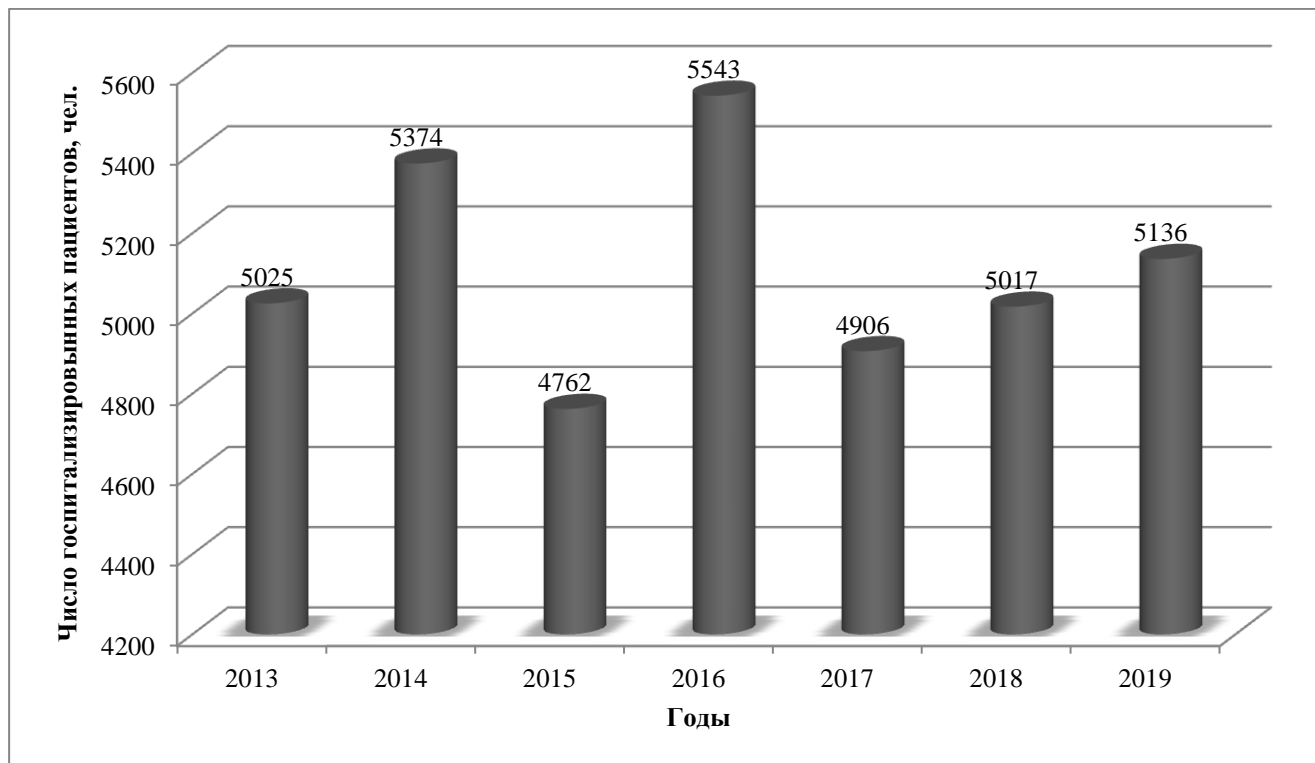


Рисунок 3.2 – Статистика госпитализации детей с болезнями органов дыхания в ГБУЗ ВОДКБ (абс.)

Из данных рисунка 3.2 следует, что минимальное количество госпитализированных пациентов было зарегистрировано в 2015 г. – 4762 ребенка. Тогда как максимальные цифры установлены в 2014 г. и в 2016 г. (5374 и 5543 пациента соответственно). С 2017 по 2019 гг. отмечался рост обращаемости за медицинской помощью в стационар с данной патологией (4906, 5017 и 5136 детей соответственно).

Представлялось интересным установить частоту встречаемости БОС среди детей, переносящих ОРВИ и проходящих лечение в инфекционном стационаре. Полученные данные представлены на рисунке 3.3.

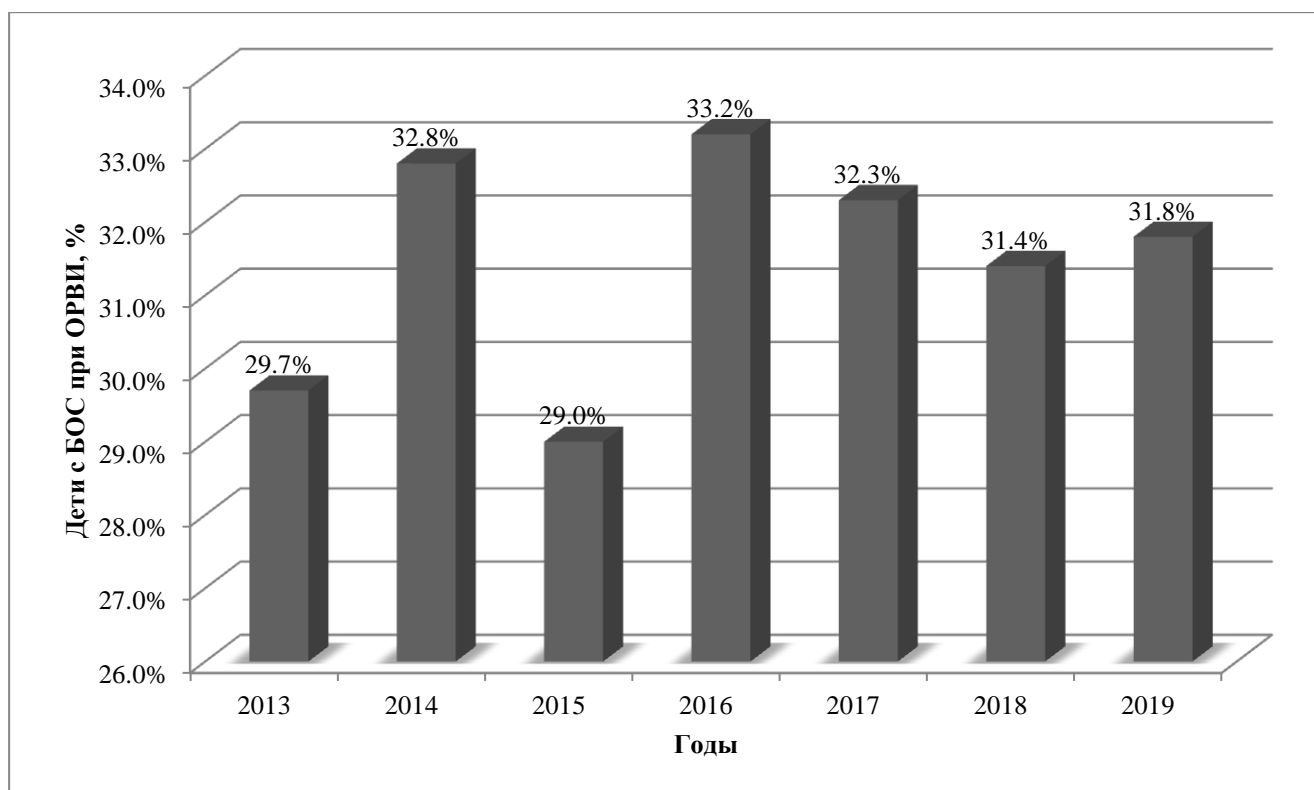


Рисунок 3.3 – Доля детей с ОРВИ, осложненными БОС (по данным ГБУЗ ВОДКБ), за период 2013–2019 гг. (%)

Анализируя полученные данные можно сказать, что БОС занимали устойчиво лидирующее положение, составляя $31,46 \pm 0,59\%$ в структуре госпитализаций пациентов с ОРВИ. При этом в 2013 г. на долю данных пациентов приходилось 29,7%, в 2014 г. – 32,8%, в 2015 г. – 29,0%, в 2016 г. – 33,2%, в 2017 г. – 32,3%, в 2018 г. – 31,4% и в 2019 г. – 31,8%.

Далее мы проанализировали динамику поступления детей с тяжелым течением БОС при ОРВИ в отделение реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ ВОДКБ. Полученные данные представлены на рисунке 3.4.

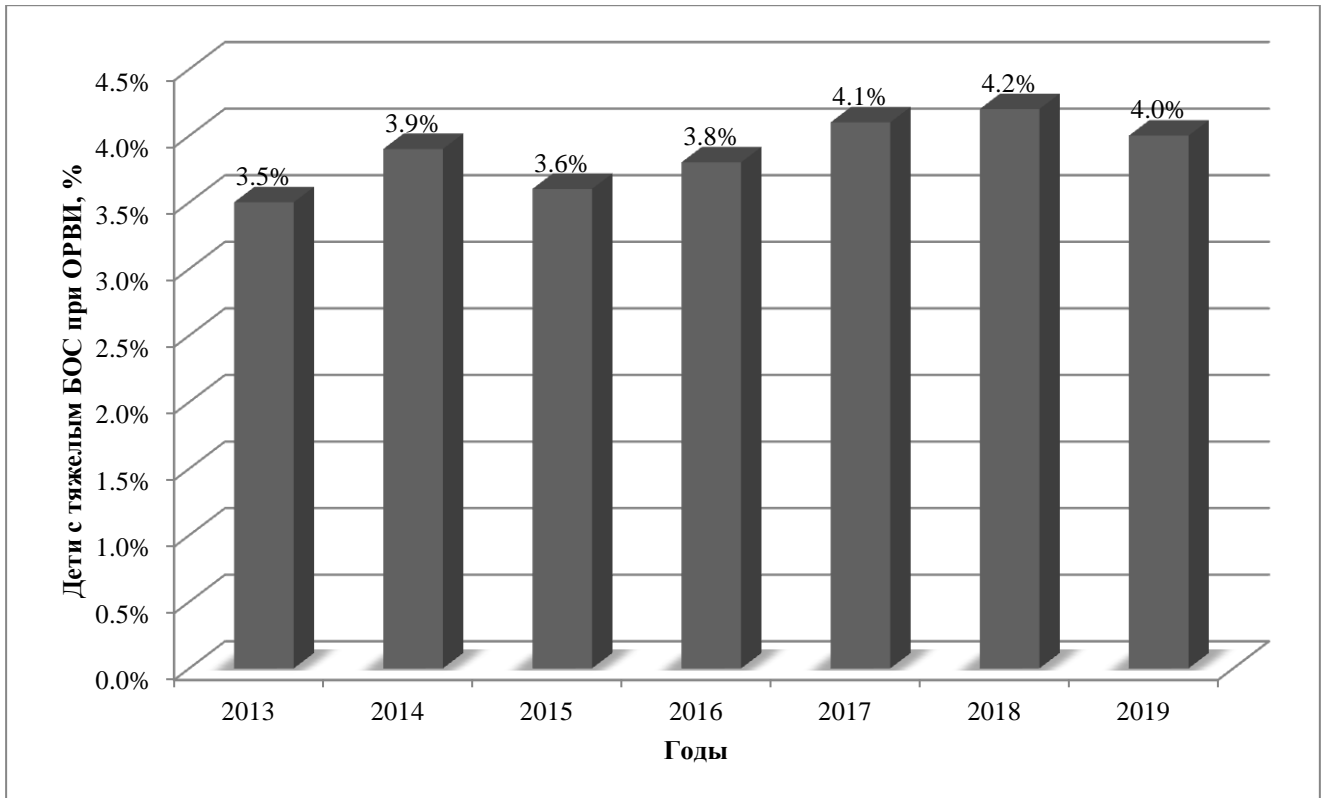


Рисунок 3.4 – Частота развития тяжелого течения БОС у госпитализированных с бронхообструкциями детей (%)

Анализ рисунка 3.4 показывает, что случаи тяжелого БОС регистрировались с частотой $3,87 \pm 0,1\%$, составляя в 2013 г. – 3,5%, в 2014 г. – 3,9%, в 2015 г. – 3,6%, в 2016 г. – 3,8%, в 2017 г. – 4,1%, в 2018 г. – 4,2% и в 2019 г. – 4,0%.

Таким образом, установлено, что на протяжении всего анализируемого периода значительный удельный вес в структуре впервые установленной заболеваемости детей г. Волгограда в возрасте от 0 до 14 лет приходился на БОД.

БОС занимает одно из важных положений среди госпитализаций детей в стационар, составляя в среднем $31,46 \pm 0,59\%$ всех детей с ОРВИ. Ежегодно отмечается рост количества больных с тяжелым течением БОС, требующим проведения реанимационных мероприятий, что свидетельствует об актуальности проблемы.

3.2. Клиническая характеристика бронхообструктивного синдрома при острых респираторных вирусных инфекциях у детей в зависимости от тяжести течения

Для оценки течения БОС нами были проанализированы особенности клинических проявлений заболевания у пациентов групп сравнения.

Синдром бронхиальной обструкции устанавливали на основании наличия характерного клинического симптомокомплекса, включающего в себя экспираторную одышку с удлинённым выдохом, приступообразный кашель, свистящие хрипы, выслушиваемые при аускультации [2; 14; 23; 47].

При осмотре пациентов регистрировались следующие параметры: жалобы ребенка и его родителей/опекунов, результаты проведенного физикального обследования (осмотра, перкуссии, аускультации), измерения температуры тела, подсчета частоты дыхания, частоты сердечных сокращений, сатурации кислорода, определенной при помощи пульсоксиметра.

Для решения поставленных задач в течение отчетного периода нами было обследовано 386 детей, отвечающих критериям включения. Все дети были разделены на 2 группы в зависимости от степени тяжести протекающей бронхообструкции. Основную группу (I) составили 94 ребенка с клиникой тяжелого течения БОС, а группу сравнения (II) – 292 пациента с БОС средней степени тяжести.

Оценка возрастного состава показала, что средний возраст детей I группы составил $17,82 \pm 1,85$ месяцев, медиана 9,0 мес. (95% доверительный интервал 14,15–21,48 мес.). В контрольной группе средний возраст детей был $14,49 \pm 0,85$ месяцев (медиана – 7,0 мес., ДИ 95% от 12,82 до 16,17 мес.), что не имело статистических различий (значение критерия χ^2 между группами составило 3,19, $p = 0,074$).

Нам представлялось интересным более подробно изучить возрастную структуру детей в исследуемых группах. Для этого все дети в зависимости от возраста были разделены на 3 подгруппы: подгруппа А – от 1 месяца до 1 года,

подгруппа В – от 1 года до 3 лет и подгруппа С – от 3 до 5 лет. Возрастная структура детей с БОС представлена на рисунке 3.5.

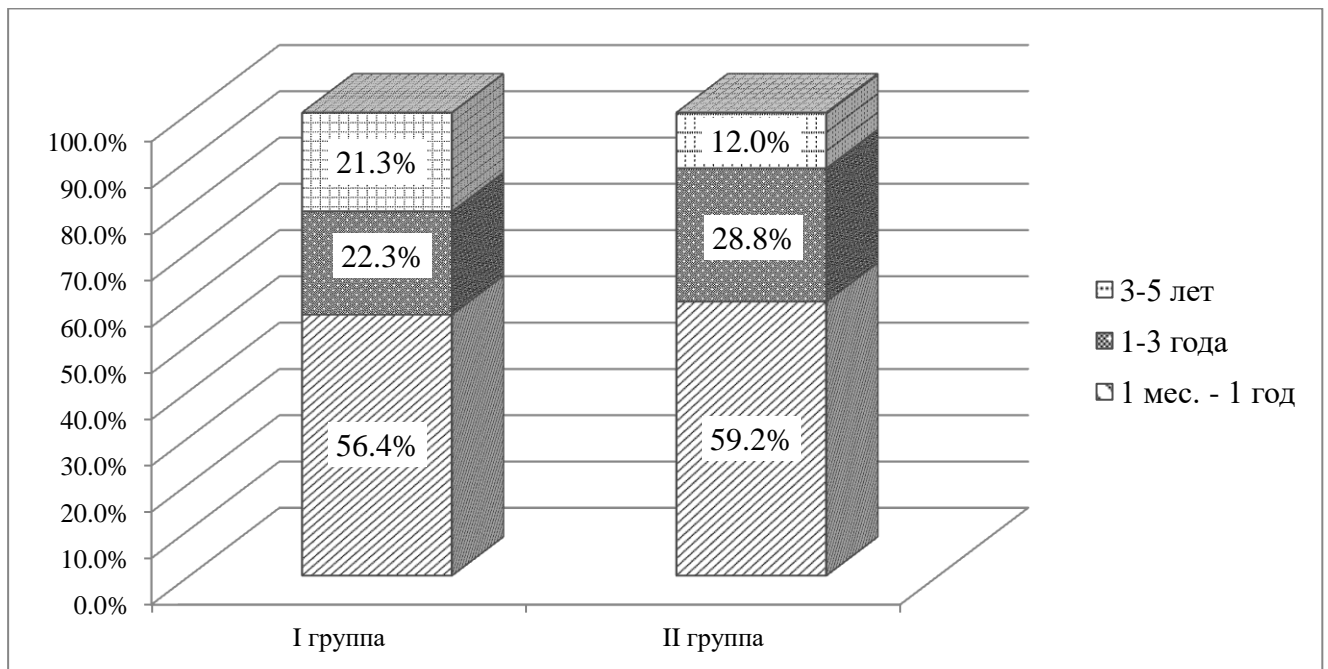


Рисунок 3.5 – Возрастное распределение наблюдаемых детей (%)

Анализ полученных данных показал, что в обеих группах в структуре детей с БОС при ОРВИ преобладали дети первого года жизни, на долю которых приходилось более половины всех случаев бронхообструкций: 56,4% (53 ребенка) детей с тяжелым течением и 59,2% (173 ребенка) со среднетяжелым течением заболевания. Детей раннего возраста было 21 (22,3%) и 84 (28,8%) человек в I и II группе соответственно. Меньшее число пациентов отмечалось в подгруппе С: 20 детей (21,3%) в основной группе и 35 (12,0%) – в контрольной. Однако статистических различий между изучаемыми подгруппами не было выявлено (значение критерия χ^2 между подгруппами составило 5,487, $p = 0,065$).

На следующем этапе нами была изучена гендерная структура детей с БОС. Полученные результаты представлены на рисунке 3.6.

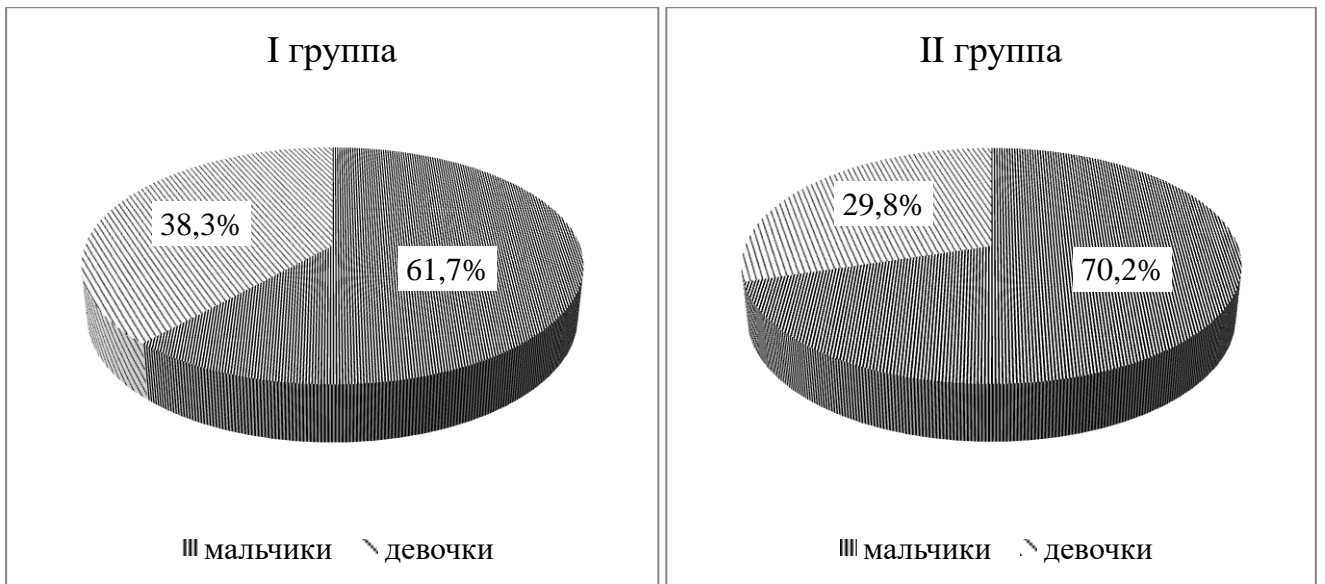


Рисунок 3.6 – Гендерное распределение детей с БОС в основной и контрольной группах (%)

Из данных рисунка 3.6 следует, что в структуре заболеваемости соотношение мальчики/девочки составляло 2:1, т.е. среди детей г. Волгограда БОС при ОРВИ встречается среди лиц мужского пола в 2 раза чаще, чем среди женского. Следует отметить, что статистических различий между мальчиками и девочками между исследуемыми группами также не было установлено (значение критерия χ^2 между группами составило 2,319, $p = 0,124$).

Таким образом, был сделан вывод о том, что группы сравнения были сопоставимы как по полу, так и по возрасту, что позволило считать выборку репрезентативной и проводить дальнейший анализ полученных результатов.

Нам представлялось интересным проанализировать кратность БОС у детей, госпитализированных в инфекционный стационар. Полученные данные представлены на рисунке 3.7.

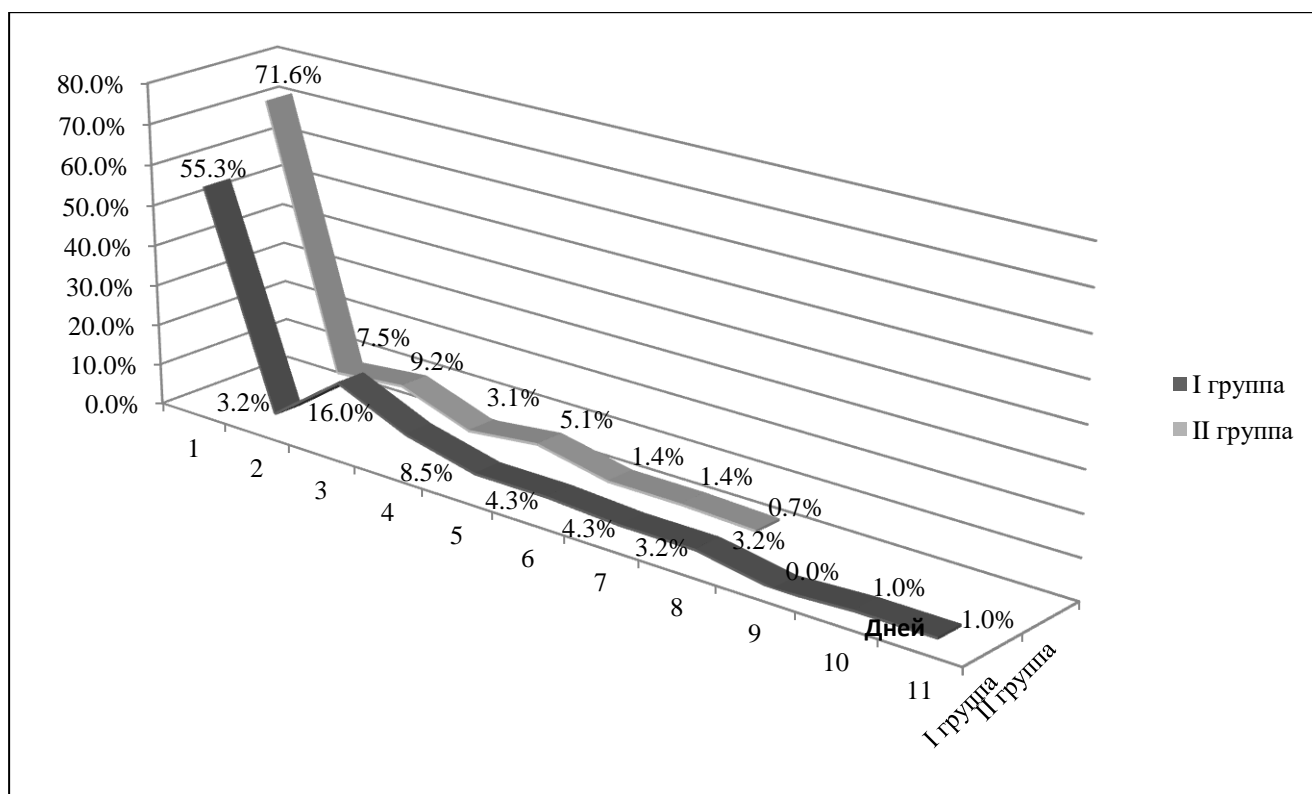


Рисунок 3.7 – Кратность эпизодов бронхообструкций у детей (%)

Из его данных следует, что повторные эпизоды БОС (в количестве 3 и более в год) статистически чаще отмечались у детей, переносящих тяжелое течение заболевания (41,5%). В то время как у детей контрольной группы рецидивирующее течение бронхообструкций при ОРВИ выявлено в 2 раза реже (20,9%) (значение критерия χ^2 между группами составило 15,24, $p < 0,001$).

Следующим этапом нашей работы была оценка течения заболевания. Установлено, что показатели температуры при поступлении у пациентов I группы варьировали от 35,9 до 39,5⁰C со средними значениями в диапазоне 37,26±0,08⁰C [Me – 37,0⁰C, ДИ 95% 37,11–37,42⁰C], что характеризует собой субфебрильную температуру. В контрольной группе значения температура тела составили 36,96±0,04⁰C [Me – 36,9⁰C, ДИ 95% 36,89–37,03⁰C, с диапазоном показателей от 35,6⁰C до 39,0⁰C], что не имело статистических различий ($p > 0,05$).

У всех пациентов при поступлении отмечали выраженное тахипноэ, при этом среднее значение у пациентов I группы было определено как 47,22±0,95 дыханий в минуту [Me – 47,0; ДИ 95% 45,33–49,11], тогда как во II группе эти

показатели были статистически ниже – $34,47 \pm 0,32$ дыханий в минуту [Me – 34,0; ДИ 95% 33,85–35,09] (значение критерия χ^2 между группами составило 172,66, $p < 0,001$).

Одним их главных признаков дыхательной недостаточности у детей является снижение уровня насыщения крови кислородом [92; 123]. Установлено, что у пациентов I группы показатель оксигенации крови при поступлении составлял $84,94 \pm 0,22$ [Me – 85,0, ДИ 95% 84,49–85,38], при этом во второй группе он был статистически выше – $95,17 \pm 0,1$ [Me – 96,0, ДИ 95% 94,98–95,36] ($p = 0,002$). Одновременно с этим отмечали компенсаторное увеличение частоты сердечных сокращений – $151,88 \pm 20,09$ ударов в минуту [Me – 155,00 ударов], в группе сравнения – $128,52 \pm 10,29$ ударов в минуту [Me – 128,00 ударов] (значение критерия χ^2 между группами составило 160,78, $p < 0,001$).

Все пациенты групп сравнения на 3–4 день от момента госпитализации проходили ряд обследований для выявления развившихся осложнений и сопутствующих заболеваний. В таблице 3.1 представлено их распределение у детей с БОС.

Таблица 3.1 – Частота встречаемости сопутствующих заболеваний у пациентов с различной степенью тяжести БОС у детей

Сопутствующее заболевание	Основная группа (тяжелое течение БОС) n = 94		Группа сравнения (БОС средней степени тяжести) n = 292		Значение p-критерия
	абс.	%	абс.	%	
Пневмония*	43	45,7	8	2,7	< 0,001
Отиты*	32	34,0	23	7,9	< 0,001
Острые тонзиллофарингиты	14	14,9	48	16,4	0,723
Гнойные риниты	9	9,6	35	12,0	0,523
Всего пациентов*	63	67,0	81	27,7	< 0,001

Примечание: * – статистически значимые различия между группами ($p < 0,05$).

Было установлено, что статистически чаще сопутствующие заболевания регистрировались у детей с тяжелым течением БОС (в 67,0% случаев), чем у

пациентов контрольной группы (27,7%) (значение критерия χ^2 между группами составило 46,913, $p < 0,001$). Осложнения в виде присоединения вторичной бактериальной инфекции были зарегистрированы у 37,3% пациентов. При этом у пациентов, переносящих тяжелое течение БОС при ОРВИ, статистически чаще диагностировали развитие пневмоний – 45,7% и отитов – 34,0%. В группе сравнения эти показатели выглядели как 2,7% и 7,9% соответственно ($p < 0,001$). Риниты и тонзиллофарингиты были выявлены одинаково часто у пациентов I и II групп, и различия между ними не имели статистической значимости ($p = 0,723$ и $p = 0,523$ соответственно).

Следующим этапом нашей работы была оценка эффективности проводимой бронхолитической терапии. Установлено, что у большинства детей II группы (86,6%) бронхообструкция купировалась на 1–2 день заболевания, в то время как у преобладающего числа детей основной группы отмечено удлинение данного интервала от 3 до 10 дней (96,8% пациентов) (значение критерия χ^2 между группами составило 279,6, $p < 0,001$) (рисунок 3.8).

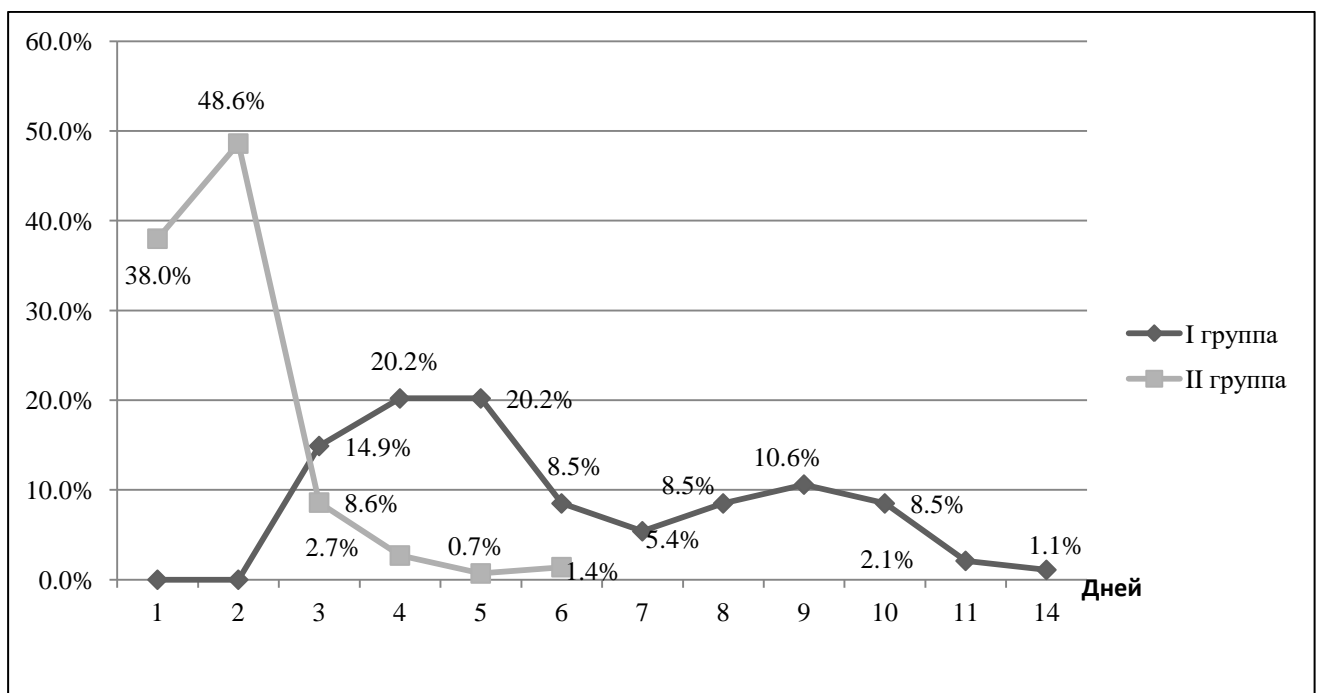


Рисунок 3.8 – Динамика исчезновения симптомов БОС у пациентов основной и контрольной групп (%)

Установленные различия в клинических особенностях не могли не повлиять на длительность госпитализации детей в стационаре. Проведенный нами анализ показал, что длительность пребывания в инфекционном отделении детей I группы составила среднем $9,95 \pm 0,41$ дней (Me – 10,0 дней; ДИ 95% – 3,44–4,59 дней; диапазон показателей от 5 до 25 дней). В группе сравнения средняя продолжительность лечения была $6,25 \pm 0,11$ дней (Me – 6,0 дней; ДИ 95% – 9,14–10,75 дней; диапазон показателей от 5 до 25 дней) (значение критерия χ^2 между группами составило 108,55, $p < 0,001$).

3.3. Особенности лабораторных показателей у детей с бронхообструктивным синдромом при острых респираторных вирусных инфекциях

Всем наблюдаемым пациентам проводились общеклинические исследования, включающие общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимические тесты, а при наличии показаний назначалась рентгенография органов грудной клетки и консультация узких специалистов (оториноларинголога, пульмонолога). Для оценки выявленных изменений данные, полученные в группах наблюдения, сравнивались между группами и с референсными значениями показателей нормы для детей [6]. Полученные результаты стандартных лабораторных показателей представлены в таблице 3.2 и в таблице 3.3.

Таблица 3.2 – Распространенность изменений в анализе периферической крови у детей с БОС

Характеристика	Основная группа (тяжелое течение БОС) n = 94		Группа сравнения (БОС средней степени тяжести) n = 292		Значение р-критерия
	абс.	%	абс.	%	
Снижение уровня гемоглобина*	41	43,6	28	9,6	< 0,001
Лейкоцитоз *	23	24,5	35	12,0	0,004
Относительный нейтрофилез*	78	83,0	205	70,2	0,015
Относительный лимфоцитоз	6	6,4	28	9,6	0,341

Примечание: * – статистически значимые различия между группами ($p < 0,05$).

Таблица 3.3 – Значения основных показателей периферической крови у детей с БОС при ОРВИ

Показатель ОАК	Основная группа (тяжелое течение БОС) n = 94			Группа сравнения (БОС средней степени тяжести) n = 292			Значение p-критерия
	M±m	Me	ДИ 95%	M±m	Me	ДИ 95%	
Эритроциты ($10^{12}/л$)*	4,21±0,08	4,49	4,06–4,36	4,66±0,03	4,7	4,6–4,72	< 0,001
Гемоглобин (г/л)*	113,94±1,89	114,0	110,18–117,7	125,06±0,64	125,0	123,8–126,32	< 0,001
Лейкоциты ($10^9/л$)*	11,97±0,6	10,8	10,78–13,17	8,82±0,22	8,0	8,39–9,25	< 0,001
Нейтрофилы ($10^9/л$)*	7,5±0,53	6,54	6,44–8,56	4,4±0,2	3,37	4,0–4,8	< 0,001
Нейтрофилы (%)*	60,47±2,32	66,5	55,86–65,08	47,51±1,27	46,0	45,02–50,01	< 0,001
сегментоядерные нейтрофилы ($10^9/л$)*	6,87±0,5	5,88	5,87–7,87	4,14±0,19	3,19	3,76–4,53	< 0,001
сегментоядерные нейтрофилы (%)*	54,98±2,23	58,0	50,56–59,4	44,64±1,23	42,0	42,21–47,07	< 0,001
палочкоядерные нейтрофилы ($10^9/л$)*	0,68±0,08	0,42	0,53–0,83	0,32±0,05	0,15	0,21–0,43	< 0,001
палочкоядерные нейтрофилы (%)*	5,56±0,57	4,0	4,43–6,7	3,22±0,3	2,0	2,62–3,82	< 0,001
Лимфоциты ($10^9/л$)	3,63±0,26	2,95	3,11–4,16	3,76±0,14	3,25	3,48–4,04	0,66
Лимфоциты (%)*	32,99±2,13	29,0	28,76–37,22	45,12±1,19	45,5	42,77–47,46	< 0,001
Моноциты ($10^9/л$) *	0,71±0,08	0,54	0,55–0,86	0,52±0,02	0,45	0,48–0,56	0,022
Моноциты (%)	5,78±0,42	5,0	4,95–6,61	6,3±0,22	5,0	5,87–6,73	0,246
Эозинофилы ($10^9/л$)	0,08±0,02	0,0	0,04–0,12	0,06±0,01	0,01	0,05–0,07	0,372
Эозинофилы (%)	0,57±0,13	0,0	0,31–0,84	0,67±0,07	0,0	0,53–0,82	0,498
Тромбоциты ($10^9/л$)*	386,29±13,72	383,0	359,04–413,53	423,31±6,6	420,0	410,33–436,29	0,008
СОЭ (мм/час)	10,06±0,87	6,0	8,34–11,79	9,84±0,54	5,0	8,78–10,9	0,836

Примечание: * – статистически значимые различия между группами ($p < 0,05$).

Из данных таблицы 3.2 следует, что снижение уровня гемоглобина было зарегистрировано у 43,6% пациентов, лейкоцитоз – у 24,5%, относительный нейтрофилез – у 83,0%. В группе сравнения данные изменения выявляли статистически реже – в 9,6%, 12,0% и в 70,2% наблюдений ($p < 0,05$).

Анализ представленных в таблице 3.3 результатов показал, что в целом у детей в обеих группах показатели белой крови находились в пределах референсных значений нормы, однако количество лейкоцитов у детей основной группы было выше, составляя $11,97 \pm 0,6 \cdot 10^9/\text{л}$ (Me – $10,8 \cdot 10^9/\text{л}$; ДИ 95% $10,78$ – $13,17 \cdot 10^9/\text{л}$), против $8,39$ – $9,25 \cdot 10^9/\text{л}$ (Me – $8,0 \cdot 10^9/\text{л}$; ДИ 95% $8,39$ – $9,25 \cdot 10^9/\text{л}$) контрольной группы соответственно ($p < 0,001$).

Также у детей I группы статистически чаще выявляли нейтрофильный сдвиг лейкоцитарной формулы – $60,47 \pm 2,32\%$ (Me – 66,5%; ДИ 95% от 55,86 до 65,08%), нежели у пациентов группы сравнения ($47,51 \pm 1,27$; Me – 46,0; ДИ 95% от 45,02 до 50,01%)($p < 0,001$). Однако среднее абсолютное содержание нейтрофилов у пациентов основной группы оставалось в пределах возрастной нормы, составляя $7,5 \pm 0,53 \cdot 10^9/\text{л}$ (Me – $6,54 \cdot 10^9/\text{л}$; ДИ 95% $6,44$ – $8,56 \cdot 10^9/\text{л}$) [6].

При оценке красной крови было установлено, что дети с БОС средней степени тяжести, в целом, имели показатели лучше, чем в основной группе. Так количество эритроцитов у пациентов I и II групп составило $4,21 \pm 0,08 \cdot 10^{12}/\text{л}$ (Me – $4,49 \cdot 10^{12}/\text{л}$; ДИ 95% $4,06$ – $4,36 \cdot 10^{12}/\text{л}$) и $4,66 \pm 0,03 \cdot 10^{12}/\text{л}$ (Me – $4,7 \cdot 10^{12}/\text{л}$; ДИ 95% $4,6$ – $4,72 \cdot 10^{12}/\text{л}$) соответственно ($p < 0,001$); уровень гемоглобина у детей основной группы составил $113,94 \pm 1,89$ г/л (Me – 114,0 г/л; ДИ 95% $110,18$ – $117,7$ г/л), тогда как в группе сравнения эти показатели были выше ($125,06 \pm 0,64$; Me – 125,0 г/л; ДИ 95% $123,8$ – $126,32$ г/л) ($p < 0,001$).

Согласно литературным данным, существуют фенотипы БОС с эозинофилией и без нее [66; 78]. В этой связи нам представлялось интересным проанализировать показатели эозинофилов крови в группах сравнения. Было установлено, что статистических различий по уровню эозинофилов в зависимости от тяжести течения заболевания в нашем исследовании выявить не удалось

($0,57 \pm 0,13\%$, ДИ 95% 0,31–0,84% в I группе и $0,67 \pm 0,07\%$, ДИ 95% 0,53–0,82% во II соответственно)($p = 0,498$).

Представлялось интересным проанализировать значения показателей периферической крови в зависимости от возраста. Для этого все дети, имеющие изменения в ОАК, были разделены на 3 подгруппы: подгруппа А – пациенты в возрасте от 1 месяца до 1 года (221 ребенок), подгруппа В – от 1 года до 3 лет (109 человек) и подгруппа С – от 3 до 5 лет (56 пациентов). Для нахождения связи между признаками использовался факторный анализ, результаты которого указаны в таблице 3.4.

Таблица 3.4 – Среднее содержание гемоглобина в эритроцитах у детей различного возраста при БОС

Возраст	Среднее значение (M), г/л	Стандартная ошибка (m), г/л	ДИ 95%, г/л	Значение р-критерия
А (1 мес. – 1 год)	114,44	0,98	112,51–116,36	< 0,001
В (1 – 3 года)	124,51	1,49	121,58–127,44	
С (3 года – 5 лет)	127,39	1,68	124,09–130,69	

Установлено, что младенцы в большей степени были подвержены развитию анемических состояний, нежели дети старшего возраста (среднее содержание гемоглобина в эритроцитах у детей подгруппы А составило $114,44 \pm 0,98$ г/л, ДИ 95% 112,51–116,36 г/л; пациентов подгруппы В – $124,51 \pm 1,49$ г/л, ДИ95% 121,58–127,44 г/л; подгруппы С – $127,39 \pm 1,68$ г/л, ДИ 95% 124,09–130,69 г/л)($p < 0,001$). У детей I и II групп выявлена корреляция между возрастом, тяжестью течения и уровнем гемоглобина в крови. Полученные данные показаны на рисунке 3.9.

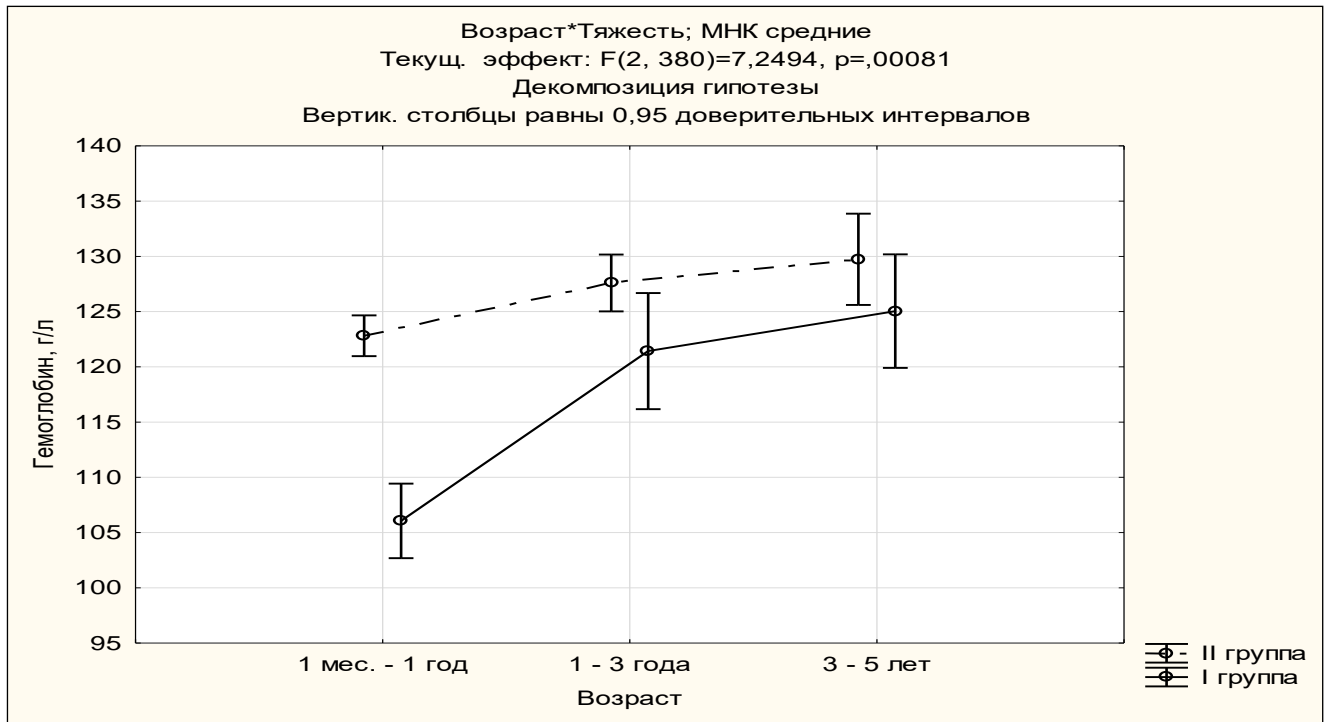


Рисунок 3.9 – Зависимость уровня гемоглобина крови больных БОС при ОРВИ от тяжести течения заболевания и возраста (г/л)

Из его данных следует, что тяжелое течение БОС на фоне ОРВИ статистически чаще развивалось у детей младшего возраста с анемией ($p < 0,001$).

Анализ показателей лейкоцитов крови у детей различных возрастных групп представлен в таблице 3.5.

Таблица 3.5 – Среднее содержание лейкоцитов в периферической крови в зависимости от возраста у детей с БОС при ОРВИ

Возраст	Среднее значение (M), 10^9	Стандартная ошибка (m), 10^9	ДИ 95%, 10^9	Значение p-критерия
А (1 мес. – 1 год)	9,67	0,34	9,0–10,33	< 0,001
В (1 – 3 года)	11,09	0,52	10,08–12,1	
С (3 года – 5 лет)	12,06	0,58	10,92–13,2	

При анализе таблицы 3.5 видно, что с возрастом количество лейкоцитов у пациентов, переносящих БОС, увеличивается (среднее содержание лейкоцитов в периферической крови у детей подгруппы А составило $9,67 \pm 0,34 \cdot 10^9$, ДИ 95% $9,0-10,33 \cdot 10^9$; подгруппы В – $11,09 \pm 0,52 \cdot 10^9$, ДИ 95% $10,08-12,1 \cdot 10^9$; подгруппы С – $12,06 \pm 0,58 \cdot 10^9$, ДИ 95% $10,92-13,2 \cdot 10^9$), о чем свидетельствует статистическая значимость различий по группам ($p < 0,001$), однако связи между уровнем лейкоцитов, возрастом пациентов и степенью тяжести БОС не было установлено ($p > 0,05$).

Далее нами была проведена оценка относительного содержания нейтрофилов у пациентов с БОС различного возраста. Полученные данные представлены в таблице 3.6.

Таблица 3.6 – Среднее содержание нейтрофилов в лейкоцитарной формуле крови в зависимости от возраста у детей с БОС на фоне ОРВИ

Возраст	Среднее значение (M), %	Стандартная ошибка (m), %	ДИ 95%, %	Значение р-критерия
А (1 мес. – 1 год)	41,74	1,39	39,02–44,47	< 0,001
В (1 – 3 года)	66,32	2,11	62,18–70,47	
С (3 года – 5 лет)	76,47	2,38	71,8–81,13	

Из данных таблицы 3.6 следует, что БОС с возрастом статистически чаще сопровождается развитием относительного нейтрофилеза, при этом максимальные показатели были зарегистрированы у пациентов в возрасте от 3 до 5 лет (среднее содержание нейтрофилов в лейкоцитарной формуле крови у детей подгруппы А составило $41,74 \pm 1,39\%$, ДИ 95% $39,02-44,47\%$; пациентов подгруппы В – $66,32 \pm 2,11\%$, ДИ 95% $62,18-70,47\%$; подгруппы С – $76,47 \pm 2,38\%$, ДИ 95% $71,8-81,13\%$).

Учитывая выявленные изменения, нам представлялось интересным оценить взаимосвязь показателей нейтрофилов лейкоцитарной формулы у детей с БОС с тяжестью течения заболевания и возрастом больных. Полученные результаты представлены на рисунке 3.10.

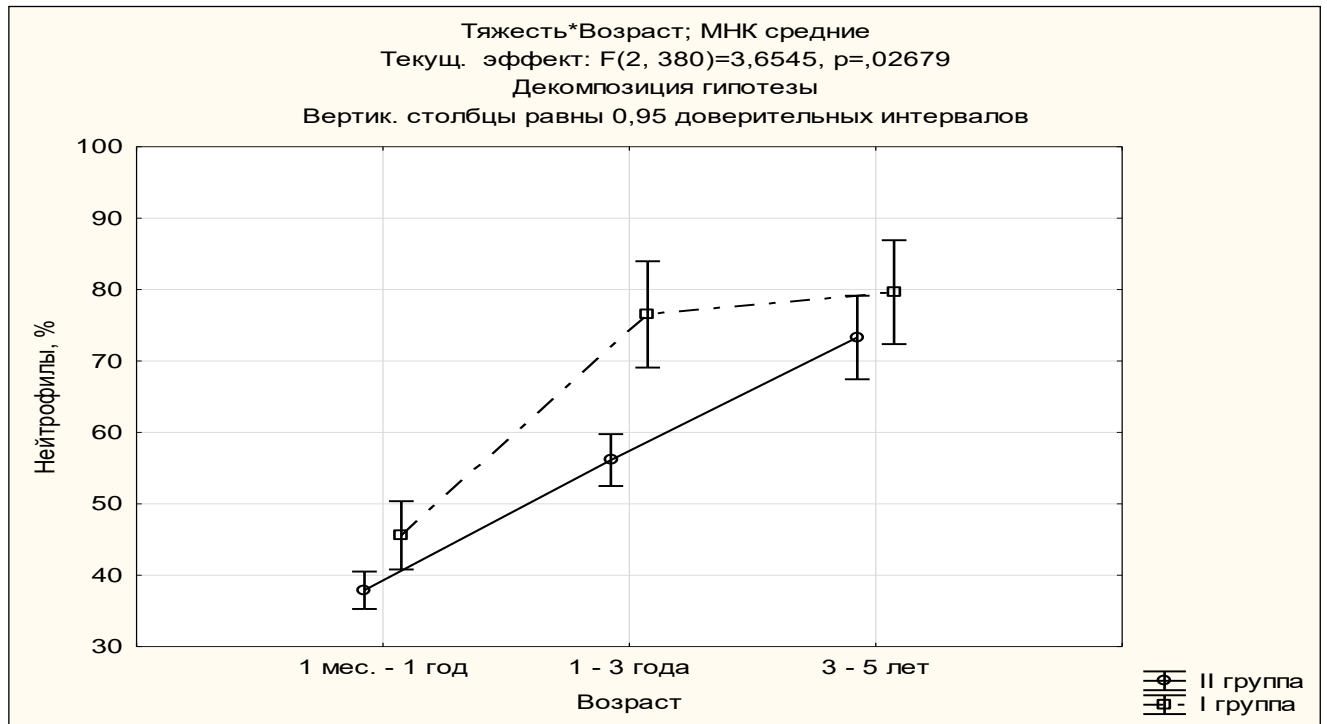


Рисунок 3.10 – Корреляционная взаимосвязь тяжести течения заболевания, возраста пациентов и уровня нейтрофилов крови (%)

Из данных рисунка 3.10 следует, что у пациентов раннего возраста тяжелый БОС статистически чаще сопровождается развитием относительного нейтрофилеза, тогда как в группе больных от 3 до 5 лет эти изменения нивелируются и носят менее значимый характер ($p = 0,027$).

Учитывая значительную возрастную вариабельность референсных интервалов, нами была проведена оценка частоты регистрации таких состояний как анемия, лейкоцитоз и относительный нейтрофилез по группам наблюдения и в зависимости от тяжести течения БОС.

В возрасте от 1 мес. до 2 лет диагноз анемии ставился при содержании гемоглобина ниже 110 г/л, с 2 до 6 лет – ниже 120 г/л. Лейкоцитоз устанавливался

при уровне лейкоцитов в крови более $18,0 \cdot 10^9$ г/л у детей в возрасте от 1 мес. до 1 года, более $15,0 \cdot 10^9$ г/л – от 1 года до 2 лет, более $12,0 \cdot 10^9$ г/л – от 2 до 4 лет и более $9,8 \cdot 10^9$ г/л – от 4 до 5 лет. Относительный нейтрофилез в лейкоцитарной формуле ОАК был определен при процентном содержании нейтрофилов более 33,0% у детей от 1 мес. до 2 лет, более 42,0% – от 2 до 4 лет и более 51,0% – от 4 до 5 лет [6].

Установлено, что независимо от тяжести бронхообструкции анемию статистически чаще выявляли у детей первого года жизни (73,2% и 67,9% в I и II группе соответственно). Лейкоцитоз был более характерен для детей в возрасте от 3 до 5 лет (47,8% и 51,4% в I и II группе соответственно), в то время как изменения лейкоцитарной формулы в виде относительного нейтрофилеза – для младенцев (44,9% и 49,7% в I и II группе соответственно) (рисунок 3.11).

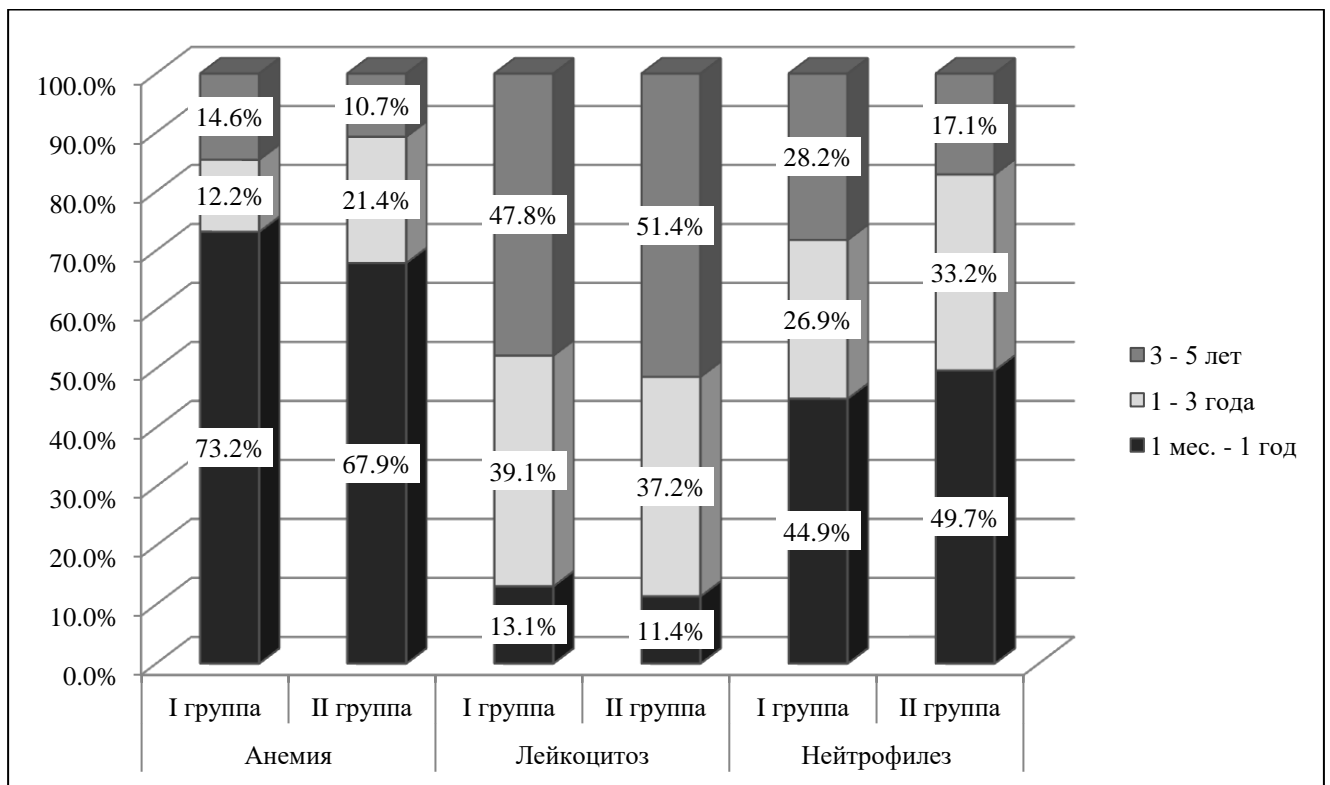


Рисунок 3.11 – Частота регистрации изменений в ОАК в виде снижения гемоглобина, лейкоцитоза и относительного нейтрофилеза у детей с тяжелым течением БОС (I группа) и БОС средней степени тяжести (II группа)(%)

Проведенные исследования показали, что у большинства пациентов в результатах ОАК отсутствовали значимые изменения, однако в случае тяжелого течения в лабораторных показателях статистически чаще отмечался нейтрофильный лейкоцитоз, тогда как при нетяжелом течении был зарегистрирован относительный лимфоцитоз.

3.4. Этиологическая структура бронхообструктивного синдрома у детей

На следующем этапе нами была изучена этиологическая структура БОС у детей. Верификацию возбудителей ОРВИ осуществляли методом мультиплексной ПЦР, позволяющей обнаружить геном вирусов гриппа А (H_1N_1 , H_3N_2 , H_1N_{1pdm09}), гриппа В, парагриппа (1, 2, 3, 4 типов), аденовирусов, респираторно-синцитиальных вирусов, метапневмовирусов, коронавирусов и бокавирусов в мазках из носа, ротоглотки, смывов из ротоглотки больных (вирусологическая лаборатория Федерального бюджетного учреждения здравоохранения «Центр гигиены и эпидемиологии Волгоградской области»).

Всего было выполнено 386 исследований. Этиологию ОРВИ, осложненных БОС, удалось установить у 341 пациента в 88,3% случаев: у 90,4% пациентов I группы и 87,7% детей II группы. В результатах анализов у больных были выявлены респираторно-синцитиальные вирусы, риновирусы, вирусы гриппа, парагриппа, аденовирусы, бокавирусы, метапневмовирусы, сезонные коронавирусы, а также сочетание этих вирусов (микст-инфекция). Распределение возбудителей БОС в группах сравнения представлена на рисунке 3.12.

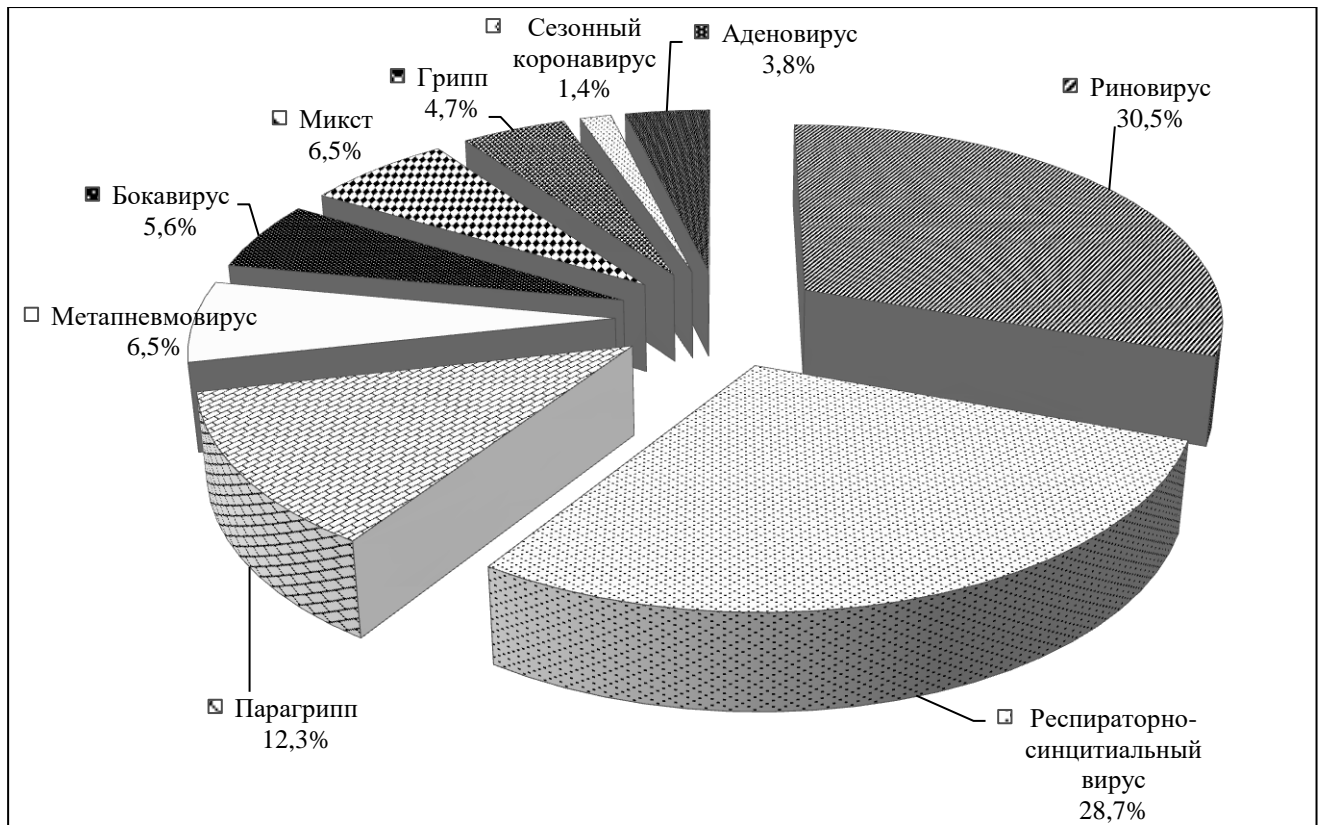


Рисунок 3.12 – Частота регистрации различных вирусных возбудителей при БОС у детей (%)

Анализ полученных данных показал, что в этиологической структуре БОС у детей преобладающую роль играли риновирусы (30,5%), респираторно-синцициальные вирусы (28,7%) и вирусы парагриппа (12,3%). Тогда как вирусы гриппа (4,7%), бокавирусы (5,6%), метапневмовирусы (6,5%), аденовирусы (3,8%), сезонные коронавирусы (1,4%), а также сочетание данных возбудителей (6,5%) регистрировались значительно реже.

Далее мы изучили влияние этиологии БОС на тяжесть течения заболевания. Распределение возбудителей у пациентов I группы представлено на рисунке 3.13.

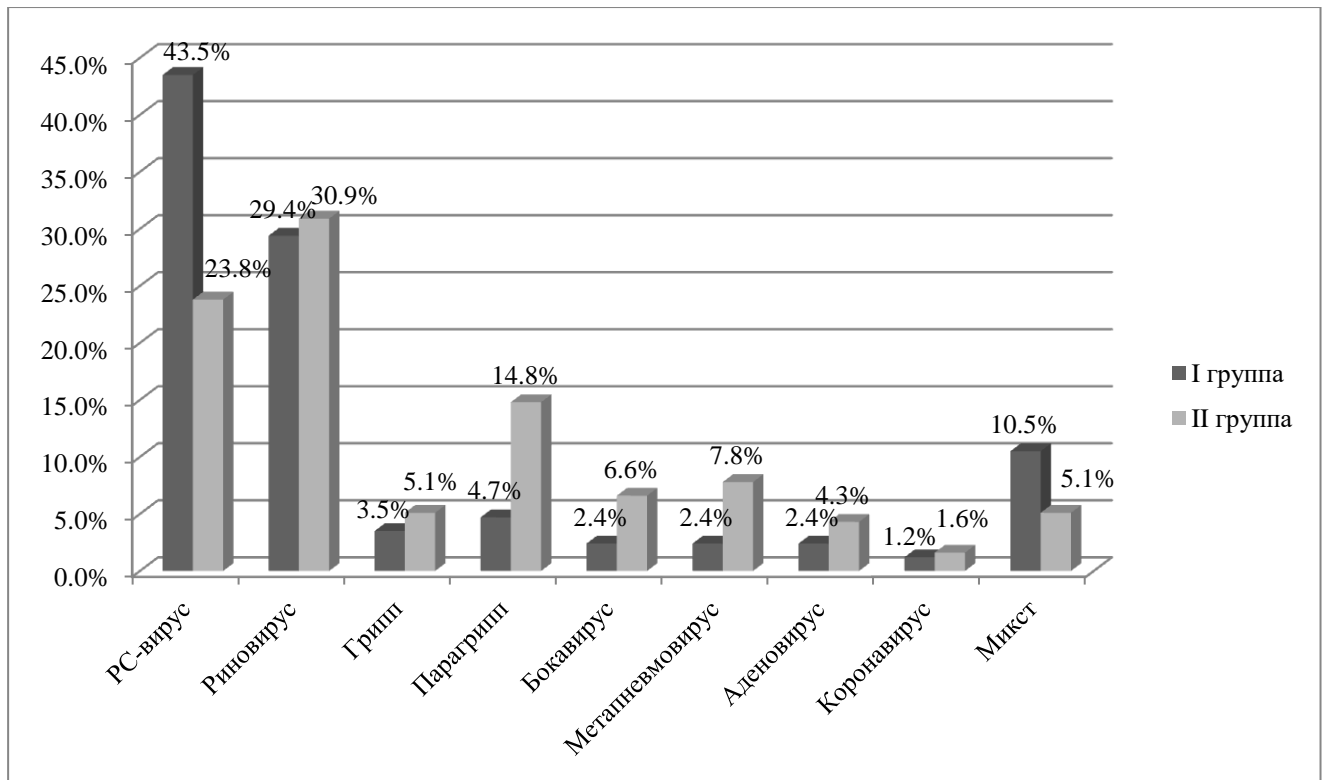


Рисунок 3.13 – Этиологическая структура БОС при ОРВИ у детей основной (I) и контрольной (II) групп (%)

Установлено, что у детей с тяжелым течением БОС статистически чаще выделяли риновирусы (29,4%), респираторно-синцитиальные вирусы (43,5%) и микст-инфекцию (10,5%). При среднетяжелом течении БОС у детей статистически чаще встречались риновирусы (30,9%), респираторно-синцитиальные вирусы (23,8%) и вирусы парагриппа (14,8%).

Сводные данные по частоте встречаемости возбудителей БОС при ОРВИ в зависимости от степени тяжести заболевания представлены в таблице 3.7.

Таблица 3.7 – Распространенность возбудителей ОРВИ, осложненных БОС, у детей

Возбудитель	Основная группа (тяжелое течение БОС) n = 85		Группа сравнения (БОС средней степени тяжести) n = 256		Значение р-критерия
	абс.	%	абс.	%	
РС-вирус*	37	43,5	61	23,8	< 0,001
Риновирбус	25	29,4	79	30,9	0,802
Грипп	3	3,5	13	5,1	0,559
Парагрипп*	4	4,7	38	14,8	0,014
Бокавирус	2	2,4	17	6,6	0,136
Метапневмовирус	2	2,4	20	7,8	0,076
Аденовирус	2	2,4	11	4,3	0,418
Коронавирус	1	1,2	4	1,6	> 0,05
Микст	9	10,5	13	5,1	0,074

Примечание: * – статистически значимые различия между группами ($p < 0,05$).

Анализ полученных данных показал, что у детей с тяжелым течением БОС при ОРВИ статистически чаще выделяли респираторно-синцитиальные вирусы (значение критерия χ^2 между группами составило 12,094, $p < 0,001$). Тогда как у детей контрольной группы преобладающую роль в развитии БОС принадлежали вирусам парагриппа (значение критерия χ^2 между группами составило 6,073, $p = 0,014$). Статистических различий по частоте выделения других вирусов у пациентов групп сравнения установлено не было.

На следующем этапе нам представлялось интересным проанализировать частоту встречаемости вирусов при БОС в разных возрастных группах. Для этого были выделены подгруппы пациентов с верифицированным патогеном: подгруппа А в возрасте от 1 мес. до 1 года (190 пациентов), подгруппа В – от 1 года до 3 лет (100 детей) и подгруппа С – от 3 до 5 лет (51 ребенок). Полученные

данные показывают, что у младенцев в этиологии доминировали риновирусы, респираторно-синцитиальные вирусы и вирусы парагриппа (33,1%, 31,5% и 11,6% соответственно). У детей раннего возраста были выделены те же возбудители: риновирусы (24,0%), респираторно-синцитиальные вирусы (29,0%) и вирусы парагриппа (17,0%). У пациентов в возрасте от 3 до 5 лет в этиологии также преобладали рино- и респираторно-синцитиальные вирусы (33,3% и 17,6% соответственно), однако отмечено возрастание процентного соотношения вирусов гриппа и аденовирусов в структуре ОРВИ (11,8% и 11,8% соответственно) (рисунок 3.14).

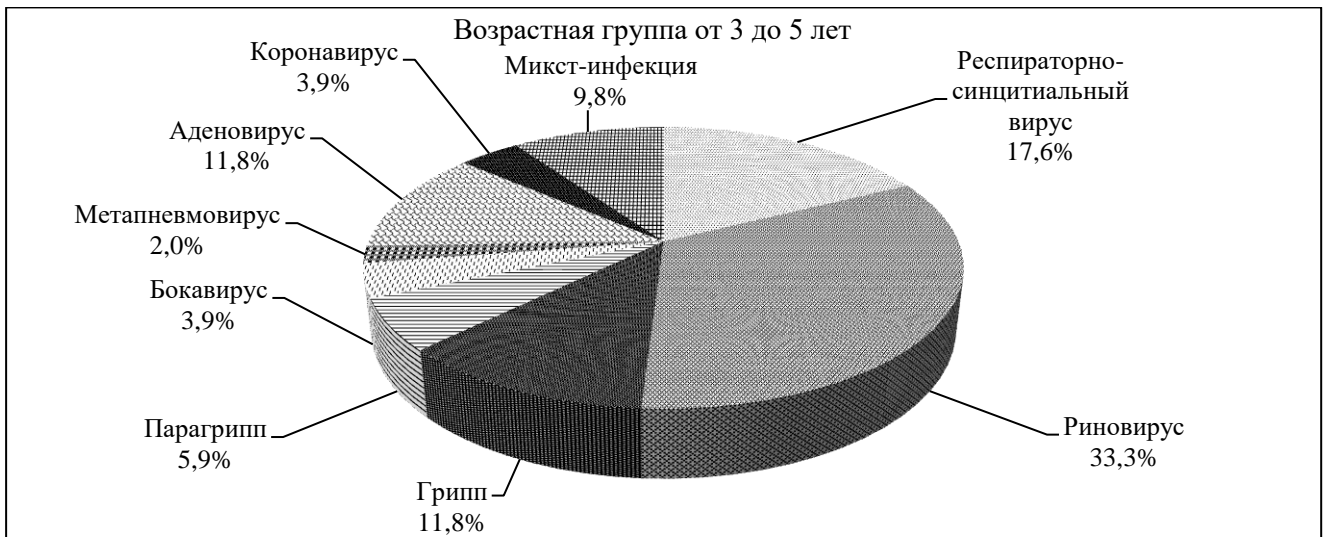
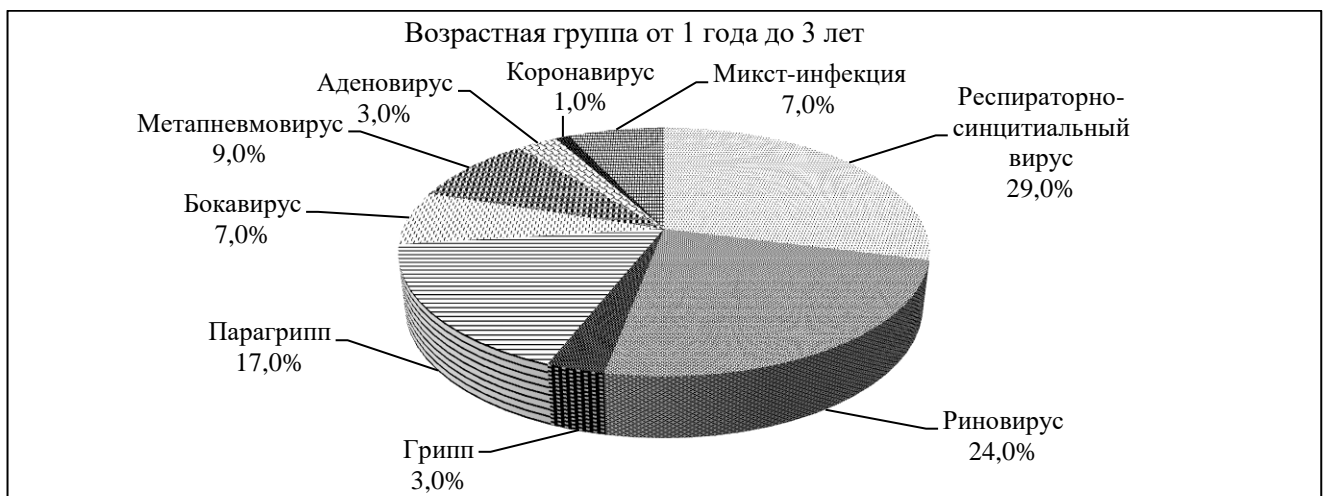


Рисунок 3.14 – Соотношение возбудителей ОРВИ, осложненных БОС, в зависимости от возрастной подгруппы: от 1 месяца до 1 года , от 1 года до 3 лет , от 3 до 5 лет (%)

Для установление взаимосвязи этиологического фактора БОС с возрастом пациентов нами проведена статистическая обработка полученных данных. Полученные данные приведены в таблице 3.8.

Таблица 3.8 – Распространенность возбудителей ОРВИ, осложненных БОС, в зависимости от возраста пациента

Возбудитель	Подгруппа А (1 мес. – 1 год) n = 190		Подгруппа В (1–3 года) n = 100		Подгруппа С (3–5 лет) n = 51		Значение р-критерия
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
РС-вирус	60	31,5	29	29,0	9	17,6	0,149
Риновирус	63	33,1	24	24,0	17	33,3	0,245
Грипп	7	3,7	3	3,0	6	11,8	0,62
Парагрипп	22	11,6	17	17,0	3	5,9	0,13
Бокавирус	10	5,3	7	7,0	2	3,9	0,71
Метапневмовирус	12	6,3	9	9,0	1	2,0	0,249
Аденовирус*	4	2,1	3	3,0	6	11,8	0,006
Коронавирус	2	1,1	1	1,0	2	3,9	0,287
Микст	10	5,3	7	7,0	5	9,8	0,486

Примечание: * – статистически значимые различия между группами ($p < 0,05$).

Таким образом, у пациентов в возрасте от 3 до 5 лет статистически чаще развивался БОС при аденовирусной этиологии ОРВИ (значение критерия χ^2 между подгруппами составило 10,485, $p = 0,006$).

Далее нам представлялось интересным выявить взаимосвязь возбудителей БОС, степени тяжести заболевания и возраста пациентов. С этой целью проводился многомерный анализ соответствий распределения частот в таблице сопряжённости, позволяющий установить структуру выявленной взаимосвязи на уровне сочетаний отдельных градаций изучаемых признаков. Сводный график

соответствия данных параметров у пациентов I группы представлен на рисунке 3.15.

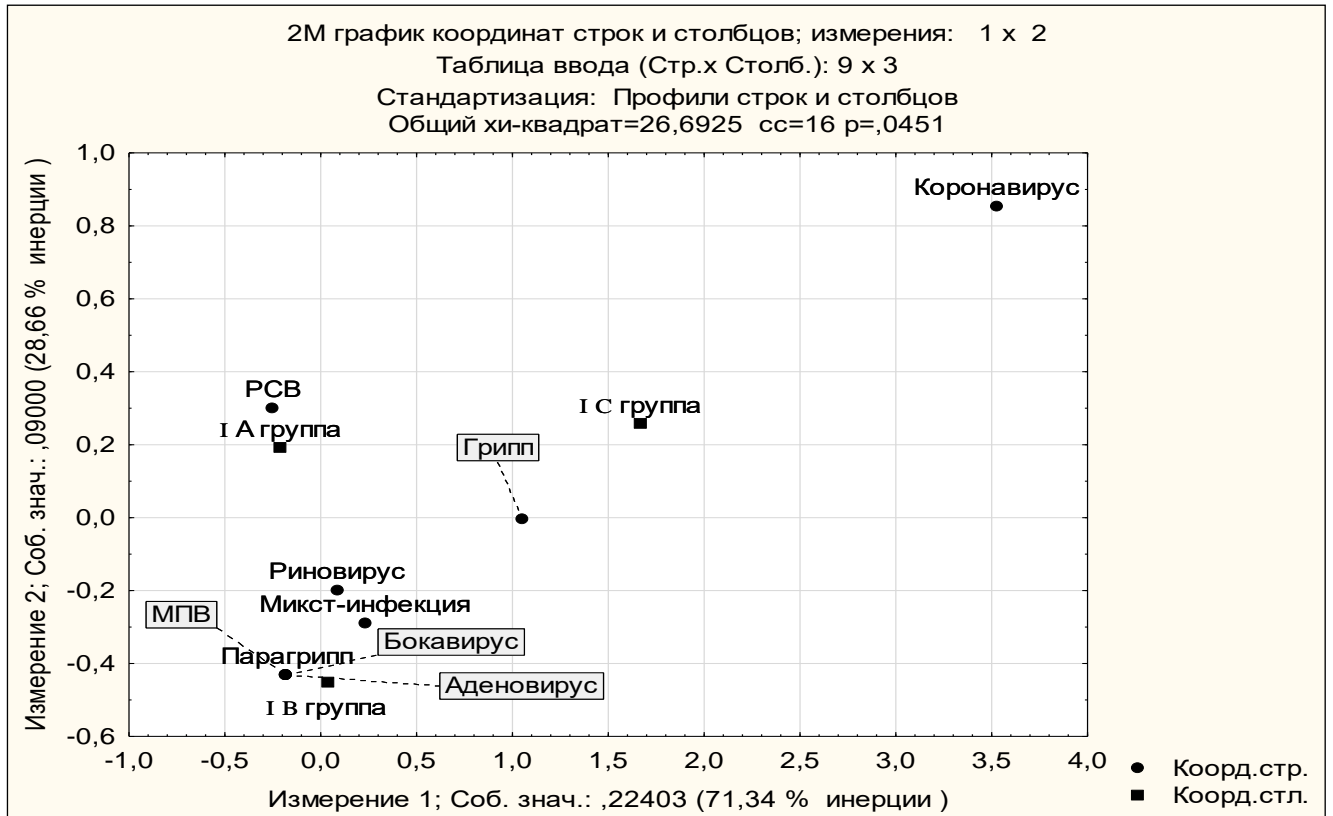


Рисунок 3.15 – График сопряженности/влияния этиологии ОРВИ и возраста (1 мес. – 1 год (подгруппа А), 1–3 года (подгруппа В) и 3–5 лет (подгруппа С) у пациентов основной группы (I)

Полученные данные показывают, что у младенцев при тяжелом течении бронхообструкции преобладали респираторно-синцитиальные вирусы, у детей раннего возраста – риновирусы и микст-инфекция, у больных в возрасте от 3 до 5 лет – вирусы гриппа, тогда как у пациентов раннего возраста одинаково часто отмечали выделение вирусов парагриппа, метапневмо-, бока- и аденовирусов ($p = 0,045$).

На рисунке 3.16 представлена взаимосвязь возбудителей и возраста пациентов контрольной группы.

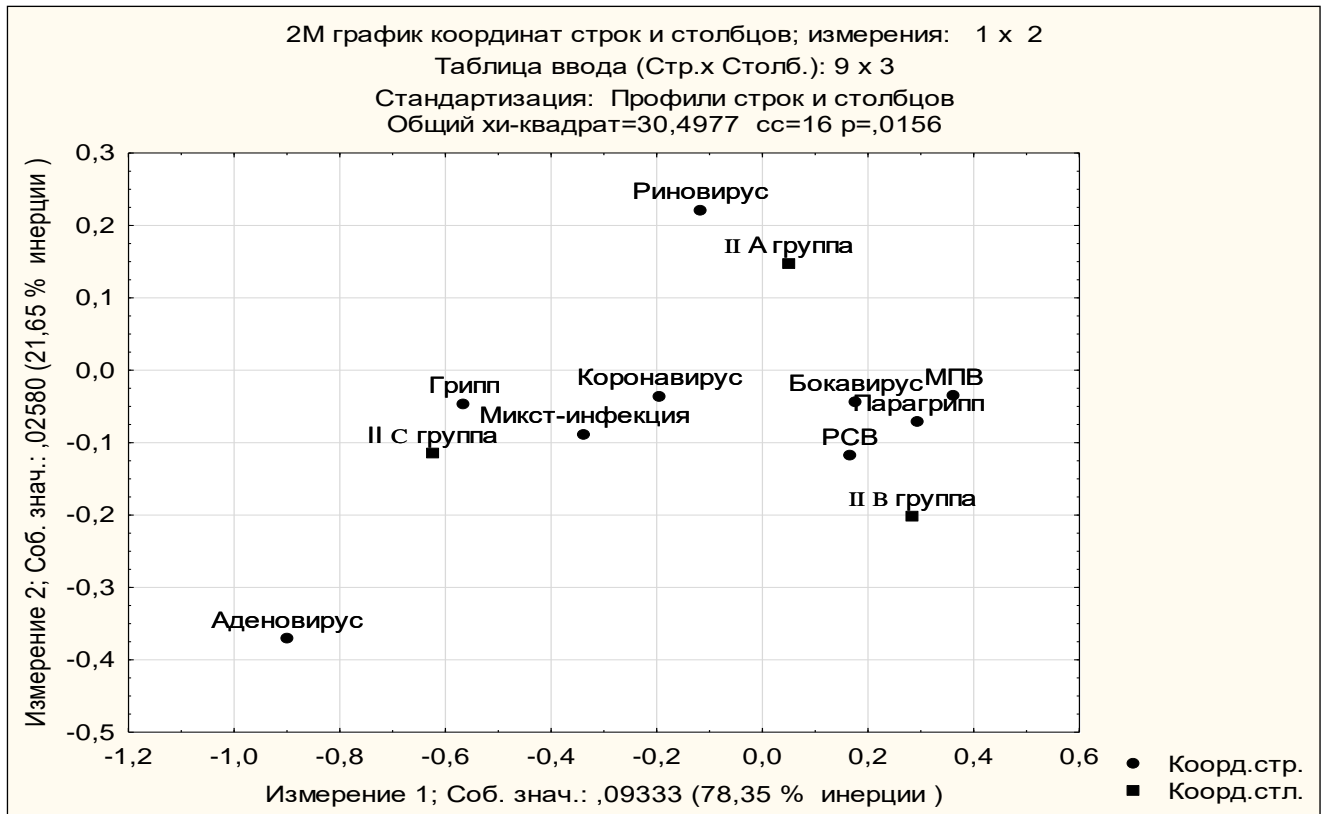


Рисунок 3.16 – График сопряженности/влияния этиологии ОРВИ и возраста (1 мес. – 1 год (подгруппа А), 1–3 года (подгруппа В) и 3–5 лет (подгруппа С) у пациентов группы сравнения (II)

Анализ его данных свидетельствует о том, что у младенцев группы сравнения статистически чаще выделялся риновирус. В этиологической структуре БОС у детей раннего возраста преобладали респираторно-синцитиальные вирусы, вирусы парагриппа, бокавирусы и метапневмовирусы. У детей в возрасте от 3 до 5 лет со среднетяжелым течением БОС статистически чаще встречались вирусы гриппа и сочетанные инфекции ($p = 0,016$).

Таким образом, резюмируя все вышеизложенное, можно сделать вывод, что к наиболее частым возбудителям, проводящим к развитию БОС у детей, относятся респираторно-синцитиальные вирусы, риновирусы и вирусы парагриппа, причем респираторно-синцитиальный вирус утяжеляет течение заболевания, а вирусы парагриппа статистически чаще вызывают среднетяжелое течение.

ГЛАВА 4. ОЦЕНКА ЧАСТОТЫ И ТЯЖЕСТИ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ОБСТРУКТИВНЫХ СОСТОЯНИЙ ПРИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЯХ У ДЕТЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ ТЕХНОГЕННОЙ НАГРУЗКИ

Согласно литературным данным, с учетом расположения крупных промышленных предприятий и неравномерного загрязнения атмосферного воздуха территория г. Волгограда условно разделена на три неравнозначные модельные зоны – экологически неблагоприятные северную и южную и относительно чистую центральную зону [24; 29; 30].

4.1. Частота возникновения и тяжесть течения обструктивных состояний дыхательных путей у детей, проживающих в различных модельных зонах города Волгограда

Для определения частоты возникновения острых обструкций дыхательных путей (ООДП) при ОРВИ у детей, проживающих в неравнозначных по уровню атмосферного загрязнения модельных зонах г. Волгограда, был проведен ретроспективный анализ 2318 медицинских карт стационарного больного (форма № 003/у) пациентов, проходивших лечение в ГБУЗ «Волгоградская областная детская клиническая больница» (ГБУЗ ВОДКБ) с клиникой обструктивной дыхательной недостаточности (ОДН) в течение 2013–2018 гг. С этой целью нами была сформирована выборка, включающая 736 медицинских карт детей в возрасте от 1 месяца до 5 лет, постоянно (в течение всей жизни) проживающих на территории одного из модельных районов города.

При оценке уровня поражения дыхательных путей выявлено, что статистически чаще регистрировался стренозирующий ларинготрахеит, установленный у 414 пациентов (56,2% случаев), тогда как острая патология нижних отделов (обструктивный бронхит) – у 248 больных (33,7%), а сочетанные заболевания верхних и нижних дыхательных путей отмечены у 74 детей (10,1%).

Далее все наблюдаемые дети были разделены на 3 группы: I – пациенты, проживающие на территории условно экологически чистой центральной модельной зоны (228 человек, 31,0%), II – северной (205 ребенка, 27,9%) и III – южной части города (303 пациента, 41,1% соответственно).

Анализ гендерного состава показал, что в структуре ОДН преобладали мальчики (468 человек, 63,6%), тогда как девочек было 268 (36,4% детей). Процентное соотношение госпитализированных детей в зависимости от половой принадлежности и постоянного места жительства представлено на рисунке 4.1.

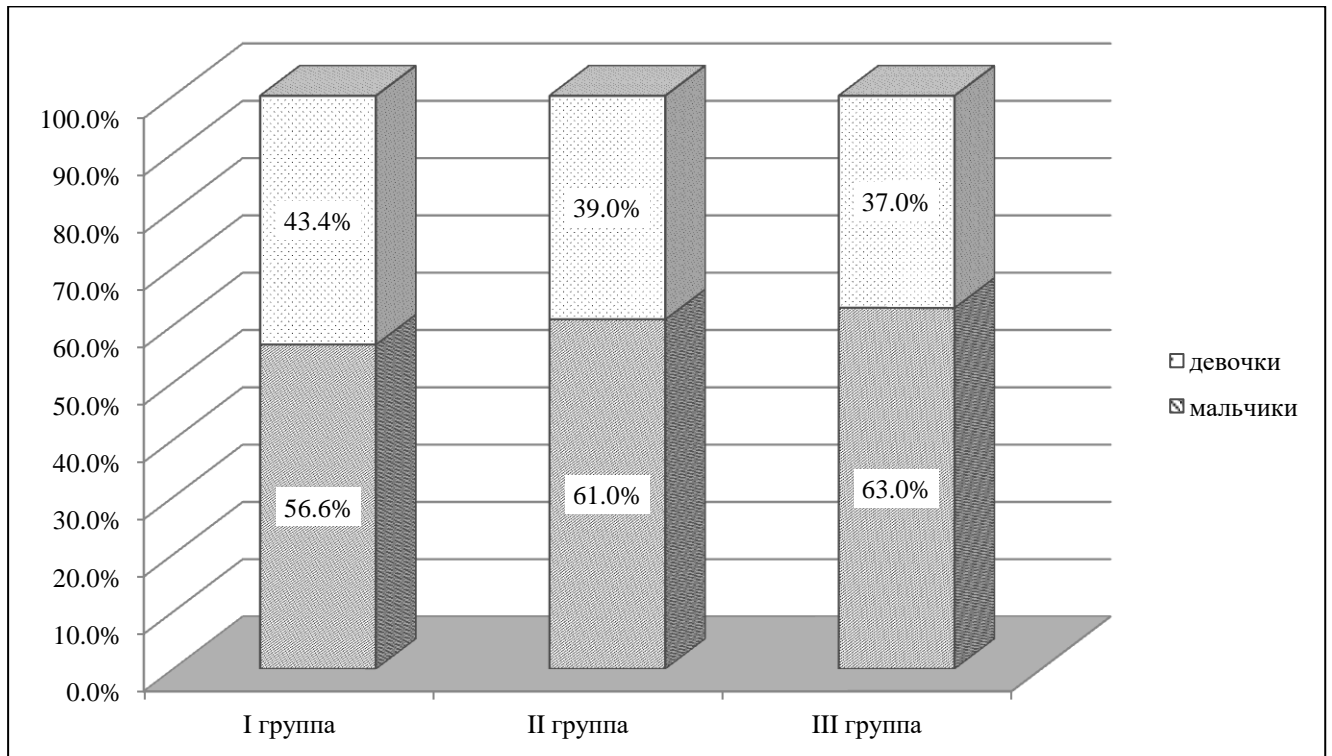


Рисунок 4.1 – Гендерное распределение пациентов с обструктивным типом дыхательной недостаточностью при ОРВИ, проживающих в центральной (I группа), северной (II группа) и южной (III группа) модельных зонах г. Волгограда (%)

Анализ рисунка 4.1 показал, что статистически значимых гендерных различий между пациентам изучаемых модельных зон установлено не было (значение критерия $\chi^2 = 2,301$, $p = 0,317$).

Далее нами было проанализировано возрастное распределение пациентов групп сравнения в зависимости от места проживания. Процентное соотношение

возрастных групп (дети первого года жизни, 1–3 года и 3–5 лет) по районам представлено на рисунке 4.2.

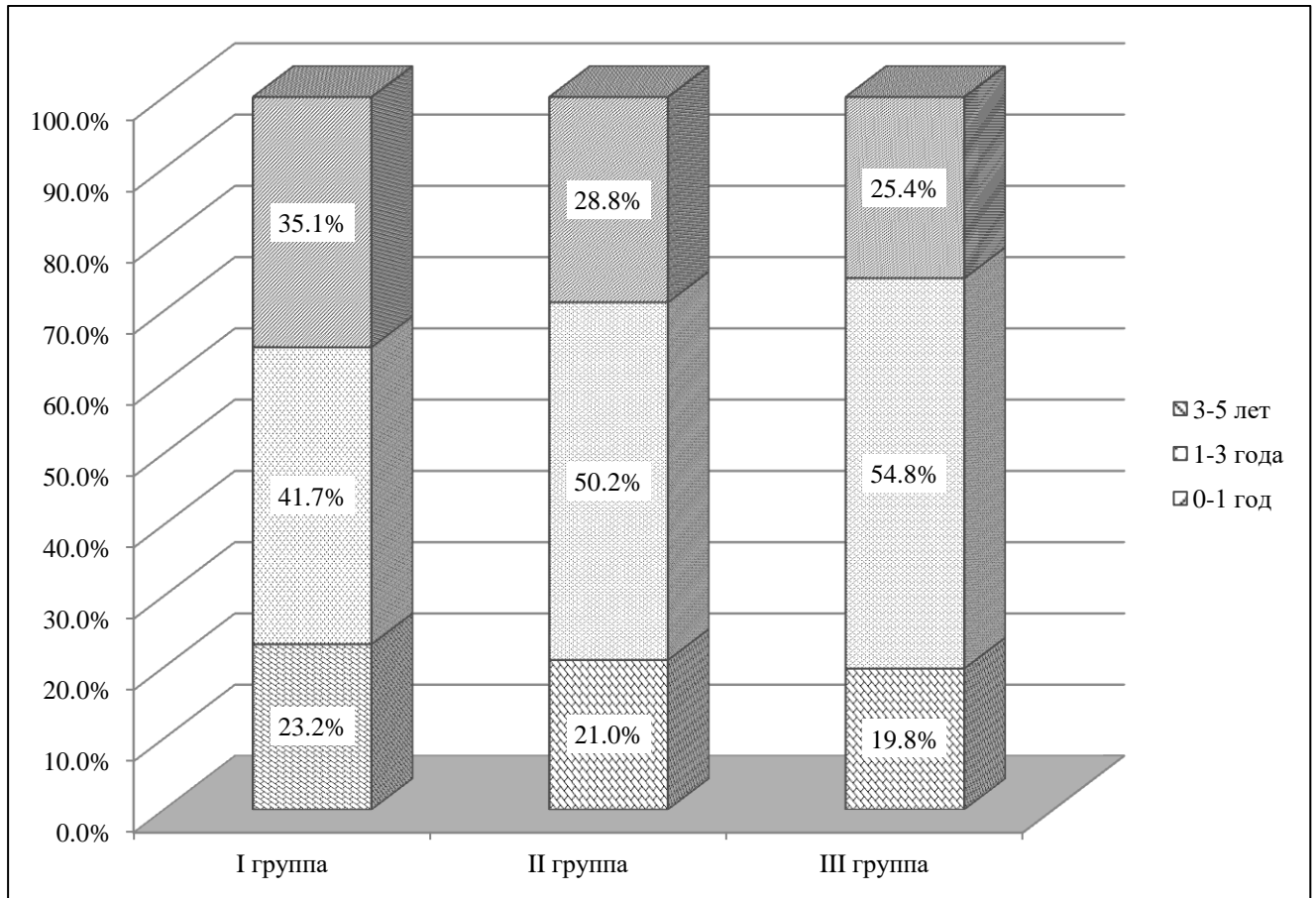


Рисунок 4.2 – Возрастная структура детей с обструктивной дыхательной недостаточностью на фоне ОРВИ, проживающих в центральной (I группа), северной (II группа) и южной (III группа) модельных зонах г. Волгограда (%)

Из его данных следует, что основным контингентом, госпитализированным с ООДН, являлись дети в возрасте от 1 года до 3 лет, составлявшие в среднем 49,5% всех случаев. При этом возрастное распределение пациентов практически не зависело от района проживания (значение критерия $\chi^2 = 9,478$, $p > 0,05$). Медианный возраст пациентов был определен как 25,0 месяцев.

Таким образом, полученные данные показали, что группы сравнения были однородными по возрасту и полу.

Средняя продолжительность пребывания детей I группы в стационаре составляла $3,99 \pm 0,13$ дней (Me – 4,0 дня; ДИ 95% 3,73–4,24 дней; диапазон

показателей от 1 до 11 дней). Пациенты II группы проходили лечение в течение $4,15 \pm 0,12$ дней (Me – 4,0 дня; ДИ 95% 3,91–4,39 дней; диапазон показателей от 1 до 10 дней); пациенты III группы – $6,14 \pm 0,17$ дней (Me – 6,0 дней; ДИ 95% 5,8–6,48 дней; диапазон показателей от 1 до 12 дней). Расчет t-критерия Стьюдента при сравнении средних величин длительности госпитализации показал, что продолжительность пребывания пациентов III группы была дольше, нежели детей I группы ($t = 10,05$, $p < 0,001$) и II группы ($t = 9,56$, $p < 0,001$).

В зависимости от степени тяжести ОДН все наблюдаемые пациенты групп сравнения были разделены на 2 подгруппы: подгруппа А, включающая детей с клинической картиной тяжелого течения обструктивного синдрома и проходящих лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии (153 ребенка, 20,8%), и подгруппа Б, представленная госпитализированными в респираторное отделение стационара пациентами с обструктивным типом дыхательной недостаточности средней степени тяжести (583 пациента, 79,2%) (таблица 4.1).

Таблица 4.1 – Соотношение госпитализированных детей с обструктивной дыхательной недостаточностью на фоне ОРВИ в зависимости от места постоянного проживания

Модельная зона	Подгруппа А (тяжелое течение ОДН) n = 153		Подгруппа Б (среднетяжелое течение ОДН) n = 583		Всего пациентов n = 736	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I Центральная	16	10,4	212	36,4	228	31,0
II Северная	61	39,9	144	24,7	205	27,9
III Южная	76	49,7	227	38,9	303	41,1

Полученные данные были подвергнуты математической обработке с использованием методов непараметрической статистики. Были рассчитаны критерий Манна-Уитни и критерий χ^2 Пирсона, которые показали, что пациенты

III группы статистически чаще разворачивали клиническую картину тяжелого течения обструктивного синдрома и требовали интенсивной терапии (76 человек, 49,7%), тогда как дети I группы из условно благоприятного района города реже нуждались в проведении интенсивной терапии (16 пациентов, 10,4%) (критерий $\chi^2 = 39,66$, $p < 0,001$).

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о том, что у детей, проживающих в южной модельной зоне, тяжелое течение ООДП, требующей госпитализации в реанимационное отделение, развивается статистически чаще, по сравнению с зоной экологического благополучия. Кроме того, дети из данного модельного района имели большую длительность заболевания.

4.2. Изучение тяжести течения БОС у детей, проживающих в различных модельных зонах города Волгограда

Согласно литературным данным, наиболее часто встречаемыми загрязнителями воздуха промышленных городов являются взвешенные частицы, формальдегид, фенол, хлористый водород, фтористый водород, сероводород, оксид углерода [30]. Для практически всех перечисленных поллютантов основной мишенью негативного воздействия являются органы дыхания. Их присутствие в атмосферном воздухе оказывает раздражающее действие на органы дыхания, угнетает иммунитет и может способствовать росту заболеваемости населения фарингитами, ринитами, повторными ОРВИ, острыми и хроническими бронхитами, обструктивными заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей, бронхиальной астмой [17].

На следующем этапе все включенные в исследование дети были разделены по группам в зависимости от постоянного места жительства: I группа – дети, проживающие в экологически благоприятной центральной зоне (156 человек), II – в северной (130) и III – в южной части города (100 детей). Далее все пациенты групп сравнения были разделены на подгруппы, в зависимости от тяжести

течения БОС: подгруппа А включала пациентов, развивших тяжелое течение заболевания, а подгруппа В – пациентов со среднетяжелым БОС. Полученные данные представлены в таблице 4.2.

Таблица 4.2 – Распределение пациентов основной и контрольной групп в зависимости от места проживания (модельной зоны)

Модельная зона	Подгруппа А (тяжелое течение ООДН) n = 94		Подгруппа В (среднетяжелое течение ООДН) n = 292	
	абс.	%	абс.	%
I Центральная	17	18,1	139	47,6
II Северная	18	19,1	112	38,4
III Южная	59	62,8	41	14,0

Для всех показателей, представленных в таблице 4.2, была рассчитана статистическая значимость различий по критерию Манна-Уитни и вычислены отношения шансов. Было установлено, что тяжелое течение БОС статистически чаще отмечалось у пациентов, проживающих в северной и южной зоне наблюдения (77 пациентов основной группы, 81,9%) по сравнению с условно чистой центральной модельной зоной (153 ребенка, 52,4%)($p < 0,001$, ОШ = 4,12, ДИ 95% 2,32–7,3).

Для демонстрации полученных результатов нами была построена модель логистической регрессии, отражающая связь тяжести течения БОС у детей в зависимости от техногенной обстановки места их проживания (значение критерия χ^2 между группами составило 60,08, $p < 0,001$) (рисунок 4.3).

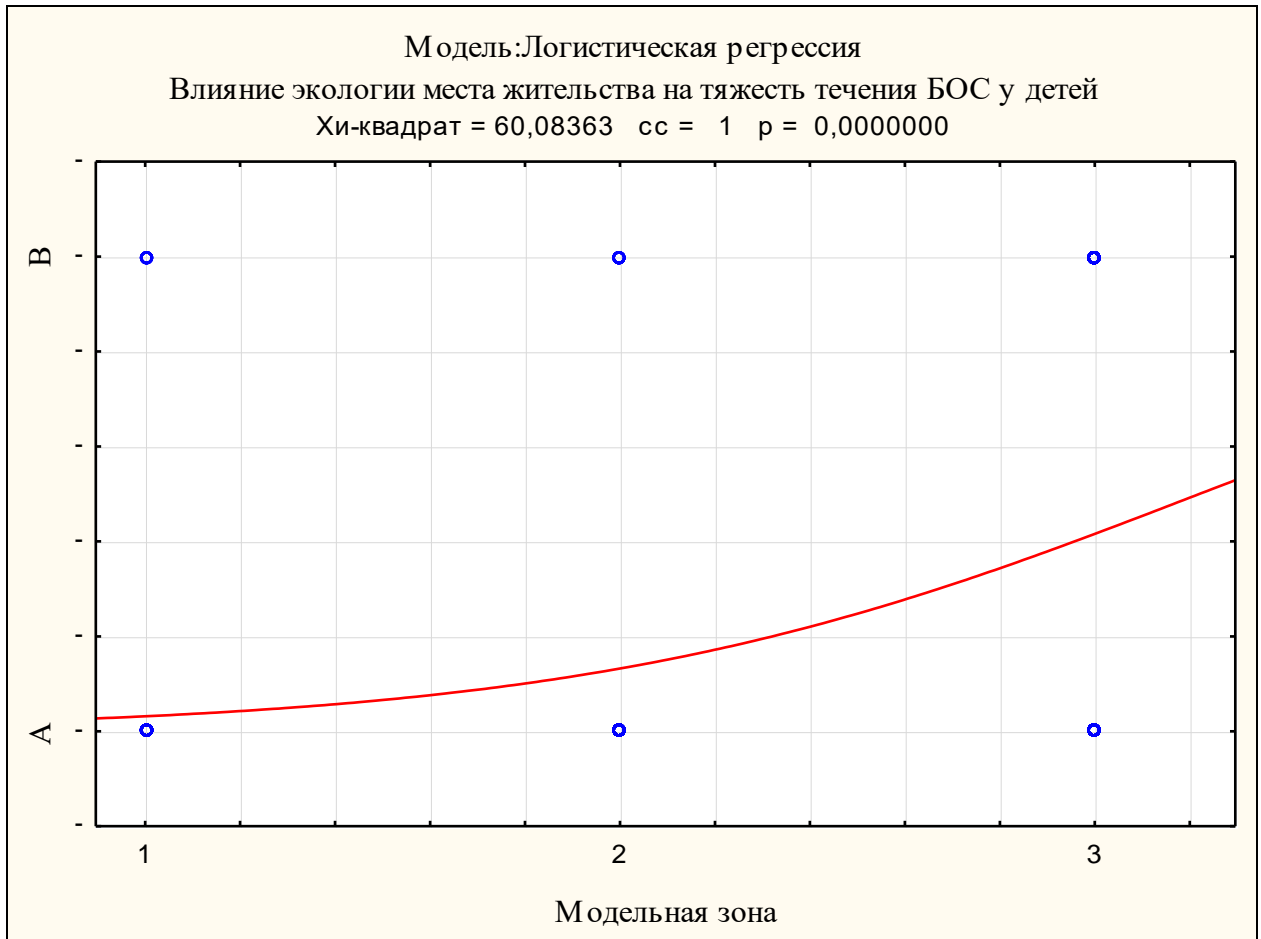


Рисунок 4.3 – Зависимость тяжести течения БОС у детей (А подгруппа – тяжелое течение БОС, В подгруппа – БОС средней степени тяжести) от техногенного неблагополучия места жительства (1 – условно чистая центральная, 2 – северная и 3 – южная модельная зона)

Из данных рисунка 4.3 следует, что дети, проживающие на территории условно чистой центральной зоны, статистически реже разворачивали клиническую картину тяжелого течения БОС, тогда как пациенты из южных районов города с высоким уровнем аэрогенного загрязнения (III группа), напротив, более часто имели тяжелое течение по сравнению с пациентами из других модельных районов города ($p < 0,001$).

Все это свидетельствует о том, что дети, проживающие в районах города с высоким уровнем техногенной нагрузки, статистически чаще и более тяжело реализуют острые обструктивные состояния дыхательных путей.

ГЛАВА 5. ИЗУЧЕНИЕ АНАМНЕСТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РИСКА И ОЦЕНКА ИХ ВЛИЯНИЯ НА ТЯЖЕСТЬ ТЕЧЕНИЯ БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА ПРИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЯХ У ДЕТЕЙ

Учитывая возрастающую распространенность бронхообструктивных состояний у детей, оценка факторов риска и их влияния на развитие тяжелого течения заболевания является важным прогностическим и профилактическим мероприятием.

С этой целью нами было проведено исследование для определения факторов риска развития тяжелого течения БОС у детей. В ходе работы было обследовано 386 пациентов с ОРВИ, осложненными БОС. Основную группу (I) составили 94 ребенка с клиникой тяжелого течения БОС, а группу сравнения (II) – 292 пациента с БОС средней степени тяжести.

Нами была проведена комплексная оценка состояния здоровья детей. Определение наиболее значимых факторов риска развития тяжелого БОС у детей проводилось путем сбора анамнеза жизни пациентов на основе устного опроса их родителей, а также анализа карт истории развития ребенка (форма № 112/у).

При изучении социального анамнеза обращали внимание на возраст матери, наличие в семье вредных привычек (курение). Выявление особенностей генеалогического анамнеза включало определение наличия или отсутствия у близких родственников наследственных и соматических заболеваний (заболеваний бронхолегочной, сердечнососудистой системы, мочевыводящих путей и т.д.).

Был проанализирован биологический анамнез пациента, начиная с внутриутробного развития: особенности течения ante-, интранатального периода, характеризующихся осложненным течением беременности и родов, манифестацией острых либо обострением хронических заболеваний. Изучение особенностей постнатального периода включало определение характера

вскармливания ребенка на первом году жизни, а также наличия или отсутствия аллергических реакций на продукты питания и непищевые аллергены.

5.1. Изучение анамнестических факторов риска, влияющих на тяжесть течения бронхообструктивного синдрома у детей

Самым чувствительным методом, позволяющим разработать диагностическую математическую модель, по нашему мнению, оказался, метод последовательного анализа А. Вальда, на основе которого было проведено наше исследование.

Для начала нами были выделены потенциальные анамнестические факторы риска развития тяжелого течения БОС у детей. Подбор факторов осуществлялся эмпирически. Каждый критерий подвергался статистической обработке между двумя группами исследования для выявления статистических различий между ними. В ходе исследования нами было изучено 34 параметра. Для оценки категориальных различий независимых выборок применяли критерий согласия Пирсона (χ^2). За статистически значимый уровень вероятности принимали $p < 0,05$. Ряд полученных результатов не подвергались статистической обработке в случае, если данный признак встречался в обеих группах наблюдения очень редко или очень часто.

Для изучения связи между отдельными факторами проводилось определение коэффициента ранговой корреляции Спирмена с помощью корреляционного анализа. Для сравнения частоты воздействия факторов риска в нашем исследовании был вычислен статистический показатель – отношение шансов (ОШ) с определением верхнего и нижнего предела 95% доверительного интервала для оценки значимости ОШ.

Изучение генеалогического анамнеза ребенка заключалось в выявлении наследственных и соматических заболеваний у родителей пациентов основной и контрольной групп, а социального анамнеза – в установлении возраста матери на момент рождения ребенка и факта наличия либо отсутствия в семье вредных

привычек (курение). Результаты проведенного анализа представлены в таблице 5.1.

Таблица 5.1 – Особенности генеалогического и социального анамнеза детей с БОС

Характеристика	Основная группа (тяжелое течение БОС) n = 94	Группа сравнения (БОС средней степени тяжести) n = 292	Значение р-критерия	Отношение шансов (ОШ)	Доверительный интервал ОШ
1	2	3	4	5	6
Генеалогический анамнез					
Дети, матери которых имеют отягощенный анамнез по аллергическим заболеваниям*	35 (37,2%)	41 (14,0%)	< 0,001	4,37	[2,17;8,79]
Дети, отцы которых имеют отягощенный анамнез по аллергическим заболеваниям*	11 (11,7%)	15 (5,1%)	0,028	2,45	[1,08;5,53]
Дети, оба родителя которых имеют отягощенный анамнез по аллергическим заболеваниям	4 (4,3%)	9 (3,1%)	0,584	1,4	[0,42;4,66]
Всего детей с отягощенным аллергологическим семейным анамнезом*	42 (44,7%)	47 (16,1%)	< 0,001	4,21	[2,52;7,03]
Отсутствие аллергических заболеваний у обоих родителей*	52 (55,3%)	245 (83,9%)	< 0,001	0,24	[0,14;0,4]
Соматические заболевания матери	37 (39,4%)	109 (37,3%)	0,724	1,09	[0,68;1,76]
Социальный анамнез					
Возраст матери младше 18 или старше 35 лет	10 (10,6%)	39 (13,4%)	0,492	0,77	[0,37;1,61]

Продолжение таблицы 5.1 – Особенности генеалогического и социального анамнеза детей с БОС

1	2	3	4	5	6
Социальный анамнез					
Курение матери во время беременности*	13 (13,8%)	10 (3,4%)	< 0,001	4,53	[1,91;10,7]
Курение отца	45 (47,9%)	148 (50,7%)	0,636	0,89	[0,56;1,42]

Примечание: * – статистически значимые различия между группами ($p < 0,05$).

Установлено, что отягощенная наследственность по аллергическим заболеваниям выявлена у 44,7% детей основной группы и у 16,1% детей контрольной группы. Причем матери и отцы детей I группы в 37,2% и 11,7% случаев соответственно имели отягощенный анамнез по аллергическим заболеваниям. Тогда как у родителей детей II группы была статистически реже выявлена аллергическая патология – в 14,0% и 5,1% соответственно ($p < 0,05$). Таким образом, наличие аллергических заболеваний у родственников первого порядка (ОШ = 4,34 при аллергии у матери и ОШ = 2,45 при аллергии у отца) статистически чаще способствовало развитию тяжелого течения БОС при ОРВИ у детей ($p < 0,05$). Однако статистической значимости между отягощенным аллергическим анамнезом у обоих родителей одновременно с развитием тяжелого течения БОС у их детей в нашем исследовании не было установлено ($p = 0,584$, ОШ = 1,4). Высокие показатели ОШ = 4,21 у детей с наследственностью по аллергическим заболеваниям говорят о наибольшей ценности данного критерия при оценке факторов риска БОС.

Наличие активного курение матери во время беременности утяжеляло тяжесть течение заболевания у ребенка (ОШ = 4,53, $p < 0,001$). Такие параметры как возраст матери до 18 лет либо старше 35 лет (ОШ = 0,77), соматические заболевание матери (ОШ = 1,09), курение отца (ОШ = 0,89) не оказывало статистически значимого влияния ($p > 0,05$).

Следующим этапом нашего исследования было определение вклада особенностей акушерско-гинекологического анамнеза матери в качестве

предикторов развития БОС у их детей. С этой целью нами выявлены факторы риска, влияющие на внутриутробное развитие плода. Поэтому при уточнении анамнеза у обследуемых детей особое внимание уделяли особенностям течения беременности и патологии родов.

Установлено, что осложненное течение беременности и родов было выявлено у детей с тяжелым БОС в 54,3% случаев. Тогда как в группе сравнения данная патология встречалась у 25,0% матерей. Полученные данные представлены в таблице 5.2.

Таблица 5.2 – Особенности акушерско-гинекологического анамнеза детей с БОС

Характеристика	Основная группа (тяжелое течение БОС) n = 94	Группа сравнения (БОС средней степени тяжести) n = 292	Значение р-критерия	Отношение шансов (ОШ)	Доверительный интервал ОШ
1	2	3	4	5	6
Аntenатальный период					
Угроза прерывания беременности*	45 (47,9%)	63 (21,6%)	< 0,001	3,34	[2,04;5,47]
Токсикоз беременных	28 (29,8%)	59 (20,3%)	0,054	1,68	[0,99;2,84]
Гипоксия плода*	28 (29,8%)	38 (13,0%)	< 0,001	2,84	[1,62;4,96]
Многоводие	14 (14,9%)	29 (9,9%)	0,11	1,72	[0,88;3,37]
ОРВИ во время беременности*	46 (48,9%)	52 (17,8%)	< 0,001	4,42	[2,67;7,33]
Интранатальный период					
Преждевременные роды*	27 (28,7%)	33 (11,3%)	< 0,001	3,16	1,78;5,63
Затяжные роды	8 (8,5%)	22 (7,5%)	0,76	1,14	[0,49;2,66]
Стремительные роды	6 (6,4%)	8 (2,7%)	0,121	2,42	[0,81;7,19]
Слабость родовой деятельности	13 (13,8%)	33 (11,3%)	0,511	1,26	[0,63;2,51]
Кесарево сечение*	32 (34,0%)	45 (15,4%)	< 0,001	2,83	[1,66;4,82]
Естественные роды*	62 (66,0%)	247 (84,6%)	< 0,001	0,35	[0,21;0,6]
Масса тела при рождении менее 3000 г*	34 (36,2%)	58 (19,8%)	0,002	2,29	[1,37;3,81]

Продолжение таблицы 5.2 – Особенности акушерско-гинекологического анамнеза детей с БОС

1	2	3	4	5	6
Интранатальный период					
Масса тела при рождении более 4000 г	11 (11,7%)	29 (9,9%)	0,625	1,2	[0,57;2,52]
Всего патологий беременности и родов*	51 (54,3%)	73 (25,0%)	< 0,001	3,56	[2,19;5,78]
Отсутствие осложнений беременности и родов*	43 (45,7%)	219 (75,0%)	< 0,001	0,28	[0,17;0,46]

Примечание: * – статистически значимые различия между группами ($p < 0,05$).

Анализ данных таблицы 5.2 показал, что осложненное течение беременности и родов статистически чаще способствовало развитию тяжелого БОС у детей ($p < 0,001$, ОШ = 3,56), а именно перенесенные ОРВИ во время беременности ($p < 0,001$, ОШ = 4,42), угроза прерывания ($p < 0,001$, ОШ = 3,34), преждевременные роды ($p < 0,001$, ОШ = 3,16), хроническая гипоксия плода ($p < 0,001$, ОШ = 2,84), рождение путем кесарева сечения ($p < 0,001$, ОШ = 2,83) и масса тела при рождении менее 3000 г ($p = 0,002$, ОШ = 2,29). Тогда как естественные роды предотвращали тяжелое течение заболевания ($p < 0,001$, ОШ = 0,35). В то же время токсикоз беременных (ОШ = 1,68), многоводие (ОШ = 1,72), характер родовой деятельности: затяжные (ОШ = 1,14) либо стремительные роды (ОШ = 2,42), слабость родовой деятельности (ОШ = 1,26), масса тела ребенка при рождении более 4000 г (ОШ = 1,2) не оказывали статистически значимого влияния на тяжесть течения БОС у детей ($p > 0,05$).

Изучение особенностей постнатального периода включало определение характера вскармливания ребенка на первом году жизни, а также наличия или отсутствия аллергических реакций на продукты питания и непищевые аллергены. Полученные данные представлены в таблице 5.3.

Таблица 5.3 – Особенности постнатального периода детей с БОС

Характеристика	Основная группа (тяжелое течение БОС) n = 94	Группа сравнения (БОС средней степени тяжести) n = 292	Значение р-критерия	Отношение шансов (ОШ)	Доверительный интервал ОШ
Характер вскармливания					
Грудное вскармливание*	32 (34,0%)	204 (69,9%)	< 0,001	0,22	[0,14;0,37]
Искусственное вскармливание*	41 (43,6%)	37 (12,7%)	< 0,001	5,33	[3,12;9,11]
Смешанное вскармливание	21 (22,3%)	51 (17,5%)	0,292	1,4	[0,77;2,41]
Отягощенный аллергологический анамнез					
Атопический дерматит*	17 (18,1%)	29 (9,9%)	0,034	2,0	[1,045;3,84]
Пищевая аллергия*	31 (33,0%)	49 (16,8%)	< 0,001	2,44	[1,44;4,14]
Лекарственная аллергия	9 (9,6%)	24 (8,2%)	0,683	1,18	[0,53;2,64]
Всего детей с аллергическими заболеваниями*	49 (52,1%)	68 (23,3%)	< 0,001	3,59	[2,2;5,84]
Отсутствие аллергических заболеваний*	45 (47,9%)	224 (76,7%)	< 0,001	0,28	[0,71;0,45]

Примечание: * – статистически значимые различия между группами ($p < 0,05$).

Установлено, что у детей, переносящих тяжелое течение БОС, статистически чаще (в 46,3%) отмечалось вскармливание молочными смесями, нежели у детей контрольной группы (12,7%). Полученные величины ОШ = 5,33 показали статистическую значимость искусственного вскармливания детей первого года жизни в развитии тяжелого течения БОС и подтвердили его диагностическую ценность ($p < 0,001$). В то же время питание детей исключительно грудным молоком играло проективную роль в развитии заболевания ($p < 0,001$, ОШ = 0,22). Смешанный характер вскармливания детей не показал статистически значимого влияния ($p > 0,05$).

Далее нами были проанализированы особенности аллергологического анамнеза у детей основной и контрольной групп (таблица 5.3). Установлено, что у

детей основной группы в 52,1% случаев были выявлены аллергические заболевания, такие как пищевая аллергия (у 33,0% детей) и атопический дерматит (у 18,1% пациентов). В группе сравнения отягощенный аллергологический анамнез установлен у 23,3% пациентов в виде атопического дерматита (у 9,9% детей) и пищевой аллергии (в 16,8% случаев). Наличие отягощенного аллергологического фона являлось одним из значимых критериев, утяжеляющих течение бронхообструктивных состояний у детей ($p < 0,001$, ОШ = 3,59), что подтверждает диагностическую ценность данного признака. К аллергическим заболеваниям, статистически значимо оказывающим влияние на течение БОС, были отнесены: пищевая аллергия ($p < 0,001$, ОШ = 2,44) и атопический дерматит ($p = 0,034$, ОШ = 2,0). Тогда как наличие лекарственной аллергии в анамнезе у детей с БОС не утяжеляло течение заболевания ($p > 0,05$).

Полученные данные позволили нам выделить главные факторы, оказывающие влияние на тяжесть течения БОС у детей. К ним отнесли: отягощенный аллергологический анамнез у родителей, наличие атопической настроенности организма ребенка, отягощенное течение беременности и родов и искусственное вскармливание. Схематично влияние значимых факторов развития БОС на тяжесть течения можно представить в виде рисунка 5.1.

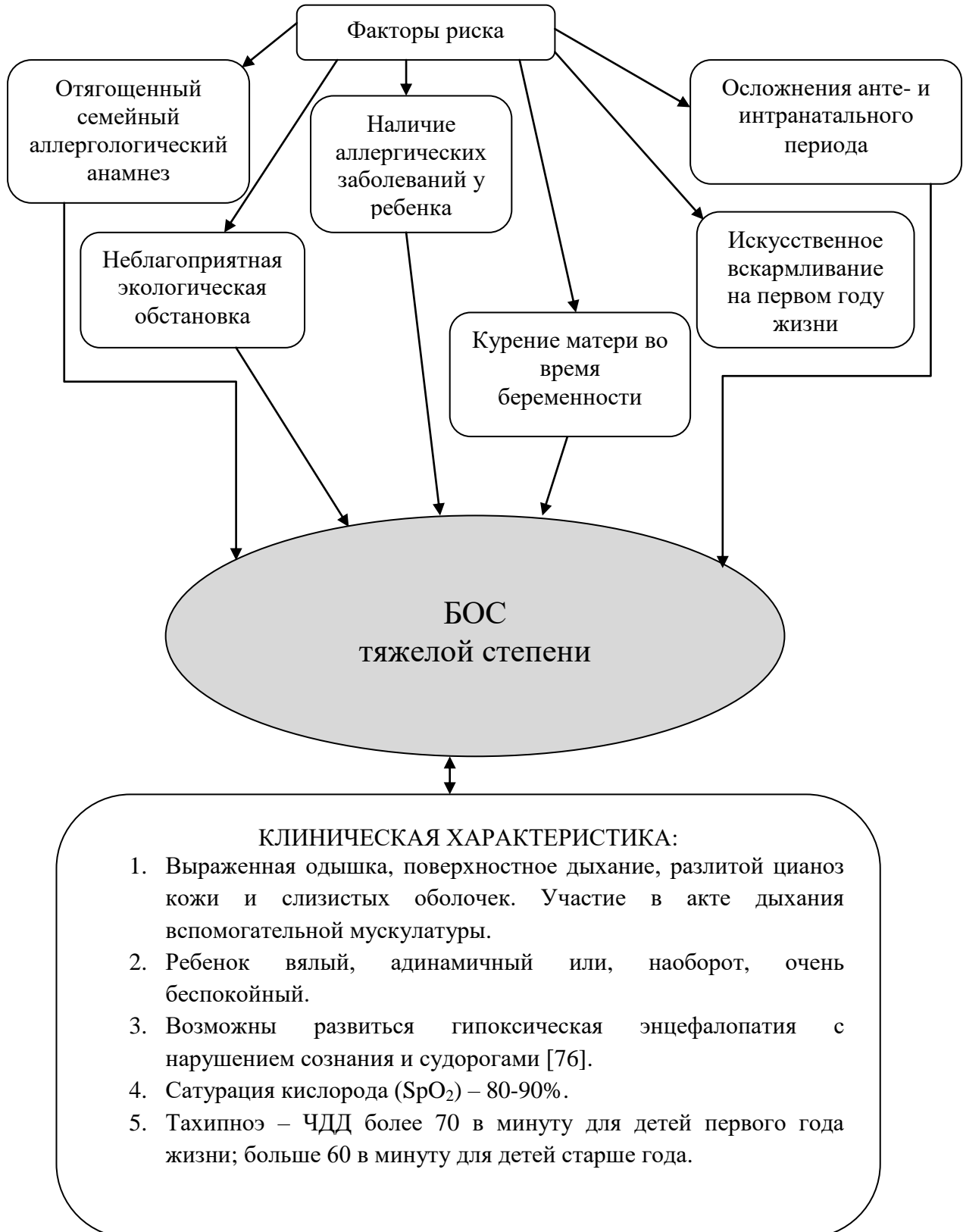


Рисунок 5.1 – Влияние факторов риска на тяжесть течения БОС

5.2. Построение математической модели прогнозирования тяжести течения бронхообструктивного синдрома при острых респираторных вирусных инфекциях у детей

В ходе исследования нами были определены наиболее статистически значимые анамнестические критерии БОС у детей в зависимости от степени тяжести, имеющие значение р-критерия $< 0,001$.

Установлено, что к наиболее прогностически значимым критериям тяжелого течения БОС у детей следует отнести:

- отягощенный семейный анамнез по аллергическим заболеваниям;
- патология течения беременности и родов (угроза прерывания, ОРВИ, гипоксия плода, преждевременные роды, роды путем кесарева сечения);
- курение матери во время беременности;
- искусственное вскармливание детей на первом году жизни;
- аллергические заболевания у ребенка;
- проживание в районах с высоким уровнем техногенной нагрузки.

В силу этого следующий этап нашей работы был посвящен представлению результатов поиска ранних признаков (предикторов) тяжелого течения БОС у детей. Для удобства применения данных критериев в практическом здравоохранении была создана математическая модель прогнозирования течения БОС при ОРВИ у детей.

С этой целью проводилось вычисление диагностических коэффициентов (ДК) для каждого из полученных нами статистически значимых анамнестических факторов риска (22 параметра) в соответствии с методом А. Вальда. Информативность каждого исследуемого признака рассчитывалась по формуле Кульбака.

При получении $ДК < 0,25$ соответствующие анамнестические факторы риска отсекались, а оставшиеся с достаточной прогностической силой – были включены в математическую модель прогнозирования течения БОС при ОРВИ у детей. Однако каждые установленные ДК необходимо было конвертировать в балльную оценку по методу З.К. Трушинского. Для этого применяли следующее правило: значение в диапазоне $0,25 \leq ДК \leq 0,75$ округлялись до 0,5, значения $ДК > 0,75$ округлялись до единицы [38].

Нами были проанализированы критерии генеалогического и социального анамнеза, обладающие высокой диагностической ценностью ($p < 0,001$). Полученные данные представлены в таблице 5.4.

Таблица 5.4 – Данные генеалогического и социального анамнеза с высокой диагностической ценностью

Характеристика	P1	P2	ДК	J
Генеалогический анамнез				
Дети с отягощенным аллергическим анамнезом у матери	0,372	0,14	+ 4,2	0,492
Дети с отягощенным аллергическим анамнезом у отца	0,117	0,051	+ 3,6	0,119
Отягощенный семейный аллергический анамнез	0,447	0,161	+ 4,4	0,634
Отсутствие аллергических заболеваний у родителей	0,553	0,839	- 1,8	0,259
Социальный анамнез				
Курение матери во время беременности	0,138	0,034	+ 6,1	0,316

Примечание: P1 – относительная частота признака в основной группе, выраженная в долях от единицы; P2 – относительная частота признака в группе сравнения, выраженная в долях от единицы; ДК – диагностический коэффициент; J – информативность признака.

Отягощенность по аллергическим заболеваниям у родителей была наиболее ценным признаком, обладающим высокой информативностью (ДК = + 4,4,

$J = 0,634$). Наличие аллергических заболеваний только у матери ($ДК = + 4,2$, $J = 0,492$) либо только у отца ($ДК = + 3,6$, $J = 0,119$) было менее информативно.

Далее анализу были подвергнуты перинатальные факторы риска тяжелого БОС у детей, представленные в таблице 5.5.

Таблица 5.5 – Данные акушерско-гинекологического анамнеза с высокой диагностической ценностью

Характеристика	P1	P2	ДК	J
Угроза прерывания беременности	0,479	0,216	+ 3,5	0,455
Гипоксия плода	0,298	0,13	+ 3,6	0,303
ОРВИ во время беременности	0,489	0,178	+ 4,4	0,682
Преждевременные роды	0,287	0,113	+ 4,0	0,352
Рождение путем кесарева сечения	0,34	0,154	+ 3,2	0,264
Естественные роды	0,66	0,846	- 1,1	0,1
Всего патологий беременности и родов	0,543	0,25	+ 3,4	0,493
Отсутствие осложнений беременности и родов	0,457	0,75	- 2,2	0,315

Примечание: P1 – относительная частота признака в основной группе, выраженная в долях от единицы; P2 – относительная частота признака в группе сравнения, выраженная в долях от единицы; ДК – диагностический коэффициент; J – информативность признака.

Достаточно высокие уровни информативности были выявлены для таких признаков, как угроза прерывания беременности ($ДК = + 3,5$, $J = 0,455$), хроническая гипоксия плода ($ДК = + 3,6$, $J = 0,303$), перенесенные ОРВИ ($ДК = + 4,4$, $J = 0,682$) и курение матери во время беременности ($ДК = + 6,1$, $J = 0,316$), преждевременные роды ($ДК = + 4,0$, $J = 0,352$) и роды путем кесарева сечения ($ДК = + 3,2$, $J = 0,264$). Физиологическое протекание беременности и родов также являлось достаточно информативным признаком, предотвращающим развитие тяжелого течения БОС ($ДК = -2,2$, $J = 0,315$).

Высокую статистическую значимость также показали особенности вскармливания детей раннего возраста и наличие отягощенного аллергического фона пациентов, оказавшие влияние на тяжесть течения БОС ($p < 0,001$). Проанализированы данные представленные в таблице 5.6.

Таблица 5.6 – Данные постнатального периода с высокой диагностической ценностью

Характеристика	P1	P2	ДК	J
Характер вскармливания				
Грудное вскармливание	0,32	0,699	– 3,1	0,562
Искусственное вскармливание	0,436	0,127	+ 5,4	0,828
Отягощенный аллергологический анамнез				
Пищевая аллергия	0,33	0,168	+ 2,9	0,237
Атопический дерматит	0,181	0,099	+ 2,6	0,107
Всего аллергических заболеваний	0,521	0,233	+ 3,5	0,503
Отсутствие аллергических заболеваний	0,479	0,767	– 2,0	0,294

Примечание: P1 – относительная частота признака в основной группе, выраженная в долях от единицы; P2 – относительная частота признака в группе сравнения, выраженная в долях от единицы; ДК – диагностический коэффициент; J – информативность признака.

Установлено, что информативность наличия ($J = 0,562$) или отсутствия ($J = 0,828$) грудного вскармливания была достаточно высокой. Искусственное вскармливание способствовало формированию у пациентов тяжелого БОС ($ДК = + 5,4$). Тогда как исключительно грудное вскармливание детей первого года жизни играло протективную роль в развитии тяжелого течения заболевания ($ДК = - 3,1$).

Отягощенный аллергический анамнез детей обладал высоким уровнем информативности в целом ($ДК = + 3,5$, $J = 0,503$). Однако информативность отдельных заболеваний: атопического дерматита ($ДК = + 2,6$, $J = 0,107$) и пищевой аллергии ($ДК = + 2,9$, $J = 0,237$) не была высокой. Отсутствие

аллергических заболеваний у детей являлось достаточно информативным признаком, предотвращающим развитие тяжелого течения БОС ($DK = -2,0$, $J = 0,294$).

Нами были проанализированы воздействия неблагоприятных факторов окружающей среды (проживание вблизи заводов, промышленных предприятий и т.д.), оказывающие влияние на развитие БОС у детей. Полученные данные представлены в таблице 5.7.

Таблица 5.7 – Данные влияния техногенной нагрузки, обладающей высокой диагностической ценностью

Характеристика	P1	P2	DK	J
Проживание в модельных зонах с высоким уровнем техногенной нагрузки	0,819	0,524	+1,9	0,286
Проживание в условно чистых модельных зонах	0,181	0,476	-4,2	0,619

Примечание: P1 – относительная частота признака в основной группе, выраженная в долях от единицы; P2 – относительная частота признака в группе сравнения, выраженная в долях от единицы; DK – диагностический коэффициент; J – информативность признака.

Исследование влияния техногенной нагрузки постоянного места жительства детей позволило установить высокие показатели информативности данного признака ($DK = +1,9$, $J = 0,286$). Проживание в условно чистых районах благоприятно влияло на течение БОС у детей, сводя к минимуму развитие тяжелого течения заболевания ($DK = -4,2$, $J = 0,619$).

Таким образом, нами были выделены наиболее значимые прогностические критерии ($p < 0,001$), оказывающие влияние на тяжесть течения БОС у детей и обладающие высокой информативностью ($J > 0,25$) и диагностической ценностью. К ним отнесли: отягощенный семейный аллергологический анамнез, отягощенное течение беременности и родов (перенесенные ОРВИ во время беременности, угроза прерывания беременности, хроническая гипоксия плода, преждевременные роды и рождение путем кесарева сечения), активное курение матери во время

беременности, искусственное вскармливание детей раннего возраста, отягощенный аллергический фон ребенка и проживание в районе с высоким уровнем техногенной нагрузки.

С учетом полученных результатов нами разработана таблица для прогнозирования течения БОС при ОРВИ у детей.

При получении $J < 0,25$ соответствующие анамнестические факторы риска отсекались, а оставшиеся с достаточной прогностической силой – были включены в математическую модель прогнозирования течения БОС при ОРВИ у детей. Однако каждые установленные ДК необходимо было конвертировать в балльную оценку по методу З.К. Трушинского. Для этого применяли следующее правило: значение в диапазоне $0,25 \leq ДК \leq 0,75$ округлялись до 0,5, значения $ДК > 0,75$ округлялись до единицы [38].

Таким образом, нами была представлена шкала, в которой указаны прогностические показатели и их значимость, выраженная в баллах. Использование полученной математической модели прогнозирования течения БОС подразумевало суммирование баллов в зависимости наличия или отсутствия признака, указанного в итоговой таблице. При сумме баллов + 13 и более можно с 95% вероятностью прогнозировать тяжелое течение БОС у конкретного ребенка. Тогда как при сумме – 13 и менее прогнозируется низкий (с 95% вероятностью) риск развития тяжелого течения БОС, а при сумме от – 13 до + 13 прогноз течения заболевания затруднен. В подобных случаях необходимо обеспечить динамическое наблюдение за такими детьми с последующим повторным подсчетом баллов по таблице прогноза. Полученная математическая модель «Прогнозирование тяжести течения бронхообструктивного синдрома при острых респираторных вирусных инфекциях у детей» представлена в таблице 5.8.

Таблица 5.8 – Шкала «Прогнозирование тяжести течения бронхообструктивного синдрома при острых респираторных вирусных инфекциях у детей»

Признак	Значение признака	J	ДК
Отягощенный семейный аллергический анамнез	да	0,634	+ 4,5
	нет	0,259	- 2
Угроза прерывания беременности	да	0,455	+ 3,5
	нет	0,233	- 2
Хроническая гипоксия плода	да	0,303	+ 3,5
	нет	0,078	- 1
ОРВИ во время беременности	да	0,682	+ 4,5
	нет	0,321	- 2
Курение матери во время беременности	да	0,316	+ 6
	нет	0,026	- 0,5
Преждевременные роды	да	0,352	+ 4
	нет	0,083	- 1
Роды	естественные роды	0,1	- 1
	кесарево сечение	0,264	+ 3
Тип вскармливания на первом году жизни	грудное	0,562	- 3
	искусственное	0,828	+ 5,5
Аллергические заболевания у ребенка	да	0,503	+ 3,5
	нет	0,294	- 2
Проживание на территории с высоким уровнем загрязнения атмосферного воздуха	да	0,286	+ 2
	нет	0,619	- 4

Примечание: ДК – диагностический коэффициент; J – информативность признака.

При сумме баллов от - 18,5 до - 13 – благоприятный прогноз, развитие тяжелого течения БОС при ОРВИ у ребенка маловероятно (< 5%); при сумме баллов от - 13 до + 13 прогнозирование течения БОС затруднено, необходим контроль; при сумме баллов более + 13 с вероятностью 95% можно прогнозировать тяжелое течение БОС при ОРВИ у ребенка.

Применения данной диагностической шкалы подразумевает проведение опроса родителей/опекунов в соответствии с ее пунктами, суммирование полученных баллов диагностических коэффициентов по каждому из признаков и установление заключения по прогнозированию течения БОС. Использование данной методики будет способствовать раннему выявлению тяжелых форм БОС на основании анамнестических данных у детей для оптимизации терапии, а также ее интенсификации у детей группы высокого риска.

5.3. Разработка и внедрение в клиническую практику полученных результатов исследования

Для проверки диагностической способности полученной математической модели нами было проведено наблюдение за 84 пациентами в возрасте до 5 лет, проходившими стационарное лечение в ГБУЗ ВОДКБ с клинической картиной БОС при ОРВИ за период с 2018 по 2020 гг. Сбор анамнеза осуществлялся на основе опроса родителей/опекунов, а также изучения карт историй развития ребенка (форма № 112/у). Подсчет баллов проводился по шкале «Прогнозирование тяжести течения бронхообструктивного синдрома при острых респираторных вирусных инфекциях у детей». При помощи логистической регрессии было установлено, что спрогнозированное у 33 пациентов тяжелое течение БОС подтвердилось у 29 детей, в то время как у 51 ребенка был получен результат, свидетельствующий о благоприятном прогнозе, однако, у 5 из них развилось тяжелое течение заболевания. Полученные данные представлены в таблице 5.9.

Таблица 5.9 – Результаты исследования прогноза развития тяжелого течения БОС

Результат тестирования	Тяжелое течение БОС		
	Есть	Нет	Итого
Положительный	a = 29	b = 5	a + b = 34
Отрицательный	c = 4	d = 46	c + d = 50
Итого	a + c = 33	b + d = 51	a + b + c + d = 84

Из полученных данных видно, что 29 (a) пациентов имели истинно положительные результаты тестирования, 4 ребенка (b) – ложноположительные результаты, 46 (d) – истинно отрицательные, а 5 (c) – ложноотрицательные.

Проведенная оценка надежности диагностической модели показала, что она характеризуется 87,9% чувствительностью (95% ДИ от 75,5 до 95,2%) и 90,2% специфичностью (95% ДИ от 82,2 до 94,9%), а также 8,96 отношением правдоподобия для положительного результата теста (95% ДИ от 4,23 до 18,67).

Следующим этапом нами был проведен ROC-анализ с построением кривой операционной характеристики диагностического теста (ROC-кривой) (рисунок 5.2), наглядно демонстрирующей полученные результаты, а также вычислением площади под кривой AUC (рисунок 5.3).

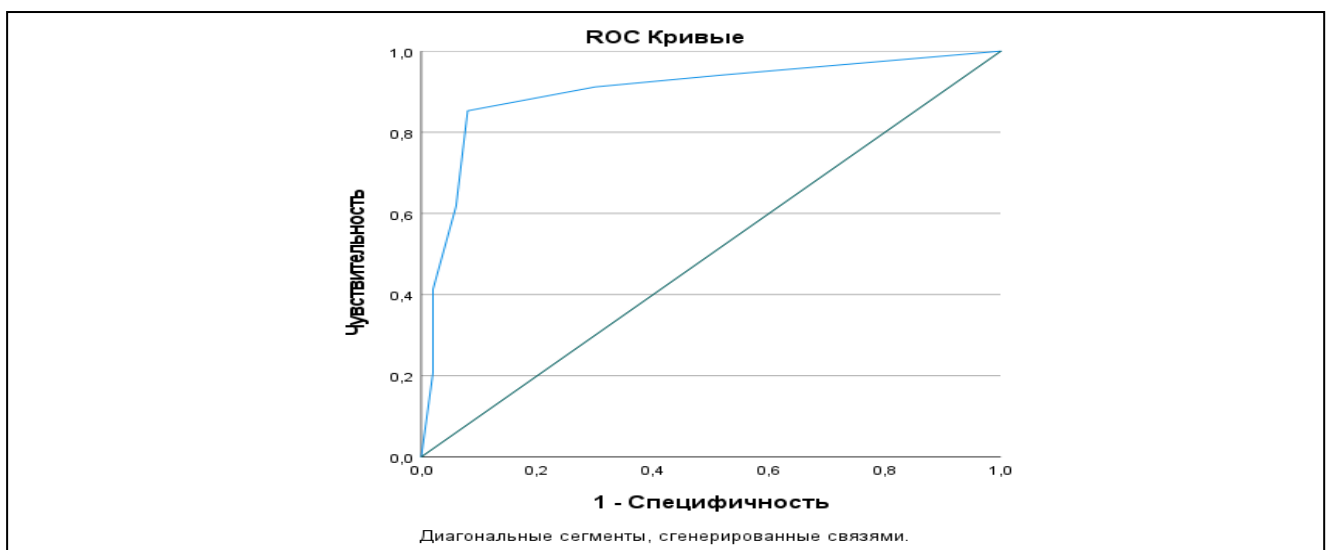


Рисунок 5.2 – Оценка надежности предложенной математической модели с определением чувствительности и специфичности (ROC-кривая)

Площадь под кривой				
Переменные результата проверки: VAR00001				
Область	Стандартная ошибка ^a	Асимптотическ ая знч. ^b	Асимптотический 95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
,901	,038	,000	,826	,977
Для переменной или переменных результата проверки : VAR00001 есть по крайней мере одна связь между группой положительного актуального состояния и группой отрицательного актуального состояния. Статистика может быть искажена.				
a. В соответствии с непараметрическим предположением				
b. Нулевая гипотеза: = действительная площадь = 0,5				

Рисунок 5.3 – Показатели качества математической модели

Таким образом, качество полученной математической модели было классифицировано как отличное (площадь под ROC-кривой ROC-AUC = 0,901, $p < 0,001$) (рисунок 5.3). Данная математическая модель будет полезна в практике врачей педиатров, инфекционистов, оказывающих поликлиническую и стационарную помощь детям. Она позволит врачам верно интерпретировать данные опроса и осмотра пациента, своевременно прогнозировать развития тяжелого течения БОС и принять соответствующие меры в диагностике и интенсификации терапии.

На основании полученных данных разработана и внедрена в лечебные учреждения г. Волгограда (ГБУЗ «Волгоградская областная детская клиническая больница», ГУЗ «Детская поликлиника №3» г. Волгограда) программа для электронно-вычислительных машин (ЭВМ) «Прогнозирование БОС», позволяющая с высокой степенью достоверности прогнозировать течение БОС у детей. Предложенная авторами программа зарегистрирована Федеральной службой по интеллектуальной собственности Российской Федерации (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2021613927 от 16 марта 2021 г.).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Первым этапом нашей работы была оценка уровня заболеваемости болезнями органов дыхания детского населения г. Волгограда за период с 2013 г. по 2019 г. Анализ данных информационных бюллетеней Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека показал, что в 2013 г. на их долю приходилось 66,8% всей обращаемости за медицинской помощью, в 2014 г. – 68,6%, в 2015 г. – 70,0%, в 2016 г. – 72,1%, в 2017 г. – 68,2%, в 2018 г. – 68,7%, в 2019 г. – 71,1%. Таким образом, установлено, что болезни органов дыхания, составившие в среднем $69,78 \pm 0,64\%$ впервые установленной патологии, занимали лидирующее положение в общей структуре заболеваемости детского населения.

При анализе динамики госпитализаций детей с болезнями органов дыхания в ГБУЗ ВОДКБ за период с 2013 по 2019 гг. было установлено, что минимальное количество пациентов было зарегистрировано в 2015 г. – 4762 ребенка. Тогда как максимальные цифры зафиксированы в 2014 г. и в 2016 г. (5374 и 5543 пациента соответственно). С 2017 по 2019 гг. отмечался рост обращаемости за медицинской помощью в стационар с данной патологией (4906, 5017 и 5136 детей соответственно). Анализируя полученные данные можно сказать, что БОС занимал устойчиво лидирующее положение, составляя $31,46 \pm 0,59\%$ в структуре госпитализаций пациентов с ОРВИ. При этом в 2013 г. на долю данных пациентов приходилось 29,7%, в 2014 г. – 32,8%, в 2015 г. – 29,0%, в 2016 г. – 33,2%, в 2017 г. – 32,3%, в 2018 г. – 31,4% и в 2019 г. – 31,8%. При этом количество детей, требующих неотложных мероприятий с целью купирования БОС, ежегодно увеличивалось, составляя в 2013 г. – 3,5%, в 2014 г. – 3,9%, в 2015 г. – 3,6%, в 2016 г. – 3,8%, в 2017 г. – 4,1%, в 2018 г. – 4,2% и в 2019 г. – 4,0%.

Для решения поставленных задач в течение отчетного периода нами было обследовано 386 детей, отвечающих критериям включения. В зависимости от тяжести течения БОС нами были сформированы 2 группы наблюдения. Основную

группу (I) составили 94 ребенка с клиникой тяжелого течения БОС, а группу сравнения (II) – 292 пациента с БОС средней степени тяжести.

Оценка возрастного состава показала, что средний возраст детей I группы был $17,82 \pm 1,85$ месяцев [Me – 9,0 мес., ДИ 95% 14,15–21,48 мес.]. В контрольной группе средний возраст детей составил $14,49 \pm 0,85$ мес. (Me – 7,0 мес., ДИ 95% 12,82 – 16,17 мес.), что не имело статистических различий (значение критерия χ^2 между группами составило 3,19, $p = 0,074$).

Было установлено, что в целом БОС статистически чаще диагностировался у мальчиков (соотношение мальчики/девочки составляло 2:1). При анализе гендерного состава в группах наблюдения статистических различий выявлено не было (значение критерия $\chi^2 = 2,319$, $p = 0,124$). Таким образом, группы сравнения были сопоставимы как по полу, так и по возрасту, что позволило считать выборку репрезентативной и проводить дальнейший анализ полученных результатов.

При оценке показателя рецидивирования БОС было отмечено, что повторные эпизоды (в количестве 3 и более в год) статистически чаще отмечались у детей, переносящих тяжелое течение заболевания (41,5%). В то время как у детей контрольной группы рецидивирующее течение бронхообструкций при ОРВИ выявлено в 2 раза реже (20,9%) (значение критерия χ^2 между группами составило 15,24, $p < 0,001$).

Наличие сопутствующих заболеваний (пневмоний, отитов, тонзиллофарингитов и ринитов) было выявлено у 63 пациентов I группы и у 81 ребенка II группы. Дальнейшее изучение полученных результатов показало, что они статистически чаще регистрировались у детей с тяжелым течением БОС (67,0% случаев), чем у пациентов группы сравнения (27,7%), (значения критерия χ^2 между группами составило 46,913, $p < 0,001$), преимущественно в виде пневмоний и отитов.

Анализ общеклинических лабораторных данных показал, что у большинства пациентов при поступлении в результатах общего анализа крови значимые изменения отсутствовали, однако у детей, переносящих тяжелое течение синдрома, статистически чаще регистрировали снижение гемоглобина,

увеличение количества лейкоцитов и нейтрофилов (43,6%, 24,5% и 83,0% наблюдений соответственно), против контрольной группы (9,6%, 12,0% и 70,2% наблюдений соответственно)($p < 0,05$). Однако средние показатели изучаемых признаков укладывались в референсные значения возрастной нормы.

Согласно литературным данным, существуют фенотипы бронхообструктивного синдрома с эозинофилией и без нее. В этой связи представлялось интересным проанализировать показатели эозинофилов в группах сравнения. Было установлено, что в основной группе частота регистрации эозинофилии составляла $0,57 \pm 0,13\%$ с ДИ 95% $0,31-0,84\%$; в группе сравнения эти показатели были определены как $0,67 \pm 0,07\%$ с ДИ 95% $0,53-0,82\%$, что не имело статистических различий ($p = 0,498$). Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют об отсутствии влияния уровня эозинофилов на тяжесть течения БОС при ОРВИ у детей.

Дальнейший анализ лабораторных параметров в зависимости от возраста наблюдаемых пациентов показал, что снижение гемоглобина статистически чаще выявляли у детей первого года жизни в независимости от тяжести заболевания (73,2% и 67,9% в I и II группе соответственно)($p > 0,05$). Лейкоцитоз также был более характерен для детей от 3 до 5 лет (47,8% и 51,4% в I и II группе соответственно)($p > 0,05$). В то время как изменения лейкоцитарной формулы в виде относительного нейтрофилеза статистически чаще были зафиксированы у детей первого года жизни (44,9% и 49,7% в I и II группе соответственно)($p > 0,05$).

Таким образом, нам не удалось выявить каких-либо статистических лабораторных маркеров тяжелого течения БОС у детей. В дальнейшем данные показатели не использовались нами при построении математической модели прогнозирования тяжести БОС у детей.

На следующем этапе нами была изучена этиологическая структура БОС у детей на основе результатов, полученных при проведении мультиплексной ПЦР.

Этиологию ОРВИ, осложненных БОС, удалось верифицировать у 341 пациента в 88,3% случаев: у 90,4% пациентов I группы и 87,7% детей II группы. Было установлено, что в этиологической структуре БОС у детей преобладающую

роль играли риновирусы (30,5%), респираторно-синцитиальные вирусы (28,7%) и вирусы парагриппа (12,3%). Тогда как вирусы гриппа (4,7%), бокавирусы (5,6%), метапневмовирусы (6,5%), аденовирусы (3,8%), сезонные коронавирусы (1,4%), а также сочетание данных возбудителей (6,5%) регистрировались значительно реже. При этом у детей с тяжелым течением БОС статистически чаще выделяли риновирусы (29,4%), респираторно-синцитиальные вирусы (43,5%) и микст-инфекцию (10,5%), тогда как при среднетяжелом течении БОС у детей статистически чаще встречались риновирусы (30,9%), респираторно-синцитиальные вирусы (23,8%) и вирусы парагриппа (14,8%).

При анализе полученных результатов было установлено, что у детей с тяжелым течением БОС при ОРВИ статистически чаще выделяли респираторно-синцитиальные вирусы (значение критерия χ^2 между группами составило 12,094, $p < 0,001$). Тогда как у детей контрольной группы преобладающую роль в развитии БОС принадлежали вирусам парагриппа (значение критерия χ^2 между группами составило 6,073, $p = 0,014$). Статистических различий по частоте выделения других вирусов у пациентов групп сравнения установлено не было.

Проведенный многомерный анализ полученных данных показал, что у детей первого года жизни при тяжелом течении бронхообструкции в этиологии заболевания преобладали респираторно-синцитиальные вирусы, у детей раннего возраста – риновирусы и микст-инфекция, у больных в возрасте от 3 до 5 лет – вирусы гриппа, тогда как у пациентов раннего возраста одинаково часто отмечали выделение вирусов парагриппа, метапневмо-, бока- и аденовирусов ($p = 0,045$).

Следующим этапом нашей работы была оценка частоты возникновения обструктивных состояний при ОРВИ у детей, проживающих в неравнозначных по уровню техногенной нагрузки районах г. Волгограда. Для решения поставленной задачи нами был проведен ретроспективный анализ 736 медицинских карт стационарного больного (форма № 003/у) детей в возрасте от 1 месяца до 5 лет, проходивших лечение в ГБУЗ «Волгоградская областная детская клиническая больница», инфекционный стационар (ГБУЗ ВОДКБ) с клиникой обструктивной дыхательной недостаточности (ОДН) в течение 2013–2018 гг. и постоянно

проживающих на территории одного из модельных зон города. В силу этого все наблюдаемые дети были разделены на 3 группы: I – пациенты, проживающие на территории условно чистой центральной модельной зоны (228 человек, 31,0%), II – северной (205 ребенка, 27,9%) и III – южной части города (303 пациента, 41,1% соответственно).

С использованием методов непараметрической статистики проведено сравнение частоты возникновения тяжелой обструктивной дыхательной недостаточности по группам соответственно. Использование критерия Манна-Уитни и критерия χ^2 Пирсона показало, что пациенты, проживающие в южной части города (III группа) с высоким уровнем техногенной нагрузки, статистически чаще разворачивали клиническую картину тяжелого течения обструктивного синдрома и требовали интенсивной терапии (76 человек, 49,7%), тогда как дети из условно благоприятной центральной модельной зоны (I группа) статистически реже нуждались в проведении реанимационных мероприятий (16 пациентов, 10,4%) (критерий $\chi^2 = 39,66$, $p < 0,001$).

Далее мы провели оценку тяжести БОС у наблюдаемых нами пациентов. Все включенные в исследование дети также были разделены по группам в зависимости от постоянного места жительства: I группа – дети, проживающие в условно чистом центральном районе (156 человек), II – в северной (130) и III – в южной части города (100 детей). Внутри каждой группы все пациенты были разделены на подгруппы, в зависимости от тяжести течения БОС – тяжелое (подгруппа А) и среднетяжелое (подгруппа Б). Было установлено, что тяжелое течение БОС у наблюдаемых пациентов также статистически чаще отмечалось среди детей, проживающих в северной и южной зоне наблюдения (77 пациентов основной группы, 81,9%) по сравнению с условно чистой центральной модельной зоной (153 ребенка, 52,4%) [ОШ = 4,12, ДИ 95% 2,32–7,3] ($p < 0,001$).

Далее с использованием метода логистической регрессии была построена модель, отражающая связь тяжести течения БОС у детей в зависимости от техногенной обстановки места их проживания, которая подтвердила полученные результаты (значение критерия χ^2 между группами составило 60,08, $p < 0,001$).

Таким образом, было установлено, что дети, проживающие в условно чистой центральной зоне, статистически реже разворачивали клиническую картину тяжелого течения БОС, тогда как пациенты из южных районов города с высоким уровнем техногенной нагрузки (III группа), напротив, были более подвержены техногенному воздействию, что подтверждается более частым развитием у них тяжелого течения БОС, по сравнению с пациентами из других районов города ($p < 0,001$).

Учитывая возрастающую распространенность бронхообструктивных состояний у детей, оценка факторов риска и их влияния на развитие тяжелого течения заболевания является важным прогностическим и профилактическим мероприятием. С этой целью нами было проведено выявление наиболее значимых факторов риска, оказывающих влияние на тяжесть БОС. У всех наблюдаемых детей был проведен сбор подробного анамнеза жизни на основе устного опроса их родителей и изучения карт историй развития ребенка (форма № 112/у). При изучении социального анамнеза обращали внимание на возраст матери, наличие в семье вредных привычек (курение). В процессе беседы с родителями ребенка изучался генеалогический анамнез, включающий наличие или отсутствие у близких родственников аллергических заболеваний (бронхиальной астмы, аллергического ринита, атопического дерматита и др.). Был проанализирован биологический анамнез пациента, начиная с внутриутробного развития: особенности течения ante-, интранатального периода, характеризующихся осложненным течением беременности и родов, манифестацией острых либо обострением хронических заболеваний. Изучение особенностей постнатального периода включало определение характера вскармливания ребенка на первом году жизни, наличия или отсутствия аллергических реакций на продукты питания и непищевые аллергены.

Всего в ходе исследования нами было изучено и проанализировано 34 различных параметра. Полученные данные не подвергались статистической обработке в случае, если данный признак встречался в обеих группах наблюдения очень редко или очень часто.

С целью изучения связи между отдельными факторами проводилось определение коэффициента ранговой корреляции Спирмена с использованием корреляционного анализа. Для сравнения частоты воздействия факторов риска в нашем исследовании был вычислен статистический показатель – отношение шансов (ОШ).

Было установлено, что отягощенная наследственность по аллергическим заболеваниям выявлена у 44,7% детей основной группы и у 16,1% детей контрольной группы. Матери и отцы детей I группы в 37,2% и 11,7% случаев соответственно имели отягощенный анамнез по аллергическим заболеваниям. Тогда как у родителей детей II группы аллергическая патология выявлялась статистически реже – в 14,0% и 5,1% соответственно ($p < 0,05$). Установлено, что наличие аллергических заболеваний у родственников первого порядка (ОШ = 4,34 при аллергии у матери и ОШ = 2,45 при аллергии у отца) статистически чаще способствовало развитию тяжелого течения БОС при ОРВИ у детей ($p < 0,05$). Однако статистической значимости между отягощенным аллергическим анамнезом у обоих родителей одновременно с развитием тяжелого течения БОС у их детей в нашем исследовании не было выявлено ($p = 0,584$, ОШ = 1,4). Высокие показатели отношения шансов у детей с наследственностью по аллергическим заболеваниям свидетельствуют о высокой ценности данного критерия при оценке факторов риска тяжести бронхообструкции.

Далее проведено изучение вклада особенностей акушерско-гинекологического анамнеза матери в качестве предикторов развития БОС у их детей. Установлено, что осложненное течение беременности и родов статистически чаще способствовало развитию тяжелого БОС у детей ($p < 0,001$, ОШ = 3,56). Среди выявленных факторов риска наибольшее значение оказывало активное курение матери во время беременности ($p < 0,001$, ОШ = 4,53), перенесенные ОРВИ во время беременности ($p < 0,001$, ОШ = 4,42), угроза прерывания ($p < 0,001$, ОШ = 3,34), преждевременные роды ($p < 0,001$, ОШ = 3,16), хроническая гипоксия плода ($p < 0,001$, ОШ = 2,84), рождение путем кесарева сечения ($p < 0,001$, ОШ = 2,83) и масса тела при рождении менее 3000 г

($p = 0,002$, ОШ = 2,29). Такие параметры как возраст матери до 18 лет либо старше 35 лет, соматические заболевания матери, курение отца, токсикоз беременных, многоводие, характер родовой деятельности (затяжные либо стремительные роды, слабость родовой деятельности), масса тела ребенка при рождении более 4000 г не показали статистически значимого влияния на тяжесть течения БОС у детей ($p > 0,05$).

Изучение особенностей питания детей показало статистическую связь между искусственным вскармливанием на первом году жизни и развитием тяжелого течения БОС и подтвердило его диагностическую ценность (ОШ = 5,3, $p < 0,001$). В то же время при вскармливании детей исключительно грудным молоком тяжелое течение БОС развивалось статистически реже (ОШ = 0,22, $p < 0,001$). Смешанный характер вскармливания детей на первом году жизни не имел статистически значимого влияния на тяжесть бронхообструкции ($p > 0,05$).

Нами был проанализирован такой показатель, как наличие аллергических заболеваний у детей в группах сравнения. Установлено, что у детей основной группы в 52,1% случаев были выявлены аллергические заболевания, такие как атопический дерматит (у 18,1% пациентов) и пищевая аллергия (у 33,0% детей). В группе сравнения отягощенный аллергологический анамнез определен у 23,3% пациентов в виде атопического дерматита (у 9,9% детей) и пищевой аллергии (в 16,8% случаев). Было установлено, что наличие у ребенка аллергологического фона являлось одним из значимых критериев, утяжеляющих течение бронхообструктивных состояний у детей ($p < 0,001$, ОШ = 3,59). Высокие показатели отношения шансов подтверждают диагностическую ценность данного признака. К аллергическим заболеваниям, статистически значимо оказывающим влияние на тяжесть течения БОС, были отнесены: пищевая аллергия ($p < 0,001$, ОШ = 2,44) и атопический дерматит ($p = 0,034$, ОШ = 2,0). Тогда как наличие лекарственной аллергии в анамнезе у детей с БОС не утяжеляло течение заболевания ($p > 0,05$).

Таким образом, проведенный анализ позволил выделить главные факторы, оказывающие влияние на тяжесть течения БОС у детей. К ним были отнесены 22

параметра, в том числе отягощенный аллергологический анамнез у родителей, наличие атопической настроенности организма ребенка, отягощенное течение беременности и родов и искусственное вскармливание.

В силу этого следующий этап нашей работы был посвящен представлению установленных предикторов тяжелого течения БОС в виде математической модели, удобной для использования в практическом здравоохранении. Для этого нами был применен метод А. Вальда, согласно которому для каждого из полученных высоко значимых анамнестических признаков ($p < 0,001$) проводилось вычисление диагностических коэффициентов (ДК). Были рассчитаны ДК для аллергологического анамнеза родителей и самих пациентов, для показателей перинатального анамнеза, данных постнатального развития ребенка, проживание в модельном районе с высоким уровнем аэрогенной нагрузки.

В ходе математической обработки наиболее значимые диагностические коэффициенты были установлены для следующих признаков: отягощенный семейный аллергический анамнез (ДК + 4,5 и - 2); угроза прерывания беременности (ДК - 2 и + 3,5); хроническая гипоксия плода (ДК + 3,5 и - 1); ОРВИ во время беременности (ДК + 4,5 и - 2); курение матери во время беременности (ДК + 6 и - 0,5); преждевременные роды (ДК + 4 и - 1); роды естественные/кесаревым сечением (ДК - 1 и + 3); тип вскармливания на первом году жизни (ДК - 3 и + 5,5); наличие у ребенка аллергического заболевания (ДК + 3,5 и - 2); проживание в местности с высоким уровнем техногенной нагрузки (ДК + 2 и - 4 балла). Полученные результаты были представлены в виде диагностической шкалы «Прогнозирование тяжести течения бронхообструктивного синдрома при острых респираторных вирусных инфекциях у детей».

Далее для оценки качества и надежности полученной математической модели нами было проведено наблюдение за 84 пациентами раннего возраста, проходившими стационарное лечение в ГБУЗ ВОДКБ с клинической картиной БОС при ОРВИ за период с 2018 по 2020 гг. Сбор анамнеза осуществлялся на

основе опроса родителей/опекунов, а также изучения карт историй развития ребенка (форма № 112/у). Подсчет баллов проводился по шкале «Прогнозирование тяжести течения бронхообструктивного синдрома при острых респираторных вирусных инфекциях у детей». При помощи логистической регрессии было установлено, что прогнозируемое тяжелое течение БОС у 33 пациентов подтвердилось у 29 детей, в то время как у 51 ребенка был получен результат, свидетельствующий о благоприятном прогнозе, однако, у 5 из них развилось тяжелое течение заболевания. Полученные данные были проанализированы при помощи ROC-анализа с построением кривой операционной характеристики диагностического теста (ROC-кривой). Качество полученной модели классифицировалось как отличное (площадь под ROC-кривой ROC-AUC = 0,901, $p < 0,001$). Оценка надежности диагностической модели показала, что она характеризуется 87,9% чувствительностью (95% ДИ от 75,5 до 95,2%) и 90,2% специфичностью (95% ДИ от 82,2 до 94,9%), а также 8,96 отношением правдоподобия для положительного результата теста (95% ДИ от 4,23 до 18,67).

Предложенная математическая модель позволяет интерпретировать данные опроса и осмотра пациента, своевременно прогнозировать развитие тяжелого течения БОС, а также интенсифицировать терапию БОС у детей групп высокого риска. Данная модель может быть полезна в практике врачей педиатров, инфекционистов, оказывающих поликлиническую и стационарную помощь детям.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что среди пациентов, госпитализированных в детский инфекционный стационар г. Волгограда с диагнозом ОРВИ, бронхообструктивные состояния встречаются с высокой частотой, составляя в среднем $31,46 \pm 0,59\%$, при этом в $3,87 \pm 0,1\%$ случаев бронхообструктивный синдром принимает тяжелое течение.
2. Показано, что максимальная частота регистрации тяжелого течения бронхообструктивного синдрома при острых респираторных вирусных инфекциях отмечается у детей первого года жизни, значительно реже – у детей в возрасте от 3 до 5 лет, при этом мальчики болеют в 2 раза чаще по сравнению с девочками.
3. Определено, что основным этиологическим фактором развития бронхообструктивного синдрома у детей являются респираторно-синцитиальные вирусы, риновирусы и вирусы парагриппа. Тяжесть бронхообструктивного синдрома коррелирует с этиологией острых респираторных вирусных инфекций: респираторно-синцитиальный вирус утяжеляет течение заболевания, а вирусы парагриппа чаще вызывают среднетяжелое течение.
4. Доказано, что у детей, проживающих в районах города с высоким уровнем техногенной нагрузки, чаще развивается бронхообструктивный синдром с тяжелым течением, требующим проведения интенсивной терапии, по сравнению с пациентами из условно чистого района ($p < 0,001$).
5. С использованием комплексного математического метода определены основные предикторы тяжелого течения бронхообструктивного синдрома у детей. К ним относятся: отягощенный по аллергическим заболеваниям семейный анамнез; патология течения беременности и родов (угроза прерывания, ОРВИ, курение матери во время беременности, гипоксия плода, преждевременные роды, роды путем кесарева сечения); искусственное вскармливание на первом году жизни; аллергические заболевания у ребенка; проживание в районах города с высоким уровнем техногенной нагрузки.

6. Разработана математическая модель, имеющая высокие показатели диагностической способности ($Se = 87,9\%$, $Sp = 90,2\%$, $p < 0,001$), а также создана программа для ЭВМ, которые используются для прогнозирования течения бронхообструктивного синдрома при острых респираторных вирусных инфекциях у детей. Это позволяет выделить группу высокого риска тяжелого течения заболевания.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовать использовать метод «Прогнозирование тяжести течения бронхообструктивного синдрома при острых респираторных вирусных инфекциях у детей» для ранней диагностики тяжелого течения у детей в специализированных стационарах, оказывающих помощь детям с инфекционными заболеваниями, и в качестве скрининг-метода возможного развития тяжелого течения БОС в детских поликлиниках города Волгограда и области.
2. Рекомендовать осуществлять непрерывный мониторинг с проведением лечения в соответствии с информационно-методическим письмом «Острый бронхит и бронхиальная обструкция у детей: клиника, диагностика, лечение» в случае отнесения ребенка к группе высокого риска по тяжелому БОС.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БА – бронхиальная астма

БОД – болезни органов дыхания

БОС – бронхообструктивный синдром

ДИ – доверительный интервал

ДК – диагностический коэффициент

Ме – медиана

ОАК – общий анализ крови

ОДН – обструктивная дыхательная недостаточность

ООДП – острая обструкция дыхательных путей

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция

ОШ – отношение шансов

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ЭВМ – электронно-вычислительная машина

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абросимов, В. Н. Бронхиальная астма, свистящие хрипы, флаттер: возможные взаимоотношения / В. Н. Абросимов. – Текст : непосредственный // Пульмонология. – 2016. – № 26 (6). – С. 719–724.
2. Арутюнян, К. А. Бронхообструктивный синдром у детей раннего возраста : учебное пособие / К. А. Арутюнян, А. Ф. Бабцева. – Благовещенск : Буквица, 2011. – 37 с. – Текст : непосредственный.
3. Ассоциация полиморфизма гена CC16 с факторами риска формирования бронхообструктивного синдрома у детей / Е. Н. Селиверстова, О. А. Башкина, Т. Р. Стройкова [и др.]. – Текст : непосредственный // Вестник РУДН. Серия : Медицина. – 2018. – № 22 (2). – С. 183–190.
4. Бабушкина, А. В. Острые респираторные вирусные заболевания и бронхообструктивный синдром / А. В. Бабушкина. – Текст : непосредственный // Украинский медицинский журнал. – 2011. – № 81 (1). – С. 69–74.
5. Баральди, Е. Бронхиолит: от эмпиризма до научных доказательств / Е. Баральди, С. Занконато, С. Карраро. – Текст : непосредственный // Лечащий врач. – 2011. – № 6. – С. 12–20.
6. Баранов, А. А. Профилактическая педиатрия : руководство для врачей / [Баранов А. А. и др.] ; под ред. А. А. Баранова, Л. С. Намазовой-Барановой ; М-во здравоохранения РФ, Союз педиатров России [и др.]. - Изд. 2-е, испр. и доп. – Москва : ПедиатрЪ : Изд-во Союза педиатров России, 2015. – 743 с. : табл., цв. ил + CD-ROM.
7. Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика : национальная программа / рук. прогр. А. Г. Чучалин. – 5-е изд., перераб. и дополн. – Москва : Оригинал-макет, 2017. – 160 с. – Текст : непосредственный.

8. Бронхообструктивный синдром у детей: новое решение старой проблемы / О. И. Симонова, Ю. В. Горинова, А. А. Алексеева [и др.]. – Текст : непосредственный // ВСП. – 2015. – № 4 (2). – С. 276–280.
9. Влияние метеорологических условий на рассеивание вредных выбросов в городской среде / Ю. П. Иванова, Б. Ю. Надер, В. А. Мишаков [и др.]. – Текст : электронный // Инженерный Вестник Дона : электронный научный журнал. – 2020. – №1 (61). – URL: <https://ivdon.ru/ru/magazine/archive/n1y2020/6263>.
10. Волков, И. К. Дифференциальная диагностика бронхообструктивного синдрома у детей / И. К. Волков. – Текст : непосредственный // Медицина неотложных состояний. – 2013. – № 1 (48). – С. 125–128.
11. Гапархоева, З. М. Сравнительная характеристика триггерных механизмов формирования бронхообструктивного синдрома у детей с бронхиальной астмой и рецидивирующим обструктивным бронхитом / З. М. Гапархоева, О. А. Башкина, Е. Н. Селиверстова. – Текст : непосредственный // Казанский медицинский журнал. – 2016. – № 1. – С. 66–69.
12. Георгиева, Е. Влияние антибиотикотерапии детей грудного возраста на развитие бронхообструктивного синдрома в раннем детстве / Е. Георгиева. – Текст : непосредственный // Российский педиатрический журнал. – 2015. – № 3. – С. 4–9.
13. Германова, О. Н. Бронхообструктивный синдром у детей с инфекциями респираторного тракта / О. Н. Германова, М. В. Голубева, Л. Ю. Барычева. – Текст : непосредственный // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2010. – № 4. – С. 42–48.
14. Гетерогенность бронхообструктивного синдрома и бронхиальной астмы у детей: трудности диагностики / Д. Ю. Овсянников, А. М. Болибок, М. Халед [и др.]. – Текст : непосредственный // Трудный пациент. – 2017. – № 15 (1-2). – С. 43–55.

15. Гублер, Е. В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов / Е. В. Гублер – Ленинград : Медицина, Ленингр. отд-ние, 1978. – 294 с. : ил. – Текст : непосредственный.
16. Давиденко, Е. В. Прогнозирование развития бронхиальной астмы у детей, перенесших в раннем возрасте острый обструктивный бронхит / Е. В. Давиденко. – Текст : непосредственный // Актуальные проблемы медицины. – 2014. – №4 (175). – С. 89–91.
17. Давыденко, Л. А. Ретроспективный анализ качества атмосферного воздуха на территориях крупного промышленного города / Л. А. Давыденко, Л. П. Сливина, А. В. Беляева. – Текст : непосредственный // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2013. – № 4 (40). – С. 25–27.
18. Дифференциальная диагностика синдрома бронхиальной обструкции у детей / Ш. Т. Наурызалиева, М. М. Байжанова, А. Г. Заитова, Н. Т. Жанузакова. – Текст : непосредственный // Вестник КазНМУ. – 2017. – № 4. – С. 446–448.
19. Жукова, О. В. Модель формирования бронхиальной астмы у детей, страдающих острым и рецидивирующим обструктивным бронхитом / О. В. Жукова, С. В. Кононова, Т. М. Коньшкина. – Текст : непосредственный // Сибирский медицинский журнал. – 2016. – № 6. – С. 22–27.
20. Заболеваемость детей крупного города в зависимости от качества окружающей среды / Н. И. Латышевская, Л. А. Давыденко, Л. П. Сливина [и др.]. – Текст : непосредственный // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2013. – №2 (46). – С. 53–55.
21. Зайцева, О. В. Бронхообструктивный синдром у детей с острыми респираторными заболеваниями: современные аспекты терапии / О. В. Зайцева. – Текст : непосредственный // Педиатрия. Consilium Medicum. – 2003. – № 2. – С. 18–22.
22. Иванова, Н. А. Рецидивирующая обструкция бронхов и бронхиальная астма у детей первых пяти лет жизни / Н. А. Иванова. – Текст : непосредственный

- // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – № 5. – С. 64–69.
23. Инфекции респираторного тракта у детей раннего возраста : [монография] / [М. Р. Богомильский и др.] ; под ред. Г. А. Самсыгиной. – Москва : Мклош, 2006. – 279 с. – Текст : непосредственный.
24. Кириллов, С. Н. Комплексная геоэкологическая оценка территории города Волгограда / С. Н. Кириллов, Ю. С. Половинкина. – Текст : непосредственный // Вестник ВолГУ. Серия 3: Экономика. Экология. – 2011. – №1. – С. 239–245.
25. Клинико-экономическая оценка результатов терапии острого и рецидивирующего обструктивного бронхита / О. В. Жукова, В. Б. Федосеев, Т. М. Коньшкіна, С. В. Кононова. – Текст : непосредственный // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2015. – № 23 (4). – С. 40–43.
26. Клинические инструменты оценки тяжести бронхообструктивного синдрома у детей дошкольного возраста / Е. М. Камалтынова, И. А. Деев, О. С. Федорова [и др.]. – Текст : непосредственный // Бюллетень сибирской медицины. – 2018. – № 17 (2). – С. 143–155.
27. Колосова, Н. Г. Острые респираторные инфекции у часто болеющих детей: рациональная этиотропная терапия / Н. Г. Колосова – Текст : непосредственный // Русский медицинский журнал. – 2014. – № 22 (3). – С. 204–207.
28. Крамарь, В. О. Влияние экологических факторов на заболеваемость детского населения Волгограда / В. О. Крамарь, Н. И. Латышевская. – Текст : непосредственный // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2009. – №4 (24). – С. 9–12.
29. Крамарь, В. О. Выявление факторов риска воздействия окружающей среды на состояние здоровья жителей города Волгограда / В. О. Крамарь, Н. И. Латышевская, Т. Н. Климова. – Текст : непосредственный //

- Международный журнал экспериментального образования. – 2011. – №5. – С. 13–14.
30. Крамарь, Л. В. Микробная экология кишечника людей, проживающих в условиях техногенного воздействия крупного промышленного города : специальность 03.00.07 «Микробиология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Крамарь Любовь Васильевна ; Волгоградская медицинская академия. – Волгоград, 2001. – 45 с. – Место защиты: Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова. – Текст : непосредственный.
 31. Латышевская, Н. И. Оценка и категорирование селитебных территорий крупного промышленного города по критериям благоустройства / Н. И. Латышевская, Н. В. Аброськина, Л. А. Давыденко. – Текст : непосредственный // Вестник Волгоградской медицинской академии: сборник научных трудов. – 2000. – № 6 (56). – С. 71–72.
 32. Лобачева, Г. К. Эколого-геохимическая оценка состояния урболандшафтов г. Волгограда / Г. К. Лобачева, И. Ж. Гучанова, А. П. Фоменко. – Текст : непосредственный // Вестник ВолГУ. Серия 3: Экономика. Экология. – 2008. – №1. – С. 177–184.
 33. Малюжинская, Н. В. Оптимизация фармакотерапии и профилактики бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста (фармакотерапия, оценка базисной терапии, новые алгоритмы диагностики и лечения) : специальность 14.03.06 «Фармакология, клиническая фармакология» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Малюжинская Наталья Владимировна ; Волгоградский государственный медицинский университет. — Волгоград, 2011. — 48 с. – Место защиты: Волгоградский государственный медицинский университет. – Текст : непосредственный.
 34. Мачарадзе, Д. Ш. Астма и вирусные инфекции у детей / Д. Ш. Мачарадзе. – Текст : непосредственный // ВСП. – 2014. – № 13 (1). – С. 124–128.

35. Мизерницкий, Ю. Л. Дифференциальная диагностика и дифференцированная терапия острой бронхиальной обструкции при ОРВИ у детей раннего возраста / Ю. Л. Мизерницкий. – Текст : непосредственный // Практическая медицина. – 2014. – № 9 (85). – С. 82–88.
36. Невинский, А. Б. Оценка динамики роста респираторных заболеваний у детей на фоне неблагоприятной экологической обстановки в г. Волгограде / А. Б. Невинский, Л. В. Крамарь, Г. А. Кантемирова. – Текст : непосредственный // Социология города. – 2015. - № 1. – С. 31–36.
37. Недельская, С. Н. Диагностика бронхиальной астмы у детей раннего возраста: возможности, проблемные вопросы, дифференциальная диагностика / С. Н. Недельская, Д. А. Ярцева. – Текст : непосредственный // Здоровье ребенка. – 2013. – № 2 (45). – С. 108–111.
38. О применении математического метода прогнозирования исходов острой пневмонии / З. К. Трушинский, Л. П. Воробьев, В. М. Соловьев [и др.]. – Текст : непосредственный // Советская медицина. – 1978. – № 4. – С. 35–40.
39. О состоянии окружающей среды Волгоградской области в 2013 году : доклад / редкол.: П. В. Вергун [и др.] ; министерство природных ресурсов и экологии Волгоградской области. – Волгоград : СМОТРИ, 2015. – 300 с. – Текст : электронный // Министерство природных ресурсов, лесного хозяйства и экологии Волгоградской области : [официальный сайт]. – Волгоград, 2020. – URL: <https://oblkompriroda.volgograd.ru/current-activity/analytics/reports/> (дата обращения: 05.05.2020).
40. О состоянии окружающей среды Волгоградской области в 2014 году : доклад / редкол.: П. В. Вергун [и др.] ; комитет природных ресурсов и экологии Волгоградской области. – Волгоград : СМОТРИ, 2015. – 300 с. – Текст : электронный // Комитет природных ресурсов, лесного хозяйства и экологии Волгоградской области : [официальный сайт]. – Волгоград, 2020. – URL: <https://oblkompriroda.volgograd.ru/current-activity/analytics/reports/> (дата обращения: 05.05.2020).

41. О состоянии окружающей среды Волгоградской области в 2015 году : доклад / редкол.: В. Е. Сазонов [и др.] ; комитет природных ресурсов и экологии Волгоградской области. – Волгоград : СМОТРИ, 2016. – 300 с. – Текст : электронный // Комитет природных ресурсов, лесного хозяйства и экологии Волгоградской области : [официальный сайт]. – Волгоград, 2020. – URL: <https://oblkompriroda.volgograd.ru/current-activity/analytics/reports/> (дата обращения: 05.05.2020).
42. О состоянии окружающей среды Волгоградской области в 2016 году : доклад / редкол.: В. Е. Сазонов [и др.] ; комитет природных ресурсов, лесного хозяйства и экологии Волгоградской области. – Волгоград, 2017. – 300 с. – Текст : электронный // Комитет природных ресурсов, лесного хозяйства и экологии Волгоградской области : [официальный сайт]. – Волгоград, 2020. – URL: <https://oblkompriroda.volgograd.ru/current-activity/analytics/reports/> (дата обращения: 05.05.2020).
43. О состоянии окружающей среды Волгоградской области в 2017 году : доклад / редкол.: В. Е. Сазонов [и др.] ; комитет природных ресурсов, лесного хозяйства и экологии Волгоградской области. – Текст : электронный // Комитет природных ресурсов, лесного хозяйства и экологии Волгоградской области : [официальный сайт]. – Волгоград, 2020. – URL: <https://oblkompriroda.volgograd.ru/current-activity/analytics/reports/> (дата обращения: 23.04.2020).
44. О состоянии окружающей среды Волгоградской области в 2018 году : доклад / редкол.: В. Е. Сазонов [и др.] ; комитет природных ресурсов, лесного хозяйства и экологии Волгоградской области. – Волгоград ; Ижевск : Принт-2, 2019. – 300 с. – Текст : электронный // Комитет природных ресурсов, лесного хозяйства и экологии Волгоградской области : [официальный сайт]. – Волгоград, 2020. – URL: <https://oblkompriroda.volgograd.ru/current-activity/analytics/reports/> (дата обращения: 05.05.2020).

45. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Волгоградской области в 2019 году: государственный доклад. / Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав. – Текст : электронный // Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав: [официальный сайт]. – Волгоград, 2020. – URL: <http://34.rosпотребнадзор.ru/content/282/10715/> (дата обращения: 02.06.2020).
46. Овсянников, Д. Ю. Бронхообструктивный синдром у детей / Д. Ю. Овсянников. – Текст : непосредственный // Астма и аллергия. – 2014. – № 1. – С. 13–17.
47. Овсянников, Д. Ю. Дифференциальная диагностика и терапия бронхообструктивного синдрома у детей / Д. Ю. Овсянников, Д. А. Кравчук. – Текст : непосредственный // Медицинский совет. – 2015. – № 1. – С. 22–26.
48. Овсянников, Д. Ю. Острый бронхиолит у детей / Д. Ю. Овсянников. – Текст : непосредственный // Вопросы практической педиатрии. – 2010. – № 5 (2). – С. 75–84.
49. Овсянников, Д. Ю. Трудности диагностики и терапии бронхиальной астмы у детей / Д. Ю. Овсянников. – Текст : непосредственный // Эффективная фармакотерапия. Пульмонология и оториноларингология. – 2012. – № 1. – С. 18–24.
50. Организация мониторинга воздушного бассейна на основе результатов оценки состояния здоровья населения / В. В. Коломин, Н. И. Латышевская, И. А. Кудряшева [и др.]. – Текст : непосредственный // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2020. – №1. – С. 77–82.
51. Осадшая, В. Н. Особенности течения раннего неонатального периода у недоношенных детей, рожденных в условиях экологического неблагополучия : специальность 14.01.08 «Педиатрия»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Осадшая Вера Николаевна ; Волгоградский государственный медицинский университет. – Волгоград, 2013. – 25 с. – Текст : непосредственный.

52. Охотникова, Е. Н. Особенности неотложной терапии синдрома бронхиальной обструкции у детей раннего возраста / Е. Н. Охотникова, Е. В. Шарикадзе. – Текст : непосредственный // Здоровье ребенка. – 2012. – № 4 (39). – С. 85–92.
53. Оценка вентиляционной функции легких у детей дошкольного возраста : учебное пособие / Е. Г. Фурман, И. П. Корюкина, М. С. Пономарева [и др.]. – Пермь : Пресстайм, 2008. – 60 с. – Текст : непосредственный.
54. Оценка влияния факторов среды обитания на здоровье населения Волгограда по показателям социально-гигиенического мониторинга в 2013 году : информационный бюллетень. – Текст : электронный // Управление федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Волгоградской области : [официальный сайт]. – Волгоград, 2020. – URL: <http://34.rospotrebnadzor.ru/content/204/5433/> (дата обращения: 05.05.2020).
55. Оценка влияния факторов среды обитания на здоровье населения Волгограда по показателям социально-гигиенического мониторинга в 2014 г. : информационный бюллетень. - Текст : электронный // Управление федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Волгоградской области : [официальный сайт]. – Волгоград, 2020. – URL: <http://34.rospotrebnadzor.ru/content/204/5433/> (дата обращения: 05.05.2020).
56. Оценка влияния факторов среды обитания на здоровье населения Волгограда по показателям социально-гигиенического мониторинга в 2015 году : информационный бюллетень. - Текст : электронный // Управление федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Волгоградской области : [официальный сайт]. – Волгоград, 2020. – URL: <http://34.rospotrebnadzor.ru/content/204/7316/> (дата обращения: 05.05.2020).
57. Оценка влияния факторов среды обитания на здоровье населения Волгограда по показателям социально-гигиенического мониторинга в 2016

- году : информационный бюллетень. - Текст : электронный // Управление федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Волгоградской области : [официальный сайт]. – Волгоград, 2020. – URL: <http://34.rospotrebnadzor.ru/content/204/8070/> (дата обращения: 05.05.2020).
58. Оценка влияния факторов среды обитания на здоровье населения Волгограда по показателям социально-гигиенического мониторинга в 2017 году : информационный бюллетень. – Текст : электронный // Управление федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Волгоградской области : [официальный сайт]. – Волгоград, 2020. – URL: <http://34.rospotrebnadzor.ru/content/204/8896/> (дата обращения: 05.05.2020).
59. Оценка влияния факторов среды обитания на здоровье населения Волгограда по показателям социально-гигиенического мониторинга в 2018 году : информационный бюллетень. - Текст : электронный // Управление федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Волгоградской области : [официальный сайт]. – Волгоград, 2020. – URL: <http://34.rospotrebnadzor.ru/content/204/9858/> (дата обращения: 05.05.2020).
60. Оценка влияния факторов среды обитания на здоровье населения Волгограда по показателям социально-гигиенического мониторинга в 2019 году : информационный бюллетень. – Текст : электронный // Управление федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Волгоградской области : [официальный сайт]. – Волгоград, 2020. – URL: http://34.rospotrebnadzor.ru/content/204/10738 (дата обращения: 30.03.2021).
61. Павленко, В. А. Клинико-диагностические аспекты прогноза бронхиальной астмы у детей раннего возраста / В. А. Павленко, И. М. Мельникова, Ю. Л. Мизерницкий. – Текст : непосредственный // Медицинский совет. – 2017. – №9. – С. 70-75.

62. Петри, А. Наглядная медицинская статистика : учебное пособие / Петри А., Сэбин К. ; пер. с англ. под ред. В. П. Леонова. – 3-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 216 с. : ил. – Текст : непосредственный.
63. Петровская, М. И. Часто совершаемые ошибки при диагностике и лечении бронхиальной астмы у детей / М. И. Петровская, М. Д. Бакрадзе. – Текст : непосредственный // Медицинский совет. – 2014. – № 14. – С. 39–45.
64. Прогностическая модель формирования бронхиальной астмы у детей, страдающих атопическим дерматитом / С. В. Левашева, Э. И. Эткина, Л. Л. Гурьева [и др.]. – Текст : непосредственный // Медицинский совет. – 2016. – №7. – С. 132–135.
65. Профилактика рекуррентных респираторных инфекций у часто болеющих детей / А. Л. Заплатников, Н. А. Коровина, А. А. Гирина [и др.]. – Текст : непосредственный // Вопросы практической педиатрии. – 2010. – № 5 (6). – С. 55–60.
66. Савенкова, Н. Д. Клинико-прогностическое значение фенотипов бронхообструктивного синдрома для развития бронхиальной астмы у детей / Н. Д. Савенкова, А. А. Джумагазиев, Д. А. Безрукова. – Текст : непосредственный. // Астраханский медицинский журнал. – 2019. – № 18 (3). – С. 51–59.
67. Самаль, Т. Синдром острой бронхиальной обструкции у детей раннего возраста: диагностика и принципы терапии / Т. Самаль, Т. Маскаленко. – Текст : непосредственный // Наука и инновации. – 2013. – № 1 (119). – С. 65–70.
68. Самсыгина, Г. А. Проблемы диагностики и лечения часто болеющих детей на современном этапе / Г. А. Самсыгина, Г. С. Коваль // Педиатрия : журн. им. Г. Н. Сперанского. – 2010. – № 89 (2). – С. 137–145.
69. Сигора, Г. А. Влияние загрязненности атмосферы на заболеваемость населения ОРВИ и статистические методы оценки этого влияния / Г. А. Сигора, О. Н. Данильчук. – Текст : непосредственный // ВІСНИК СЕВНТУ. – 2013. – №137. – С. 372-377.

70. Сидорнеко, В. Ф. Использование результатов мониторинга атмосферного воздуха в целях безопасного размещения строительных объектов / В. Ф. Сидорнеко, А. В. Игнатьев, А. А. Аброськин. – Текст : непосредственный // Инновации и инвестиции. – 2020. – №3. – С. 273–276.
71. Соловьева, Н. А. Бронхообструктивный синдром у детей грудного возраста / Н. А. Соловьева, Н. А. Ильенкова, С. В. Смирнова. – Текст : непосредственный // Российский педиатрический журнал. – 2014. – № 4. – С. 32–38.
72. Старостина, Л. С. Острая респираторная вирусная инфекция у детей с бронхиальной астмой / Л. С. Старостина. – Текст : непосредственный // Педиатрия. Consilium Medicum. – 2017. – № 3. – С. 59–64.
73. Сытник, Л. Е. Определение класса экологической безопасности автотранспорта Волгограда / Л. Е. Сытник. – Текст : электронный // Инженерный Вестник Дона : электронный научный журнал. – 2016. – №4 (43). – URL: <https://ivdon.ru/ru/magazine/archive/n4y2016/3936>.
74. Таточенко, В. К. Болезни органов дыхания у детей : практическое руководство / под ред. В. К. Таточенко. – Новое, доп. изд. – Москва : ПедиатрЪ, 2012. – 480 с. – Текст : непосредственный
75. Тухтаева, О. Т. Особенности клинического течения обструктивного бронхита у детей раннего возраста / О. Т. Тухтаева. – Текст : непосредственный // Наука и образование сегодня. – 2017. – № 7 (18). – С. 70–72.
76. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с острым бронхиолитом : клинические рекомендации / Союз педиатров России ; рабочая группа: А. А. Баранов, Намазова-Баранова Л. С., Таточенко В. К. [и др.]. – Текст : электронный // Министерство здравоохранения Свердловской области : официальный сайт. – Свердловск, 2015. – URL: <https://minzdrav.midural.ru/uploads/бронхиолит.pdf> (дата обращения: 23.04.2020).

77. Федоров, И. А. Диагностика бронхиальной астмы у детей, перенесших эпизоды острого обструктивного бронхита в дошкольном возрасте, по результатам десятилетнего наблюдения / И. А. Федоров, О. Г. Рыбакова, О. Г. Степанов. – Текст : непосредственный // Человек. Спорт. Медицина. – 2017. – №1. – С. 28–35.
78. Федоров, И. А. Ранняя диагностика бронхиальной астмы у детей младшего возраста, перенесших острый обструктивный бронхит / И. А. Федоров, О. Г. Рыбакова. – Текст : непосредственный // Вестник СМУС74. – 2017. – № 3 (18). – С. 66–71.
79. Царев, С. В. Вирусиндуцированная бронхиальная астма: особенности течения и лечебная тактика / С. В. Царев. – Текст : непосредственный // Эффективная фармакотерапия. Аллергология и иммунология. – 2015. – № 1 (20). – С. 34–37.
80. Царькова, С. А. Метапневмовирус и бокавирус – «новые» вирусы в этиологической структуре инфекций респираторного тракта у детей / С. А. Царькова, О. Н. Трусова. – Текст : непосредственный // Уральский медицинский журнал. – 2013. – № 6 (111). – С. 20–25.
81. Шварева, И. С. Особенности формирования техногенных полиэлементных геохимических аномалий в депонирующих средах в зоне воздействия промышленных предприятий машиностроительной отрасли / И. С. Шварева, Л. К. Садовникова, В. С. Савенко. – Текст : непосредственный // Известия ВУЗов. Химия и химическая технология. – 2006. – №7. – С. 31–35.
82. Швец, Е. А. Клинико-иммунологические характеристики при синдроме бронхиальной обструкции у детей / Е. А. Швец, В. Г. Савватеева, Е. И. Васильева. – Текст : непосредственный // Сибирский медицинский журнал. – 2010. – № 2. – С. 8–11.
83. Юлиш, Е. И. Бронхообструктивный синдром у детей первого года жизни и полипрагмазия / Е. И. Юлиш, Ю. А. Сорока, С. И. Вакуленко. – Текст : непосредственный // Здоровье ребенка. – 2010. – № 2 (23). – С. 70–72.

84. 17q21 Variants Modify the Association Between Early Respiratory Infections and Asthma / Smit L.A.M., Bouzigon E, Pin I. [et al.]. – Текст : непосредственный // *European Respiratory Journal*. – 2010. – Vol. 36, № 1. – P. 57–64.
85. A Multicenter, Randomized, Double-blind, Controlled Trial of Nebulized Epinephrine in Infants with Acute Bronchiolitis / C. Wainwright, L. Altamirano, M. Cheney [et al.]. – Текст : непосредственный // *The New England Journal of Medicine*. – 2003. – Vol. 349, №1. – P. 27–35.
86. A Simple Asthma Prediction Tool for Preschool Children with Wheeze or Cough / A.M. Pescatore, C.M. Dogaru, L. Duembgen [et al.]. – Текст : непосредственный // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2014. – Vol. 133, № 1. — P. 111–118.
87. An Official American Thoracic Society Statement: Update on the Mechanisms, Assessment, and Management of Dyspnea / M. B. Parshall, R. M. Schwartzstein, L. Adams [et al.]. – Текст : непосредственный // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2012. – Vol. 185, № 4. – P. 435-452.
88. Analysis of the Predicting Factors of Recurrent Wheezing in Infants / J. Zhai, Y. Zou, J. Liu [et al.]. – Текст : электронный // *Italian Journal of Pediatrics*. – 2019. – Vol. 45, № 19. – URL: <https://ijponline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13052-019-0609-y> (дата обращения: 15.04.2020).
89. Association Between Human Rhinovirus C and Severity of Acute Asthma in Children / J. Bizzintino, W-M. Lee, I.A. Laing [et al.]. – Текст : непосредственный // *European Respiratory Journal*. – 2011. – Vol. 37, № 5. — P. 1037–1042.
90. Association of Bacteria and Viruses with Wheezy Episodes in Young Children: prospective birth cohort study / H. Bisgaard, M.N. Hermansen, K. Bønnelykke [et al.]. – Текст : электронный // *BMJ*. – 2010. – Vol. 341. — с4978. – URL: <https://www.bmj.com/content/bmj/341/bmj.c4978.full.pdf> (дата обращения: 21.04.2020).

91. Asthma and Allergy Patterns Over 18 Years after Severe RSV-bronchiolitis in the First Year of Life / N. Sigurs, F. Aljassim, B. Kjellman [et al.]. – Текст : непосредственный // *Thorax*. – 2010. – Vol. 65, № 12. — P. 1045–1052.
92. Breastfeeding Protects against Current Asthma up to 6 Years of Age / K. M. Silvers, C. M. Frampton, K. Wickens [et al.]. – Текст : непосредственный // *Journal of Pediatrics* – 2012. – Vol. 160, № 6. — P. 991–996.
93. Changes in the FEV₁/FVC Ratio During Childhood and Adolescence: An Intercontinental Study / P. H. Quanjer, S. Stanojevic, J. Stocks [et al.]. – Текст : непосредственный // *European Respiratory Journal*. – 2010. – Vol. 36, № 6. – P. 1391–1399.
94. Characteristics of Atopic Children with Pandemic H₁N₁ Influenza Viral Infection: Pandemic H₁N₁ Influenza Reveals ‘Occult’ Asthma of Childhood / S. Hasegawa, R. Hirano, K. Hashimoto [et al.]. – Текст : непосредственный // *Pediatric Allergy and Immunology*. – 2011. – 22 (1 Pt 2). – e119–e123.
95. Clinical Practice Guideline: The Diagnosis, Management, and Prevention of Bronchiolitis / Ralston S. L., Lieberthal A. S., Meissner H. C. [et al.]. – Текст : непосредственный // *Pediatrics*. – 2014. – Vol. 134, № 5. – P. 1474–1502.
96. Development of Heart and Respiratory Rate Percentile Curves for Hospitalized Children / P. W. Brady, R. Keren, P. H. Conway [et al.]. – Текст : непосредственный // *Pediatrics*. – 2013. – Vol. 131, № 4. – e1150–e1157.
97. Early-Life Risk Factors for Childhood Wheeze Phenotypes in a High-Risk Birth Cohort / C. J. Lodge, S. Zaloumis, A. J. Lowe [et al.]. – Текст : непосредственный // *Journal of Pediatrics*. – 2014. – Vol. 164, № 2. — P. 289–294, e1–e2.
98. Effect of Early Life Exposure to Air Pollution on Development of Childhood Asthma / N. A. Clark, P. A. Demers, C. J. Karr [et al.]. – Текст : непосредственный // *Environ Health Perspect*. – 2010. – Vol. 118, № 2. – P. 284–290.
99. Effects of Pre- and Postnatal Exposure to Parental Smoking on Early Childhood Respiratory Health / S. E. Håberg, H. Stigum, W. Nystad, P. Nafstad. – Текст :

- непосредственный // *American Journal of Epidemiology*. – 2007. – Vol. 166, № 6. – P. 679–686.
100. Elevated Risk of Asthma after Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus Infection in Infancy / S. M. Szabo, A. R. Levy, K. L. Gooch [et al.]. – Текст : непосредственный // *Paediatric Respiratory Reviews*. – 2013. – № 13 (Suppl 2). – S9–S15.
101. Evidence for a Causal Relationship Between Allergic Sensitization and Rhinovirus Wheezing in Early Life / D. Jackson, M. Evans, R. Gangnon [et al.]. – Текст : непосредственный // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2012. – Vol. 185, № 3. — P. 281–285.
102. Fawcett, T. An introduction to ROC analysis / T. Fawcett. - Текст : непосредственный // *Pattern Recognition Letters*. – 2006. – Vol. 27, No. 8. – P. 861–874.
103. Fetal Exposure to Maternal and Paternal Smoking and the Risks of Wheezing in Preschool Children: The Generation R Study / L. Duijts, V. W. Jaddoe, R. J. van der Valk [et al.]. – Текст : непосредственный // *Chest*. – 2012. – Vol. 141, № 4. — P. 876–885.
104. Guarnieri, M. Outdoor Air Pollution and Asthma // M. Guarnieri, J. R. Balmes. – Текст : непосредственный // *Lancet*. – 2012. – Vol. 383, № 9928. — P. 1581–1592.
105. Hair Nicotine at 15 Months Old, Tobacco Exposure and Wheeze or Asthma From 15 Months to 6 Years Old / P. K. Pattemore, K. M. Silvers, C. M. Frampton [et al.]. – Текст : непосредственный // *Pediatric Pulmonology*. – 2018. – Vol. 53, № 4. — P. 443–451.
106. Host Factors and Viral Factors Associated with Severity of Human Rhinovirus Infant Respiratory Illness / E. K. Miller, J. V. Williams, T. Gebretsadik [et al.]. – Текст : непосредственный // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2011. – Vol. 127, № 4. — P. 883–891.

107. In Very Young Infants Severity of Acute Bronchiolitis Depends on Carried Viruses / C. Marguet, M. Lubrano, M. Gueudin [et al.]. – Текст : непосредственный // PLoS One. – 2009. – Vol. 4, № 2. – e4596.
108. Inoue, Y. Epidemiology of Virus-Induced Wheezing. Asthma in Children / Y. Inoue, N. Shimojo. – Текст : непосредственный // Frontiers in Microbiology. – 2010. – Vol. 4. – A. 391.
109. International Study of Wheezing in Infants: Risk Factors in Affluent and Non-affluent Countries During the First Year of Life / L. Garcia-Marcos, J. Mallol, D. Solé [et al.]. – Текст : непосредственный // Pediatric Allergy and Immunology. – 2010. – Vol. 21, № 5. — P. 878–888.
110. Jartti, T. Rhinovirus-Induced Bronchiolitis and Asthma Development / T. Jartti, M. Korppi. – Текст : непосредственный // Pediatric Allergy and Immunology. – 2011. – Vol. 22, № 4. — P. 350–355.
111. Maternal Propensity for Infections and Risk of Childhood Asthma: A Registry-Based Cohort Study / J. Stokholm, A. Sevelsted, K. Bonnelykke, H. Bisgaard. – Текст : непосредственный // Lancet Respiratory Medicine. – 2010. – Vol. 2, № 8. — P. 631–637.
112. Mikalsen, I. B. The Outcome after Severe Bronchiolitis is Related to Gender and Virus / I.B. Mikalsen, T. Halvorsen, K. Oumar. – Текст : непосредственный // Pediatric Allergy and Immunology. – 2012. – Vol. 23, № 4. – P. 391–398.
113. Normal Ranges of Heart Rate and Respiratory Rate in Children from Birth to 18 Years of Age: A Systematic Review of Observational Studies / S. Fleming, M. Thompson, R. Stevens [et al.]. – Текст : непосредственный // Lancet. – 2011. – Vol. 377, № 9770. – P. 1011–1018.
114. Parental Smoking and Cessation During Pregnancy and the Risk of Childhood Asthma / M. Harju, L. Keski-Nisula, L. Georgiadis, S. Heinonen. – Текст : непосредственный // BMC Public Health. – 2016. – Vol. 16. — P. 428.
115. Performance of the Acute Asthma Intensity Research Score (AAIRS) for Acute Asthma Research Protocols / D. H. Arnold, B. R. Saville, W. Wang [et al.]. –

- Текст : непосредственный // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. – 2012. – Vol. 109, № 1. – P. 78–79.
116. Perinatal Air Pollution Exposure and Development of Asthma From Birth to Age 10 Years / H. Sbihi, L. Tamburic, M. Koehoorn, M. Brauer. – Текст : непосредственный // *European Respiratory Journal*. – 2016. – Vol. 47, № 4. — P. 1062–1071.
117. Perinatal Nicotine Exposure Induces Asthma in Second Generation Offspring / V. K. Rehan, J. Liu, E. Naeem [et al.]. – Текст : непосредственный // *BMC Medicine*. – 2012. – № 10. – A. 129.
118. Prenatal and Passive Smoke Exposure and Incidence of Asthma and Wheeze: Systematic Review and Meta-analysis / H. Burke, J. Leonardi-Bee, A. Hashim [et al.]. – Текст : непосредственный // *Pediatrics*. – 2012. – Vol. 129, № 4. — P. 735–744.
119. Prevalence of Viral Respiratory Tract Infections in Children with Asthma / N. Khetsuriani, N. N. Kazerooni, D. D. Erdman [et al.]. – Текст : непосредственный // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2007. – Vol. 119, № 2. — P. 314–321.
120. Respiratory Morbidity in Adulthood after Respiratory Syncytial Virus Hospitalization in Infancy / M. Ruotsalainen, E. Piippo-Savolainen, M.K. Hyvarinen, M. Korppi. – Текст : непосредственный // *Pediatric Infectious Disease Journal*. – 2010. – Vol. 29, № 11. — P. 872–874.
121. Rhinovirus Infections in Infancy and Early Childhood / E. Kieninger, O. Fuchs, P. Latzin [et al.]. – Текст : непосредственный // *European Respiratory Journal*. – 2013. – Vol. 41, № 2. — P. 443–452.
122. Rodriguez-Martinez, C. E. Systematic Review of Instruments Aimed at Evaluating the Severity of Bronchiolitis / C. E. Rodriguez-Martinez, M. P. Sossa-Bricese, G. Nino. – Текст : непосредственный // *Paediatric Respiratory Reviews*. – 2012. – № 25. – P. 43–57.
123. Smyth, R. L. Evidence-based Measures of Normal Heart and Respiratory Rates in Children Differ Significantly with Existing Published Data / R. L. Smyth. – Текст

- : непосредственный // *The Journal of Pediatrics*. – 2011. – Vol. 159, № 3. – P. 515–516.
124. The Early Development of Wheeze. Environmental Determinants and Genetic Susceptibility at 17q21 / G. J. Loss, M. Depner, A. J. Hose [et al.]. – Текст : непосредственный // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2016. – Vol. 193, № 8. — P. 889–897.
125. The Effect of Respiratory Syncytial Virus on Subsequent Recurrent Wheezing in Atopic and Nonatopic Children / E. A. Simoes, X. Carbonell-Estrany, C. H. Rieger [et al.]. – Текст : непосредственный // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2010. – Vol. 126, № 2. — P. 256–262.
126. The Independent Role of Prenatal and Postnatal Exposure to Active and Passive Smoking on the Development of Early Wheeze in Children / C. I. Vardavas, C. Hohmann, E. Patelarou [et al.]. – Текст : непосредственный // *European Respiratory Journal*. – 2016. – Vol. 48, № 1. — P. 115–124.
127. The Role of Sensitization to Allergen in Asthma Prediction and Prevention / M. Moustaki, I. Loukou, S. Tsabouri, K. Douros. – Текст : непосредственный // *Frontiers Pediatrics*. – 2017. – Vol. 5. — P. 166.
128. The Significance of Early Recurrent Wheeze for Asthma Outcomes in Late Childhood / V. Hovland, A. Riiser, P. Mowinckel [et al.]. – Текст : непосредственный // *European Respiratory Journal*. – 2013. – Vol. 41, № 4. — P. 838–845.
129. Tobacco Smoke Exposure, Airway Resistance, and Asthma in School-age Children: The Generation R Study / H. T. den Dekker, A. M. Sonnenschein-van der Voort, J. C. de Jongste [et al.]. – Текст : непосредственный // *Chest*. – 2015. – Vol. 148, № 3. — P. 607–617.
130. Tregoning, J. S. Respiratory Viral Infections in Infants: Causes, Clinical Symptoms, Virology, and Immunology / J. S. Tregoning, J. Schwarze. – Текст : непосредственный // *Clinical Microbiology Reviews*. – 2010. – Vol. 23, № 1. — P. 74–98.

131. Validity of Respiratory Scores in Bronchiolitis / L. Destino, M. C. Weisgerber, P. Soung [et al.]. – Текст : непосредственный // Hosp. Pediatr. – 2012. – Vol. 2, № 4. – P. 202–209.
132. Wainwright, C. Acute Viral Bronchiolitis in Children – A Very Common Condition with Few Therapeutic Options / Wainwright C. – Текст : непосредственный // Paediatric Respiratory Reviews. – 2010. – Vol. 11, № 1. – P. 39–45.
133. Worldwide Burden of Disease From Exposure to Second-Hand Smoke: A Retrospective Analysis of Data from 192 Countries / M. Oberg, M. S. Jaakkola, A. Woodward [et al.]. – Текст : непосредственный // Lancet. – 2011. – Vol. 377, № 9760. – P. 139–146.
134. Wu, P. Evidence for a Causal Relationship Between Respiratory Syncytial Virus Infection and Asthma / P. Wu, T. V. Hartert. – Текст : непосредственный // Expert Review of Anti-Infective Therapy. – 2011. – Vol. 9, № 9. — P. 731–745.
135. Young Children Presenting to an Emergency Department with an Acute Lower Respiratory Illness Due to Human Rhinovirus Have Increased Respiratory Admissions to Hospital [abstract] / D. Cox, S. K. Khoo, J. Bizzantino [et al.]. – Текст : непосредственный // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2012. – № 185. — A. 1028.
136. Zorc, J. J. Bronchiolitis: Recent Evidence on Diagnosis and Management / J. J. Zorc, C. B. Hall. – Текст : непосредственный // Pediatrics. – 2010. – Vol. 125, № 2. – P. 342–349.